

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina Molecolare

Direttore: Prof. Andrea Crisanti

Cattedra di Malattie Infettive

Direttore: Prof. Saverio Parisi

TESI DI LAUREA

Efficacia di una Semplificazione con una Terapia a Due Farmaci in  
Soggetti con Infezione da HIV ed in Soppressione Virologica Valutata in  
una Coorte Seguita dal 1 gennaio 2016 al 30 giugno 2022

Relatore: Prof. Saverio Parisi

Correlatore: Dott.ssa Monica Basso

Laureanda: Elena Farina

Anno Accademico 2021/2022

## **INDICE**

<b>RIASSUNTO .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>5</b>
<b>1. L'HIV .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Struttura e ciclo replicativo .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Variabilità e mutazioni .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Decorso clinico .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Epidemiologia .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Terapia di prima linea .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1 Farmaci antiretrovirali.....</b>	<b>8</b>
<b>3.2 Quando si inizia la terapia.....</b>	<b>10</b>
<b>3.3 Terapia iniziale in pazienti naive .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Monitoraggio laboratoristico dell'HIV .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1 Screening e diagnosi .....</b>	<b>16</b>
<b>4.2 Prima dell'inizio della cART .....</b>	<b>16</b>
<b>4.3 Durante la cART .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Necessità di un cambio di regime terapeutico .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Comorbidità ed il loro management .....</b>	<b>18</b>
<b>6.1 Patologia epatica .....</b>	<b>18</b>
<b>6.2 Patologia renale .....</b>	<b>20</b>
<b>6.3 Patologia cardiovascolare .....</b>	<b>20</b>
<b>6.4 Incremento ponderale .....</b>	<b>21</b>
<b>6.5 Patologia ossea .....</b>	<b>21</b>
<b>7. Semplificazione .....</b>	<b>23</b>

<b>7.1 DTG + RPV .....</b>	<b>24</b>
<b>7.2 XTC + DTG .....</b>	<b>24</b>
<b>7.3 XTC + DRV/b .....</b>	<b>25</b>
<b>7.4 CAB + RPV a lunga durata d'azione con iniezioni ogni due mesi.</b>	<b>25</b>
<b>7.5 DRV/b + RPV .....</b>	<b>26</b>
<b>7.6 DRV/b + DTG .....</b>	<b>27</b>
<b>SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>29</b>
<b>MATERIALI E METODI .....</b>	<b>31</b>
<b>RISULTATI .....</b>	<b>33</b>
<b>1. Pazienti Sottoposti a Semplificazione .....</b>	<b>33</b>
<b>2. Pazienti Naive .....</b>	<b>41</b>
<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>50</b>
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>58</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>61</b>



## RIASSUNTO

*Introduzione.* Su scala globale, si può stimare che vi siano 38 milioni di persone infette da HIV, 28 milioni delle quali hanno accesso ad una terapia antiretrovirale. Lo standard per il trattamento di tale infezione è stato per lungo tempo rappresentato dalla terapia antiretrovirale composta da tre farmaci, nello specifico due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e un farmaco appartenente ad un'altra classe. Negli anni la mortalità è diminuita progressivamente e di conseguenza è aumentata l'aspettativa di vita dei pazienti, i quali devono assumere la terapia per tutta la vita. Sono stati quindi ideati dei regimi a due farmaci con l'obiettivo di semplificare la terapia e ridurre la tossicità a lungo termine. L'efficacia della semplificazione terapeutica è stata osservata in diversi trial, pertanto la duplice terapia viene oggi indicata per migliorare la qualità di vita dei pazienti HIV-infetti in soppressione virale.

*Scopo dello studio.* La finalità principale di questo studio è di osservare l'efficacia della semplificazione terapeutica in una coorte di pazienti attualmente in cura presso l'ambulatorio di Malattie Infettive di Vicenza, confrontando inoltre i risultati tra la realtà ambulatoriale e i trial clinici. L'obiettivo secondario è rappresentato dallo studio dell'efficacia delle terapie di prima linea somministrate ai pazienti naive.

*Materiali e metodi.* Sono state esaminate le cartelle cliniche dei pazienti sottoposti a semplificazione terapeutica. I dati raccolti sono inerenti alle terapie e al profilo viro-immunologico, ed è stata valutata la risposta virologica a 12 e a 24 mesi. Questi dati riguardano il periodo dal 1 gennaio 2016 al 30 giugno 2022. Lo studio è proseguito con la raccolta dei dati riguardanti i pazienti naive all'inizio della terapia antiretrovirale ed è stata valutata la risposta viro-immunologica a distanza di 12 mesi.

*Risultati.* Paragonando il gruppo sottoposto a semplificazione con 3TC+DTG con quello trattato con duplice terapia con inibitore delle proteasi (PI), entrambe le terapie sono state efficaci nel mantenere la soppressione virologica, sia a 12 mesi che a 24 mesi dall'inizio del trattamento, con percentuali del 98,5% del primo gruppo contro il 90,9 del secondo gruppo. Con riferimento ai pazienti naive, per quelli con un'alta carica virale all'inizio della terapia si è dimostrato statisticamente meno probabile poter ottenere una risposta virologica rispetto a quelli con una bassa carica virale pre-terapia. In aggiunta, i regimi basati sugli INSTI e sugli NNRTI si sono dimostrati avere un livello di efficacia comparabile nell'indurre una risposta virologica all'interno della stessa classe di viremia.

*Conclusioni.* Le duplici terapie, sia quelle contenenti un inibitore delle proteasi che quella costituita da 3TC+DTG, sono state efficaci nel mantenimento della soppressione virale a 12 e a 24 mesi. Allo

stesso modo, i regimi di prima linea si sono dimostrati efficaci nell'indurre la soppressione virale a 12 mesi nei pazienti naive

## SUMMARY

*Background.* On a global scale, it can be estimated that there are 38 million HIV-infected people, with 28 million of them having access to an antiretroviral therapy. For long time, the standard for the treatment of that infection has been represented by the antiretroviral therapy based on three-drug, specifically two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and a different drug belonging to another class. Over the years, morality has decreased progressively and, based on that, the life expectancy of the patients has increased, who are bounded to take those drugs for the rest of their lives. Therefore, different two-drug regimes were designed in order to simplify the therapy and decrease the toxicity in the long-term period. The efficacy of the therapeutic simplification has been observed in multiple trials and as of that the dual-drug therapy is recommended to improve the quality of life of HIV-infected patients in viral suppression.

*Purpose.* The main goal of this study is to observe the efficacy of therapeutic simplification in a cohort of patients currently in treatment at the Infectious Diseases Day Service in Vicenza, at the same time comparing the results between the day-hospital reality and clinical trials. The secondary purpose is represented by the study of the efficiency of first-line therapies administered to naive patients.

*Materials and methods.* It was taken under examination the medical records of those patients who underwent therapeutic simplification. The data were about the therapies and the viro-immunological profiles of those patients, evaluating also their virological response in a 12-months and 24-months time lapse. Specifically, the data regarded a period of time from January 1<sup>st</sup> 2016 through June 30<sup>th</sup> 2022. Following that, the study continued by retrieving data regarding naïve patients at the time of initiation of antiretroviral therapy, with a classification based on the viral load before and after the initiation of therapy and the viro-immunological response was assessed after 12 months.

*Results.* Comparing the group of patients who underwent a simplification therapy with 3TC+DTG with those treated with PI, both therapies were effective regarding the maintenance of the virological suppression, either at 12 and 24 months from the beginning of the treatments, with percentage levels of 98,5% for the first group versus 90,9% for the second group.

As far as naïve patients with a high viral load at the start of therapy, it was statistically less probable to be able to obtain a virological response compared to that of those subjects with a low viral load pre-therapy. Moreover, the regimens based on INSTI and NNRTI have demonstrated a comparable level of efficacy in inducing a virological response inside of the same class.

*Conclusions.* The dual therapies, both those containing an integrase inhibitor and those containing a protease inhibitor, were effective in maintaining viral suppression at 12 and 24 months. Similarly, first-line regimens have been shown to be effective in inducing viral suppression at 12 months in naive patients.





## 1. L'HIV

### 1.1 Struttura e ciclo replicativo

Nel 1984 il retrovirus denominato HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) fu identificato come agente eziologico dell'AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), sindrome in grado di causare la morte a seguito di condizioni come infezioni opportunistiche o tumori rari.

Il virus, appartenente al genere dei Lentivirus, può far parte di due specie diverse, entrambe potenzialmente causanti l'AIDS: HIV-1 e HIV-2. Il primo è l'agente eziologico della maggior parte delle infezioni da HIV dell'intero pianeta mentre il secondo rappresenta una minoranza limitata ad alcune aree dell'Africa centro-occidentale.(0)

La struttura del virus è rappresentata dal pericapside (*envelope*), costituito da fosfolipidi e dalle glicoproteine ancorate gp120 e gp41, il quale racchiude all'interno il capsido, formato dalla proteina p24 e contenente a sua volta l'HIV-RNA e gli enzimi che permettono la replicazione (proteasi, integrasi e trascrittasi inversa). All'interno del genoma del virus si trovano i tre geni strutturali: *gag*, che codifica per le proteine p24 che costituiscono la struttura del virione; *pol*, che codifica per gli enzimi necessari alla replicazione; *env*, il quale codifica per le glicoproteine ancorate all'*envelope* fosfolipidico.(0)

Per quanto riguarda il ciclo replicativo, questo parte dal legame tra la glicoproteina di superficie gp120 del virus e il recettore CD4, espresso prevalentemente sulla superficie cellulare dei linfociti T *helper* e in misura minore su monociti/macrofagi, cellule dendritiche/follicolari del tessuto linfoide, cellule di Langherans del derma e cellule gliali del SNC. È necessario inoltre il legame tra la gp120 e un corecettore (CCR5 o CXCR4) per permettere l'ingresso del virus nella cellula. Successivamente, la glicoproteina gp41 agisce da stabilizzatore del legame ed avvicina la membrana virale a quella cellulare fino alla loro fusione, permettendo così l'ingresso del virus nella cellula.(0)

Il genoma retrovirale finisce così nel citosol della cellula ospite e viene retrotrascritto in DNA da parte della trascrittasi inversa. A questo punto, l'enzima integrasi inserisce questo DNA all'interno del genoma della cellula bersaglio. La condizione necessaria affinché avvenga l'espressione del provirus è lo stato di attivazione della cellula ospite con trascrizione contemporanea del proprio genoma e di quello virale. Al contrario, cellule come i linfociti T CD4+ latentemente infetti, i monociti/macrofagi e le cellule gliali non sono in grado di produrre virioni sebbene possiedano il provirus integrato: questo impedisce la completa eradicazione dell'HIV in quanto rappresentano un serbatoio di virus non eliminabile.(0)

Il virus utilizza gli enzimi della cellula che ha infettato per la sintesi delle proprie proteine, le quali sono dei precursori che vengono poi clivati dalla proteasi virale. I nuovi virioni vengono così assemblati e successivamente raggiungono la membrana cellulare dove tramite gemmazione ricevono l'*envelope* e vengono liberati dalla cellula con morte della stessa. Una parte dei virioni viene eliminata dalla risposta immunitaria mentre un'altra parte perpetua l'infezione andando a coinvolgere nuovi linfociti T CD4+. (0)

## 1.2 Variabilità e mutazioni

Si tratta di un aspetto molto vantaggioso per il virus in quanto gli conferisce la possibilità di eludere il SI dell'ospite e di far risultare inefficace la terapia antiretrovirale. Per lo stesso motivo non è possibile la realizzazione di un vaccino per scongiurare l'infezione da HIV.

La variabilità genetica è promossa da più meccanismi, come la pressione selettiva data dall'azione del SI dell'ospite e dalla terapia antiretrovirale, l'importante frequenza di errori della trascrittasi inversa, l'alta velocità di replicazione del virus. (0)

Esistono quattro gruppi di HIV-1 maggiormente rappresentati, dove il gruppo M è il principale responsabile delle infezioni e possiede nove sottotipi differenti (da A a K), due dei quali sono a loro volta suddivisi. Ci sono inoltre le CRF (*Circulating Recombinant Forms*), HIV ricombinanti generati dallo scambio di materiale genetico tra due virus di differente sottotipo mentre infettano allo stesso momento la medesima cellula bersaglio. (0)

La variabilità genetica del virus comporta il problema della selezione di mutazioni che sono associate a resistenze a causa dell'utilizzo dei farmaci antiretrovirali, soprattutto se a concentrazioni sub-ottimali. Il loro impiego sempre più largo infatti apre le porte a ceppi virali resistenti e ciò rappresenta un serio problema nella realtà clinica dei pazienti HIV-infetti.

## 1.3 Decorso clinico

L'infezione può essere trasmessa tramite tre importanti vie:

1. Sessuale, con rapporti non protetti sia omo- che eterosessuali;
2. Parenterale, tramite lo scambio di siringhe contaminate tra tossicodipendenti, ferita accidentale con bisturi o aghi contaminati, trasfusioni di sangue o emoderivati o trapianto d'organo da un donatore sieropositivo;
3. Verticale, dalla madre al figlio per modalità transplacentare, durante il parto o tramite l'allattamento. (0)

Esistono due possibili tipi di profilassi: la PEP e la PrEP. Per quanto riguarda la PEP (profilassi post-esposizione), essa è indicata negli individui che si sono esposti ad una potenziale fonte di infezione e dovrebbe essere iniziata non oltre le 48-72 ore dall'esposizione, dura quattro settimane e prevede tre farmaci antiretrovirali. La PrEP (profilassi pre-esposizione) è invece indicata per quei soggetti ad alto rischio di acquisizione dell'infezione a causa della propria condotta sessuale (omosessuali, eterosessuali e transgender HIV-negativi che hanno rapporti sessuali senza l'uso del condom con soggetti casuali o sieropositivi non in terapia), va somministrata per sette giorni prima dell'esposizione e si continua per altri sette giorni e protegge efficacemente dall'acquisizione dell'infezione da HIV.(1)

Il decorso clinico prevede tre fasi:

1. Infezione acuta. Si ha un rapido incremento della viremia fino a livelli più elevati di 100 milioni di copie/ml associato ad un importante decremento delle cellule T CD4+. La clinica ricorda quella di una sindrome influenzale o una mononucleosi. I sintomi durano 7-10 giorni e successivamente la viremia scende fino a un *plateau* viremico grazie all'attivazione del SI dell'ospite che frena in parte la replicazione del virus.(0)(2)
2. Periodo di latenza. Il paziente presenta un costante *plateau* viremico, un incremento dei linfociti T CD4+ e assenza dei sintomi. Ha una durata media di 8-10 anni durante i quali il virus continua a replicare principalmente nei tessuti linfoidei con lento decremento delle cellule CD4+ e delle performance del SI, mentre la viremia comincia a incrementare nuovamente. Non è possibile eradicare l'infezione da parte del SI dell'ospite a causa del serbatoio virale nelle cellule latentemente infette e all'alta frequenza di mutazioni dell'HIV.(0)(2)
3. AIDS. I linfociti T CD4+ scendono pericolosamente al di sotto del cut-off di 200 cellule/ $\mu$ l, a questo punto a causa dell'importante immunodeficienza aumenta in maniera importante il rischio di infezioni opportunistiche (le principali sono TBC, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, criptococcosi, candidosi orale ed esofagea, infezione da Citomegalovirus o *Herpes Simplex Virus*, toxoplasmosi cerebrale), il rischio di neoplasie HIV-correlate (le principali sono sarcoma di Kaposi, linfomi non-Hodgkin ad alto grado, cancro della cervice uterina da HPV, linfoma cerebrale primitivo) e si possono avere inoltre la *Wasting Syndrome* (o cachessia) e l'encefalopatia da HIV da danno alle cellule gliali.(0)(2)

Se non si interviene con la terapia si può avere un variabile decorso della patologia, tuttavia il decesso del paziente è inevitabile ed è dovuto alle malattie secondarie alla condizione di AIDS. Esiste una classificazione dell'infezione (*Classificazione CDC*), improntata sulla conta delle cellule CD4+.

## **2. Epidemiologia**

Le persone infette da HIV nel 2020 in tutto il mondo erano circa 38 milioni. Nello stesso anno, il numero di nuove infezioni si aggirava sui 1.5 milioni e le morti causate da patologie correlate all'AIDS sono state 680 000.(3)

Tra tutti i soggetti infetti, al 30 giugno 2021 avevano accesso alla terapia antiretrovirale 28 milioni di persone contro un numero decisamente più modesto (7.8 milioni) nel 2010: ciò rappresenta un dato incoraggiante.(3)

Il trend globale mostra una diminuzione del 52% delle nuove infezioni da HIV rispetto al picco del 1997 e un decremento del 64% delle morti correlate all'AIDS dal picco del 2004.(3)

Per quanto riguarda la situazione in Italia, l'incidenza delle nuove diagnosi è in più marcato decremento dal 2018 e coinvolge tutte le vie di trasmissione; nonostante ciò, si ha un aumento di diagnosi tardive con bassi CD4+ o AIDS dal 2015. La modalità di trasmissione principale avviene tramite rapporti omosessuali tra maschi (MSM) e al 2020 la fascia d'età 25-29 anni è la più colpita.(4)

Il numero di soggetti che devono convivere con l'infezione da HIV è destinato a crescere in tutto il mondo a causa del decremento della mortalità grazie ai farmaci antiretrovirali disponibili, i quali tuttavia non permettono di eradicare l'infezione e devono essere assunti per tutta la vita del soggetto infetto: risulta quindi di fondamentale importanza essere in possesso di una terapia antiretrovirale che migliori la compliance dei pazienti, limiti gli effetti collaterali e sia economicamente sostenibile per il Sistema Sanitario.

## **3. Terapia di prima linea**

### **3.1 Farmaci antiretrovirali**

La Zidovudina (AZT), facente parte della classe dei NRTIs, fu il primo farmaco ad essere utilizzato con successo contro l'HIV in monoterapia. Si dimostrò generalmente ben tollerata, tuttavia la sua efficacia nel tempo fu ristretta a causa dello sviluppo di resistenze da parte del virus HIV. Per questo motivo si decise di andare verso una terapia di combinazione con più farmaci antiretrovirali utilizzati sinergicamente sulla base di studi che dimostrarono una buona tollerabilità, una maggiore efficacia antivirale sostenuta, un buon recupero dei linfociti T CD4+ ed una riduzione del rischio di resistenze rispetto all'uso dei singoli farmaci.(5) Grazie al progresso scientifico, la cART (terapia antiretrovirale di combinazione) è quindi divenuta il punto di riferimento per combattere l'infezione da HIV.

I farmaci antiretrovirali disponibili attualmente sono numerosi, suddivisi in differenti classi in base al meccanismo d'azione e tutti approvati dalla FDA (*Food and Drug Administration*) per il trattamento dell'infezione da HIV.

- NRTIs (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa): inibiscono la trascrittasi inversa con arresto della formazione del DNA virale tramite competizione con i desossinucleotidi endogeni per l'inserimento nella catena di DNA virale in via di sintesi. Questa classe comprende Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), Tenofovir Alafenamide Fumarato (TAF) ed Emtricitabina (FTC).(6)
- NNRTIs (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa): inibiscono la trascrittasi inversa in quanto legano direttamente l'enzima e lo alterano. Ne fanno parte farmaci più vecchi come Efavirenz (EFV) e Nevirapina (NVP) e molecole più nuove come Rilpivirina (RPV), Etravirina (ETR) e Doravirina (DOR).(6)
- Inibitori delle proteasi (PIs): inibiscono la proteasi impedendo così il clivaggio dei precursori proteici per l'assemblaggio dei virioni. Comprendono Ritonavir (RTV, generalmente utilizzato come potenziatore farmacocinetico), Atazanavir (ATV), Fosamprenavir (FPV), Darunavir (DRV), Tipranavir (TPV).(6)
- Inibitori di fusione (FIs): impediscono l'ingresso dell'HIV nei linfociti T CD4+. Ne fa parte solo Enfuvirtide (ENF), la quale ha come bersaglio la gp41.(6)
- Inibitori delle integrasi (INSTIs): inibiscono l'integrasi impedendo così che il DNA virale venga incorporato nel genoma della cellula bersaglio. Si tratta dei più recenti farmaci contro l'infezione da HIV e ne fanno parte Dolutegravir (DTG), Raltegravir (RAL), Bictegravir (BIC) ed il più recente Cabotegravir (CAB).(6)
- Inibitori dell'adesione: legano la glicoproteina di superficie gp120 dell'HIV impedendo così l'ingresso del virus nella cellula umana. Ne fa parte solo il Fostemsavir (FTR), approvato di recente.(6)
- Inibitori post-adesione: legano il recettore CD4 sulla superficie delle cellule bersaglio dell'HIV impedendo così la penetrazione del virus. Ne fa parte soltanto l'anticorpo monoclonale Ibalizumab (IBA), approvato di recente.(6)
- Antagonisti del CCR5: legano il corecettore CCR5 sulla superficie delle cellule bersaglio dell'HIV impedendo così l'adesione e l'ingresso del virus. Ne fa parte solo il Maraviroc (MVC).(6)
- Potenzianti farmacocinetici o *boosters*: inibiscono il citocromo CYP3A, aumentando l'efficacia degli altri retrovirali grazie all'incremento della loro concentrazione nel plasma. Comprendono il Cobicistat (COBI) e il Ritonavir (RTV, inibitore delle proteasi). (6)

Sebbene tutti questi farmaci non siano in grado di eradicare l'infezione da HIV a causa delle cellule umane infettate in maniera latente, si osserva comunque un aumento della sopravvivenza con una buona qualità di vita e si riesce a prevenire la trasmissione dell'HIV.

La soppressione virale, ovvero un livello di HIV-RNA al di sotto delle 50 cp/ml per minimo sei mesi, rappresenta l'obiettivo dei farmaci antiretrovirali e deve essere raggiunta rapidamente ed in maniera durevole nel tempo.(1)

### **3.2 Quando si inizia la terapia**

Le vecchie indicazioni dicevano di iniziare la terapia antiretrovirale nei pazienti asintomatici solamente nel momento in cui i linfociti T CD4+ andavano al di sotto delle 200-500 cellule/ $\mu$ l, attualmente invece le indicazioni affermano che la terapia deve essere iniziata immediatamente dopo la diagnosi di infezione da HIV senza tener conto del numero dei CD4+.

Nonostante questo, esiste la necessità di procrastinare l'inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti che presentano infezioni opportunistiche a causa della sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, la quale prevede un peggioramento clinico dato dall'incremento rapido della conta delle cellule T CD4+ che attivano una risposta contro una preesistente infezione subclinica.(0)

Generalmente si inizia la terapia per l'infezione opportunistica ed entro due settimane si raccomanda l'inizio della terapia antiretrovirale, tuttavia ci sono dei casi particolari: si procrastina la cART di almeno quattro settimane in caso di meningite criptococcica, mentre se il paziente è co-infetto con TBC la terapia va iniziata il prima possibile entro due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta dei CD4+. In caso di meningite tubercolare si dovrebbe ritardare la cART di quattro settimane, tuttavia se il paziente presenta una conta dei CD4+ inferiore a 50 cellule/ $\mu$ l essa può essere iniziata entro le prime due settimane dal trattamento per la TBC.(1)

### **3.3 Terapia iniziale in pazienti naive**

Come terapia iniziale di prima linea, le più recenti linee guida indicano regimi raccomandati composti da 2 NRTIs + 1 INSTI o in alternativa comprendenti 1 NRTI + 1 INSTI oppure 2 NRTIs + 1 NNRTI. Esistono anche dei regimi alternativi composti da 2 NRTIs + 1 NNRTI oppure da 2 NRTIs + 1 PI/r o 1 PI/c. Doravirina (DOR) è stata inclusa come farmaco raccomandato in un regime a tre farmaci comprendente Tenofovir (Tabella 1). La scelta del regime dovrebbe tenere sempre conto delle comorbidità del paziente, degli altri farmaci assunti che potrebbero avere interazioni con la terapia antiretrovirale, dalle resistenze ai farmaci antiretrovirali, dello stile di vita del paziente e degli aspetti economici.(1)

Tabella 1. Regimi di prima linea in pazienti naive.(1)

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
<b>Recommended regimens</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI</b>		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
<b>1 NRTI + INSTI</b>		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)
<b>Alternative regimens</b>		
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bedtime or 2 hours before dinner	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (L-V: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group 0)
TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on gastric pH increasing agents With food	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VIII (RPV: HIV-2)
<b>2 NRTIs + PI/r or PI/c</b>		
TAF/FTC or TDF/XTC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c	With food	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IX (DRV/r: cardiovascular risk) X (Boosted regimens and drug-drug interactions)

Abbreviazioni: XTC, lamivudina o emtricitabina; 3TC, lamivudina; ABC, abacavir; BIC, bictegravir; DOR, doravirina; DRV/cobi, cobicistat-boosted darunavir; DRV/r, ritonavir-boosted darunavir; DTG, dolutegravir; FTC, emtricitabina; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; NNRTI, non nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI/b, boosted protease inhibitor; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirina; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarato.

### ***ABC/3TC + DTG***

Rappresenta uno dei più importanti regimi di prima linea, il quale dal 2014 è disponibile anche in forma di co-formulazione con dosaggi fissi (DTG 50 mg/ABC 600 mg/3TC 300 mg). Per poter somministrare ABC si rende necessario effettuare un test genetico per ricercare l'allele HLA-B\*57:01 poiché quest'ultimo risulta associato ad una sindrome da ipersensibilità ad Abacavir. Tale sindrome coinvolge più organi, può risultare fatale e prevede due o più sintomi/segni come febbre, rash, nausea e vomito, diarrea, dolore a livello addominale, sintomi di tipo respiratorio, fatica e malessere. Il

meccanismo che ne sta alla base potrebbe essere l'alterazione, prodotta da ABC, della varietà di peptidi self presentati alle cellule T, la quale porta ad una risposta immunitaria.(7)

Lo studio *SINGLE* ha permesso di valutare la validità di tale regime, comprendendo 844 pazienti naive, con HIV-RNA  $\geq 1000$  copie/ml, privi di resistenze al test genotipico basale e con assenza dell'allele HLA-B\*57:01 (condizione necessaria per la somministrazione di ABC). I soggetti hanno ricevuto una randomizzazione in rapporto 1:1 ad assumere DTG+ABC/3TC oppure EFV/TDF/FTC. I risultati a 48 settimane sono stati una soppressione virale ottenuta nell'88% dei pazienti appartenenti al gruppo DTG+ABC/3TC e nell'81% dei soggetti del gruppo EFV/TDF/FTC. Anche il tempo mediano per la soppressione virale è stato favorevole nel primo gruppo rispetto al secondo (28 giorni vs 84 giorni), così come l'incremento dei linfociti T CD4+. Per quanto riguarda la sicurezza, il gruppo con DTG+ABC/3TC ha avuto un numero minore di eventi avversi sia lievi che severi e non sono comparse resistenze. Il regime DTG+ABC/3TC ha avuto pertanto risultati migliori su tutti gli ambiti dello studio rispetto a EFV/TDF/FTC.(8)

### ***TAF/FTC/BIC***

BIC rappresenta un INSTI di seconda generazione, approvato nel 2018 per essere somministrato in co-formulazione a dosaggio fisso con FTC e TAF (BIC 50 mg/FTC 200 mg/TAF 25 mg). Lo studio randomizzato *GS-US-380-1490* ha confrontato i regimi TAF/FTC/BIC e DTG+FTC/TAF, evidenziando la non inferiorità, la sicurezza e l'elevata barriera verso le resistenze del primo. Sono stati arruolati 657 soggetti naive con eGFR  $> 30$  ml/min: 286 (89%) dei 320 pazienti con TAF/FTC/BIC erano in soppressione virale dopo 48 settimane, mentre lo erano 302 (93%) dei 325 che hanno ricevuto DTG+FTC/TAF; inoltre non sono comparse resistenze ai farmaci dei due gruppi e la loro incidenza e severità degli effetti avversi era simile.(9)

### ***TAF/FTC o TDF/XTC + DTG***

Nello studio *ADVANCE* sono state confrontate l'efficacia e la sicurezza delle combinazioni DTG+FTC/TAF e DTG+FTC/TDF con il regime EFV/TDF/FTC, il quale era indicato dalle precedenti linee guida. Lo studio ha arruolato 1053 partecipanti con determinate caratteristiche come assenza di terapia antiretrovirale nei precedenti 6 mesi, clearance della creatinina  $> 60$  ml/min, HIV-RNA di almeno 500 copie/ml e peso  $\geq 40$  kg: a 351 soggetti è stato somministrato DTG+FTC/TAF, un egual numero ha ricevuto DTG+FTC/TDF così come il gruppo che ha ricevuto EFV/TDF/FTC. A 96 settimane è stata evidenziata la non inferiorità di tutte e tre le combinazioni in quanto è stata registrata la soppressione virale rispettivamente nel 79% dei pazienti nel primo gruppo, nel 78% nel secondo gruppo e nel 74% nel terzo.(10)



Gli INSTIs, soprattutto DTG, sono gli antiretrovirali che portano ad aumento ponderale più di frequente, infatti nello studio *ADVANCE* il regime che non comprendeva DTG (EFV/TDF/FTC) ha provocato il minore aumento del peso medio.(11)

Si è osservato inoltre che TAF causi un maggiore incremento ponderale rispetto a TDF in soggetti passati da regimi con TDF a terapie comprendenti TAF e questo rappresenta il razionale alla base del fatto che la combinazione DTG+FTC/TAF è quella che tra le tre ha incrementato di più il peso corporeo dei pazienti.(12)

### ***TAF/FTC o TDF/XTC + RAL qd o bid***

RAL rappresenta il primo composto di classe INSTI approvato per la terapia contro l'HIV. All'inizio veniva somministrato con un dosaggio di 400 mg bid (due volte al giorno), mentre successivamente sono state messe in commercio delle compresse da 600 mg per permettere la somministrazione di 1200 mg qd (una volta al giorno) allo scopo di migliorare la compliance dei pazienti. Con lo studio *ONCEMRK* sono state osservate efficacia e sicurezza di questo tipo di assunzione, la quale è una valida alternativa per i pazienti naive.(13)

Differenti studi hanno evidenziato la validità di questi regimi in termini di sicurezza ed efficacia. Il trial *STARTMRK*, mettendo a confronto RAL con EFV entrambi combinati con FTC/TDF, ha permesso di osservare la superiorità della combinazione comprendente RAL su quella con EFV in termini di risposta virologica, aumento dei linfociti T CD4+ ed incidenza di eventi avversi. Erano stati arruolati pazienti naive con HIV-RNA maggiore di 5000 copie/ml, privi di resistenze ai farmaci presi in esame.(14)

RAL ed EFV sono stati confrontati anche, sebbene in combinazione con TDF/3TC, dallo studio *PROTOCOL 004 (part II)*. Sono stati selezionati pazienti naive con HIV-RNA maggiore o uguale a 5000 copie/ml, linfociti T CD4+ uguali o maggiori a 100/μl e senza resistenze per i composti presi in esame; con la combinazione comprendente RAL si è ottenuta una più veloce discesa della viremia rispetto al regime con EFV, sebbene le due combinazioni abbiano dimostrato un'efficacia virologica simile. L'incidenza degli eventi avversi è stata scarsa per entrambe le combinazioni anche se RAL è stato meno impattante sul profilo lipidico rispetto ad EFV.(15)

### ***XTC + DTG***

Recentemente è stata vista la possibilità di somministrare un regime a due farmaci (dual therapy) in pazienti naive con lo scopo di diminuire sia il carico farmacologico a lungo termine che i costi della terapia. Una delle principali combinazioni a due farmaci in pazienti naive è rappresentata da 3TC + DTG oppure la formulazione in singola compressa 3TC/DTG.

I trial *GEMINI-1* e *GEMINI-2*, due studi di non inferiorità e randomizzati, hanno comprovato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del regime 3TC+DTG nei pazienti naive. Sono stati confrontati due gruppi di pazienti, uno ha ricevuto come terapia iniziale DTG+3TC mentre l'altro gruppo ha iniziato con una triplice terapia rappresentata da DTG+TDF/FTC. Sono stati selezionati soggetti che non avevano in precedenza ricevuto terapie antiretrovirali e con HIV-RNA fino a 500 000 copie/ml. A 96 settimane ad essere soppressi virologicamente erano l'86.0% dei pazienti in DTG + 3TC e l'89.5% di quelli in DTG+TDF/FTC con un'elevata barriera verso la comparsa di resistenze. La dual therapy ha dimostrato meno eventi avversi con migliori effetti sui marcatori renali e sul metabolismo osseo, mentre la triplice terapia ha avuto un profilo lipidico migliore. In conclusione, la duplice terapia DTG+3TC si è dimostrata una valida scelta come trattamento iniziale in pazienti naive.(16)

Le linee guida prevedono alcuni principali requisiti per l'utilizzo del regime 3TC+DTG in pazienti naive:

- HBsAg negatività;
- HIV-RNA < 500 000 copie/ml;
- Non raccomandata dopo il fallimento alla PrEP: 3TC+DTG può essere utilizzato in questo contesto solo se il test genotipico non mostra nessuna resistenza documentata.(1)

### ***TAF/FTC o TDF/XTC + DOR***

DOR rappresenta un nuovo farmaco, approvato nel 2018, appartenente alla classe degli NNRTIs; i suoi vantaggi sono l'efficacia contro varianti di HIV resistenti ad altri NNRTIs ed una minore probabilità di interazioni farmacologiche non trattandosi né di un induttore e nemmeno di un inibitore metabolico. È disponibile inoltre come compressa unica in co-formulazione a dosaggi fissi.

Il trial *DRIVE-AHEAD* ha selezionato 734 soggetti naive con HIV-RNA maggiore o uguale a 1000 copie/ml, suddividendoli in rapporto 1:1 alla somministrazione di TDF/3TC/DOR oppure EFV/TDF/FTC. La combinazione comprendente DOR ha dimostrato la propria non inferiorità nei confronti di EFV/TDF/FTC, con rispettivamente l'84.3% e l'80.8% dei pazienti soppressi virologicamente dopo 48 settimane e l'81.2% del primo gruppo e l'80.8% del secondo nei pazienti con elevata carica virale basale (>100 000 copie/ml). Il gruppo con DOR ha avuto un migliore profilo lipidico ed un minor numero di eventi avversi, i più frequenti in entrambi i gruppi sono stati: vertigini, sogni anomali, nausea e rash.(17)

In un altro studio, *DRIVE-FORWARD*, 766 soggetti naive sono stati suddivisi a ricevere DOR o DRV/r, tutti e due associati con TDF/FTC o ABC/3TC. Dopo 48 settimane alla soppressione virale

sono arrivati l'84% del gruppo DOR e l'80% del gruppo DRV: ciò ha evidenziato la non inferiorità della combinazione con DOR per quanto riguarda entrambe le associazioni.(18)

### ***TAF/FTC o TDF/XTC + RPV***

La co-formulazione TDF/FTC/RPV in un'unica compressa è molto utilizzata come terapia iniziale nei pazienti naive e ha dimostrato di migliorare i livelli di aderenza alla terapia.

I due studi di non inferiorità *ECHO* e *THRIVE*, mettendo a confronto la combinazione RPV+TDF/FTC con EFV+TDF/FTC, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della prima. I pazienti selezionati erano naive con HIV-RNA di almeno 5000 copie/ml e privi di resistenze. L'89% dei soggetti trattati con RPV hanno ottenuto un HIV-RNA < 50 copie/ml a 48 settimane contro l'85% di quelli trattati con EFV; i risultati si mantengono anche a 96 settimane con l'84% per il primo gruppo e l'81% per il secondo. Mentre l'aumento dei linfociti T CD4+ è stato simile tra i due gruppi, la combinazione RPV+TDF/FTC gode di una sicurezza e tollerabilità migliori, con meno eventi avversi sia moderati che severi; migliori sono stati anche il profilo lipidico ed i livelli di ALT.(19)

La RPV presenta delle limitazioni, ossia può essere prescritta solo in pazienti con HIV-RNA < 100 000 copie/ml e CD4+ > 200/μl, poiché in diversi studi si sono registrati una maggiore incidenza di fallimenti virologici in soggetti con HIV-RNA di partenza > 100 000 copie/ml o con CD4+ < 200/μl.(20)

### ***TAF/FTC o TDF/XTC + DRV/c o DRV/r***

Il DRV è già utilizzato da diversi anni all'interno di regimi per il trattamento di pazienti naive e, sebbene nuovi farmaci come gli INSTIs siano stati introdotti, tale farmaco può ancora dare dei benefici. A far corso dall'anno 2018 è inoltre in commercio la singola compressa con co-formulazione a dose fissa comprendente TAF/FTC/DRV/cobi, la quale ha certamente migliorato la compliance dei pazienti, con un favorevole profilo di sicurezza, nonché efficacia virologica ed immunitaria analoga a quella della combinazione DRV/cobi + TDF/FTC.(21)

Il trial *ARTEMIS* ha confrontato DRV/r con LPV/r arruolando 689 pazienti naive suddivisi in rapporto 1:1 a ricevere uno dei due farmaci associato a TDF/FTC. Il 68.8% dei soggetti in terapia con DRV/r e il 57.2% di quelli con LPV/r a 192 settimane avevano raggiunto un livello di HIV-RNA < 50 copie/ml, mentre l'incremento medio dei linfociti T CD4+ è stato di 258 cellule/μl per DRV/r e di 263 cellule/μl per LPV/r. Il trattamento è stato interrotto per comparsa di eventi avversi in misura

significativamente inferiore nei pazienti con DRV/r rispetto a quelli con LPV/r, inoltre nei primi si è osservato un andamento lipidico migliore.(22)

## **4. Monitoraggio laboratoristico dell'HIV**

### **4.1 Screening e diagnosi**

Il test di screening viene raccomandato ogni tre mesi in tutti gli individui che mantengono un comportamento a rischio, come gli omosessuali maschi, le persone con nuova diagnosi di infezione da HCV o altre malattie sessualmente trasmesse e le persone che fanno uso di droghe endovena.(23)

Attualmente sono indicati i test di screening di IV generazione i quali ricercano specifici anticorpi anti-HIV e la proteina p24 virale. In caso di positività, al test di screening deve seguire il test di conferma con immuno- o western-blotting.(24)

### **4.2 Prima dell'inizio della cART**

Dopo la diagnosi dell'infezione, è necessario effettuare alcuni esami per definire meglio la situazione:

- Numero dei linfociti T CD4+ e viremia basale;
- Esami ematochimici per lo stato di salute globale (emocromo, profilo lipidico, glicemia, funzionalità epatica e renale);
- Co-infezioni (infezioni sessualmente trasmesse, HCV, HBV, HAV e TBC);
- Antigene criptococcico nel siero, allo scopo di fare diagnosi precoce e prevenire la comparsa della meningite criptococcica, nei pazienti che alla diagnosi presentano CD4+ al di sotto delle 100 cellule/ $\mu$ l.
- Test genotipico di resistenza basale per NNRTI, NRTI e PI (le categorie di farmaci più a rischio di resistenze) allo scopo di identificare eventuali mutazioni che rendono il virus resistente ad uno o più di questi;
- Test di tropismo virale per CCR5, nel caso in cui si voglia prescrivere Maraviroc;
- Test genetico per HLA-B\*57:01, nel caso in cui si voglia prescrivere ABC.(23)

### **4.3 Durante la cART**

Una volta iniziata la cART, il paziente va monitorato con la misurazione dell'HIV-RNA dopo un mese allo scopo di comprendere efficacia del trattamento e compliance del soggetto. L'HIV-RNA viene misurato nuovamente ogni tre mesi per minimo un anno e, nel caso in cui il paziente diventi

clinicamente stabile con raggiungimento e mantenimento della soppressione virale, si può passare ad un monitoraggio ogni sei mesi con misurazione sia di HIV-RNA che dei linfociti T CD4+.(23)

Nel caso in cui la viremia salga al di sopra delle 50 copie/ml dopo il raggiungimento della soppressione virale, è indicata la ripetizione della misurazione. Il blip viremico è rappresentato da un incremento isolato dell'HIV-RNA seguito dal rientro a livelli non rilevabili, mentre il fallimento virologico è dato da un livello di HIV-RNA al di sopra delle 200 copie/ml in due rilevazioni successive. In caso di blip viremico non è necessario modificare il regime terapeutico mentre se si ha a che fare con un fallimento virologico, una volta valutata la compliance del paziente, è indicata la ripetizione del test genotipico di resistenza allo scopo di rilevare la comparsa di eventuali mutazioni che hanno portato al fallimento. Se vengono rilevate resistenze al test è necessario cambiare terapia passando a farmaci antiretrovirali per i quali il virus non ha sviluppato resistenze.(23)

In aggiunta al monitoraggio tramite HIV-RNA e numero di CD4+, è fondamentale valutare anche lo stato di salute globale del paziente e la tossicità dei farmaci, eseguire le vaccinazioni obbligatorie e gli screening annuali per l'epatite C e le malattie sessualmente trasmesse in particolare per le persone particolarmente a rischio (tossicodipendenti che utilizzano droghe endovena ed omosessuali maschi).(23)

## **5. Necessità di un cambio di regime terapeutico**

Il fallimento virologico rappresenta la più frequente causa di switch terapeutico nei pazienti con HIV, quindi è necessario effettuare un test di resistenze prima di modificare la cART al fine di individuare i farmaci ai quali il virus risulti suscettibile.

Per quanto riguarda invece i pazienti virologicamente soppressi (HIV-RNA inferiore a 50 copie/ml per minimo sei mesi), il cambio di regime terapeutico si rende indispensabile nei seguenti casi:

- Tossicità documentata, causata da uno o più dei farmaci inclusi nel regime antiretrovirale;
- Prevenzione della tossicità a lungo termine, la quale può essere causata dalla cART;
- Evitare le interazioni tra farmaci, cioè tra la cART e altri farmaci assunti dal paziente;
- Gravidanza pianificata o donne in età fertile con il desiderio di concepire;
- Invecchiamento e/o comorbidità, con possibile impatto negativo dei farmaci antiretrovirali su rischio cardiovascolare, parametri metabolici ed altri aspetti;
- Semplificazione della terapia, per ridurre il carico farmacologico, aumentare l'aderenza, migliorare la restrizione ai cibi e le necessità di monitoraggio;

- Protezione dalla riattivazione o dall'infezione da HBV, tramite l'inclusione di Tenofovir nel regime terapeutico;
- Potenziamento del regime, aumentando la barriera alle resistenze ed evitando così il fallimento virologico;
- Riduzione dei costi, optando se disponibile per la forma generica dei farmaci del regime che si sta utilizzando.(1)

Il cambio di terapia deve sempre considerare la completa storia riguardante la cART del paziente (HIV-RNA, tollerabilità, resistenze) e lo scopo primario rimane il mantenimento della soppressione virale e la promozione di una più alta qualità di vita.

## **6. Comorbidità ed il loro management**

### **6.1 Patologia epatica**

I pazienti affetti da HIV spesso possono soffrire anche di altre patologie, perciò la terapia antiretrovirale deve sempre tener conto dello stato di salute degli specifici individui: ciò rappresenta un problema in quanto le co-morbidità possono dare incompatibilità con l'assunzione di alcuni farmaci.

Un caso molto evidente è rappresentato dalle interazioni farmacologiche tra la terapia antiretrovirale e la terapia per l'HCV in soggetti HIV co-infetti con HCV, con due possibili tipi di interazione: dell'assorbimento o del metabolismo. Le interazioni metaboliche sono più comuni, in quanto molti dei farmaci contro HIV e HCV possono essere induttori o inibitori del sistema enzimatico del citocromo P-450 epatico oppure di altri sistemi di trasporto. Nel caso in cui i farmaci contro HIV e HCV vengano assunti in combinazione il risultato può essere un aumento drammatico dei livelli plasmatici dei farmaci contro HCV con tossicità, un aumento dei livelli plasmatici dei farmaci contro HIV anch'esso con tossicità, un decremento dei livelli plasmatici dei farmaci contro HCV con rischio di fallimento terapeutico per HCV oppure una combinazione dei tre effetti.(25)

Per quanto riguarda gli NRTIs, bisogna prestare attenzione a Tenofovir in quanto associato a diverse forme di tossicità che possono venire esacerbate dalla concomitante somministrazione di farmaci anti-HCV e ciò riguarda principalmente il TDF: è necessario uno stretto monitoraggio della clearance della creatinina quando alcuni farmaci anti-HCV (Ledipasvir/Sofosbuvir) vengono somministrati assieme a TDF in regime con EFV o un PI in quanto potrebbero incrementare i livelli di Tenofovir nel plasma. Questo tipo di interazioni non viene osservato invece con TAF, che può essere utilizzato

liberamente così come 3TC, FTC e ABC, in quanto non ci si aspettano interazioni clinicamente rilevanti se co-somministrati con i nuovi agenti antivirali diretti per l'HCV.(25)

Per la classe degli NNRTIs, ad avere il maggior potenziale per interazioni farmacologiche avverse con altre sostanze è EFV, in quanto rappresenta il più potente induttore del citocromo P-450 3A4 con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica dei farmaci che sono suoi substrati. Questo è vero per alcuni farmaci anti-HCV come Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir e Daclatasvir, mentre non sono state osservate interazioni con Sofosbuvir. Invece, RPV rappresenta il farmaco di questa classe più facilmente co-somministrato con la maggior parte dei farmaci antivirali diretti.(25)

Tra i PIs, problematico è l'utilizzo di RTV, in quanto agisce come potenziatore farmacocinetico per gli altri PIs inibendo il CYP3A4: questo comporta un incremento dei livelli plasmatici dei farmaci antivirali diretti che vengono da esso metabolizzati con aumento del rischio di tossicità.(25)

Gli INSTIs come classe sono caratterizzati da poche interazioni farmacologiche: DTG e RAL non hanno interazioni osservate oppure ne possiedono di clinicamente non significative e sono pertanto farmaci sicuri sotto questo profilo. L'utilizzo di INSTIs potenziati da COBI, in particolare ELV/cobi, non è raccomandato in quanto Cobicistat è un potenziatore farmacocinetico che va ad agire sul CYP3A4, causando potenziali interazioni con alcuni farmaci antivirali diretti.(25)

Tutti i farmaci antiretrovirali, seppur in diversa misura in base alle caratteristiche specifiche del composto, presentano inoltre un certo rischio di epatotossicità in quanto la maggior parte di questi viene metabolizzata dal fegato. Alcuni antiretrovirali sono associati alla patogenesi della NAFLD con differenti meccanismi di danno:

- Gli NRTIs oltre al proprio bersaglio sono in grado anche di inibire l'enzima epatico che permette la replicazione del DNA mitocondriale e ciò comporta una difettiva ossidazione degli acidi grassi nel fegato e la sintesi di lattati con danno agli epatociti. Un altro meccanismo di danno attribuito a questa classe di farmaci è l'inibizione dell'autofagia con conseguente incremento dell'apoptosi, raccolta intracellulare di lipidi, generazione di ROS e decremento della proliferazione cellulare che porta ad un quadro simile alla steatoepatite.
- I PIs invece portano ad anomalie metaboliche come dislipidemia, iperglicemia, accumulo di grasso e resistenza all'insulina che possono portare alla steatosi epatica. Il loro profilo lipidico è infatti meno favorevole rispetto a quello degli INSTIs, sebbene i nuovi PIs presentino un minore impatto sui livelli lipidici.(26)

Perciò, nei pazienti HIV con co-infezione da HCV oppure con insufficienza epatica è necessario scegliere farmaci antiretrovirali che non diano epatotossicità e quindi non aggravino il danno epatico.

Se il paziente è co-infetto con HBV, per potenziare la terapia ed evitare la riattivazione del virus si può includere TDF nel regime, in quanto attivo anche contro questo virus.(1)

## 6.2 Patologia renale

Il TDF è un farmaco che può essere associato ad eventi avversi renali, in particolare alla tubulopatia prossimale: è pertanto controindicato in quei pazienti che soffrono di o sviluppano disfunzione renale. In questi casi è pertanto raccomandato preferire il TAF, il quale ha dimostrato in vari trials un profilo favorevole dei biomarker renali rispetto al TDF con più bassa incidenza di eventi avversi renali clinicamente significativi dovuta ad una minore esposizione sistemica al Tenofovir e quindi gode di una maggiore sicurezza.(27)

## 6.3 Patologia cardiovascolare

L'incremento del rischio cardiovascolare attribuibile alla terapia antiretrovirale risulta modesto ed in grado di estrinsecarsi clinicamente soltanto in quei pazienti che presentano già un elevato rischio. In questi soggetti, l'uso dei farmaci a più elevato rischio di eventi cardiovascolari come LPV/r, DRV/r ed ABC, andrebbe riservato a coloro che non hanno alternative. In particolare, DRV/r sembra possedere un rischio cardiovascolare più elevato rispetto ad ATV/r soprattutto per quanto riguarda un'esposizione cumulativa, con maggior progressione dello spessore medio intimale. Si ipotizza che l'iperbilirubinemia indiretta possa essere il meccanismo alla base del ruolo protettivo di ATV/r nei confronti dell'infarto miocardico rispetto ad altri antiretrovirali. Invece, la terapia con regimi a tre farmaci che comprendono INSTI o NNRTI (come RPV o NVP) portano a minori alterazioni dei lipidi plasmatici rispetto ad altri. Manovre di sostituzione efficaci prevedono:

- Sostituzione di IP/r con NNRTI (RPV, ETV, NVP) oppure con IP (con o senza RTV come potenziatore), ma con minor impatto dal punto di vista metabolico (ATV, DRV) oppure con RAL;
- Sostituzione di ABC con TDF o con regimi che non contengano NRTI;
- Sostituzione a regimi che comprendano NVP con lo scopo di incrementare il colesterolo HDL;
- Lo switch da IP/r a DTG ha dimostrato effetti favorevoli sulla dislipidemia in quei soggetti con viremia soppressa ed elevato rischio cardiovascolare.(24)

I PIs inoltre possono essere problematici per i pazienti con fattori di rischio di tipo cardiovascolare in quanto associati, nei pazienti con scompenso cardiaco, ad una maggiore mortalità cardiovascolare e a tutta una serie di altri effetti nocivi: ridotta frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, ipertensione polmonare, diabete, dislipidemia e patologia coronarica. Questo è vero in particolare per i regimi basati su PIs potenziati da Ritonavir.(28)



## 6.4 Incremento ponderale

L'aumento di peso corporeo a seguito dell'inizio della terapia antiretrovirale è comune con la maggior parte dei regimi moderni e si è osservato che gli INSTIs, in particolare se comparati agli NNRTIs, rappresentano la classe di farmaci più associata a tale effetto.

L'incremento di peso viene osservato soprattutto nelle donne, nelle persone di colore e nei soggetti con età maggiore o uguale ai 60 anni ed è associato ad un aumento della circonferenza della vita, perciò è dovuto ad un incremento della massa grassa soprattutto in addome e a livello viscerale. Tale accumulo è associato ad un aumentato rischio cardiovascolare e di diabete mellito poiché comporta un peggioramento dei parametri lipidici e glucidici. Non è chiaro il meccanismo alla base dell'aumento ponderale dato dagli INSTIs, tuttavia si è osservato in vitro che il DTG è in grado di bloccare il recettore MC4R alterando così l'omeostasi energetica.(29)

Risulta quindi fondamentale scegliere assieme al paziente i farmaci più adatti e tenere monitorato il rischio cardiovascolare e l'andamento del peso corporeo.

## 6.5 Patologia ossea

Una comorbidity spesso associata al trattamento antiretrovirale nei pazienti infetti da HIV è l'osteoporosi con aumento del rischio di frattura. Si è infatti osservato in una meta-analisi che nei pazienti con HIV è presente una prevalenza di osteoporosi tre volte maggiore a quella dei soggetti non infetti dal virus e diversi studi hanno inoltre riportato una bassa BMD (*Bone Mineral Density*) nei pazienti HIV-infetti presi in analisi. La BMD sembra ridursi in particolare nei primi due anni di trattamento, di un 2-6 % ed indipendentemente dalla scelta del regime.

I farmaci antiretrovirali contro l'HIV sono tutti, sebbene in grado differente, gravati da questa conseguenza. Il TDF in particolare rappresenta il farmaco che più va ad alterare il metabolismo dell'osso: infatti, si è osservato che il trattamento con TDF è associato ad un declino iniziale della BMD e che lo switch ad un regime contenente tale farmaco (come ad esempio TDF/FTC), confrontato con lo switch ad un regime contenente ABC (come ABC/3TC) ha dimostrato una maggiore perdita di massa ossea. Sebbene il ruolo dei PIs per quanto riguarda l'osteoporosi secondaria alla terapia antiretrovirale sia ancora discusso, si è osservato comunque un maggior decremento della BMD con ATV/r rispetto ad EFV. I meccanismi che stanno alla base di questo problema potrebbero essere la tubulopatia prossimale con perdita di fosfati e conseguente aumento del rimodellamento osseo per quanto riguarda il TDF, mentre è possibile un'alterazione del metabolismo della vitamina D con effetto indiretto sul BMD per quanto riguarda i PIs.(30)

Si raccomanda in tutti i soggetti con infezione da HIV l'esecuzione di uno screening per l'individuazione di quei pazienti esposti al rischio di patologia ossea e ciò avviene tramite l'individuazione dei fattori di rischio classici per osteoporosi, il dosaggio della 25-OH vitamina D preferenzialmente in inverno o in primavera, la determinazione del PTH (al fine di identificare iperparatiroidismo secondario ad HIV), lo studio degli indici del metabolismo minerale (per escludere altre forme di osteoporosi secondaria) e in alcuni casi anche l'esecuzione di un RX a due proiezioni del rachide dorsale e lombare. In tutti i pazienti sopra ai 40 anni è anche raccomandata l'esecuzione del FRAX, il quale fornisce una stima del rischio di frattura a 10 anni. Il *gold standard* per lo studio della densità minerale ossea, ossia il più importante fattore di rischio indipendente per frattura, è rappresentato dalla DXA (Densitometria Minerale Ossea), la quale è raccomandata per:

- Donne in menopausa;
- Uomini con età >50 anni;
- Rischio fratturativo, cioè rischio intermedio o alto stimato con FRAX maggiore di 10% a 10 anni;
- Frattura osteoporotica in anamnesi;
- Terapia steroidea orale > 5mg/die di prednisone per un periodo maggiore ai 3 mesi.

Per quanto riguarda i valori di BMD, si prende come riferimento lo Z-score per donne in premenopausa e uomini al di sotto dei 50 anni d'età e il T-score oltre queste fasce di età. Le scansioni DXA dovrebbero essere effettuate con un intervallo di tempo stabilito in base al deficit di BMD osservato: ogni 1-2 anni per i soggetti con osteopenia avanzata, dopo 5 anni invece per i pazienti con osteopenia lieve-moderata.(24)

Per la gestione del paziente a rischio elevato, innanzitutto bisogna escludere tutte le altre cause di osteoporosi secondaria ed intervenire sui fattori di rischio modificabili per poi passare alla modifica dei farmaci del regime in uso. Interventi efficaci che possono portare ad un significativo miglioramento del BMD sono:

- La sostituzione di TDF con TAF, ABC o RAL, oppure si può sostituire un PI/r con RAL;
- La de-intensificazione a 3TC + ATV/r eliminando dal regime TDF;
- La correzione dell'ipovitaminosi D tramite colecalciferolo;
- La correzione di un eventuale basso introito di calcio con la dieta tramite supplementazione nutrizionale;
- La terapia con alendronato o acido zoledronico in tutti i pazienti HIV positivi con osteoporosi, secondo le linee guida generali.(24)

## 7. Semplificazione

Il raggiungimento ed il mantenimento della soppressione virale rappresentano l'obiettivo della terapia antiretrovirale contro l'HIV e per ottenere ciò è fondamentale che il paziente sia aderente alla terapia. Nonostante la terapia oggi sia più facile da assumere grazie a farmaci più tollerabili e co-formulazioni in compresse singole a dosi fisse, la tossicità a lungo termine della terapia è un aspetto che permane. Infatti, è aumentata la sopravvivenza dei pazienti e quindi il tempo di esposizione al trattamento antiretrovirale: è fondamentale quindi una ricerca di regimi che compromettano al minimo la salute dei soggetti nel lungo periodo.

La semplificazione da un regime terapeutico a tre farmaci ad un regime a due farmaci ha permesso la riduzione del carico farmacologico, della tossicità a lungo termine, delle interazioni e dei costi della terapia, ottenendo una soppressione virale paragonabile a quella della triplice terapia.(31)

Le dual therapy indicate dalle più recenti linee guida sono classificate in due categorie principali:

Duplici terapie supportate da un ampio numero di trial clinici

- DTG + RPV
- XTC + DTG
- XTC + DRV/b
- CAB + RPV a lunga durata d'azione con iniezioni ogni due mesi

Duplici terapie supportate da un ridotto numero di trial clinici

- DRV/b + RPV
- DRV/b + DTG

Queste ultime sono indicate solo in pazienti non eleggibili per altre combinazioni di trattamento a causa di intolleranze o resistenze.

I cambiamenti rispetto alle linee guida precedenti sono la rimozione del regime 3TC+ATV/b dalle duplici terapie raccomandate e l'introduzione del regime CAB+RPV a lunga durata d'azione come duplice terapia raccomandata.

Per essere eleggibili alla semplificazione a due farmaci è necessario avere una viremia soppressa (HIV-RNA < 50 copie/ml) da minimo sei mesi, assenza di resistenze nella storia clinica ed immunità per HBV.(1)

## 7.1 DTG + RPV

Poiché si è osservato che gli NRTIs come classe possono portare nel tempo ad effetti negativi di tipo mitocondriale, renale, cardiovascolare e osseo, si sono cercati regimi terapeutici che escludessero questi farmaci. DTG + RPV rappresenta un regime risparmiatore di NRTI contenente un INSTI e un NNRTI e lo si trova in commercio anche come co-formulazione in un'unica compressa (DTG 50mg/RPV 25 mg).

Lo switch a questa duplice terapia è stato confrontato con la continuazione della triplice terapia nei trial *SWORD 1* e *SWORD 2*. Essi sono due studi randomizzati di non inferiorità, i quali hanno selezionato soggetti con viremia stabilmente soppressa da minimo 6 mesi, in triplice terapia, privi di resistenze maggiori, di co-infezione da HBV e di grave insufficienza epatica. Dei 1024 partecipanti, 516 sono passati a DTG+RPV mentre i rimanenti 512 hanno mantenuto la triplice terapia. Per quanto riguarda i pazienti che hanno eseguito lo switch a DTG + RPV, a distanza di 48 settimane hanno mantenuto una viremia soppressa il 95% dei pazienti nello studio *SWORD 1* e il 94% di quelli nello *SWORD 2*; le percentuali nei soggetti che hanno continuato la triplice terapia sono state invece del 96% (*SWORD 1*) e del 94% (*SWORD 2*), dimostrando che la duplice terapia non è inferiore dal punto di vista virologico. La probabilità di insorgenza di resistenze non è aumentata e gli effetti avversi sono stati paragonabili a quelli dei singoli farmaci con la duplice combinazione. Si è osservata inoltre neutralità per la duplice terapia sul profilo lipidico, un decremento dei markers di turnover osseo ed un minore impatto sulla funzionalità renale tubulare rispetto ai regimi contenenti TDF.(32)

## 7.2 XTC + DTG

Si tratta di una dual therapy composta da un NRTI più un INSTI ed è stata messa in commercio la co-formulazione a dose fissa in un'unica compressa (DTG 50 mg/3TC 300 mg). Da linee guida, oltre ad essere raccomandata come terapia di prima linea in pazienti naive, grazie allo studio *TANGO*, che ne ha valutato sicurezza ed efficacia, può essere prescritta anche nella semplificazione della terapia.

Il trial *TANGO*, uno studio randomizzato e di non inferiorità, ha confrontato lo switch a terapia con DTG/3TC rispetto al mantenimento di una triplice terapia basata su TAF. Sono entrati nello studio soggetti in soppressione virale, privi di resistenze ai farmaci e di co-infezione con HBV. I 743 partecipanti sono stati suddivisi in rapporto 1:1 a passare a 3TC+DTG o a mantenere il regime a tre farmaci. La non inferiorità di DTG/3TC è stata provata dal risultato a 48 settimane in cui lo 0.3% dei pazienti che sono passati a DTG/3TC vs lo 0.5% di quelli in triplice terapia con TAF avevano un HIV-RNA  $\geq 50$  copie/ml. Anche il numero di linfociti T CD4+ nelle 48 settimane è incrementato a favore della validità della duplice, di 22.5 cellule/ $\mu$ l con DTG/3TC e di 11.0 cellule/ $\mu$ l con la triplice

contenente TAF. Con la duplice non c'è stato un aumentato rischio di resistenze e sono migliorati significativamente sia il profilo lipidico che l'insulino-resistenza, mentre è sovrapponibile nei due gruppi la percentuale di soggetti con eventi avversi nelle 48 settimane e anche l'aumento medio del BMI.(31)

### **7.3 XTC + DRV/b**

Il PI più prescritto per la propria sicurezza ed efficacia è DRV, potenziato con i *booster* ritonavir o cobicistat. Rappresenta inoltre una valida scelta per la semplificazione del trattamento in pazienti in soppressione virale.

Nello studio randomizzato *DUAL* si è voluto confrontare lo switch a 3TC+DRV/r con il proseguimento di una triplice terapia rappresentata da DRV/r+2 NRTIs. Sono stati selezionati soggetti in terapia con DRV/r+2 NRTIs, soppressi virologicamente da minimo 6 mesi, privi di resistenze a DRV/r e a 3TC/FTC e non co-infetti da HBV. I 257 pazienti sono stati suddivisi in rapporto 1:1 e l'88.9% di quelli in duplice terapia era in soppressione virologica a 48 settimane, mentre lo era il 92.7% di quelli in triplice trattamento. In aggiunta a questo, la risposta virologica persistente (ovvero assenza, nel periodo di osservazione dello studio, di fallimenti virologici e di qualunque blip) è stata raggiunta nell'85.7% dei soggetti in duplice e nell'84.5% di quelli in triplice trattamento. Per quanto riguarda gli effetti avversi, si è solo osservato un incremento di HDL e LDL totali nei pazienti sottoposti a semplificazione e tale conseguenza era più evidente nei pazienti che hanno eliminato l'assunzione del TDF, farmaco con effetto ipolipemizzante. In conclusione, la sicurezza e l'efficacia dei due regimi è comparabile.(33)

### **7.4 CAB + RPV a lunga durata d'azione con iniezioni ogni due mesi**

La terapia antiretrovirale deve essere assunta quotidianamente dai pazienti, perciò per migliorare l'aderenza alla terapia sono state ideate formulazioni a lunga durata d'azione che necessitano di una minore frequenza di somministrazione. Cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV) a lunga durata d'azione rappresentano i due farmaci raccomandati dalle linee guida con questo tipo di formulazione: il primo è un INSTI molto recente ed approvato nel gennaio 2021, invece il secondo è un NNRTI di seconda generazione che si è già affermato sia nelle duplici che nelle triplici terapie e che fu approvato nel 2011.

L'efficacia e la sicurezza del nuovo regime CAB+RPV somministrato attraverso iniezione intramuscolare sono state valutate da differenti trial clinici, i quali hanno permesso la sua approvazione per l'utilizzo in dual nei pazienti in soppressione virale.

Il trial randomizzato *ATLAS* ha selezionato soggetti in terapia antiretrovirale privi di fallimenti virologici, di cambi di terapia negli ultimi 6 mesi, di un'infezione attiva da HBV e di resistenze verso INSTIs o NNRTIs. I 618 partecipanti sono stati destinati in rapporto 1:1 a mantenere la terapia orale oppure a passare a CAB e RPV a lunga durata d'azione. Sono stati rilevati a 48 settimane livelli di HIV-RNA  $\geq 50$  copie/ml nell'1.6% dei pazienti con la terapia a lunga durata d'azione e nell'1.0% di quelli con la terapia orale, mentre i pazienti in soppressione virale erano 92.5% nel primo gruppo e 95.5% nel secondo: ciò ha dimostrato la non inferiorità della nuova formulazione. Sono avvenute reazioni nel sito di iniezione nell'83% dei pazienti con CAB e RPV, mentre gli eventi avversi severi hanno avuto una frequenza comparabile nei due gruppi. Le concentrazioni plasmatiche di CAB e RPV a lunga durata d'azione erano simili a quelle della terapia orale, inoltre i pazienti sottoposti a terapia con la nuova formulazione sono stati maggiormente soddisfatti.(34)

Grazie al trial *ATLAS-2M* è stata valutata inoltre la possibilità di somministrare per via intramuscolare CAB+RPV a lunga durata d'azione ogni 8 settimane anziché ogni 4. I 1045 soggetti selezionati avevano ricevuto una terapia standard per minimo 6 mesi senza fallimenti e sono stati destinati alla somministrazione con CAB+RPV a lunga durata d'azione ogni 8 settimane (con dosaggi di 600 mg+900 mg) oppure ogni 4 settimane (con dosaggi di 400 mg+600 mg). La somministrazione ogni 8 settimane ha dimostrato la propria non inferiorità rispetto a quella ogni 4 settimane, con rispettivamente il 2% e l'1% dei pazienti che a 48 settimane avevano livelli di HIV-RNA  $\geq 50$  copie/ml. Il fallimento virologico ha riguardato il 2% dei partecipanti con somministrazione ogni 8 settimane contro <1% dei soggetti con iniezione ogni 4 settimane, mentre il profilo di sicurezza è stato paragonabile nei due gruppi. Come conclusione, si è visto che è possibile la somministrazione intramuscolo di CAB+RPV anche ogni 8 settimane, aumentando ulteriormente la qualità di vita dei pazienti.(35)

### **7.5 DRV/b + RPV**

DRV/cobi+RPV rappresenta un regime risparmiatore di NRTI composto da un PI potenziato con *booster* più un NNRTI e può essere utilizzato nelle semplificazioni di terapia in alcuni casi, in quanto supportato da un ridotto numero di trial clinici.

Il trial italiano *PROBE 2* ha studiato l'efficacia di tale regime arruolando 160 pazienti virologicamente soppressi da minimo 6 mesi e privi di resistenze nei confronti di PIs o NNRTIs. I pazienti sono stati destinati alla semplificazione con DRV/cobi+RPV o a proseguire la loro terapia a tre farmaci per una durata di 24 settimane. Si è ottenuto l'endpoint primario confermando la non inferiorità, poiché dopo 24 settimane il 90.0% dei pazienti in dual e il 93.8% di quelli in triplice continuavano ad avere un HIV-RNA < 50 copie/ml.(36)

## 7.6 DRV/b + DTG

DRV/r+DTG rappresenta un altro regime risparmiatore di NRTI, formato da un PI potenziato assieme ad un INSTI. Permette al paziente di evitare la tossicità a lungo termine degli NRTIs e possiede un'elevata barriera verso le resistenze ai farmaci. Anche questo regime è supportato solo da un piccolo numero di trial.

Il trial randomizzato di non inferiorità *DUALIS* ha messo a confronto la semplificazione con DRV/r+DTG con il mantenimento di una triplice terapia composta da DRV/r+2 NRTI. Sono stati studiati pazienti in soppressione virale da minimo 6 mesi, privi di resistenze per DRV o per INSTI, di co-infezione da HBV e di insufficienza epatica severa. I 265 pazienti sono stati suddivisi in rapporto 1:1 e a 48 settimane si è osservata la non inferiorità della duplice terapia: l'86.3% nel gruppo in duplice e 87.9% nel gruppo in triplice possedeva un livello di HIV-RNA < 50 copie/ml. Non sono state rilevate resistenze, tuttavia con la duplice terapia c'è stato un maggior incremento dei lipidi.(37)

Concludendo, i pazienti con infezione da HIV hanno visto negli anni una graduale diminuzione della loro mortalità con conseguente aumento della sopravvivenza e questo grazie ai progressi della ricerca scientifica che ha prodotto farmaci sempre più efficaci e tollerati. Nonostante questo, rimane il problema della tossicità a lungo termine delle terapie, nonché una sfida per quanto riguarda la compliance nell'assunzione dei farmaci. L'obiettivo della terapia dovrebbe anche essere quello di semplificare la vita dei pazienti, garantendone una miglior qualità e riducendo al minimo le conseguenze sia fisiche che psicologiche dell'infezione.





## **SCOPO DELLO STUDIO**

La semplificazione del trattamento antiretrovirale con il passaggio da un regime a tre farmaci ad un regime a due farmaci ha dato prova nella letteratura della propria efficacia nel mantenimento della soppressione virologica dei pazienti, al contempo riducendo la tossicità a lungo termine dei trattamenti e la probabilità di interazione farmacologiche, con un conseguente miglioramento della qualità di vita.

Sebbene nei trial clinici vengano arruolati soltanto soggetti con specifiche caratteristiche, così come i controlli sono effettuati con modi e tempi rigorosi, lo scenario della realtà dell'ambulatorio di malattie infettive è differente, in quanto le possibili variabili sono assai più numerose. A tal riguardo, si riscontra sia una maggiore eterogeneità delle caratteristiche dei pazienti, sia degli intervalli di tempo tra successivi follow-up che variano di molto in base al professionista che prende in carico il paziente.

La finalità del presente studio è quella di valutare - in una coorte di soggetti con infezione HIV in terapia presso l'ambulatorio dell'U.O.C. di Malattie Infettive di Vicenza - il grado di efficacia, sia virologica che immunologica, di una semplificazione terapeutica con una duplice terapia. I dati ottenuti sono stati posti a confronto con quelli di cui alla letteratura medica e rispecchiano la realtà dei soggetti nel contesto territoriale.

Un ulteriore obiettivo è rappresentato dallo studio dell'efficacia delle terapie di prima linea prescritte ai pazienti naive.



## **MATERIALI E METODI**

Con il presente studio, sono state prese in analisi le cartelle cliniche dei soggetti in cura presso l'ambulatorio del Servizio Diurno dell'U.O.C. di Malattie Infettive di Vicenza.

In primo luogo, sono stati osservati i pazienti sottoposti a semplificazione con passaggio da un regime a tre farmaci ad un regime a due farmaci. I dati così raccolti hanno preso in esame sia la situazione viro-immunologica, sia il tipo di terapia assunta prima e dopo detta semplificazione, con un intervallo di tempo che va dal 1 gennaio 2016 al 30 giugno 2022.

Si è poi proceduto con la valutazione della risposta virologica a distanza di 12 mesi e 24 mesi dalla semplificazione, tenendo distinti i pazienti a fronte della duplice terapia cui gli stessi sono stati sottoposti. Al contempo, è stata effettuata un'analisi dei soggetti distinguendoli a fronte della carica virale al momento della semplificazione, dividendoli cioè tra pazienti con viremia non rilevabile o rilevabile ma  $< 40$  copie/ml.

Dopodiché sono stati osservati i dati inerenti pazienti naive dal momento dell'inizio della terapia antiretrovirale, in modo da poter disporre di dati statistici che analizzassero l'efficacia dei regimi di prima linea. Detti soggetti sono stati catalogati a fronte della carica virale precedente e successiva all'inizio della terapia – distinta in “bassa”, “intermedia” o “alta” – nonché sulla base della terapia di prima linea agli stessi somministrata. Infine, si è proceduto con la valutazione della risposta virologica e immunologica a distanza di 12 mesi dall'inizio della terapia stessa.



## RISULTATI

### 1. Pazienti sottoposti a semplificazione

#### *Descrizione dei pazienti*

Il numero totale di pazienti inclusi nello studio è 176: 135 (76.7%) sono stati considerati eleggibili alla semplificazione sulla base della risposta ottimale al primo ciclo di terapia antiretrovirale. Trentadue (18.2%) non hanno avuto una risposta ottimale a uno o più regimi di trattamento antiretrovirale prescritti dopo il fallimento del primo e 9 (5.1%) sono stati messi in duplice terapia al momento della diagnosi di infezione da virus HIV.

La risposta viroimmunologica alla semplificazione è stata valutata nei pazienti naive (135).

Il rapporto M/F è di 95/40. In particolare:

M: 83 (87.4) di origine italiana, 12 (12.6%) di origine non italiana;

F: 27 (67.5%) di origine italiana, 13 (32.5%) di origine non italiana.

La numerosità dei pazienti non italiani è maggiore nel gruppo di pazienti di sesso femminile ( $p = 0.0069$ ).

Quattro (3%) dei 135 pazienti considerati eleggibili alla semplificazione non hanno modificato il trattamento antivirale in atto per scelta del paziente (2 soggetti) e per mancata aderenza alla terapia antivirale in atto al momento della programmata modifica (due soggetti).

Principali caratteristiche viro-immunologiche della popolazione complessiva (131 pz, 92 M e 39 F); i valori sono espressi come numero assoluto e percentuale rispetto al totale oppure come valore mediano e interquartile range (IQR):

- Età al momento della diagnosi: 38 anni (IQR 31-43);
- Età al momento della semplificazione: 53 anni (IQR 45-59);
- HBsAg positività: 0.9 %;
- Anti-HBc positività (solo in pazienti HBsAg negativi): 32.5%;
- Sierologia anti-HCV positiva: 25.4%, tutti con HCV RNA negativo;
- Numero assoluto di cellule CD4+ al nadir (cellule/ $\mu$ l): 207 (IQR 64-311);
- Numero assoluto di cellule CD4+ al momento della semplificazione (cellule/ $\mu$ l): 665 (IQR 545-857);

- Valore percentuale di cellule CD4+ al momento della semplificazione: 34.5 (IQR 26.1-39.6);
- Numero di pazienti con HIV-RNA plasmatico non rilevabile al momento della semplificazione: 79 (61.7%). Il dato è stato calcolato su 128 pazienti, cioè su quelli con il dato virologico disponibile entro 3 mesi dalla data di inizio del regime terapeutico di semplificazione (Tabella 2).

**Tabella 2.** Principali caratteristiche dei 131 pazienti di origine italiana e non italiana.

	<b>Italiani (n=108)</b>	<b>Non Italiani (n=23)</b>	<b>p</b>
<b>Maschi, n (%)</b>	81 (75)	11 (47.8)	<b>0.0099</b>
<b>Età al momento della diagnosi (anni)<sup>1</sup></b>	38 (30-43)	36 (31-40)	0.38
<b>Numero assoluto di cellule CD4+ al nadir (cellule/<math>\mu</math>l)<sup>1</sup></b>	209 (76-315)	176 (51-274)	0.1596
<b>Numero assoluto di cellule CD4+ al momento della semplificazione (cellule/<math>\mu</math>l)<sup>1</sup></b>	681 (535-899)	641 (563-716)	0.4253
<b>Percentuale di cellule CD4+ al momento della semplificazione (cellule/<math>\mu</math>l)<sup>1</sup></b>	34.4 (26.4-39.5)	36.1 (25.4-40.2)	0.9345
<b>Pazienti con HIV-RNA plasmatico non rilevabile alla semplificazione, n (%)<sup>2</sup></b>	69 (65.7)	10 (43.5)	<b>0.0478</b>
<b>Triplice INSTI, n (%)</b>	33 (30.6)	5 (21.7)	0.45
<b>Triplice PI, n (%)</b>	20 (18.5)	6 (26.1)	0.39
<b>Triplice NNRTI, n (%)</b>	55 (50.9)	12 (52.2)	0.91

<sup>1</sup> Mediana e IQR.

<sup>2</sup> dato disponibile per 128 pazienti (105 italiani e 23 stranieri)

### *Valutazione complessiva della risposta virologica a 12 mesi*

La maggior parte dei pazienti (113, 86.3%) ha iniziato un regime di semplificazione costituito da 3TC+DTG.

Lo studio della risposta virologica è stato eseguito sul gruppo di pazienti con valore di HIV RNA plasmatico < 40 copie/ml nel prelievo precedente la semplificazione; tale gruppo è costituito dalla quasi totalità dei pazienti, infatti solo 5 avevano un valore superiore.

Caratteristiche dei 5 pazienti: 3 italiani e 2 stranieri, numero di cellule CD4+ al nadir 311 (mediana, IQR 243-390), numero di CD4+ 720 (mediana, IQR 589-839), percentuale di CD4+ 27.8 (mediana, IQR 24-33.5), HIV-RNA 86 copie/ml (mediana, IQR 52-99), tutti in triplice con NNRTI. Il dato relativo alla risposta virologica a 12 mesi è disponibile per 4 pazienti (il quinto non ha ancora raggiunto questo tempo di studio): un paziente ha HIV RNA plasmatico non rilevabile, gli altri 3 hanno HIV RNA > 40 copie/ml.

La terapia in atto al momento della semplificazione nei 123 pazienti con HIV-RNA plasmatico non rilevabile (79, 64.2%) o rilevabile < 40 copie/ml (44, 35.8%) è descritta nella Tabella 3.

**Tabella 3.** Nella prima colonna vengono riportate le terapie precedentemente assunte.

	<b>Pazienti con regime di duplice terapia 3TC+DTG</b>	<b>Pazienti con regime di duplice terapia comprendente PI</b>	<b>Pazienti con regime di duplice con altro schema terapeutico</b>
<b>Popolazione totale (n=123)</b>	107	12	4
<b>Pazienti in terapia con INSTI (n= 38)</b>	38	0	0
<b>Pazienti in terapia con PI (n= 24)</b>	11	11	2
<b>Pazienti in terapia con inibitore della trascrittasi inversa (n=61)</b>	58	1	2

### **Pazienti con regime di duplice terapia 3TC+DTG (12° mese)**

I pazienti trattati con regime di duplice terapia 3TG+DTG sono 107: il dato relativo al 12° mese di trattamento è disponibile per 66 pazienti e quello relativo al 24° mese per 39 pazienti.

Il dato a 12 mesi non è stato valutato per 41 pazienti: 26 non hanno ancora raggiunto i 12 mesi di terapia, 6 hanno rinviato il prelievo programmato per impegni personali, 2 pazienti si sono trasferiti presso altro ambulatorio di malattie infettive, 2 pazienti hanno modificato ulteriormente la terapia antiretrovirale, 2 hanno riferito scarsa compliance, un paziente ha riferito di non avere iniziato la duplice terapia come prescritto e in uno è stata fatta diagnosi di neoplasia.

È stata eseguita anche una sub-analisi identificando due gruppi di pazienti sulla base del dato virologico pre-semplificazione: al 12° mese 49 soggetti (74.2%) avevano HIV-RNA plasmatico non rilevabile e 17 (25.8 %) avevano HIV-RNA plasmatico rilevabile. In quest'ultimo gruppo un solo paziente aveva HIV RNA plasmatico > 40 copie/ml (48 copie/ml).

Non sono state rilevate differenze significative tra i soggetti che al momento della semplificazione avevano viremia non rilevabile e quelli con <40 copie/ml.

I risultati sono riportati nella Tabella 4 come numero assoluto e valore percentuale.

**Tabella 4.** Descrizione dei valori di HIV-RNA plasmatico al 12° mese di terapia di semplificazione con 3TC+DTG.

	<b>Pazienti con HIV- RNA plasmatico non rilevabile al momento della semplificazione n=38</b>	<b>Pazienti con HIV- RNA plasmatico &lt; 40 copie/ml al momento della semplificazione n=28</b>	<b>p</b>
<b>Pazienti con HIV-RNA non rilevabile al 12° mese, n (%)</b>	29 (76.3)	20 (71.4)	0.6561
<b>Pazienti con HIV-RNA &lt; 40 copie/ml al 12° mese, n (%)</b>	9 (23.7)	7 (25)	0.9026
<b>Pazienti con HIV-RNA &gt; 40 copie/ml al 12° mese, n (%)</b>	0	1 (3.6)	0.4242

La modificazione del valore assoluto e percentuale delle cellule CD4+ è stata studiata per i 29 pazienti con HIV-RNA plasmatico non rilevabile al momento della semplificazione e che confermano questo dato al 12° mese (gruppo NR-NR), per i 9 pazienti con HIV-RNA plasmatico non rilevabile al momento della semplificazione che hanno HIV-RNA < 40 copie/ml al 12° mese (gruppo NR-R), per i 20 pazienti con HIV-RNA plasmatico < 40 copie/ml al momento della semplificazione e HIV-RNA non rilevabile al 12° mese (gruppo R-NR) e per i 7 pazienti con HIV-RNA plasmatico < 40 copie/ml (gruppo R-R) (Tabella 5). Non sono state osservate differenze statisticamente significative



Tabella 5. In grassetto le differenze statisticamente significative.

	Numero assoluto cellule CD4+ al momento della semplificazione (cellule/ $\mu$ l) <sup>1</sup>	Numero assoluto cellule CD4+ al 12° mese (cellule/ $\mu$ l) <sup>1</sup>	p	Valore percentuale delle cellule CD4+ al momento della semplificazione	Valore percentuale delle cellule CD4+ al 12° mese	p
<b>Gruppo NR-NR, n=29</b>	622 (475-713)	613 (524-723)	0.3745	36 (26.4-39.6)	36.9 (26.2-40)	0.8110
<b>Gruppo NR-R, n=9</b>	918 (724-1152)	762 (634-1155)	0.3828	34.3 (31.3-39.2)	30.9 (25.5-34.8)	0.1953
<b>Gruppo R-NR, n=20</b>	737 (530-951)	779 (569-929)	0.0887	34.3 (24.7- to 38.4)	31.1 (25.9-38.8)	0.088
<b>Gruppo R-R<sup>1</sup>, n=7</b>	646 (387-868)	790 (394-1124)	0.0625	31 (17.3-37.3)	30.1 (19.1-36.4)	1

<sup>1</sup>valutati 7 pazienti perchè un paziente aveva HIV RNA > 40 copie/ml al 12° mese

### Pazienti con regime di duplice terapia comprendente inibitore delle proteasi (12° mese)

I pazienti trattati con regime di duplice terapia comprendente inibitore delle proteasi sono 12 e il dato relativo al 12° mese di trattamento è disponibile per 11 pazienti e non disponibile per un paziente (ha eseguito la valutazione viro-immunologica in un tempo successivo al 12° mese).

È stata eseguita anche una sub-analisi identificando due gruppi di pazienti sulla base del dato virologico pre-semplificazione: 7 (63.6%) avevano con HIV-RNA plasmatico non rilevabile e 4 (36.4%) avevano HIV-RNA plasmatico < 40 copie/ml. È necessario considerare comunque che la numerosità del campione era molto limitata e quindi i risultati potrebbero non godere di molta solidità statistica.

I risultati sono riportati nella Tabella 6 come numero assoluto e valore percentuale.

Tabella 6.

	<b>Pazienti con HIV-RNA plasmatico non rilevabile al momento della semplificazione</b> n=7	<b>Pazienti con HIV-RNA plasmatico &lt; 40 copie/ml al momento della semplificazione</b> n=4
<b>Pazienti con HIV-RNA non rilevabile al 12° mese, n (%)</b>	5 (71.4))	2 (50)
<b>Pazienti con HIV-RNA &lt; 40 copie/ml al 12° mese, n (%)</b>	1 (14.3)	2 (50)
<b>Pazienti con HIV-RNA &gt; 40 copie/ml al 12° mese, n (%)</b>	1 (14.3)	0

La modificazione del valore assoluto e percentuale delle cellule CD4+ è stata studiata per i 5 pazienti con HIV-RNA plasmatico non rilevabile al momento della semplificazione e che confermano questo dato al 12° mese: non si dimostrano differenze statisticamente significative tra il valore relativo al momento della semplificazione e quello relativo al 12° mese (numero assoluto cellule CD4+/ $\mu$ l 5537, IQR 440-733 vs 576, IQR 434-785,  $p=0.62$  e valore percentuale delle cellule CD4+ 28.5, IQR 22.7-36 vs 30.7, IQR 23.9-37.2,  $p=0.25$ ).

### ***Valutazione complessiva della risposta virologica a 24 mesi***

Questa analisi è stata eseguita includendo tutti i pazienti per i quali era disponibile la valutazione viroimmunologica al 24° mese di follow-up.

Si tratta di 54 pazienti: al momento della semplificazione 10 erano erano in triplice terapia con integrasi come terzo farmaco.

La maggioranza, 42 (77.8%) sono stati semplificati a 3TC+DTG, 9 (16.7%) semplificati a un regime terapeutico comprendente l'inibitore delle proteasi e 3 (5.6%) con altri regimi terapeutici.

La Tabella 7 riassume le caratteristiche dei pazienti sulla base del controllo virologico della viremia plasmatica al momento della semplificazione:

	HIV RNA plasmatico non rilevabile	HIV RNA plasmatico < 40 copie di HIV RNA	HIV RNA plasmatico > 40 copie di HIV RNA <sup>1</sup>
Numero di pazienti	35 (64.8)	16 (29.6)	3 (5.6)
Numero assoluto di cellule CD4+ al nadir (cellule/ $\mu$ l) <sup>2</sup>	123 (37-236)	216 (159-313)	306 (117-450)
Numero assoluto di cellule CD4+ al momento della semplificazione (cellule/ $\mu$ l) <sup>2</sup>	589 (514-704)	707 (687-898)	621 (573-770)
Percentuale di cellule CD4+ al momento della semplificazione (cellule/ $\mu$ l) <sup>2</sup>	32.9 (25.6-38.6)	37.7 (27.7-42)	30.9 (25.2-34.8)

<sup>1</sup>valore

<sup>2</sup>mediana e IQR (53, 50-77)

Complessivamente, 41 pazienti hanno HIV RNA plasmatico non rilevabile al 24° mese, 10 hanno HIV RNA plasmatico < 40 copie/ml e 3 hanno valori di HIV RNA plasmatico > 40 copie/ml (mediana 69, IQR 58-84).

Riguardo ai Pazienti con HIV RNA non rilevabile al momento della semplificazione,

al 24° mese:

27 (77.1%) mantengono HIV RNA soppresso, 5 (14.3%) hanno HIV RNA < 40 copie/ml e 3 (8.6%) hanno HIV RNA > 40 copie/ml.

Tra i Pazienti con HIV RNA < 40 copie/ml alla semplificazione

al 24° mese:

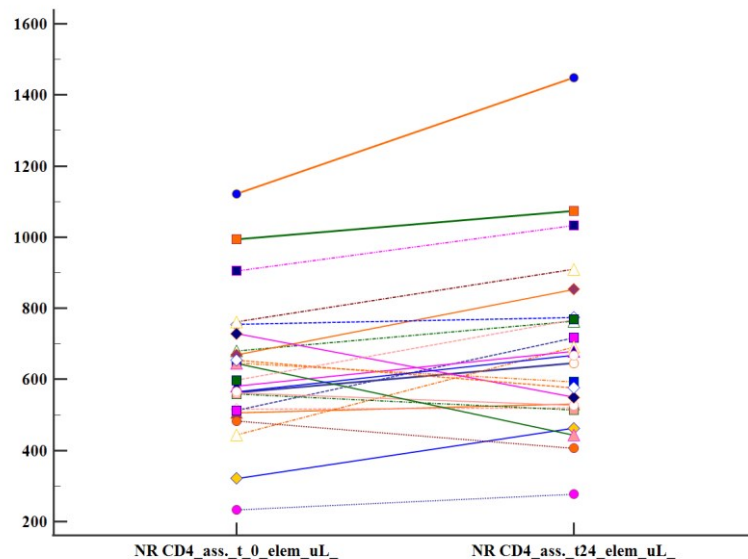
12 (75%) con HIV RNA soppresso, 4 (25%) hanno HIV RNA < 40 copie/ml.

Pazienti con HIV RNA > 40 copie/ml alla semplificazione al 24° mese:

2 (66.7%) con HIV RNA soppresso e 1 (33.3%) con HIV RNA < 40 copie/ml.

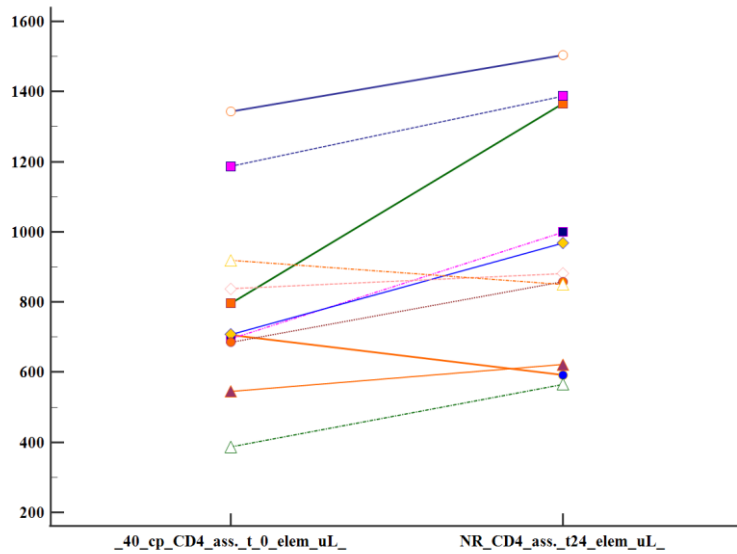
Nei 27 pazienti con HIV RNA non rilevabile sia al momento della semplificazione che dopo 24 mesi si osserva un incremento significativo del numero di cellule CD4 + (589, IQR 514-704 vs 657, IQR 523-771,  $p= 0.0299$ ) (Figura 1).

**Figura 1.** 27 pazienti sempre NR.



Analogo incremento significativo del numero assoluto di CD4 si osserva nel gruppo di pazienti che hanno HIV-RNA plasmatico < 40 copie/ml al momento della semplificazione e HIV RNA non rilevabile al 24° mese (707, IQR 687-898 vs 881, IQR 679-1274,  $p=0.0137$ ) (Figura 2).

**Figura 2.** Pazienti R (HIV-RNA plasmatico < 40 copie/ml) – NR.



## 2. Pazienti naive

### *Descrizione dei pazienti*

Il gruppo analizzato comprende 146 soggetti, di cui 116 maschi, 29 femmine e 1 paziente transgender.

- Maschi (116, 79.5%): 76 (65.5%) italiani, 40 (34.5%) non italiani;
- Femmine (29): 12 (41.4%) italiane, 17 (58.6%) non italiane.

Le zone geografiche di origine sono riportate nella Tabella 8.

**Tabella 8.** I dati sono espressi come numero assoluto e percentuale rispetto al totale per ciascun genere.

	<b>M (n=40)</b>	<b>F (n=17)</b>
<b>Africa, n (%)</b>	25 (62.5)	11 (64.7)
<b>Europa, n (%)</b>	7 (17.5)	4 (23.5)
<b>Centro/Sud America, n (%)</b>	5 (12.5)	2 (11.8)
<b>Asia, n (%)</b>	3 (7.5)	0

Sette pazienti (4 italiani e 3 non italiani) hanno eseguito la prima visita presso il centro ma non si sono presentati ai successivi controlli.

Nella Tabella 9 sono riassunte le principali cause di modifica e/o sospensione temporanea dei farmaci di altri 17 pazienti.

Tabella 9.

<b>Causa</b>	<b>Numero di pazienti, n (%)</b>
Scelta del curante	11 (64.7)
Effetti collaterali	6 (35.3)

Gli effetti collaterali riportati sono stati vertigini (2 pazienti), ittero (un paziente), insufficienza renale (un paziente), sonnolenza (un paziente), tossicità midollare (un paziente).

La scelta del curante nasceva dalla esigenza di migliorare l'aderenza del paziente al trattamento (10 pazienti) o era legata a una insufficiente risposta virologica (1 pazienti).

Il valore di HIV-RNA plasmatico valutato prima dell'inizio del trattamento è stato anche classificato come bassa carica virale (< 100.000 copie/ml), carica virale intermedia (100.001-500.000 copie/ml) e alta carica virale (> 500.000 copie/ml) (Tabella 10).

Un paziente è stato escluso dalla analisi per diagnosi di infezione da HIV-2. I dati virologici relativi a 138 pazienti sono descritti nella tabella 10.

Tabella 10

	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>IQR</b>
<b>Bassa carica virale (copie/ml)</b>	77	28100	10778-63273
<b>Carica virale intermedia (copie/ml)</b>	35	192600	151700-349100
<b>Alta carica virale (copie/ml)</b>	26	1244000	717000- 2270000

IQR = interquartile range.

Dei 138 pazienti: 18 pazienti hanno sierologia per HCV positiva (13%), 1 (0.8%) paziente è HBsAg positivo, 28 (20.3 %) sono HBsAg negativi e anti-HBc positivi.

Età dei 138 pazienti al momento della diagnosi, i valori sono espressi come valore mediano e interquartile range (IQR):

- Complessiva: 40 (IQR 31-51);
- Dei maschi italiani: 43 (31-52);
- Dei maschi non italiani: 38 (31-42);
- Delle femmine italiane: 54 (40-59);
- Delle femmine non italiane: 39 (29-42).

Le pazienti di origine non italiana sono significativamente più giovani di quelle di origine italiana ( $p=0.0097$ ).

La Tabella 11 riassume la scelta terapeutica fatta in rapporto al valore di HIV-RNA plasmatico determinato prima dell'inizio del trattamento nei 138 pazienti. Il dato è espresso, per ciascuna classe di viremia, come numero assoluto e come valore percentuale rispetto al totale dei pazienti inclusi nella classe stessa.

**Tabella 11.**

	<b>INSTI</b> <b>(n, %)</b>	<b>NNRTI</b> <b>(n, %)</b>	<b>PI</b> <b>(n, %)</b>	<b>Altri<sup>1</sup></b>
<b>Pazienti con bassa carica virale (n=77)</b>	35 (45.5)	36 (46.8)	4 (5.2)	2 (2.6)
<b>Pazienti con carica virale intermedia (n=35)</b>	22 (62.9)	8 (22.8)	5 (14.3)	0
<b>Pazienti con alta carica virale (n=26)</b>	22 (84.6)	1 (3.8)	3 (11.6)	0
<b>Totale (n=138)</b>	79 (57.2)	45 (32.6)	12 (8.7)	2 (1.5)

<sup>1</sup> Inibitore di fusione.

Un INSTI è stato prescritto con maggiore frequenza nei pazienti con carica virale alta rispetto ai pazienti con carica virale bassa (84.6% vs 45.5%,  $p=0.0005$ ).

Un NNRTI è stato prescritto con maggiore frequenza nei pazienti con carica virale bassa rispetto ai pazienti con carica virale intermedia (46.8% vs 22.8%,  $p=0.021$ ) e ai pazienti con carica virale elevata (46.8% vs 3.8%,  $p=0.00003$ ).

### Valutazione complessiva della risposta virologica a 12 mesi

I pazienti valutabili sono 96 (69.6%) su 138 che hanno eseguito la valutazione viro-immunologica pre-terapia. Degli altri 42, 30 (21.7%) non hanno ancora raggiunto il 12° mese e 12 (8.7%) hanno eseguito il controllo virologico con oltre 30 giorni di intervallo (sia in anticipo che in ritardo) rispetto al 12° mese.

La descrizione completa della risposta virologica in correlazione con la viremia plasmatica è riportata nella Tabella 12 come numero assoluto e come valore percentuale rispetto al totale dei pazienti inclusi nella classe stessa.

La percentuale di pazienti con HIV RNA plasmatico non rilevabile (risposta virologica assoluta) è significativamente maggiore nei pazienti con bassa carica virale HIV al momento dell'inizio del trattamento rispetto ai pazienti con alta carica virale HIV pre-terapia (54.9% vs 5.3%,  $p = 0.000108$ ).

**Tabella 12.** Descrizione della risposta virologica nei 96 pazienti con HIV RNA plasmatico valutato al 12° mese di trattamento

	<b>RVA</b>	<b>RVSO</b>	<b>RVP</b>	<b>RVI</b>
<b>Pazienti con bassa carica virale, n = 51 (53.1%)</b>	28 (54.9)	19 (37.3)	3 (5.9)	1 (1.9)
<b>Pazienti con carica virale intermedia, n = 26 (27.1%)</b>	9 (34.6)	8 (30.8)	8 (30.8)	1 (3.8) <sup>1</sup>
<b>Pazienti con alta carica virale, n = 19 (19.8%)</b>	1 (5.3)	11 (57.9)	3 (15.8)	4 (21)

RVA (risposta virologica assoluta): in caso di HIV-RNA plasmatico non rilevabile.

RVSO (risposta virologica sub-ottimale): in caso di HIV-RNA plasmatico rilevabile ma  $\leq 40$  copie/ml.

RVP (risposta virologica parziale): in caso di HIV-RNA plasmatico compreso tra 40 e 100 copie/ml.

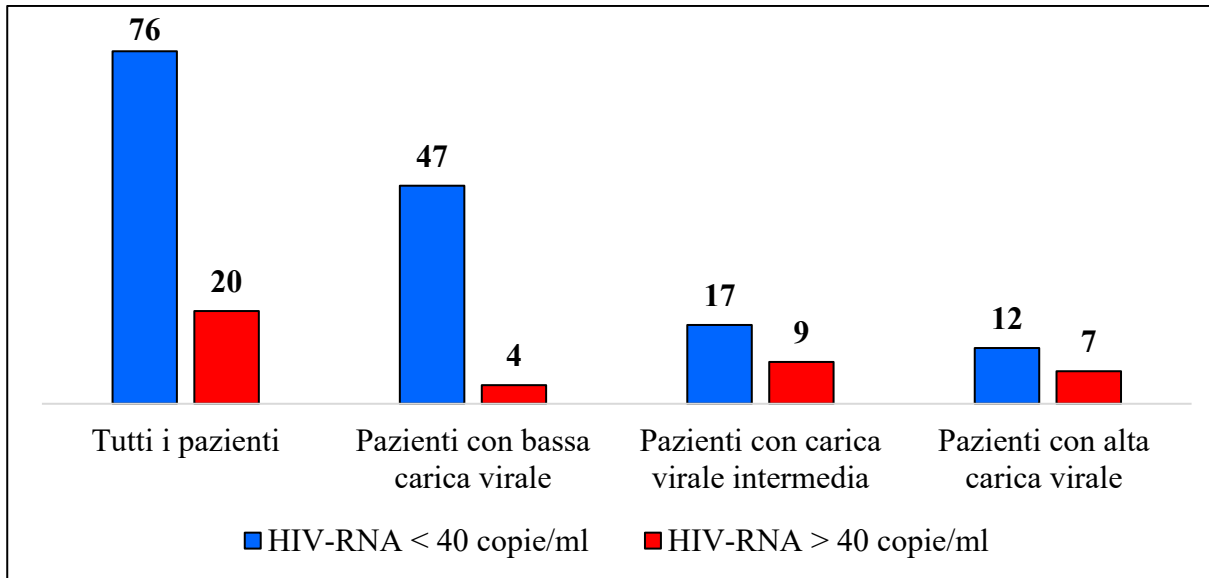
RVI (risposta virologica insufficiente): in caso di HIV-RNA plasmatico  $\geq 101$

<sup>1</sup> Valore HIV-RNA plasmatico 8216 copie/ml. Il paziente aveva riferito scarsa aderenza al trattamento.



La maggioranza dei pazienti ha raggiunto la soppressione virologica assoluta o subottimale (76/96, 79.2%) (Figura 3).

**Figura 3.** Descrizione dei pazienti suddivisi per HIV RNA plasmatico minore o maggiore del valore di 40 copie/ml alla valutazione a 12 mesi.



Il numero di pazienti con HIV RNA plasmatico < 40 copie/ml al momento della valutazione è significativamente maggiore nei pazienti che all'inizio del trattamento avevano bassa carica virale sia rispetto a quelli con carica virale intermedia (47/4 vs 17/9,  $p = 0.0075$ ) che rispetto a quelli con alta carica virale (47/4 vs 12/7,  $p = 0.0066$ ).

Le variazioni del numero assoluto e del valore percentuale di cellule CD4+ sono riportate nella Tabella 13 e sono state valutate solo nei sottogruppi costituiti da almeno 5 pazienti per i due gruppi di pazienti a bassa e intermedia carica virale preterapia e sono state descritte come singolo gruppo includente sia i pazienti a HIV RNA non rilevabile e < 40 copie/ml per il gruppo ad alta carica.

**Tabella 13.**

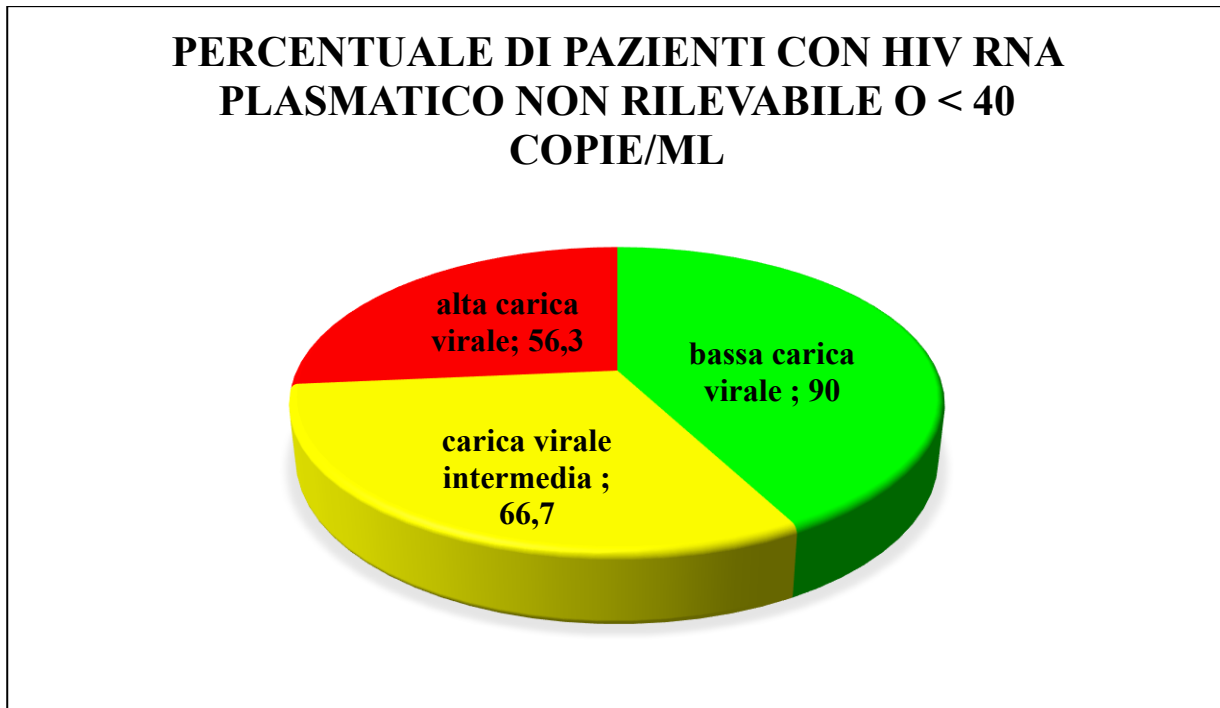
	Pazienti a bassa carica virale		
	Pre-terapia RVA	12° mese RVA	p
<b>Numero assoluto di cellule CD4+ (cellule/μl)</b>	430 (273-595)	625 (507-791)	<b>0.0009</b>
<b>Percentuale di cellule CD4+</b>	23.9 (15.2-27.9)	30.5 (25.7-38.1)	<b>0.0001</b>
	<b>Pre-terapia RVSO</b>	<b>12° mese RVSO</b>	<b>p</b>

<b>Numero assoluto di cellule CD4+ (cellule/μl)</b>	394 (164-741)	515 (205-894)	<b>0.0016</b>
<b>Percentuale di cellule CD4+</b>	17.5 (6-25.1)	23.2 (15-37.5)	<b>&lt; 0.0001</b>
	<b>Pazienti a carica virale intermedia</b>		
	<b>Pre-terapia RVA</b>	<b>12° mese RVA</b>	<b>p</b>
<b>Numero assoluto di cellule CD4+ (cellule/μl)</b>	177 (17-366)	380 (247-584)	<b>0.0078</b>
<b>Percentuale di cellule CD4+</b>	13.6 (7.6-20.6)	23.7 (20.2-27.5)	0.1250
	<b>Pre-terapia RVSO</b>	<b>12° mese RVSO</b>	<b>p</b>
<b>Numero assoluto di cellule CD4+ (cellule/μl)</b>	87 (37-309)	308 (185-454)	0.375
<b>Percentuale di cellule CD4+</b>	7.2 (4.7-17.9)	16.2 (12-22.9)	0.2188
	<b>Pre-terapia RVP</b>	<b>12° mese RVP</b>	<b>p</b>
<b>Numero assoluto di cellule CD4+ (cellule/μl)</b>	132 (50-346)	357 (259-420)	0.1875
<b>Percentuale di cellule CD4+</b>	14.7 (12-15.8)	25 (21-32.6)	0.1250
	<b>Pazienti ad alta carica virale</b>		
	<b>Pre-terapia RVO+RVSO</b>	<b>12° mese RVO+RVSO</b>	<b>p</b>
<b>Numero assoluto di cellule CD4+ (cellule/μl)</b>	66 (37-307)	332 (206-729)	0.0781
<b>Percentuale di cellule CD4+</b>	9.5 (6.2-22)	18.5 (16.4-31.1)	<b>0.0156</b>

In tutti i gruppi si osserva un incremento del numero e della percentuale di cellule CD4+ dalla valutazione pre-terapia a quella del 12° mese. In alcuni casi non è raggiunta la significatività statistica ma deve essere considerata la ridotta numerosità dei pazienti e la ampia distribuzione dei valori riscontrati.

La maggioranza (54 pazienti, 56.3%) dei pazienti che hanno eseguito la valutazione viroimmunologica al 12° mese era stata trattata con INSTI: la risposta virologica assoluta (HIV-RNA plasmatico non rilevabile) o subottimale (HIV-RNA plasmatico rilevabile ma  $\leq 40$  copie/ml) è stata ottenuta complessivamente in oltre il 50% dei pazienti, con la percentuale più elevata nel gruppo con bassa carica virale HIV al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale (Figura 4).

Figura 4.



È stata eseguita una analisi della efficacia del trattamento con INSTI e con NNRTI al 12° mese di trattamento nei pazienti a carica virale bassa e intermedia: queste due classi sono state scelte per la numerosità dei pazienti in trattamento con queste classi di farmaci (Tabella 14), ritenuta adeguata.

Tabella 14.

	HIV-RNA non rilevabile (RVO)	HIV-RNA $\leq 40$ copie/ml (RVSO)	HIV-RNA $\leq 100$ copie/ml-
<b>Pazienti con bassa carica virale trattati con INSTI (n=20)</b>	13 (65)	5 (25)	19 (95) <sup>1</sup>

<b>Pazienti con carica virale intermedia trattati con INSTI (n=18)</b>	5 (27.8)	7 (38.9)	18 (100)
<b>Pazienti a bassa carica virale trattati con NNRTI (n=27)</b>	13 (48.1)	12 (44.4)	27 (100)
<b>Pazienti con carica virale intermedia trattati con NNRTI (n=5)</b>	2 (40)	1 (20)	5 (100)

<sup>1</sup> HIV RNA 940 copie/ml: paziente con temporanea scarsa aderenza al trattamento.

RVA (risposta virologica assoluta): in caso di HIV-RNA plasmatico non rilevabile.

RVSO (risposta virologica sub-ottimale): in caso di HIV-RNA plasmatico rilevabile ma  $\leq 40$  copie/ml.

In questa analisi abbiamo introdotto una ulteriore classe di pazienti definiti da un qualsiasi valore da un valore di HIV-RNA, inclusa la non rilevabilità,  $< 100$  copie/ml, per identificare tutti i pazienti con una potenziale risposta sub-ottimale e che potevano non essere inclusi in questa valutazione per un valore di viremia plasmatica anche minimamente superiore alle 40 copie/ml; questo in considerazione per la nota seppure modesta variabilità della misurazione del dato laboratoristico.



## DISCUSSIONE

Se si guarda il rapporto maschi/femmine, sia per quanto riguarda i pazienti naive che per quelli sottoposti a semplificazione il numero di maschi è decisamente maggiore del numero di femmine. Ciò risulta in linea con i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, il quale dichiara che si rilevano ogni anno circa 4 nuovi casi di infezione in individui di sesso maschile per ogni caso riscontrato in individui di sesso femminile (4). Per quanto riguarda l'età mediana al momento della diagnosi, questa è di 40 anni tra i pazienti naive e di 38 anni tra quelli semplificati, inoltre le pazienti naive di origine non italiana sono decisamente più giovani di quelle di origine italiana. Anche queste osservazioni risultano in linea con quelle dell'Istituto Superiore di Sanità, secondo il quale in Italia l'età mediana al momento della diagnosi è di 39 anni(4). L'età mediana alla diagnosi è risultata leggermente più bassa nel gruppo di soggetti sottoposti a semplificazione. Va tuttavia precisato che i pazienti sottoposti a semplificazione sono soggetti già in terapia antiretrovirale e quindi noti: infatti si tratta di pazienti diagnosticati precocemente che di conseguenza godono di un buon outcome, al contrario dei pazienti naive i quali si presentano sempre più frequentemente anziani.

La maggioranza dei pazienti di origine non italiana, sia per quanto riguarda i maschi che le femmine, proviene dall'Africa.

### *Pazienti sottoposti a semplificazione*

Nel gruppo di pazienti sottoposti a semplificazione è stato osservato un numero assoluto di cellule CD4+ mediano al momento della semplificazione pari a 665 cellule/ $\mu$ l ed il 61.7% aveva un HIV-RNA non rilevabile: questi pazienti perciò godevano generalmente di un buon profilo viro-immunologico.

Con riferimento ai dati riguardanti le triplici terapie in atto al momento della semplificazione, risulta che la maggior parte (61 pazienti su 123) assumeva come terzo farmaco del regime in associazione al backbone nucleosidico un inibitore della trascrittasi inversa. In effetti, numerosi erano i pazienti che ancora assumevano regimi contenenti vecchi farmaci NNRTI, come nevirapina ed efavirenz, i quali non sono più inclusi nei regimi raccomandati dalle linee guida in prima linea poiché si preferiscono ora farmaci più tollerabili ed efficaci. Probabilmente, il medico ha infatti deciso di semplificare la terapia di questi pazienti anche allo scopo di eliminare tali vecchi farmaci. Facendo un confronto con la letteratura, in un grosso studio finalizzato a valutare l'efficacia del passaggio da una triplice ad una duplice terapia, ai soggetti passati in duplice sono stati somministrati soprattutto i regimi 3TC+DTG e RAL+DRV/b mentre a quelli mantenuti in triplice soprattutto regimi formati da

DTG + 2 NRTIs. È stato osservato come la duplice terapia appaia una valida opzione di trattamento per il mantenimento della soppressione virale dei pazienti.(38)

È stata eseguita la valutazione viro-immunologica sul gruppo di pazienti con valore di HIV RNA plasmatico  $\leq 40$  copie/ml nel prelievo precedente la semplificazione: questo gruppo è costituito dalla quasi totalità dei pazienti, infatti solo 5 avevano un valore superiore. Secondo le linee guida, sono eleggibili alla semplificazione del regime terapeutico solo i pazienti che si trovano in soppressione virale da minimo 6 mesi. Questi 5 pazienti erano tutti in triplice con NNRTI ed il dato relativo alla risposta virologica a 12 mesi è disponibile per 4 di essi, poiché il quinto non ha ancora raggiunto questo tempo di studio: un paziente ha HIV RNA plasmatico non rilevabile, gli altri 3 invece hanno HIV RNA  $> 40$  copie/ml. Gli NNRTIs, trattandosi degli antiretrovirali più frequentemente associati a sviluppo di resistenze, potrebbero aver fatto in modo che in questi pazienti il virus abbia sviluppato delle mutazioni con diminuzione della loro efficacia; inoltre, specialmente quelli meno recenti come nevirapina ed efavirenz, hanno spesso numerosi effetti collaterali che possono portare ad una diminuita aderenza da parte del paziente con maggiori probabilità di insorgenza di mutazioni. La ricerca di mutazioni in questi soggetti al momento dello switch a duplice è stata eseguita ma non è al momento disponibile.

Considerando i pazienti che al momento della semplificazione avevano un HIV-RNA non rilevabile o  $< 40$  copie/ml quelli che provenivano da una triplice con INSTI sono tutti passati ad una duplice con 3TC+DTG (38/38), mentre quasi tutti i pazienti provenienti da triplice terapia con inibitore della trascrittasi inversa sono passati a duplice con 3TC+DTG (58/61). Per quanto riguarda i pazienti provenienti da una terapia con PI, invece, la grande maggioranza è stata semplificata con la duplice 3TC+DTG (11/24) oppure ha mantenuto un PI come componente della duplice (11/24). Si osserva quindi come la maggior parte dei pazienti sia stata semplificata con 3TC+DTG (113, 86.3% dei pazienti); questa combinazione è disponibile anche come co-formulazione in singola compressa. Lo switch a DTG+3TC ha infatti dimostrato nei trial clinici una durevole efficacia, un buon profilo di sicurezza e tollerabilità ed inoltre una elevata barriera verso le resistenze (31). Secondo le linee guida, è inoltre raccomandata come duplice terapia di prima linea per il trattamento in pazienti naive.

Nel gruppo di pazienti in duplice terapia con 3TC+DTG, per 66 di essi sono disponibili i dati a 12 mesi di trattamento, mentre per 39 di essi sono disponibili i dati a 24 mesi. Tra i 66, a 12 mesi 65 avevano un HIV-RNA non rilevabile o  $< 40$  copie/ml e soltanto uno aveva una viremia  $> 40$  copie/ml: la soppressione virologica è stata pertanto mantenuta nel 98,5% dei pazienti che sono arrivati al 12° mese. Confrontando i risultati con la letteratura, nel trial di non inferiorità *TANGO* che ha studiato la

semplificazione con DTG+3TC la percentuale dei pazienti che a 12 mesi aveva un HIV-RNA < 50 copie/ml è stata del 93.2%, mentre a 36 mesi era dell'86%(31)

Nonostante le differenze con la letteratura (limiti rappresentati dalla numerosità ridotta e dal cut-off più basso), lo studio eseguito ha confermato l'efficacia della semplificazione a due farmaci nel mantenere in soppressione virale i pazienti, con percentuali che si avvicinano quelle osservate nei trial clinici. Confrontando i pazienti che sono partiti con un HIV-RNA non rilevabile con coloro che sono partiti da un HIV-RNA < 40 copie/ml si nota che la percentuale di quelli che a 12 mesi avevano una viremia non rilevabile è maggiore nei primi (76.3% vs 71.4%), anche se la differenza non è statisticamente significativa. Osservando invece in quanti pazienti hanno raggiunto un HIV-RNA < 40 copie/ml a 12 mesi le percentuali si avvicinano maggiormente (23.7% vs 25%), senza raggiungere la significatività statistica. Lo stesso vale, anche se la p diminuisce ulteriormente, per i pazienti che a 12 mesi avevano un HIV-RNA > 40 copie/ml: nessun paziente nel gruppo che era partito con viremia non rilevabile e un solo soggetto (3.6%) nel gruppo che era partito con viremia < 40 copie/ml. Si può osservare da ciò che in quei pazienti che partono con una viremia non rilevabile la terapia è maggiormente efficace nel garantire la soppressione virale, mentre quelli che partono con una viremia rilevabile anche se < 40 copie/ml tendono a presentare un HIV-RNA più elevato a 12 mesi che comporta una più alta probabilità di manifestare blip viremici. Le linee guida impongono come obiettivo della terapia il raggiungimento di una viremia < 50 copie/ml; nonostante questo, esiste una differenza nell'outcome tra i pazienti che presentano prima della semplificazione un HIV-RNA non rilevabile e quelli che presentano livelli < 40 copie/ml ma rilevabili.

Continuando a considerare il gruppo di pazienti in duplice terapia con 3TC+DTG e che ha raggiunto il 12° mese di trattamento, si sono osservate alcune differenze nel numero assoluto delle cellule CD4+. Nel gruppo NR-NR non si è osservata una differenza statisticamente significativa tra la conta mediana delle cellule T CD4+ al momento della semplificazione e quella a 12 mesi, in quanto i risultati sono molto simili (da 622 a 613 cellule/ $\mu$ l, con  $p = 0.3745$ ). Invece, i pazienti che sono partiti con un HIV-RNA < 40 copie/ml e che hanno risposto in buona maniera alla duplice terapia arrivando a 12 mesi a livelli di viremia non rilevabile (gruppo R-NR) hanno riscontrato un certo aumento delle cellule CD4+ (da 737 a 779 cellule/ $\mu$ l, con  $p = 0.0887$ ), anche se la differenza non è statisticamente significativa. Questi risultati sembrano indicare che l'efficacia virologica della duplice terapia con 3TC+DTG si accompagna ad un certo miglioramento o mantenimento del profilo immunologico. Al contrario, nei pazienti del gruppo NR-R, cioè quelli che nell'arco dei 12 mesi hanno sperimentato un leggero peggioramento della viremia mantenendosi comunque in soppressione virale, si è osservato un calo nel numero assoluto mediano dei CD4+ (da 918 a 762 cellule/ $\mu$ l, con  $p = 0.3828$ ); ciò significa



che nei soggetti in cui la duplice terapia con 3TC+DTG non è stata efficace nel mantenimento della viremia non rilevabile il profilo immunologico è leggermente peggiorato.

Per quanto riguarda i dati relativi ai pazienti trattati con duplice terapia comprendente un PI, degli 11 pazienti che sono arrivati al 12° mese di trattamento, in 10 hanno mantenuto un HIV-RNA non rilevabile oppure < 40 copie/ml dopo questo intervallo di tempo, cioè il 90.9%. Nei trial clinici che hanno valutato la semplificazione adottando un regime a due farmaci contenente un PI, come ad esempio *DUAL* (3TC+DRV/r), la percentuale di pazienti che hanno mantenuto un HIV-RNA < 50 copie/ml a 12 mesi è stata dell'88.9%(33). Anche in questo caso, pur considerando il differente cut-off e la bassa numerosità di questo studio, la semplificazione a duplice terapia contenente un PI si è rivelata efficace nel mantenimento della soppressione virale in linea con quella osservata nei trial clinici. Se si mettono a confronto i soggetti che presentavano un HIV-RNA non rilevabile prima della semplificazione con quelli che avevano un HIV-RNA < 40 copie/ml, le percentuali di quelli arrivati a 12 mesi con viremia non rilevabile differiscono nei due gruppi, a favore del primo (71.4% vs 50%); differenze vengono osservate anche nel numero di pazienti che a 12 mesi avevano una viremia minore di 40 copie/ml ma rilevabile (14.3% vs 50%) e nel numero di pazienti che a 12 mesi avevano un HIV-RNA > 40 copie/ml (14.3% vs nessuno). Se non si tiene conto dell'unico soggetto che a 12 mesi aveva un HIV-RNA > 40 copie/ml, la dual therapy con PI sembrerebbe essere più efficace in quei soggetti che sono partiti da una viremia non rilevabile rispetto a quelli che sono partiti con una viremia < 40 copie/ml ma rilevabile. È necessario considerare comunque che la numerosità del campione era molto limitata e quindi i risultati potrebbero non godere di molta solidità statistica.

Osservando il profilo immunologico, nel gruppo di pazienti sottoposti a dual con PI non si sono registrate differenze statisticamente significative tra il valore assoluto dei CD4+ al momento della semplificazione e quello raggiunto a 12 mesi (537 vs 576 cellule/ $\mu$ l,  $p = 0.62$ ).

Per quanto riguarda infine i pazienti arrivati ai 24 mesi di follow-up, essi erano 54. Abbiamo incluso sia i pazienti semplificati con 3TC+DTG che quelli semplificati con un regime contenente PIs ed altri regimi. Di questi 54 pazienti, 51 hanno mantenuto un HIV-RNA non rilevabile oppure un HIV-RNA < 40 copie/ml al raggiungimento dei 24 mesi, cioè il 94.4 %. Se si mettono a confronto i soggetti che presentavano un HIV-RNA non rilevabile prima della semplificazione con quelli che avevano un HIV-RNA < 40 copie/ml, le percentuali di quelli arrivati a 24 mesi con viremia non rilevabile sono simili nei due gruppi (77,1% vs 75%); le percentuali differiscono maggiormente se si considera il numero di pazienti che a 24 mesi hanno HIV-RNA rilevabile ma < 40 copie/ml (14.3% vs 25%), mentre differiscono ancora di più per il numero di pazienti a 24 mesi con HIV-RNA rilevabile > 40 copie/ml (8.6% vs nessuno). Inoltre, dei pazienti che partivano con > 40 copie/ml alla

semplificazione, ai 24 mesi il 66.7% aveva HIV-RNA non rilevabile e il 33.3% aveva HIV-RNA < 40 copie/ml. Nel complesso, la dual therapy continua quindi ad essere efficace anche dopo un intervallo di osservazione maggiore (24 mesi) nel mantenere la soppressione virologica dei pazienti.

Per quanto riguarda il profilo immunologico, sia per il gruppo dei pazienti NR-NR che in quello R-NR con HIV-RNA < 40 copie/ml, si è osservato un incremento del numero assoluto di CD4+ statisticamente significativo (rispettivamente 589 vs 657,  $p=0.0299$  e 707 vs 881,  $p=0.0137$ ). In questo caso quindi si osserva un concomitante miglioramento della risposta immunitaria con l'abbassamento della viremia.

Confrontando il gruppo di pazienti sottoposto a semplificazione con 3TC+DTG con quello sottoposto a semplificazione con PI, entrambi si sono rivelati efficaci nel garantire la soppressione virale sia a distanza di 12 mesi che di 24 mesi, con una percentuale più elevata nel primo gruppo (98.5% vs 90.9% per i 12 mesi). Inoltre, il numero di pazienti che a 12 mesi ha registrato un HIV-RNA > 40 copie/ml è stato lo stesso per entrambi i regimi terapeutici (1 caso su 11 pazienti per PI vs 1 caso su 66 pazienti per 3TC+DTG).

Il principale limite di questo studio è rappresentato dalla limitata numerosità del campione; ciò può essere spiegato dal fatto che per molti dei pazienti sottoposti a semplificazione inclusi nell'osservazione non erano disponibili i dati al 12° e/o al 24° mese di trattamento per motivi differenti (scarsa compliance nei controlli, trasferimento ad un altro centro, non raggiungimento di tale tempo di analisi).

### ***Pazienti naive***

Emerge, da tutti i dati analizzati con riferimento ai pazienti naive, che la percentuale maggiore degli stessi presentava una carica virale bassa (< 100.000 copie/ml) prima dell'inizio del trattamento. Vi è tuttavia un 18,8% di pazienti che presenta una carica virale elevata (> 500.000 copie/ml) ancor prima dell'inizio del trattamento: l'intervallo tra il momento della infezione, noto o presunto, la diagnosi e l'inizio della terapia è stato molto variabile.

I regimi farmacologici contenenti un inibitore delle integrasi risultano essere quelli maggiormente prescritti quali terapie di prima linea con riferimento ai soggetti che presentano una carica virale intermedia e/o alta. A tal proposito, i trattamenti che comprendono un INSTI associato al backbone nucleosidico sono quelle maggiormente indicate dalle linee guida, a fronte della loro comprovata efficacia nell'induzione e nel mantenimento della soppressione virale ed inoltre per l'elevata barriera verso le resistenze e profilo di sicurezza.(8)

Dall'altro lato, i regimi contenenti un NNRTI risultano essere previsti in linea guida con esclusivo riferimento ai pazienti che presentano una bassa carica virale con utilizzo di rilpivirina o doravirina(1).

Si precisa che la rilpivirina può essere utilizzata soltanto con riferimento a soggetti che presentano HIV-RNA < 100 000 copie/ml, poiché durante trial clinici è stato registrato un numero più alto di fallimenti virologici in pazienti con HIV-RNA di partenza > a 100 000 copie/ml (20). di conseguenza gli NNRTIs sono meno prescritti in soggetti con carica virale intermedia e elevata.

I nostri risultati risultano essere stati condizionati dall'intervallo temporale analizzato per la selezione dei pazienti: fino all'anno 2016, i regimi di prima linea più utilizzati nei pazienti comprendevano un NNRTI, Raltegravir o inibitori delle proteasi. Per converso, con l'aggiornamento delle linee guida – le quali hanno raccomandato gli INSTIs quale classe di farmaci di prima scelta per il trattamento iniziale – si è proceduto con una drastica diminuzione della somministrazione di NNRTI e PI e alla conseguente adozione di combinazioni comprendenti INSTI a far corso dall'anno 2017.

Ad un anno dall'inizio della terapia, nel complesso il 79.2% dei soggetti ha ottenuto la soppressione virologica, il che dà prova di efficacia generale delle combinazioni antiretrovirali di prima linea.

Valutando la risposta virologica e la viremia plasmatica pre-terapia si rileva che, con riferimento ai soggetti che presentano una elevata carica virale prima dell'inizio della terapia, risulta statisticamente meno probabile ottenere a 12 mesi una RVA (Risposta Virologica Assoluta= con HIV-RNA non rilevabile) rispetto ai pazienti che presentano una carica virale bassa pre-terapia, pur potendo raggiungere una RVSO (Risposta Virologica subottimale) con HIV-RNA  $\leq$  40 copie/ml. I soggetti che presentano in partenza una bassa carica virale prima dell'inizio della terapia riportano meno frequentemente una viremia > a 40 copia/ml dopo 12 mesi. Ciò comprova l'assoluta rilevanza di una diagnosi precoce e di un pronto inizio della terapia antiretrovirale.

Il numero di pazienti con HIV RNA plasmatico < 40 copie/ml al momento della valutazione è significativamente maggiore nei pazienti che all'inizio del trattamento avevano bassa carica virale sia rispetto a quelli con carica virale intermedia (47/4 vs 17/9,  $p = 0.0075$ ) che rispetto a quelli con alta carica virale (47/4 vs 12/7,  $p = 0.0066$ ).

Con riferimento alla risposta immunologica, è stato possibile osservare che, concordemente alle previsioni, i soggetti che manifestavano una carica virale bassa pre-terapia presentavano al contempo una numerosità di cellule CD4+ superiore rispetto ai pazienti che manifestavano una più elevata carica virale pre-terapia. Sempre in linea con le previsioni, i soggetti che riscontravano una miglior

risposta virologica ad un anno manifestavano al contempo un numero maggiore di cellule CD4+ a 12 mesi rispetto a coloro i quali avevano registrato un'inferiore risposta virologica ad un anno. Ciò a prova del fatto che, a fronte di un maggior decremento della viremia, corrisponde anche un migliore profilo immunologico. Il dato più significativo è che i soggetti che hanno riscontrato una migliore risposta virologica ad un anno erano gli stessi che presentavano una maggiore conta delle cellule CD4+.

Da ultimo, quanto ai soggetti naive, i regimi di prima linea a base di un INSTI e a base di un NNRTI hanno dato prova di un simile livello di efficacia nell'indurre la risposta virologica con riferimento alla medesima classe di viremia.



## CONCLUSIONI

Sulla base dei dati raccolti nell'ambulatorio di Malattie Infettive di Vicenza, quanto alle semplificazioni, il regime terapeutico più prescritto è rappresentato da 3TC+DTG.

Il fine primario del presente studio era rappresentato dall'osservazione dell'efficacia delle duplici terapie in un contesto ambulatoriale. Sia i trattamenti dual con 3TC+DTG, che quelli contenenti un PI hanno dato prova della propria efficacia nel mantenere la soppressione virologica a 12 e 24 mesi.

I soggetti che – al momento della semplificazione – presentavano un HIV-RNA non rilevabile hanno dato prova di un miglior outcome virologico a 12 mesi rispetto a quelli che partivano da una viremia < 40 copie/ml. A ciò si aggiunga che al calo dell'HIV-RNA a livelli non rilevabili corrisponde anche un incremento della conta delle cellule CD4+ e questo sembra riguardare principalmente la dual 3TC+DTG.

In conclusione, lo switch ad una duplice terapia ha dato prova di essere una valida opzione per i soggetti in soppressione virologica. In ogni caso, la terapia dovrebbe sempre essere volta a raggiungere livelli di HIV-RNA non rilevabili.

Per quanto riguarda invece i pazienti naive, si rileva che, nella maggior parte dei casi, il trattamento antiretrovirale viene cominciato quando la viremia è ancora bassa, pur a fronte di circa un 20% di casi con riferimento ai quali la relativa diagnosi e il relativo inizio di trattamento risultano tardivi.

I regimi di prima linea maggiormente prescritti risultano essere stati quelli che contengono un INSTI con particolare riferimento ai soggetti con viremia alta o intermedia. Invece i regimi che includono un NNRTI vengono prescritti prevalentemente ai pazienti con una bassa carica virale.

Nel complesso, le terapie di prima linea hanno dato riscontro di un'efficacia nell'induzione della soppressione virale ad un anno dall'inizio della terapia stessa nei pazienti naive. Paragonando poi i regimi con INSTI e quelli con NNRTI si è riscontrata un paragonabile livello di efficacia a parità di viremia iniziale.

Aspetto fondamentale risulta essere la diagnosi precoce e il contestuale celere inizio della terapia antiretrovirale, in quanto minore è la carica virale al momento di inizio della terapia stessa, tanto più favorevole sarà l'esito del trattamento ad un anno. E' stato poi possibile osservare che il numero di cellule CD4+ è strettamente legato alla risposta virologica. Ad una maggior conta di CD4+ ad inizio del trattamento corrisponde un miglior outcome virologico a 12 mesi.

Uno dei principali limiti di questo studio è rappresentata dall'eterogeneità dei dati dovuta a varie cause, quali abbandoni della terapia, effetti collaterali con interruzioni della stessa, irregolarità od

omissione dei controlli. Aspetti che spesso vengono riscontrati negli studi effettuati presso contesti assistenziali, certamente aggravati nell'ultimo biennio dalla pandemia da SARS-Cov-2, con problemi nell'afferenza dei soggetti ai controlli e distrazione delle risorse umane verso l'urgenza pandemica.





0. Antinori S, Meroni L. Infezioni da Retrovirus/AIDS. In Manuale di malattie infettive. Milano, Edra S.p.A.,2020, pp.255-276.
1. European AIDS Clinical Society. GUIDELINES. 2021.
  2. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoj B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità*. 2010;46(1):5-14.
  3. UNAIDS. UNAIDS 2021 epidemiological estimates. 2021.
  4. Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2020. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol.34, n.11, 2021.
  5. Eron J, Benoit S, Jemsek J, MacArthur R, Santana J, Quinn J, et al. TREATMENT WITH LAMIVUDINE, ZIDOVUDINE, OR BOTH IN HIV-POSITIVE PATIENTS WITH 200 TO 500 CD4 CELLS PER CUBIC MILLIMETER. *North American HIV Working Party. N Engl J Med*. 1995 Dec 21;333(25):1662-9. Vol. 21. 1995.
  6. National Institutes of Health. HIV Overview FDA-Approved HIV Medicines. 27 Aprile 2022. [Internet]. Available from: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>
  7. Mounzer K, Hsu R, Fusco JS, Brunet L, Henegar CE, Vannappagari V, et al. HLA-B\*57:01 screening and hypersensitivity reaction to abacavir between 1999 and 2016 in the OPERA® observational database: A cohort study. *AIDS Research and Therapy*. 2019 Jan 16;16(1).
  8. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 7;369(19):1807–18.
  9. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2073–82.
  10. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, Serenata C, Akpomiemie G, Masenya M, Qavi A, Chandiwana N, McCann K, Norris et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2020 Oct;7(10):e666-e676.

11. Eckard AR, McComsey GA. Weight gain and integrase inhibitors. Vol. 33, *Current Opinion in Infectious Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 10–9.
12. Mallon PW, Brunet L, Hsu RK, Fusco JS, Mounzer KC, Prajapati G, et al. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. 2021; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25702/full>
13. Cahn P, Sax PE, Squires K, Molina JM, Ratanasuwan W, Rassool M, et al. Raltegravir 1200 mg Once Daily vs 400 mg Twice Daily, With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, for Previously Untreated HIV-1 Infection: Week 96 Results From ONCEMRK, a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial [Internet]. Vol. 78, *J Acquir Immune Defic Syndr*. Available from: [www.jaids.com](http://www.jaids.com)
14. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Hong Wan jj, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK [Internet]. Vol. 63, *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013. Available from: [www.jaids.com](http://www.jaids.com)|77
15. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Rapid and Durable Antiretroviral Effect of the HIV-1 Integrase Inhibitor Raltegravir as Part of Combination Therapy in Treatment-Naive Patients With HIV-1 Infection Results of a 48-Week Controlled Study [Internet]. 2007. Available from: <http://rcc.tech-res->
16. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials [Internet]. 2019. Available from: <https://www.viiv-clinicalstudyregister.com/>
17. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-1 infection: Week 48 results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Feb 1;68(4):535–44.
18. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet HIV*. 2018 May 1;5(5):e211–20.
19. Behrens G, Rijnders B, Nelson M, Orkin C, Cohen C, Mills A, et al. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected

- patients with HIV-1 RNA  $\leq$ 100,000 Copies/mL: Week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. *AIDS Patient Care and STDs*. 2014 Apr 1;28(4):168–75.
20. Janssen-Cilag. Prescribing information for Edurant® (rilpivirine) tablets, 2011. [Online]. Available: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/EDURANT-pi.pdf>.
  21. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS*. 2018 Jul 17;32(11):1431–42.
  22. Orkin C, Dejesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Medicine*. 2013 Jan;14(1):49–59.
  23. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1651–69.
  24. SIMIT. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 2017 [Internet]. Available from: [www.simit.org](http://www.simit.org)
  25. Rice DP, Faragon JJ, Banks S, Chirch LM. Hiv/hcv antiviral drug interactions in the era of direct-acting antivirals. Vol. 4, *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. Xia and He Publishing Inc.; 2016. p. 234–40.
  26. Abarca JC, Huerta L, Fierro NA. Antiretroviral Therapies for Human Immunodeficiency Virus and Liver Disease: Challenges and opportunities. Vol. 19, *Annals of Hepatology*. Elsevier Espana S.L.; 2020. p. 121–2.
  27. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron JJ, Wohl DA, Clarke AE, et al. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: A pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS*. 2019 Jul 15;33(9):1455–65.
  28. Alvi RM, Neilan AM, Tariq N, Awadalla M, Afshar M, Banerji D, et al. Protease Inhibitors and Cardiovascular Outcomes in Patients With HIV and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 31;72(5):518–30.

29. Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, et al. Risk Factors for Weight Gain following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Nov 1;71(9):E471–7.
30. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jun 15;203(12):1791–801.
31. Osiyemi O, de Wit S, Ajana F, Bisshop F, Portilla J, Routy JP, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide–Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Results Through Week 144 From the Phase 3, Noninferiority TANGO Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Jan 25;
32. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *The Lancet*. 2018 Mar 3;391(10123):839–49.
33. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy with Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Dec 15;65(12):2112–8.
34. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 19;382(12):1112–23.
35. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *The Lancet*. 2020 Dec 19;396(10267):1994–2005.
36. Maggiolo F, Gianotti N, Comi L, di Filippo E, Fumagalli L, Nozza S, et al. Rilpivirine plus cobicistat-boosted darunavir as a two-drug switch regimen in HIV-infected, virologically suppressed subjects on steady standard three-drug therapy: A randomized, controlled, non-inferiority trial (PROBE 2). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 May 1;75(5):1332–7.

37. Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, Cordes C, Heiken H, Stellbrink HJ, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir with boosted darunavir in virologically suppressed adults with HIV-1: A randomized, open-label, multicenter, phase 3, noninferiority trial: The DUALIS study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020 Sep 1;7(9).
38. Greenberg L, Ryom L, Neesgaard B, Wandeler G, Staub T, Gisinger M, et al. Clinical Outcomes of 2-Drug Regimens vs 3-Drug Regimens in Antiretroviral Treatment-Experienced People Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2323–33.

**RINGRAZIAMENTI**

Desidero ringraziare la correlatrice Dr.ssa Monica Basso, il Direttore dell'U.O.C. Malattie Infettive di Vicenza Dr. Vinicio Manfrin, la Dr.ssa Giuliana Battagin dell'U.O.C. Malattie Infettive di Vicenza ed in generale tutto il personale sanitario, tecnico e amministrativo dell'U.O.C. Malattie Infettive di Vicenza per la loro cortesia, disponibilità e professionalità e senza i quali non sarebbe stato possibile realizzare la presente tesi.