



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in
Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina Molecolare

Terapia della infezione da HIV con una combinazione di
inibitore della trascrittasi inversa e della integrasi:
analisi dell'efficacia in casistiche di alcuni centri del Veneto
aggiornate al 2024

Relatore: Prof. Saverio Parisi

Laureanda: Stefania Dal Zotto

MAT. 1170160

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

1 INTRODUZIONE	1
1.1. HIV	1
1.1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	3
1.1.2 VIE DI TRASMISSIONE.....	5
1.1.3 DIAGNOSTICA VIROLOGICA.....	6
1.1.4 TEST DI RESISTENZA	7
1.1.5 MARCATORI DI MALATTIA	8
1.2 PRINCIPI DI TERAPIA	9
1.2.1 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE.....	11
1.2.2 EFFETTI AVVERSI DEGLI ANTIRETROVIRALI.....	12
1.2.3 INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA.....	14
1.2.3.1 LAMIVUDINA.....	16
1.2.3.2 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE LAMIVUDINA.....	17
1.2.3.3 EFFICACIA E SICUREZZA DI LAMIVUDINA.....	19
1.2.3.4 EFFETTI AVVERSI DI LAMIVUDINA.....	20
1.2.4 INIBITORI DI INTEGRASI.....	21
1.2.4.1 DOLUTEGRAVIR.....	22
1.2.4.2 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DOLUTEGRAVIR	23
1.2.4.3 FORMULAZIONI DI DOLUTEGRAVIR.....	25
1.2.4.4 EFFICACIA E SICUREZZA DI DOLUTEGRAVIR.....	26
1.2.4.5 EFFETTI AVVERSI DI DOLUTEGRAVIR.....	30
2 SCOPO DELLO STUDIO	31
3 MATERIALI E METODI	32
4 RISULTATI	34
4.1 RISPOSTA A 12 MESI DI TRATTAMENTO.....	36
4.2 RISPOSTA A 24 MESI DI TRATTAMENTO.....	37
4.3 RISPOSTA A 36 MESI DI TRATTAMENTO	39
4.4 ANALISI LONGITUDINALE DEI DATI.....	41
5 DISCUSSIONE	43
6 CONCLUSIONI	46
BIBLIOGRAFIA	47

RIASSUNTO

Grazie all'introduzione della terapia antiretrovirale combinata per l'HIV, si è assistito ad un significativo calo nella morbilità e mortalità HIV-correlate. Tuttavia, regimi complessi di terapia antiretrovirale possono portare allo sviluppo di effetti collaterali a lungo termine, oltre ad essere associati ad una maggiore incidenza di interazioni farmacologiche, a costi più elevati e ad una riduzione della qualità di vita e dell'aderenza alla terapia da parte dei pazienti, fattori che concorrono al fallimento della terapia. Per questi motivi sono stati allestiti studi volti a verificare l'efficacia di una semplificazione del trattamento, soprattutto una volta raggiunto il controllo stabile della replicazione virale; un regime semplificato a due farmaci deve però mantenere una buona efficacia nel controllo dell'infezione. Questo studio retrospettivo multicentrico ha lo scopo di valutare l'efficacia dell'associazione farmacologica dolutegravir+lamivudina (DTG+3TC) come terapia sequenziale in pazienti precedentemente sottoposti a regimi terapeutici più complessi. Sono stati raccolti i dati relativi a 256 pazienti in follow-up presso l'UOC Malattie Infettive dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza, l'UOC Malattie Infettive dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso e l'UOC Malattie Infettive dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre. La raccolta dei dati è stata condotta consultando le cartelle e i diari clinici cartacei dei pazienti, oltre all'utilizzo degli applicativi informatici specifici per ciascun centro. I parametri valutati includono i dati anagrafici e anamnestici dei pazienti, il numero assoluto di cellule CD4+ al nadir, il precedente regime terapeutico assunto dal paziente, la viremia, il numero assoluto delle cellule CD4+ e il loro valore percentuale, e il rapporto CD4+/CD8+. La raccolta dei dati relativi ai livelli di viremia e ai parametri immunologici è stata ripetuta con cadenza annuale. In questa tesi vengono presentati i risultati ottenuti dai pazienti al momento del passaggio al regime DTG+3TC, e a 12, 24 e 36 mesi di distanza. Si è osservato un generale miglioramento dei parametri immunologici e un buon controllo della viremia. Il trattamento con DTG+3TC si è confermato un trattamento efficace, tollerabile ed associato ad alta aderenza e basso tasso di interruzione della terapia rendendolo un regime farmacologico valido nel controllo dell'infezione da HIV.

ABSTRACT

Since the introduction of combined antiretroviral therapy for HIV, there has been a significant decline in HIV-related morbidity and mortality. However, polypharmacy regimens can lead to the development of long-term side effects, in addition to being associated with a higher incidence of drug-drug interactions, an increase in costs, and reduced quality of life and adherence to therapy, leading to therapeutic failure. Thus, studies have been set up to verify the effectiveness of a simplified treatment, especially once stable control of viral replication has been achieved; however, a simplified two-drug regimen must still maintain good efficacy in controlling the infection. This multicenter retrospective study aims to evaluate the efficacy of the drug combination dolutegravir+lamivudine (DTG+3TC) as a switch therapy from other pharmacological regimens. Data were collected for a total of 256 patients under follow-up at the Infectious Diseases Unit of San Bortolo Hospital in Vicenza, Infectious Diseases Unit of Ca' Foncello Hospital in Treviso, and the Infectious Diseases Unit of Angelo Hospital in Mestre. Data collection was carried out by consulting the patients' paper medical records and clinical diaries, in addition to the use of specific software applications for each center. The parameters evaluated included the patients' demographic and anamnestic data, the absolute CD4+ cell count at nadir, the previous treatment regimen, viremia, the absolute CD4+ cell count and their percentage value, and the CD4+/CD8+ ratio. This study presents the results obtained from patients at the time of the switch, and after 12, 24 and 36 months. A general improvement in immunological parameters and good viremia control was observed. The treatment with DTG+3TC proved to be an effective, well-tolerated treatment associated with high adherence and a low rate of therapy discontinuation, making it a valid pharmacological regimen in the control of HIV infection.

1. INTRODUZIONE

1.1 HIV

Il Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) è un virus appartenente al genere Lentivirus, della famiglia Retroviridae, una famiglia di virus in grado di integrare il proprio genoma a quello dell'ospite. I Lentivirus sono virus a RNA a singolo filamento a senso positivo; il loro ingresso nella cellula ospite è mediato dall'interazione tra la glicoproteina SU del virione e specifici recettori sulla superficie della cellula ospite, ossia la proteina CD4, proteina transmembrana presente sulla superficie dei linfociti T Helper, e uno tra CCR5 e CXCR4 [1], entrambi recettori per le chemochine espressi rispettivamente sulla superficie di linfociti T, macrofagi, cellule dendritiche e microglia, oppure su linfociti T, linfociti B, monociti e cellule staminali ematopoietiche CD34+ [2]. Le cellule che vengono infettate dall'HIV sono i linfociti T helper CD4+.

Esistono due specie di HIV: HIV-1 e HIV-2. L'HIV-1, che è stato il primo a essere scoperto, è più virulento, altamente infettivo e responsabile della maggior parte delle infezioni da HIV a livello globale. HIV-2, invece, è responsabile di manifestazioni cliniche generalmente meno gravi rispetto al ceppo HIV-1 [3]. HIV-1 è prevalente in Europa, America e Africa centrale, mentre HIV-2 è principalmente presente in Africa occidentale e Asia.

Il virione dell'HIV ha una forma sferica, di circa 100 nanometri di dimensione. L'involucro virale è composto da un doppio strato fosfolipidico e, nelle particelle di virus mature, dalle proteine di superficie (gp120) e transmembrana (gp41); trimeri di proteina di superficie gp120 sono ancorati alla membrana da trimeri della proteina transmembrana gp41. L'involucro copre la membrana del capsido esterno, formata dalla proteina matrice p17. Il capsido è assemblato a partire dalla proteina interna del capsido p24. All'interno del capsido si trovano due molecole identiche di RNA virale a singolo filamento (ssRNA) lunghe circa 9 kb complessate a molecole degli enzimi virali DNA polimerasi RNA-dipendente (trascrittasi inversa, o retrotrascrittasi), ribonucleasi H e integrasi. HIV codifica per tre geni fondamentali per il suo ciclo replicativo: gag (group-specific antigen), che codifica per le proteine core del virione, pol (polymerase), che codifica per la trascrittasi

inversa, l'integrasi e la proteasi, e env (envelope), che codifica per le proteine dell'envelope. Nel genoma virale si trovano le informazioni codificanti per ulteriori sette geni accessori, addetti alla regolazione del ciclo di replicazione virale e della trascrizione e traduzione del genoma virale per la sintesi delle proteine: tat, rev, nef, vpr, vpu (esclusivo per HIV-1) e vpx (esclusivo per HIV-2) [4].

Il ciclo replicativo dell'HIV è suddiviso in diverse fasi, la prima delle quali comincia con l'adesione del virus alla cellula ospite grazie alle proteine gp120 codificate dal gene env; il recettore sulla cellula ospite è CD4. In base a quale sia il co-recettore sfruttato dal virus per l'adesione alla cellula, si possono distinguere diversi sottotipi di HIV: R5 HIV utilizza CCR5 come co-recettore, X4 HIV utilizza CXCR4, mentre R5X4 HIV lega entrambi i co-recettori. In seguito, la proteina gp41 promuove la fusione delle membrane cellulari, permettendo al core virale di entrare nella cellula ospite. Una volta che il virus è entrato nella cellula ospite, l'RNA virale viene convertito in DNA a doppio filamento (dsDNA) tramite la trascrizione inversa, processo mediato dall'enzima retrotrascrittasi. Il DNA virale così prodotto viene poi trasportato nel nucleo della cellula ospite, dove, grazie all'enzima integrasi che rimuove due nucleotidi dalle estremità 3' del DNA virale e poi forma due legami fosfodiesterici nel DNA dell'ospite, si integra nel genoma della cellula. All'estremità 5' del genoma virale, questo non è unito al DNA dell'ospite; l'integrazione stabile avviene in un momento successivo, ad opera di enzimi di riparazione della cellula ospite. All'integrazione del genoma virale in quello dell'ospite, segue la trascrizione e traduzione delle proteine virali, tra cui Vpr, che permettono l'arresto del ciclo cellulare in fase G2. Dopo le fasi di adesione, entrata del virus nella cellula e integrazione del genoma virale, il virus può permanere in uno stato di latenza per periodi di tempo variabili che possono anche arrivare a molti anni, permettendo così al virus di sfuggire al sistema immunitario e garantendone dunque la sopravvivenza all'interno dell'organismo del soggetto ospitante per tutta la durata della vita di quest'ultimo; in altri casi, invece, il virus può attivarsi, portando alla trascrizione di nuove copie di genoma virale e proteine virali, successivamente assemblate e rilasciate per gemmazione dalla cellula ospite come nuove particelle virali, avviando un nuovo ciclo di replicazione, e andando ad infettare altri linfociti T helper [5], [6].

La storia dell'HIV è una storia recente; dopo l'osservazione di 5 casi sospetti di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* a Los Angeles nel 1981, si cominciò a notare la presenza di cluster epidemici di infezioni opportunistiche e di tumori atipici, tra cui il sarcoma di Kaposi, in individui precedentemente sani. Il virus è stato identificato nel 1983 a Parigi, e riconosciuto come la causa dell'AIDS l'anno seguente, in seguito all'isolamento di HIV da campioni di sangue periferico provenienti da pazienti con le manifestazioni in precedenza associate ad AIDS [7], [8].

Le fasi della storia naturale dell'infezione da HIV sono tre, e di durata variabile: la prima fase è la sindrome retrovirale acuta, durante la quale è possibile riscontrare una viremia elevata nel sangue e una riduzione rapida dei linfociti T CD4+. In questa fase, che si manifesta entro 2-4 settimane dall'infezione ed ha una durata di 3-14 giorni, i pazienti presentano sintomi simili a quelli dell'influenza: febbre con sudorazione intermittente, mialgia, artralgia, astenia, faringodinia, eruzione cutanea e linfadenopatia. La seconda fase è caratterizzata dalla cronicizzazione dell'infezione, con assenza di sintomi ma permanenza di alti livelli di HIV circolanti nei pazienti non trattati; in questi, la fase di latenza clinica può durare anche per dieci anni o più, e nel mentre, dati gli elevati livelli di viremia in assenza di terapia, rimangono altamente contagiosi. La terza fase è la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), che si caratterizza per una percentuale di cellule CD4+ inferiore al 15% rispetto alla conta linfocitaria totale e/o una conta di linfociti CD4+ inferiore a 200 cellule/mm³, rendendo il soggetto altamente vulnerabile a infezioni, comprese quelle opportunistiche, e a tumori correlati all'AIDS, come il sarcoma di Kaposi e i linfomi non-Hodgkin. Lo sviluppo di AIDS, in assenza di terapia, è associato ad una prognosi di 1-3 anni [9], [10].

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA

La stima dell'OMS riguardo l'incidenza di infezione di HIV è di 39.9 milioni di persone, di cui 1,4 milioni di bambini (definiti come soggetti di età inferiore ai 14 anni). 1,3 milioni di persone avrebbero contratto l'HIV nel 2023, mentre ne sarebbero morte 630.000. Dall'isolamento del virus nel 1983, si stima che 88.4 milioni di persone abbiano contratto HIV [11].

Nel 2022, il numero di persone che hanno contratto l'HIV è stato inferiore rispetto a qualsiasi altro periodo dall'inizio dell'epidemia. Si stima che nel 2022 ci siano stati 1,3 milioni di nuove infezioni da HIV a livello globale, ovvero più di un terzo (38%) in meno rispetto al 2010. I cali più significativi nelle nuove infezioni annuali in questo periodo si sono verificati nell'Africa orientale e meridionale (57%) e nell'Africa occidentale e centrale (49%). Nel 2022, 660.000 persone in queste regioni hanno contratto l'HIV, rispetto ai 1,2 milioni del 2015 e ai 1,5 milioni del 2010. Particolarmente rilevante è il calo delle nuove infezioni tra i giovani di età compresa tra i 15 e i 24 anni in queste regioni. Le ragazze adolescenti e le giovani donne nell'Africa subsahariana rappresentano oltre il 77% delle nuove infezioni tra le persone di età compresa tra i 15 e i 24 anni. Si stima che nel 2022 circa 160.000 ragazze adolescenti e giovani donne di età compresa tra i 15 e i 24 anni abbiano contratto l'HIV nell'Africa subsahariana, la metà (53%) rispetto al 2010, mentre per quanto riguarda il genere maschile nella medesima fascia d'età, si stima che vi siano stati 47.000 nuovi casi, con una riduzione del 66% rispetto al 2010. Nonostante la riduzione complessiva delle nuove infezioni da HIV nell'Africa subsahariana, ci sono alcuni paesi in cui le infezioni nuove sono aumentate dal 2010, come il Congo, il Madagascar e la Mauritania. [12]

Per quanto riguarda l'Italia, nel 2023 sono state registrate 2349 nuove diagnosi di infezione da HIV, con un'incidenza di 4 nuovi casi/100.000 abitanti, lievemente inferiore all'incidenza dei nuovi casi di HIV nell'Unione Europea (4,3 nuovi casi/100.000 abitanti). Si è assistito ad una progressiva diminuzione nell'incidenza di nuovi casi di HIV in Italia dal 2012 al 2021, per poi assistere ad un aumento dell'incidenza delle diagnosi nel biennio 2022-2023. Va sottolineato come questa tendenza in aumento potrebbe essere dovuta alla pandemia da SARS-CoV-2, che nel biennio 2020-2021 potrebbe aver causato un ritardo nella diagnosi dei nuovi casi, rilevati successivamente nei due anni seguenti. [13]

L'incidenza più alta di nuove diagnosi si è osservata nella fascia di età 30-39 anni (7,3 nuovi casi/100.000 residenti), seguita dalla fascia 25-29 anni (6,6 nuovi casi/100.000 residenti). In queste fasce di età, l'incidenza nei maschi è 3-4 volte superiore rispetto all'incidenza nelle femmine; i maschi rappresentano il 79,5% dei nuovi casi. L'età mediana alla diagnosi è di 42 anni per i maschi e 41 anni per le femmine. Dal 2016, si osserva una diminuzione delle nuove diagnosi tra le persone straniere, sia maschi che femmine [14].

1.1.2. VIE DI TRASMISSIONE

L'HIV presenta tre modalità di trasmissione: la via sessuale, la via parenterale, e la trasmissione verticale madre-figlio.

La trasmissione sessuale è attualmente la modalità più comune di infezione da HIV. Il virus si ritrova sia nel fluido seminale, sia come particella libera che all'interno delle cellule mononucleate, sia nel fluido vaginale.

Il rischio di infezione è più alto nei rapporti sessuali anali (sia eterosessuali che omosessuali) poiché la mucosa anale è sottile, poco lubrificata e facilmente traumatizzabile, creando microlacerazioni che facilitano l'ingresso del virus. Il rischio di infezione nei rapporti vaginali è inferiore, dato che l'epitelio vaginale è più spesso e resistente ai traumi. Tuttavia, le donne sono venti volte più a rischio degli uomini, principalmente perché il fluido seminale infetto rimane più a lungo nell'organismo femminile in caso di rapporti vaginali. Il rischio nei rapporti orali è considerato il più basso.

La maggioranza delle nuove infezioni è attribuibile a rapporti sessuali eterosessuali non protetti da metodi contraccettivi di barriera, quali il preservativo maschile e il preservativo femminile. Le infezioni da rapporto sessuale non protetto costituiscono circa il 70% dei nuovi casi di infezione da HIV [15].

La trasmissione per via parenterale riguarda soprattutto chi fa uso di droghe endovena, e il contagio è dovuto alla condivisione di aghi e siringhe infette. Altri soggetti che possono contrarre il virus per via parenterale sono i soggetti che hanno ricevuto una o più trasfusioni, chi ha subito un intervento con materiale medico-dentistico non adeguatamente sterilizzato, e il personale sanitario che entra a contatto con liquidi biologici infetti.

La trasmissione verticale può avvenire sia durante la gravidanza per passaggio transplacentare del virus, sia al momento del parto, che durante l'allattamento; il virus, infatti, si può ritrovare sia nel colostro che nel latte materno. Il parto cesareo riduce il rischio di trasmissione e viene raccomandato per le donne in gravidanza con infezione da HIV e una carica virale superiore a 1000 copie/mL al momento del parto o poco prima, indipendentemente dalla terapia antiretrovirale ricevuta prima del parto, o se i livelli di carica virale sono sconosciuti. [16]

1.1.3. DIAGNOSTICA VIROLOGICA

Esistono tre tipologie di test per rilevare l'infezione da HIV: i test anticorpali, i test antigene-anticorpo, e i test NAT.

I test anticorpali identificano la presenza di anticorpi anti-HIV, generalmente tramite il metodo ELISA; se si utilizza questo metodo, va tenuto conto della presenza del periodo finestra, ossia un intervallo temporale generalmente compreso tra 1-3 settimane in cui non è ancora avvenuta la sierconversione, per cui in questo periodo vi potrebbero essere dei falsi negativi. Altri casi in cui i test anticorpali potrebbero dare falsi negativi sono l'ipogammaglobulinemia, l'infezione da parte di sierotipi di HIV meno frequenti, o, più raramente, in fase di malattia molto avanzata con perdita della positività anticorpale; al contrario, vi potrebbero anche essere dei falsi positivi in caso di trasfusioni multiple, anticorpi anti-HLA o una recente sindrome influenzale.

I test antigene/anticorpo individuano gli anticorpi tramite ELISA, come i test anticorpali, ma individuano anche l'antigene p24, proteina del core virale, consentendo di identificare il virus anche durante il periodo finestra.

I test NAT rilevano la presenza di materiale genetico del virus, sia esso ancora in forma di ssRNA oppure già integrato nel genoma della cellula ospite, solitamente attraverso una PCR qualitativa. [17]

La diagnosi può essere confermata con un test Western Blot, che risulta essere positivo se vi sono due bande che evidenziano la presenza di p24, gp41 o gp120/160; in caso di positività ad una sola banda, si ha un risultato non dirimente in quanto vi si assiste anche in caso di patologie autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, sindrome di Sjögren, lupus eritematoso sistemico) e linfomi non Hodgkin, e si procede scegliendo un'altra metodica di indagine. [18] Un test NAT può essere utilizzato per confermare la diagnosi nei casi in cui non sia possibile basarsi sul Western Blot.

In Italia, la diagnosi di infezione cronica da HIV-1 si basa su un test di screening anticorpale o su un test di quarta generazione antigene-anticorpo. Entrambe queste metodiche hanno una sensibilità e una specificità superiori al 99%.

In seguito alla diagnosi, si utilizza una Real Time PCR quantitativa per il controllo nel tempo della viremia, uno dei parametri utilizzati per valutare longitudinalmente l'efficacia della terapia antiretrovirale. [19]

1.1.4 TEST DI RESISTENZA

L'alta capacità mutazionale del virus dell'HIV e il conseguente possibile sviluppo e selezione di ceppi resistenti ai vari farmaci antiretrovirali rendono utile la valutazione del profilo di resistenza del virus mediante test di resistenza in caso di fallimento virologico, definito come una mancata soppressione della viremia (>50 copie/mL) dopo 24 settimane dall'inizio della terapia antiretrovirale, oppure come una ripresa della replicazione virale, confermato in due determinazioni consecutive, in pazienti che in precedenza avevano raggiunto una soppressione virale completa. I test possono essere condotti scegliendo un approccio genotipico, tramite sequenziamento Sanger o sequenziamento di ultima generazione (NGS), oppure scegliendo un approccio fenotipico, cui si ricorre meno frequentemente, e possono essere eseguiti su plasma o su cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC). I test forniscono informazioni riguardo la resistenza del virus agli inibitori della trascrittasi inversa, dell'integrasi, e della proteasi, in base alle mutazioni che si riscontrano nel gene virale pol. Inoltre, permettono la distinzione dell'HIV nei suoi sottotipi R5 HIV, X4 HIV e R5X4 HIV in base al tropismo del virus verso i corecettori presenti sulla superficie della cellula ospite (rispettivamente CCR5, CXCR4, oppure entrambi) [20]. Ad oggi, dunque, l'esecuzione di un test di resistenza agli antiretrovirali è imperativa in caso di fallimento virologico della terapia antiretrovirale, ed è utile in caso di paziente naïve che deve cominciare una terapia antiretrovirale, anche se questa va cominciata tempestivamente non appena si fa diagnosi di HIV, e va eventualmente modificata in seguito in caso di evidenza laboratoristica di farmaco-resistenza [21].

1.1.5 MARCATORI DI MALATTIA

Il marcatore immunologico principalmente utilizzato è la quantificazione dell'RNA virale su campione di sangue periferico. Secondo le linee guida 2021 di US Department of Health and Human Services (DHHS), una soppressione virale ottimale si ha per valori di HIV-1-RNA <20-50 copie/mL (i valori cambiano a seconda del metodo utilizzato) per almeno sei mesi; si parla di low level viremia per valori di HIV-1 RNA compresi tra 50-200 copie/mL; si parla di blip quando dopo un periodo di soppressione virale ottimale si assiste ad un singolo rialzo nella viremia, con HIV-1 RNA <400 copie/mL, con successivo ritorno a soppressione virale ottimale; si parla di fallimento virologico in caso di mancata risposta al regime terapeutico antiretrovirale, con valori persistenti di HIV-1 RNA >200 copie/mL. La viremia è un parametro fondamentale da monitorare nei pazienti con infezione da HIV, in quanto livelli di viremia residua si associano ad un rischio maggiore di riattivazione dell'infezione. [22]

Nonostante la viremia sia il marcatore immunologico principalmente utilizzato nel follow-up del paziente con infezione da HIV, il marcatore immunologico che meglio correla con la prognosi dell'infezione da HIV è la conta assoluta dei linfociti T helper CD4+, che correla con lo sviluppo di eventi non-AIDS e AIDS. È fortemente consigliata la misurazione congiunta anche dei valori percentuali dei linfociti T CD4+ ed il rapporto CD4+/CD8+ per avere una stima più accurata della funzionalità del sistema immunitario, soprattutto nei pazienti con rischio di scarso recupero della funzionalità del sistema immunitario, ossia pazienti con conta assoluta di cellule CD4+ <200 cellule/mm³ al nadir e con presenza di coinfezioni. In soggetti che non assumono terapia antiretrovirale, la conta dei linfociti si riduce di circa il 4% all'anno, mentre in pazienti che assumono regolarmente e correttamente la terapia antiretrovirale, in assenza di sviluppo di farmacoresistenze, ci si aspetta un incremento di 50-100 cellule/mm³/anno, fino al raggiungimento di valori compresi nell'intervallo di riferimento. In pazienti con viremia stabilmente <50 copie/mL e conta assoluta dei linfociti T CD4+ >500 cellule/mm³, si può dilazionare la valutazione dello stato immunologico, passando da un controllo ogni 4-6 mesi a periodi oltre i 6 mesi, tenendo comunque conto dello stato di salute generale del paziente. [23]

1.2 PRINCIPI DI TERAPIA

Dall'introduzione nel 1987 del primo farmaco antiretrovirale contro l'HIV, ossia l'inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa zidovudina, la ricerca ha compiuto enormi passi avanti, con lo sviluppo di diverse classi di farmaci che, agendo a diversi step dell'infezione da HIV, ne permettono un ottimo controllo, fino alla soppressione della viremia e il ripristino della conta di linfociti T CD4+, che risultano essere gli endpoint fondamentali della terapia antiretrovirale.

Le diverse classi di antiretrovirali si distinguono in base al loro meccanismo di azione; la terapia antiretrovirale tipicamente si basa sull'utilizzo di 2, 3 o 4 farmaci appartenenti a classi diverse che, agendo sinergicamente su step diversi, permettono di contrastare e controllare l'infezione di HIV.

Gli inibitori della capsidasi interferiscono con il guscio proteico virale. A questa classe appartiene il farmaco lenacapavir, che si lega all'interfaccia tra le subunità proteiche del capsidasi, e inoltre interferisce anche con la captazione nucleare del DNA provirale mediata dal capsidasi stesso, impedendo alle proteine di importazione del nucleo della cellula ospite di legarsi e di permetterne l'ingresso nel nucleo. [24]

Gli inibitori dell'adesione si legano alla glicoproteina di superficie gp120, in prossimità del sito di legame con il recettore di superficie CD4 sulla cellula ospite, impedendo la modifica conformazionale necessaria per l'interazione iniziale e quindi l'adesione tra il virus e la cellula ospite.

Gli inibitori post-adesione sono anticorpi monoclonali che si legano al recettore CD4 presente sulla superficie della cellula ospite, impedendo il legame del virus.

Gli inibitori dell'ingresso o della fusione interferiscono con il legame del virus al suo recettore CD4 o ai co-recettori, ossia CXCR4 e CCR5.

Gli inibitori della trascrittasi inversa possono essere ulteriormente distinti in inibitori nucleosidici o nucleotidici della trascrittasi inversa (rispettivamente NRTI e NtRTI) e in inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Gli N(t)RTI sono delle molecole che competono con i deossinucleotidi virali per essere integrati nella catena di DNA virale in fase di crescita. Gli inibitori nucleosidici necessitano di una fosforilazione in più per la formazione della loro forma attiva rispetto agli inibitori nucleotidici. Queste molecole, una volta formatasi la loro

forma attiva, sono del tutto analoghe ai desossinucleotidi virali, eccezion fatta per la mancanza del gruppo 3'-idrossile; per questo motivo non è possibile la formazione del legame 5'-3' con il nucleotide successivo, provocando così l'interruzione della sintesi del DNA virale e portando all'arresto del ciclo replicativo del virus, in quanto la trascrittasi inversa non possiede la funzione di correzione degli errori, al contrario delle polimerasi eucariotiche. Gli NNRTI invece legano direttamente l'enzima trascrittasi inversa, impedendo la sua funzione di allungamento della catena di DNA virale.

Gli inibitori dell'integrasi (INSTI o INI) sono una classe di farmaci antiretrovirali sviluppati per impedire l'azione dell'integrasi, l'enzima virale responsabile dell'integrazione del genoma virale nel DNA della cellula ospite. L'integrazione è una fase cruciale, in quanto il genoma virale non codifica per una DNA polimerasi DNA-dipendente che ne permetta la replicazione una volta retrotrascritto.

Gli inibitori delle proteasi (PI) sono una classe di farmaci che agiscono inibendo l'azione delle proteasi virali, enzimi necessari per la maturazione delle proteine del core che vengono inizialmente sintetizzate come lunghi filamenti polipeptidici, e che poi vengono tagliate a formare le proteine del core virale proprio grazie all'azione delle proteasi. Le proteine del core vengono quindi assemblate a costituire il core virale; inibendo l'azione delle proteasi, si impedisce l'assemblaggio del core virale, in quanto le proteine prodotte saranno fortemente difettive e dunque non funzionali.

Ad oggi, esistono numerosi regimi terapeutici antiretrovirali la cui efficacia è stata ampiamente dimostrata. Sono oggetto di studio nuovi regimi terapeutici che permettano una miglior aderenza alla terapia, fondamentale per un buon controllo dell'infezione, minori effetti a medio e lungo termine, minori interazioni farmacologiche e in generale un miglioramento della qualità di vita del paziente. Sono stati approvati e sono utilizzati nella pratica clinica anche regimi iniettabili intramuscolari a lunga durata d'azione, composti da un NNRTI (rilpivirina, RPV) e un INSTI (cabotegravir, CAB). Sono oggetto di ricerca nuovi farmaci che permettano di contrastare l'infezione anche in pazienti con fallimento virologico a causa dello sviluppo di mutazioni che conferiscono farmaco-resistenza al bersaglio farmacologico. [25]

1.2.1 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Le interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali appartenenti a due classi diverse, oppure tra un farmaco antiretrovirale e un altro farmaco assunto dal paziente, sono un aspetto fondamentale da considerare per garantire un approccio farmacologico corretto e adatto al controllo dell'infezione da HIV.

Per quanto riguarda l'interazione tra due farmaci antiretrovirali appartenenti a due classi differenti, l'efficacia del trattamento antiretrovirale può essere potenziata combinando un inibitore delle proteasi, quale il darunavir (DRV) o l'atazanavir (ATV), con una dose subterapeutica di un secondo inibitore delle proteasi, ossia il ritonavir (RTV), che inibisce l'enzima epatico responsabile del metabolismo degli altri inibitori delle proteasi. In questo modo, rallentando la loro eliminazione, i livelli del farmaco aumentano, prolungandone l'effetto e migliorandone l'efficacia complessivamente. Un secondo esempio è l'associazione tra lamivudina (3TC, un NRTI) e zidovudina (ZDV o AZT, un altro NRTI). Sebbene ognuno dei due farmaci possa rapidamente indurre resistenza se usato da solo causando una mutazione che provoca resistenza alla 3TC, la cosomministrazione dei due farmaci risulta essere molto utile, in quanto la medesima mutazione che conferisce farmaco-resistenza alla 3TC, aumenta la sensibilità del virus alla ZDV. Al contrario, è stato dimostrato che la co-somministrazione di alcuni farmaci antiretrovirali, come ad esempio ZDV e stavudina (d4T, NRTI), può ridurre l'efficacia di entrambi i farmaci. Pertanto, l'utilizzo di questo regime antiretrovirale è stato interrotto.

Per quanto riguarda l'interazione tra farmaci antiretrovirali e altre classi di farmaci, le prime interazioni farmacologiche di cui tenere conto sono quelle che inficiano l'assorbimento dei farmaci antiretrovirali. I farmaci contro l'iperacidità gastrica – siano essi inibitori di pompa (PPI), antiacidi o antagonisti di H₂ –, agiscono aumentando il pH gastrico. Tuttavia, un pH gastrico adeguato è necessario per il corretto assorbimento di alcuni farmaci antiretrovirali, tra cui ATV e rilpivirina (RPV, NNRTI). L'assorbimento degli INSTI invece viene ridotto in caso di assunzione di antiacidi e integratori contenenti cationi polivalenti (tra cui ferro, calcio, magnesio, alluminio). Per quanto riguarda il metabolismo epatico dei farmaci antiretrovirali, essendo il CYP3A il principale responsabile del metabolismo di questi farmaci, tutti i farmaci che inibiscono o favoriscono la sua azione, interferiscono con la terapia antiretrovirale. I farmaci antiretrovirali

metabolizzati dal CYP3A sono gli NNRTI, i PI, il maraviroc (antagonista del CCR5) e l'elvitegravir (INSTI). Tra gli inibitori del CYP3A si annoverano l'amiodarone, gli azoli antimicotici, la claritromicina, l'eritromicina, la fluoxetina, il ritonavir e il succo di pompelmo. Al contrario, le molecole che inducono l'azione di CYP3A sono gli antitubercolotici isoniazide e rifampicina, la carbamazepina, la fenitoina, i barbiturici e l'iperico. Va sottolineato come il ritonavir, PI che ha anche un'azione inibitoria su CYP3A, possa essere somministrato insieme ad altri farmaci antiretrovirali proprio in virtù della sua capacità di inibire il CYP3A, diminuendo dunque il metabolismo dei farmaci antiretrovirali, potenziando l'effetto del farmaco stesso. Il metabolismo epatico di altri farmaci antiretrovirali, quali cabotegravir (CAB, INSTI) e raltegravir (RAL, INSTI), è invece a carico dell'enzima UGT1A1; tra i suoi inibitori si trovano il propofol, il flunitrazepam, il nilotinib, il ketoconazolo, l'indometacina, il valproato, e l'amitriptilina. Il metabolismo di bictegravir (BIC, INSTI) e dolutegravir (BIC, INSTI) è a carico sia di CYP3A che di UGT1A1. [26]

Alcuni farmaci antiretrovirali possono aumentare il rischio di nefrotossicità. Un esempio è la cosomministrazione di tenofovir (TDF) e altri farmaci nefrotossici, tra cui aminoglicosidi, vancomicina e ganciclovir.

1.2.2 EFFETTI AVVERSI DEGLI ANTIRETROVIRALI

La terapia antiretrovirale, in generale, può causare effetti collaterali a breve termine, quali l'insorgenza di cefalea ed insonnia, nausea, astenia e rash cutaneo, ma anche effetti a medio e lungo termine. Questi sono effetti collaterali di tipo metabolico, principalmente, seguiti da diminuzione della funzionalità di reni e fegato, che possono rimanere subclinici per molto tempo, per cui è fondamentale un monitoraggio periodico degli esami di laboratorio. In particolare, va posta l'attenzione a una possibile anemia, insufficienza renale, intolleranza al glucosio, diminuzione della massa ossea e danno epatico e pancreatico.

Per quanto riguarda gli effetti metabolici, la terapia antiretrovirale è stata associata a lipodistrofia (condizione estetica dovuta alla ridistribuzione del grasso corporeo, che si sposta dal viso e dalle estremità verso il tronco, il collo, il petto e l'addome),

iperlipidemia e insulino-resistenza. Se la lipodistrofia è una condizione puramente estetica, che tuttavia può causare un pesante disagio psicologico e dunque comportare una diminuzione nella qualità della vita del paziente, l'iperlipidemia e l'insulino-resistenza, insieme all'obesità centrale e all'ipertensione, formano la sindrome metabolica, importante fattore di rischio per demenza, eventi cardiovascolari, tra cui infarto del miocardio, ed eventi cerebrovascolari, quali TIA ed ictus. Tutte le classi di farmaci antiretrovirali possono causare effetti metabolici, ma quelli maggiormente associati al loro sviluppo sono i PI e i farmaci di vecchia generazione ormai non più utilizzati, quali la d4T. Gli effetti metabolici sono dose-dipendenti e si verificano generalmente nei primi 1-2 anni di trattamento. I meccanismi alla base del danno sarebbero da attribuire principalmente alla tossicità mitocondriale dei farmaci antiretrovirali.

Un altro effetto collaterale che è possibile che si manifesti nei pazienti in terapia con farmaci antiretrovirali è la sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS), dovuta al miglioramento della risposta immunitaria, con riattivazione dell'infiammazione in caso di infezioni. Si distinguono IRIS con reazione paradossa e IRIS con espressione di nuova infezione. Si parla di IRIS con reazione paradossa in caso di peggioramento dei sintomi di un'infezione precedentemente diagnosticata, motivo per cui, in caso di infezioni opportunistiche, l'inizio della terapia antiretrovirale viene rinviata fino a quando non si è eradicata l'infezione. Tipicamente insorge nei primi mesi di trattamento e va incontro a risoluzione spontanea. In caso di IRIS con espressione di nuova infezione, invece, si ha comparsa di nuovi sintomi relativi ad infezioni non precedentemente diagnosticate. In questo caso la terapia antiretrovirale va continuata, e contemporaneamente vanno somministrati i farmaci antimicrobici necessari per eradicare l'infezione.

La terapia antiretrovirale ha permesso, riducendo gli eventi AIDS e non-AIDS, un notevole allungamento dell'aspettativa di vita dei pazienti con infezione da HIV, fino ad essere paragonabile, in alcuni casi, all'aspettativa di vita di pazienti senza infezione da HIV [27]. Per questo è imperativo trovare nuove soluzioni, siano esse dei nuovi farmaci o dei nuovi regimi terapeutici, per diminuire l'incidenza di effetti avversi ai farmaci, in particolare della tossicità metabolica e del deterioramento della funzionalità renale ed epatica, nei pazienti con infezione da HIV.

1.2.3 INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA

Gli inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) costituiscono la base di quasi tutte le combinazioni di farmaci antiretrovirali. Il loro meccanismo d'azione si basa sulla loro struttura chimica, che è del tutto simile a quella di un nucleoside; vengono quindi incorporati al posto dei nucleosidi nella catena di DNA virale andata incontro a retrotrascrizione grazie all'azione dell'enzima trascrittasi inversa. Questo processo provoca un danno irreversibile alla catena in allungamento, causando l'interruzione prematura della sintesi del DNA virale.

Gli inibitori della trascrittasi inversa vengono distinti in inibitori nucleotidici, inibitori nucleosidici e inibitori non nucleotidici/nucleosidici.

Gli inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NtRTI) sono molecole che vengono somministrate in forma monofosforilata; una volta entrato nella cellula ospite, il farmaco verrà fosforilato, diventando difosfato, e quindi potrà competere con la deossadenosina-5-trifosfato. Ad oggi, l'unico farmaco appartenente a questa classe di farmaci è il tenofovir (TDF), analogo dell'adenosina.

Gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) necessitano di una fosforilazione per essere trasformati nella loro forma attiva. A questa classe appartengono gli analoghi della timidina zidovudina (ZDV o AZT) e stavudina (d4T), gli analoghi della citidina lamivudina (3TC), zalcitabina (ddC) ed emtricitabina (FTC), l'analogo dell'inosina didanosina (ddI) e l'analogo della guanosina abacavir (ABC).

Gli inibitori non nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTI), invece, sono farmaci che agiscono inibendo direttamente l'azione della trascrittasi inversa. A questa classe di farmaci appartengono molecole quali l'efavirenz (EFV), la nevirapina (NVP), l'etravirina (ETR), e la rilpivirina (RPV).

L'assorbimento degli inibitori della trascrittasi inversa non è alterato dalla contemporanea assunzione di cibo, eccezion fatta per la didanosina, i cui livelli si riducono del 55% se assunta in concomitanza di un pasto; per questo ne viene raccomandata l'assunzione mezz'ora prima del pasto o due ore dopo.

La velocità di assorbimento degli inibitori della trascrittasi inversa è rapida, e raggiunge la T_{max} entro le 2 ore dall'assunzione del farmaco.

La biodisponibilità varia da farmaco a farmaco, dal 25% del tenofovir assunto a digiuno, al 93% dell'emtricitabina, ma è importante sottolineare che, a parità di concentrazioni plasmatiche di due farmaci con il medesimo meccanismo di azione, non corrisponde lo stesso livello di attività antiretrovirale. Questo è dovuto al fatto che tutto dipende dal livello di attivazione intracellulare degli inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa. I fattori che influenzano la fosforilazione intracellulare degli Nt/NRTI sono svariati, tra cui il genere (sono stati registrati tassi di fosforilazione maggiori nelle donne rispetto agli uomini [28]), la gravità dell'infezione da HIV (ad infezioni in stato avanzato corrisponde un maggior tasso di fosforilazione [29]), il tipo di cellula ospite, lo stato di attivazione della cellula (attivata o resting), interazioni intracellulari tra farmaci, e la concentrazione plasmatica di farmaco.

Il metabolismo epatico per gli NNRTI è a carico del CYP3A, e risente delle interazioni farmacologiche su questo enzima. Al contrario, gli Nt/NRTI non sono molecole idrosolubili, perciò non vengono metabolizzati da nessuna delle isoforme del citocromo P450 a livello epatico. Il percorso catabolico dipende da molecola a molecola; ad esempio, l'abacavir (ABC) viene metabolizzato dal sistema alcol-deidrogenasi, il catabolismo di zidovudina (ZDV) avviene per glucuronidazione, mentre la didanosina (ddI) viene metabolizzata dall'enzima purina nucleoside fosforilasi (PNP). Sebbene queste molecole non risentano delle numerose possibili interazioni a livello di CYP3A, è comunque vero che sono possibili altre interazioni farmacologiche. Ad esempio, per quanto riguarda il metabolismo di ddI, si è visto come la contemporanea assunzione di TDF, ganciclovir e allopurinolo, che inibiscono significativamente l'attività di PNP, porti ad un aumento di concentrazione di ddI, che causa tossicità dose-dipendente a livello del pancreas [30], [31].

L'escrezione degli inibitori della trascrittasi inversa è renale.

Il principale fattore limitante nel controllo farmacologico della terapia dell'HIV è lo sviluppo di mutazioni che conferiscono farmaco-resistenza al virus. Le mutazioni che rendono il virus farmaco-resistente agli inibitori della trascrittasi inversa sono principalmente due, ossia M184V e K65R. M184V è una mutazione comune nei pazienti in terapia con 3TC o FTC, che si può sviluppare anche solo nelle prime 8 settimane di terapia con 3TC [32], e conferisce resistenza proprio a questi due

farmaci. Tuttavia, rende il virus più suscettibile all'azione di altri farmaci antiretrovirali, tra cui la ZDV. Per quanto sia preferibile non acquisire mutazioni che rendano il virus farmaco-resistente ad alcune delle soluzioni terapeutiche, ove presente è importante sfruttarla come un'opportunità per ottenere un effetto terapeutico maggiore mediante la somministrazione di un determinato farmaco [33]. La mutazione K65R invece si sviluppa principalmente in seguito alla terapia con ZDV e d4T, dove l'incidenza di sviluppo di questa mutazione raggiunge il 40%. Al contrario, con l'utilizzo di altri Nt/NRTI quali TDF, ABC, ddI e d4T, l'incidenza dello sviluppo di questa mutazione è di circa il 2-4% [34]. [35]

1.2.3.1 LAMIVUDINA

La lamivudina (3TC), o 2',3'-didesossi-3'-tiacitidina, è un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). È stato approvato come terapia antiretrovirale per l'HIV nel 1995, e la commercializzazione in Europa è stata approvata dalla Commissione Europea nel luglio 1999. Oltre ad avere indicazione per il controllo dell'infezione da HIV in regime terapeutico polifarmacologico, viene anche utilizzata in monoterapia in pazienti con infezione da virus dell'epatite B.

Per quanto riguarda la terapia dell'HIV, è indicata nell'infezione di bambini con un peso di almeno 25kg e di adolescenti e adulti, con una posologia di 300mg/die, somministrabili in un'unica soluzione o 150mg b.i.d. Per bambini di peso compreso tra 20 e 25kg, la dose raccomandata è di 225mg/die, in soluzione unica o come 75mg+150mg. Per i bambini di peso compreso tra i 14 e 20kg, e comunque di età superiore ai tre mesi, la dose raccomandata è di 150mg, somministrabili in un'unica soluzione oppure come 75mg b.i.d. Si raccomanda la riduzione della dose in pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina <30mL/min, in quanto in questi pazienti la ridotta funzionalità renale causa una diminuzione nell'escrezione del farmaco, aumentandone la permanenza nello stream ematico e quindi la concentrazione. Non richiede diminuzione di dose in caso di riduzione della funzionalità epatica, in quanto non viene metabolizzato dalle isoforme di citocromo P450. Può essere assunta sia in concomitanza dei pasti che lontano da essi, in quanto l'assunzione di cibo non influenza il suo assorbimento. I dati disponibili ad oggi non evidenziano correlazione tra l'utilizzo di lamivudina in

gravidanza ed effetti collaterali sul feto, né tra l'allattamento al seno e lo sviluppo di effetti collaterali nel bambino in allattamento.

1.2.3.2 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DI LAMIVUDINA

La lamivudina (3TC) è un analogo della deossicitidina che inibisce la sintesi del DNA virale tramite la terminazione della catena del DNA mediata dalla trascrittasi inversa. Una volta introdotta nella cellula, la lamivudina viene metabolizzata dalle chinasi intracellulari nella sua forma trifosfato, lamivudina trifosfato (3TC-TP o L-TP), e nella forma monofosfato, lamivudina monofosfato (3TC-MP o L-MP). Entrambe le forme, L-TP e L-MP, inibiscono la sintesi del DNA virale. La lamivudina è vantaggiosa come farmaco antivirale perché non viene riconosciuta dalla polimerasi umana come substrato. Essendo un enantiomero L(-), al posto dell'enantiomero D, la lamivudina attiva (3TC) non viene riconosciuta dalle polimerasi umane, ma compete attivamente con la citidina-trifosfato per inibire la sintesi del DNA virale mediata dalla trascrittasi inversa. Il metabolita trifosfato può anche inibire debolmente la polimerasi della cellula ospite, in particolare le sue forme DNA polimerasi α e DNA polimerasi β , e la polimerasi del DNA mitocondriale (mtDNA) [36].

La lamivudina viene assorbita rapidamente, con una concentrazione massima che si raggiunge tra 0,5 e 1,5 ore dopo la somministrazione orale, e una biodisponibilità di circa l'82% negli adulti e del 68% nei bambini. La lamivudina può essere assunta in concomitanza con il cibo o lontana dai pasti; sebbene l'esposizione sistemica alla lamivudina non cambi con l'assunzione di cibo, questo rallenta il tasso di assorbimento di lamivudina del 40% [37]. La lamivudina viene assunta per via orale, e si trova in formulazione liquida oppure solida, in forma di compresse rivestite; le due formulazioni hanno una biodisponibilità equivalente negli adulti. Le compresse sono disponibili a dosaggio di 300mg e 150mg. Nei bambini è indicata la somministrazione delle compresse piuttosto della forma liquida, poiché la biodisponibilità con la forma liquida orale è inferiore del 40%. Sebbene entrambe le dosi della compressa solida abbiano concentrazioni a stato stazionario ed effetti terapeutici simili, la dose più alta di 300 mg una volta al giorno ha dimostrato raggiungere picchi sierici più elevati, sia al minimo che al massimo, rendendo la

concentrazione del farmaco meno costante durante la giornata rispetto alla compressa da 150 mg assunta due volte al giorno. Non sono note differenze farmacocinetiche legate al genere o all'etnia del paziente.

Per quanto riguarda la distribuzione nell'organismo, lamivudina si distribuisce molto bene nei fluidi corporei e negli spazi extravascolari, con un volume di distribuzione medio di 1,3L/kg. La sua emivita arriva fino a 15,5 ore per le cellule infettate da HIV e 19 ore per quelle infettate da HBV. Tuttavia, la farmacocinetica varia a seconda del serbatoio preso in considerazione. È stato dimostrato che la lamivudina ha un'emivita più lunga nelle cellule mononucleate seminali e nel tratto genitale femminile [38]. Lamivudina attraversa facilmente la placenta, ed è rinvenibile nel colostro e nel latte materno. Al contrario, lamivudina non attraversa la barriera ematoencefalica, soprattutto negli adulti, pur raggiungendo alte concentrazioni nel liquido cerebrospinale [39].

Il metabolismo della lamivudina non è a carico del citocromo p450; pertanto, i suoi induttori ed inibitori non influiscono sulla cinetica del farmaco. Lamivudina, inoltre, si lega solamente parte minore alle proteine plasmatiche (<35%), motivo per cui il farmaco ha poche interazioni anche con i farmaci che si legano alle proteine plasmatiche (tra cui i FANS, gli anticoagulanti dicumarolici, la digossina e il ceftriaxone). Sebbene la lamivudina abbia alcune interazioni farmacologiche che ne aumentano la concentrazione plasmatica, come con i bloccanti dell'IFN- α , ribavirina, zidovudina e farmaci che inibiscono i trasportatori MATE-1, MATE-2K e OCT2, quali il trimetoprim e l'indinavir, nessuna di queste interazioni ha rilevanza clinica [40]. Fa eccezione il sorbitolo, che provoca diminuzioni dose-dipendenti della concentrazione massima di lamivudina nel siero.

Per quanto riguarda l'eliminazione del farmaco, la lamivudina viene eliminata attraverso le urine e viene escreta sotto forma di catione organico attivo, motivo per cui gli inibitori di OCT2 ne aumentano la concentrazione plasmatica. Il tasso medio di clearance della lamivudina non modificata è del 71%, con il 5-10% escreto come trans-solfossido. Per una corretta clearance della lamivudina è necessaria una buona funzionalità renale; si raccomanda la riduzione della dose in pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina <30mL/min, in quanto in questi pazienti la ridotta funzionalità renale causa una diminuzione nell'escrezione del

farmaco, aumentandone la permanenza nello stream ematico e quindi la concentrazione. La dialisi non ha dimostrato di comportare un aumento significativo dell'eliminazione della lamivudina tale da giustificare una modifica del dosaggio [41]. Le donne in gravidanza presentano un aumento del 22% dell'escrezione del farmaco, ma ciò non comporta una diminuzione nell'efficacia della terapia nelle dosi indicate per la popolazione generale. [42]

1.2.3.3 EFFICACIA E SICUREZZA DI LAMIVUDINA

Lamivudina non può essere usata in monoterapia in pazienti con infezione da HIV, ma deve essere inserita in un contesto di regime antiretrovirale polifarmacologico. Diversi studi hanno provato l'efficacia di una terapia combinata basata sulla lamivudina in associazione ad un inibitore della integrasi.

Uno degli studi principali per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo della lamivudina come farmaco per la terapia antiretrovirale di HIV, è il CAESAR trial del 1997. Questo studio è stato terminato precocemente, in quanto nei 1840 soggetti arruolati con bassa conta di CD4+ (uno dei criteri di inclusione per lo studio era una conta assoluta di linfociti T CD4+ compresa tra 25-250 cellule/mm³), l'aggiunta di lamivudina (a dosaggio 150mg b.i.d.), eventualmente associata a loviride (100mg 3/die) ai regimi terapeutici basati sulla zidovudina precedentemente assunti, ha portato ad un beneficio clinico talmente significativo in termini di riduzione della progressione di malattia e di incidenza di eventi AIDS e non-AIDS nel gruppo trattato con l'aggiunta di lamivudina e lamivudina+loviride rispetto ai pazienti cui è stato aggiunto il placebo, da essere giudicata non etica la continuazione dello studio. Infatti, tra i 471 soggetti cui è stato aggiunto il placebo, 95 (20%) hanno avuto una progressione di malattia; tra i 907 soggetti cui è stata aggiunta solo lamivudina, 86 (9%) hanno avuto una progressione di malattia; tra i 462 soggetti cui sono state aggiunte sia lamivudina che loviride, 42 (9%) hanno avuto una progressione di malattia. [43]

Studi più recenti confermano quanto affermato nel CAESAR trial. Borjabad et al hanno dimostrato l'efficacia della terapia combinata raltegravir/lamivudina per il controllo dell'infezione da HIV in pazienti con viremia soppressa da precedenti

terapie antiretrovirali in uno studio prospettico della durata di 48 settimane. Questo studio è stato condotto in seguito ad un primo trial in cui i 33 soggetti partecipanti sono stati randomizzati 2:1 per cominciare il nuovo regime terapeutico con 150mg di lamivudina associati a 300mg di raltegravir entrambi b.i.d., oppure continuare il loro precedente regime terapeutico. In seguito al primo studio, le dosi del nuovo regime terapeutico sono state aumentate a 1200mg di raltegravir e 300mg di lamivudina. Durante questa seconda fase dello studio, un soggetto è andato incontro a fallimento virologico senza interruzione della terapia e senza l'insorgenza di mutazioni conferenti farmaco-resistenza al virus per poi ritornare alla soppressione della viremia, mentre due soggetti hanno cessato l'assunzione della terapia per l'insorgenza di effetti collaterali. È stato concluso che lo switch al regime combinato raltegravir/lamivudina è efficace, sicuro e potrebbe essere un'opzione valida per i pazienti a rischio di interazioni farmacologiche o di effetti collaterali correlati alla terapia antiretrovirale. [44]

Altri studi hanno confermato la non inferiorità di regimi terapeutici basati su lamivudina. Il SALT trial conferma la non-inferiorità dell'associazione atazanavir/ritonavir/lamivudina rispetto a regimi basati su atazanavir/ritonavir+2 NRTI, e, anzi, nel gruppo con regime terapeutico con lamivudina vi sono stati meno casi di interruzione della terapia [45]. Similarmente, lo studio ATLAS afferma la non-inferiorità del regime terapeutico basato su lamivudina e atazanavir/ritonavir, che anzi ha dimostrato un'efficacia superiore nel controllo dell'infezione a 48 settimane rispetto al regime atazanavir/ritonavir+2 NRTI [46]. Il trial OLE ha confermato la non-inferiorità del regime terapeutico lamivudina/lopinavir/ritonavir rispetto al regime lopinavir/ritonavir+2 NRTI in pazienti che precedentemente avevano raggiunto la soppressione della viremia [47].

1.2.3.4 EFFETTI AVVERSI DELLA LAMIVUDINA

Lamivudina è stata associata all'insorgenza di effetti collaterali comuni, che possono manifestarsi in percentuali che raggiungono il 10% dei pazienti che la assumono. Questi effetti collaterali comuni sono astenia, calo ponderale, cefalea, rash cutaneo, faringodinia, infezioni del tratto respiratorio superiore, dispepsia, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, e rialzo degli indici di danno epatico e

muscolare (rispettivamente AST/ALT e CPK). Questi effetti collaterali minano l'aderenza alla terapia, ma non compromettono in maniera severa lo stato di salute del paziente.

Effetti collaterali più rari e più severi comprendono angioedema, dispnea e tachipnea, che possono colpire fino allo 0.1% dei soggetti che assumono lamivudina; l'acidosi lattica invece può colpire fino allo 0.01% dei pazienti che assumono lamivudina e si manifesta con dispnea e tachipnea, malessere, sonnolenza, dolore addominale, intorpidimento e debolezza degli arti. Altri effetti collaterali molto rari, la cui incidenza non è nota, sono rabdomiolisi, confusione, pancreatite (soprattutto in pazienti pediatrici), neuropatia periferica, sindrome da ricostituzione immunitaria, sindrome di Stevens-Johnson, trombocitopenia, anemia aplastica e peggioramento dell'infezione da HBV (ove presente). [48], [49]

1.2.4 INIBITORI DI INTEGRASI

Gli inibitori dell'integrasi (INSTI o INI) sono farmaci antiretrovirali potenti e altamente selettivi, tra i più recenti studiati e messi in commercio per il trattamento dell'infezione da HIV. Il raltegravir (RAL), il primo di questa classe, è stato approvato dalla FDA nel 2007. L'elvitegravir (EVG), approvato nel 2012, è stato il primo INSTI ad essere incluso in un regime terapeutico a dose unica insieme ad emtricitabina (FTC, un NRTI), tenofovir alafenamide (TAF, un NtRTI) e cobicistat, un booster. Sia RAL che EVG appartengono alla prima generazione di INSTI, che si è rivelata inizialmente molto efficace nel trattamento dell'infezione da HIV, ma la cross-resistenza tra farmaci della stessa classe e il frequente sviluppo della mutazione R263K conferente farmaco-resistenza hanno posto dei limiti all'utilizzo di questi farmaci [50]. Per questi motivi è stata sviluppata la seconda generazione di INSTI, composta dai farmaci dolutegravir (DTG) e bictegravir (BIC). Questi farmaci offrono vantaggi significativi rispetto ai farmaci di prima generazione, quali minori interazioni con altri medicinali, elevati tassi di soppressione virologica, alta tollerabilità alla terapia con conseguente riduzione dell'incidenza di interruzione della terapia, e una barriera genetica elevata, che li rende efficaci anche in pazienti che hanno sviluppato farmaco-resistenza ai farmaci della generazione precedente [51].

Il cabotegravir (CAB) è il farmaco più recente appartenente alla classe degli INSTI, ed è disponibile sia in formulazione orale che in formulazione a lunga durata d'azione, iniettabile per via intramuscolare ogni 30 o 60 giorni, in combinazione con rilpivirina (RPV, un NNRTI) [52]. È approvato per il trattamento dell'HIV negli adulti come switch dal precedente regime terapeutico antiretrovirale nei soggetti che hanno raggiunto una soppressione virologica stabile e senza precedenti fallimenti terapeutici o resistenza conosciuta ai suoi componenti. È inoltre utilizzato per la profilassi pre-esposizione (PrEP) in persone ad alto rischio di contrarre HIV.

1.2.4.1 DOLUTEGRAVIR

Dolutegravir (DTG) è un INSTI di seconda generazione. La sua approvazione da parte dell'EMA risale al 2014 per l'uso in combinazione con altri farmaci nel trattamento dell'infezione da HIV, sia in pazienti mai trattati precedentemente (naïve), sia come switch in pazienti che già assumevano un regime di terapia antiretrovirale.

DTG è disponibile in forma di compresse rivestite con film o in forma dispersibile per i pazienti non in grado di deglutire le compresse. La posologia di DTG è di 50mg da assumere per via orale una volta al giorno per i pazienti con infezione da HIV senza la presenza documentata con test di laboratorio o il sospetto clinico di resistenza agli INSTI; la dose raddoppia se, al contrario, il virus ha sviluppato una mutazione che gli ha conferito farmaco-resistenza, o se il DTG viene assunto insieme ad efavirenz (EFV, un NRTI), nevirapina (NVP, NtRTI), tipranavir/ritonavir (TPV/r, due PI) o rifampicina. In presenza di mutazione Q148R associata ad altre mutazioni minori (tra cui G140A/C/S, E138A/K/T o L74I), si può considerare un ulteriore aumento di dose nei pazienti che hanno dimostrato fallimento virologico con altri regimi terapeutici a causa di acquisizione di mutazioni che hanno reso il virus resistente a più classi di farmaci antiretrovirali. Negli adolescenti tra i 12 e i 18 anni, la dose viene ridotta a 50mg unidie o 25mg b.i.d. Per i bambini tra i 6 e i 12 anni e un peso corporeo di almeno 14kg, la dose di DTG da somministrare viene calcolata in base al peso corporeo. Per i bambini di almeno 4 settimane di età e peso superiore ai 3kg, è raccomandato l'uso di DTG in forma di compressa dispersibile.

Non è necessario un aggiustamento della dose di DTG né in pazienti con compromissione della funzionalità renale, né in pazienti con compromissione della funzionalità epatica per le classi Child-Pugh A e B, mentre per i pazienti in classe Child-Pugh C, DTG va usato con cautela.

DTG può essere assunto indipendentemente dall'assunzione del cibo, eccezion fatta per i casi con farmaco-resistenza agli INSTI, dove è raccomandata l'assunzione di DTG in concomitanza con i pasti. [53]

1.2.4.2 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DI DOLUTEGRAVIR

Il Dolutegravir agisce inibendo l'integrasi virale, legandosi al sito attivo dell'enzima e bloccando la fase di strand transfer del DNA retrovirale. Questo impedisce l'integrazione del DNA virale nel cromosoma dell'ospite, un passaggio essenziale per il ciclo replicativo del virus che, essendo sprovvisto di una DNA polimerasi DNA-dipendente virale, deve essere integrato nel DNA della cellula ospite per poi essere replicato dalla DNA polimerasi della cellula ospite.

Il DTG viene rapidamente assorbito dopo la sua assunzione, con un tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (T_{max}) che varia da 1 a 3 ore dopo l'assunzione. La variazione del tempo di assorbimento è secondaria alla composizione del pasto; la velocità di assorbimento viene infatti influenzata dal contenuto lipidico del cibo, con un aumento del 33% con pasti a basso contenuto di grassi e del 66% con pasti ricchi di grassi. Poiché questa variazione può avere rilevanza clinica nei pazienti con resistenza agli INSTI, si consiglia che questi ultimi assumano il farmaco in concomitanza con i pasti. La frazione di DTG legato alle proteine plasmatiche è >99%, indipendentemente dalla concentrazione plasmatica del farmaco; l'esigua frazione libera di DTG aumenta nei pazienti con bassi livelli di albumina. L'alta percentuale di DTG legata alle proteine plasmatiche predispone all'interazione farmacologica con altri farmaci che si legano alle proteine plasmatiche, tra cui tra cui i FANS, gli anticoagulanti dicumarolici, la digossina e il ceftriaxone. DTG ha un volume di distribuzione apparente di 17-20 litri.

Il metabolismo del DTG è epatico, ed è principalmente a carico dell'enzima UGT1A1, e in maniera minore di CYP3A, UGT1A3, UGT1A9, P-gp e BCRP.

Circa il 53% della dose assunta viene eliminato nelle feci senza modifiche, a causa di un ridotto assorbimento o dell'escrezione biliare del suo coniugato glucuronide. Il 32% del farmaco viene escreto nelle urine, principalmente sotto forma di etere glucuronidato, con minor quantità di metaboliti N-dealchilato e ossidato a livello del carbonio benzilico. Il tempo di dimezzamento del DTG è di circa 14 ore.

Per quanto riguarda l'interazione con altri farmaci, è importante evitare l'uso di farmaci che riducono l'esposizione al DTG nei pazienti con resistenza agli INSTI. Questi includono farmaci che inducono gli enzimi preposti al catabolismo di DTG; etravirina, nevirapina, tipranavir/ritonavir, rifampicina, erba di San Giovanni, efavirenz e alcuni farmaci antiepilettici aumentano il catabolismo di DTG con conseguente minor concentrazione del farmaco a livello plasmatico e possibile riduzione della sua azione. Altri farmaci da evitare in caso di assunzione di DTG sono i farmaci che ne riducono l'assorbimento, quali gli antiacidi e gli integratori contenenti cationi polivalenti (tra cui ferro, calcio, magnesio, alluminio).

Il DTG è un inibitore del trasportatore OCT2 (Organic Cation Transporter 2) e del trasportatore MATE-1 (Multidrug And Toxin Extrusion transporter 1), per cui l'assunzione di DTG può aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci la cui escrezione dipende da questi trasportatori, come la lamivudina, la dalfampridina e la metformina. OCT2 è inoltre coinvolto nell'uptake della creatinina e della metformina nei tubuli renali; in caso di assunzione di DTG, è stata osservata una riduzione del 10-15% della clearance della creatinina e un aumento significativo delle concentrazioni di metformina. Pertanto, è importante monitorare la funzione renale nei pazienti che assumono metformina in concomitanza con DTG, in quanto ciò può aumentare il rischio di acidosi lattica nei pazienti con insufficienza renale moderata. Si consiglia un aggiustamento della dose di metformina quando viene avviato o interrotto il trattamento con DTG, e si consiglia di valutare la riduzione della dose di metformina in caso di co-somministrazione dei due farmaci. [53]

1.2.4.3 FORMULAZIONI DI DOLUTEGRAVIR

Il DTG esiste in diverse formulazioni, come unico principio attivo o in combinazione con altri farmaci. Tivicay è il nome commerciale della formulazione singola, il farmaco contenente l'associazione dolutegravir/lamivudina è distribuito sotto il nome di Dovato, mentre il Triumeq contiene i principi attivi dolutegravir, lamivudina e abacavir.

Tivicay è disponibile in forma di compresse rivestite con film o in forma dispersibile per i pazienti non in grado di deglutire le compresse. La posologia di Tivicay è di 50mg da assumere per via orale una volta al giorno per i pazienti con infezione da HIV senza la presenza documentata con test di laboratorio o il sospetto clinico di resistenza agli INSTI; la dose raddoppia se, al contrario, il virus ha sviluppato una mutazione che gli ha conferito farmaco-resistenza, o se il farmaco viene assunto insieme ad efavirenz (EFV, un NRTI), nevirapina (NVP, NtRTI), tipranavir/ritonavir (TPV/r, due PI) o rifampicina. In presenza di mutazione Q148R associata ad altre mutazioni minori (tra cui G140A/C/S, E138A/K/T o L74I), si può considerare un ulteriore aumento di dose nei pazienti che hanno dimostrato fallimento virologico con altri regimi terapeutici a causa di acquisizione di mutazioni che hanno reso il virus resistente a più classi di farmaci antiretrovirali. Negli adolescenti tra i 12 e i 18 anni, la dose viene ridotta a 50mg unidie o 25mg b.i.d. Per i bambini tra i 6 e i 12 anni e un peso corporeo di almeno 14kg, la dose di farmaco da somministrare viene calcolata in base al peso corporeo. Per i bambini di almeno 4 settimane di età e peso superiore ai 3kg, è raccomandato l'uso di Tivicay in forma di compressa dispersibile. Non è necessario un aggiustamento della dose di Tivicay né in pazienti con compromissione della funzionalità renale, né in pazienti con compromissione della funzionalità epatica per le classi Child-Pugh A e B, mentre per i pazienti in classe Child-Pugh C, Tivicay va usato con cautela. Tivicay può essere assunto indipendentemente dall'assunzione del cibo, eccezion fatta per i casi con resistenza agli INSTI, dove è raccomandata l'assunzione di Tivicay in concomitanza con i pasti. Le reazioni avverse più frequentemente riportate durante il trattamento con Tivicay sono diarrea (18%), nausea (13%), e cefalea (13%). [54]

L'associazione dolutegravir/lamivudina (DTG+3TC), commercialmente nota come Dovato, contiene 50mg di DTG e 300mg di 3TC. Il suo utilizzo è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in adulti e pazienti pediatrici con un'età di almeno 12 anni e un peso corporeo di almeno 40 kg, che non presentano resistenze note o sospette verso i farmaci della classe degli INSTI o verso la 3TC. Non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'efficacia di Dovato per pazienti pediatrici con peso inferiore ai 40 kg e età inferiore ai 12 anni. Per gli adulti oltre i 65 anni o nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh classe A o B), non è necessario modificare il dosaggio. Tuttavia, nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C), l'uso di Dovato richiede cautela, poiché non sono disponibili dati sulla sicurezza ed efficacia in questa popolazione. Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata, non sono necessari aggiustamenti del dosaggio. Tuttavia, Dovato è sconsigliato in caso di clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min. Confrontando Dovato con la co-somministrazione separata di dolutegravir 50 mg e lamivudina 300 mg, si osserva che viene raggiunta la bioequivalenza per la C_{max} di dolutegravir e l'AUC di lamivudina. Se Dovato viene assunto con un pasto ricco di grassi, la C_{max} di DTG aumenta del 21%, mentre la C_{max} di lamivudina diminuisce del 30%, ma è stato dimostrato che questi cambiamenti non sono clinicamente significativi. DTG e 3TC sono entrambi rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale, e la T_{max} è di 2,5 ore per il DTG e di 1 ora per la 3TC quando il farmaco viene assunto a digiuno. Il 99% di DTG è legato alle proteine plasmatiche, mentre la lamivudina presenta una cinetica lineare e una limitata capacità di legarsi alle proteine plasmatiche (circa il 35%). La lamivudina viene eliminata principalmente per via renale, non modificata, con una clearance sistemica media di 0,32 L/ora/kg e un'emivita di 18-19 ore, mentre il metabolismo è una via minore di eliminazione, rendendo improbabili interazioni con il metabolismo di altri farmaci.

1.2.4.4 EFFICACIA E SICUREZZA DI DOLUTEGRAVIR

L'efficacia di dolutegravir (DTG) nei pazienti naïve è stata valutata in diversi studi, tra cui SPRING 1, SPRING 2, SINGLE, FLAMINGO e GEMINI 1 e 2. Questi studi, che in totale hanno visto la partecipazione di più di 2.000 soggetti, hanno

confrontato l'efficacia di regimi terapeutici antiretrovirali basati sull'associazione tra DTG e altri farmaci antiretrovirali con altri regimi terapeutici contenenti o meno DTG.

Nel trial SPRING-2, 822 pazienti sono stati randomizzati per l'assunzione di DTG 50 mg unidie o raltegravir (RAL) 400 mg b.i.d., entrambi in associazione ad ABC/3TC o TDF/FTC. DTG si è dimostrato non inferiore a RAL a 48 e 96 settimane, con una soppressione virale dell'81% rispetto al 76% del gruppo trattato con RAL [55].

Nel trial SINGLE, 833 pazienti sono stati randomizzati a ricevere il regime terapeutico DTG+ABC/3TC, composto da DTG 50 mg unidie in combinazione con abacavir (ABC, un NRTI) e lamivudina (3TC, un NRTI), oppure l'associazione EFV/TDF/FTC, composta da efavirenz (EFV, un NNRTI), tenofovir (TDF, un NtRTI) ed emtricitabina (FTC, un NRTI). Il trattamento con DTG+ABC/3TC è risultato superiore a quello con EFV/TDF/FTC, mostrando un miglior controllo della viremia e una maggiore variazione media dei CD4+ alla settimana 48, 96 e 144. Inoltre, il tempo mediano per la soppressione virale è stato più breve (28 giorni vs. 84 giorni). Lo studio SINGLE ha dunque concluso la superiorità del regime terapeutico antiretrovirale DTG+ABC/3TC rispetto al regime EFV/TDF/FTC [56].

Lo studio FLAMINGO, un trial randomizzato, controllato e aperto, ha coinvolto 484 pazienti, confrontando i risultati della terapia con DTG 50 mg una volta al giorno con darunavir/ritonavir (DRV/r, due PI) 800 mg/100 mg una volta al giorno, entrambi associati ad ABC/3TC o TDF/FTC. I risultati hanno mostrato un controllo della viremia migliore nel gruppo trattato con DTG sia a 48 che a 96 settimane, evidenziando la superiorità di DTG su DRV/r. [57]

Questi risultati hanno consolidato la posizione di DTG come trattamento di prima linea per i pazienti naïve, in combinazione con ABC/3TC o TDF/FTC.

Gli studi GEMINI-1 e GEMINI-2, due trial identici di non inferiorità a 148 settimane, randomizzati, multicentrici e in doppio cieco, condotti su 1.433 pazienti adulti con HIV-1, hanno confrontato il regime a doppio farmaco DTG+3TC con dosaggio 50mg+300mg unidie con un regime a tre farmaci DTG 50 mg + TDF/FTC, anch'essi in monosomministrazione quotidiana. Entrambi gli studi

hanno dimostrato che la soppressione virale a 48 settimane nei pazienti trattati con DTG+3TC era non inferiore rispetto a quella del regime a tre farmaci, con una soppressione virale definita come HIV-1 RNA <50 copie/mL. Inoltre, nel gruppo con regime a tre farmaci sono stati rilevati più casi di effetti collaterali legati alla terapia rispetto al gruppo con regime a doppio farmaco (169 casi su 717 -24%- vs. 126 casi su 716 -18%-). [58]

Nel corso delle 96 settimane degli studi SPRING-2 e FLAMINGO, e delle 144 settimane dello studio SINGLE, non sono stati riscontrati casi di resistenza emergente agli inibitori dell'integrasi o agli NRTI nei gruppi trattati con DTG. Nel trial SPRING-2, quattro pazienti nel gruppo trattato con RAL hanno sviluppato mutazioni associate alla farmaco-resistenza agli NRTI, mentre un soggetto ha sviluppato resistenza a RAL, con conseguente fallimento virologico. Nel trial SINGLE, sei pazienti nel gruppo cui veniva somministrato EFV/TDF/FTC hanno sviluppato mutazioni associate alla farmaco-resistenza agli NNRTI, e uno ha sviluppato una mutazione maggiore associata agli NRTI. Infine, negli studi GEMINI-1 e GEMINI-2 non sono stati osservati casi di resistenza agli INSTI o NRTI nei pazienti trattati con DTG+3TC o DTG+TDF/FTC fino alla settimana 144.

Altri studi hanno valutato specificamente l'efficacia dell'associazione DTG+3TC nel controllo dell'infezione da HIV, tra cui i trial DOULAM, SALSA e ASPIRE.

Lo studio DOULAM si è proposto di valutare l'efficacia dello switch al regime terapeutico DTG+3TC in pazienti adulti infetti da HIV-1 con esperienza pregressa di trattamento. Nonostante il 45% dei pazienti arruolati avessero mutazioni minori (minority resistant variants, MRV) predisponenti alla farmaco-resistenza a NRTI e il 21% avessero MRV predisponenti alla farmaco-resistenza agli INSTI, nel primo anno di terapia di switch con DTG+3TC non si è verificato alcun evento di fallimento virologico [59].

Lo studio SALSA ha dimostrato che il passaggio a un regime terapeutico antiretrovirale DTG+3TC è non inferiore in termini di controllo dell'infezione da HIV alla settimana 48 rispetto alla continuazione di regimi terapeutici antiretrovirali composti da 3 o 4 farmaci. Non è stata osservata alcuna farmaco-resistenza, a conferma dell'efficacia, della buona sicurezza e dell'alta barriera genetica del regime DTG/3TC. [60]

Nel trial aperto ASPIRE, che ha coinvolto 89 pazienti con soppressione virologica in trattamento con regime terapeutico antiretrovirale a 3 farmaci, il 93,2% dei pazienti che sono passati a DTG+3TC ha continuato a dimostrare soppressione virologica, rispetto al 91,1% dei pazienti che sono rimasti nel regime iniziale a 24 settimane, dimostrando la non inferiorità di DTG+3TC rispetto a regimi antiretrovirali basati su più farmaci. [61]

In Tabella I sono riportati i risultati di tre studi osservazionali riguardo l'efficacia del trattamento combinato DTG+3TC.

Studio, anno, (n° soggetti)	Caratteristiche a t0	Tempo del follow-up	Risultati
Borghetti e al, 2016 (n=36)	Mediana CD4+ assoluti: 631 cell/mm3 Viremia>50 copie/mL: 0 Precedenti fallimenti virologici: 56%	24 settimane	36 su 36 viremia <50 copie/mL 3 interruzioni di terapia (2 tossicità gastrointestinale, 1 cefalea)
Joly e al, 2017 (n=104)	Mediana CD4+ assoluti: 743 cell/mm3 Viremia>50 copie/mL: 0 Precedenti fallimenti virologici: 0	56 settimane	101 su 104 viremia <50 copie/mL 3 interruzioni di terapia (1 fallimento virologico, 1 perso nel follow-up, 1 switch terapia)
Maggiolo e al, 2017 (n=94)	Mediana CD4+ assoluti: 673 cell/mm3 Viremia>50 copie/mL: 0 Precedenti fallimenti virologici: dato non disponibile	24 settimane	94 su 94 viremia <50 copie/mL

Tabella I. Risultati degli studi Borghetti e al [62], Joly e al [63], Maggiolo e al [64] riguardo l'efficacia dell'associazione DTG+3TC.

Negli studi clinici, dunque, il DTG ha mostrato un eccellente profilo di efficacia, sia nei pazienti naïve al trattamento che in quelli precedentemente trattati con altri regimi terapeutici antiretrovirali.

1.2.4.5 EFFETTI AVVERSI DI DOLUTEGRAVIR

Il dolutegravir (DTG) ha dimostrato di avere un profilo di tollerabilità più alto rispetto a quelli di altri farmaci antiretrovirali, con tassi di sospensione della terapia intorno al 2-3%, anche nei pazienti con coinfezione da HBV.

Gli effetti avversi più frequenti sono diarrea (18%), nausea (13%), cefalea (13%), disturbi del sonno (8%) e lipodistrofia. Altri effetti collaterali comuni dovuti all'utilizzo di DTG sono rash cutanei con o senza prurito, astenia, vertigini, alterazioni dell'umore (ansia, depressione), aumento degli enzimi epatici (AST/ALT) e della CPK. Tra gli effetti collaterali non comuni vi sono la comparsa di febbre, angioedema, mialgie e artralgie.

Il DTG provoca un aumento precoce, prevedibile e non progressivo della creatinina sierica di circa il 10% rispetto ai valori basali nei pazienti naïve al trattamento, e del 14% nei pazienti precedentemente sottoposti ad altri regimi terapeutici antiretrovirali; l'aumento della creatininemia è dovuto all'inibizione della secrezione tubulare della creatinina da parte del recettore OCT2, di cui DTG è un lieve inibitore. Questo aumento, tuttavia, non porta ad una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, e dunque non è da considerarsi un indice di declino di funzionalità renale.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali metabolici, il profilo lipidico del DTG è simile a quello del raltegravir e superiore a quello dell'associazione DRV/r. Inoltre, l'effetto della combinazione DTG+ABC/3TC sui biomarcatori del rimodellamento osseo è inferiore rispetto a quello della combinazione EFV/FTC/TDF. Con le conoscenze di oggi, non ci sono evidenze di effetti avversi a lungo termine dovuti all'utilizzo di DTG.

È stata riportata una grave reazione di ipersensibilità a DTG in un solo paziente.

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio retrospettivo multicentrico è valutare l'efficacia dell'associazione dolutegravir+lamivudina (DTG+3TC) come terapia sequenziale nei pazienti con infezione da HIV.

Lo studio ha coinvolto 256 pazienti in trattamento con diversi regimi terapeutici antiretrovirali che hanno effettuato lo switch all'associazione DTG+3TC.

Lo studio ha lo scopo di valutare a 12, 24 e 36 mesi l'efficacia dell'associazione DTG+3TC, analizzando la risposta viro-immunologica attraverso la valutazione longitudinale di parametri quali la viremia (copie di HIV-1 RNA per mL di sangue periferico), conta assoluta dei linfociti T CD4+, percentuale di linfociti T CD4+ e il rapporto CD4+/CD8+. Sono stati poi considerati i soggetti che hanno modificato la terapia e le ragioni di questa modifica.

3. MATERIALI E METODI

Sono stati raccolti ed analizzati i dati relativi a 256 pazienti di età >1 anno con infezione da HIV-1 precedentemente sottoposti a diversi regimi terapeutici antiretrovirali e per i quali è stata data indicazione a semplificazione del trattamento con prescrizione della combinazione di dolutegravir (DTG, INSTI) in dose 50mg e lamivudina (3TC, NRTI) in dose 300mg. Lo switch ad un regime di terapia con combinazione di DTG+3TC è stato scelto dallo specialista curante in base all'andamento dei marcatori di malattia, delle caratteristiche cliniche del paziente e delle linee guida vigenti.

Lo studio ha coinvolto tre centri: i soggetti dello studio sono pazienti seguiti presso l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza, l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso oppure l'Unità Operativa Complessa di Malattie dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre. Le informazioni anamnestiche, cliniche e laboratoristiche relative ai pazienti sono state ottenute attraverso la lettura, l'analisi e la valutazione delle cartelle e diari clinici cartacei associate ai pazienti, l'utilizzo di database informatici e la consultazione dei dati contenuti nei diversi applicativi informatici specifici per ogni centro. I dati sono aggiornati a novembre 2024.

I dati raccolti ed analizzati al momento dello switch (t0) sono stati: i dati anagrafici dei pazienti, tra cui data di nascita, genere, provenienza, età alla diagnosi di infezione da HIV ed età allo switch di semplificazione della terapia; parametri laboratoristici, quali la conta assoluta di linfociti T CD4+ al nadir misurata in cellule/mm³, il valore di HIV-1 RNA plasmatico misurato in copie/mL, la conta assoluta dei linfociti T CD4+ misurata in cellule/mm³, la percentuale di linfociti T CD4+ e il rapporto CD4+/CD8+. I parametri laboratoristici per il monitoraggio dell'efficacia dell'associazione DTG+3TC, quali il valore di HIV-1 RNA plasmatico misurato in copie/mL, la conta assoluta dei linfociti T CD4+, la percentuale di linfociti T CD4+ e il rapporto CD4+/CD8+, sono stati raccolti dopo 12 (t12), 24 (t24) e 36 (t36) mesi dallo switch.

La valutazione della viremia viene classificata in base al numero di copie/mL di RNA virale rilevato, definendo come soppressione virologica un valore di HIV-1

RNA <50 copie/ml. È stata inoltre calcolata la mediana dei valori di HIV-1 RNA nei pazienti che non hanno raggiunto o mantenuto una risposta efficace.

A t12, t24 e t36 sono stati analizzati i dati relativi ai soli pazienti che risultavano ancora in duplice terapia con DTG+3TC, e riportati i motivi che hanno portato a modificazioni del regime terapeutico. Si deve osservare che per alcuni pazienti non è stato disponibile il dato a tutti i tempi stabiliti, a causa della variabilità dei tempi degli appuntamenti per i controlli nei vari centri ed alle ragioni personali che hanno prodotto discontinuità nelle visite; questa eterogeneità nei controlli, specchio della normale routine degli ambulatori, viene rilevata in una indagine retrospettiva, e può essere modificata solo con un attento progetto prospettico.

Le variabili continue sono state descritte come mediana e range interquartile (InterQuartile Range, IQR); l'analisi statistica delle variabili continue è stata effettuata utilizzando il test di Mann-Whitney Wilcoxon. È stato utilizzato il programma MedCalc® Statistical Software version 23.0.2, che valuta come statisticamente significativo un valore $p < 0.05$.

4. RISULTATI

Questo studio ha analizzato i dati relativi a 256 pazienti con infezione da HIV precedentemente sottoposti a diversi regimi terapeutici antiretrovirali e che hanno effettuato uno switch terapeutico ad un regime combinato di dolutegravir (DTG, INSTI) in dose 50mg e lamivudina (3TC, NRTI) in dose 300mg.

Nella popolazione analizzata, i pazienti di sesso maschile sono 194, rappresentando il 75,8% del totale. L'età mediana al momento della diagnosi è 38 anni (IQR = 31-46). L'età mediana al momento della semplificazione del regime terapeutico è di 58 anni (IQR = 49-63). La provenienza dei pazienti prevalente è quella italiana, che, con 213 soggetti su 256, costituisce l'83,2% del totale. La mediana della conta assoluta di linfociti T CD4+ al momento della diagnosi è di 260 cellule/mm³ (IQR = 145-379 cellule/mm³).

Al momento della semplificazione, i pazienti con viremia soppressa rappresentano il 96,8% della popolazione, con 245 casi; la viremia media nei pazienti senza soppressione virologica a t0 è 86 copie/mL (IQR = 59-1852).

È stata rilevata la conta assoluta dei linfociti T CD4+ (misurata in cellule/mm³) al momento dello switch (t0) dal precedente regime terapeutico all'associazione DTG+3TC, con una mediana di 707 cell/mm³ (IQR = 536-903 cell/mm³).

È stato registrato il valore percentuale dei linfociti T CD4+ al tempo t0, con una mediana di 34% (IQR = 26.5%-39%).

Il valore del rapporto CD4+/CD8+ al tempo t0 ha una mediana di 0.81 (IQR = 0.59-1.12).

I dati demografici dei soggetti dello studio e le loro caratteristiche immunovirologiche al momento della diagnosi (t0) vengono riportati in Tabella II.

	Pazienti (n=256)
Genere maschile, n (%)	194 (75,8%)
Età (anni) alla diagnosi (IQR)	38 (31-46)
Età (anni) alla semplificazione (IQR)	58 (49-63)
Origine italiana, n (%)	213 (83,2%)
Numero assoluto di cellule CD4+ (cellule/mm ³) al nadir (IQR)	260 (145-379)
Pazienti con viremia soppressa al momento della semplificazione, n (%)	245 (96,8%)
HIV RNA (copie/mL) nei pazienti senza soppressione virologica (IQR)	86 (59-1852)
Numero assoluto (cell/mm ³) di cellule CD4+ alla semplificazione (IQR)	707 (536-903)
Percentuale (%) cellule CD4+ alla semplificazione (IQR)	34 (26.5-39)
Rapporto CD4+/CD8+ alla semplificazione (IQR)	0.81 (0.59-1.12)

Tabella II. *Caratteristiche demografiche e di immunovirologiche dei soggetti a t0.*

È stato inoltre raccolto il dato relativo al regime terapeutico antiretrovirale assunto dai pazienti prima dello switch alla duplice terapia DTG+3TC. Le terapie antiretrovirali in atto al momento della semplificazione sono state descritte sulla base del terzo farmaco utilizzato. I farmaci erano appartenenti alle classi degli inibitori delle integrasi (INSTI), inibitori delle proteasi (PI), o degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Quindici pazienti erano trattati con schemi terapeutici personalizzati sulla base di specifiche esigenze cliniche e sono stati classificati come “altre combinazioni”.

110 pazienti su 256 (43%) risultano aver assunto un regime con INSTI come terzo farmaco fino al momento dello switch con DTG+3TC, 106 (41,4%) con un NNRTI, 25 (9,7%) con un PI e 15 (5,9%) assumevano un regime terapeutico sartorializzato.

In figura 1 viene riportata la suddivisione dei casi in base al regime terapeutico antiretrovirale assunto precedentemente allo switch a DTG+3TC.

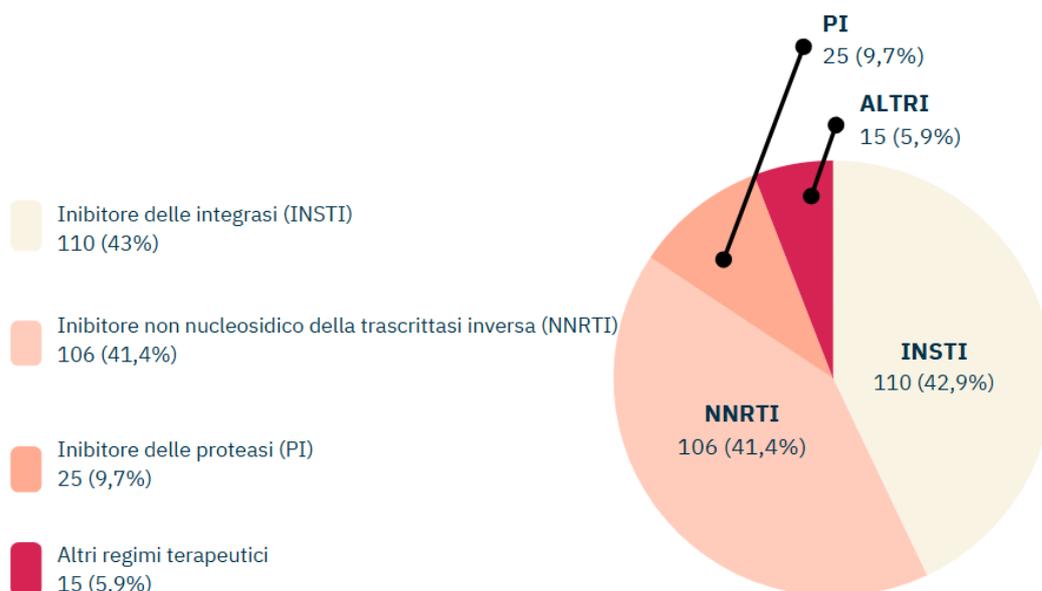


Figura 1. Descrizione delle terapie antiretrovirali in atto al momento della semplificazione sulla base del terzo farmaco.

4.1 RISPOSTA A 12 MESI DI TRATTAMENTO

Dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento, il follow-up e la raccolta dei parametri immunovirologici sono stati possibili per 197 soggetti. Il dato è risultato non valutabile in 59 pazienti, 42 dei quali hanno eseguito gli esami con tempistiche diverse, 3 hanno modificato il regime terapeutico prima dei 12 mesi, 5 hanno cominciato l'assunzione dell'associazione DTG+3TC più tardi e 9 pazienti sono stati persi nel follow-up.

Tre pazienti non sono risultati valutabili per modificazioni terapeutiche avvenute nell'intervallo t0-t12. In Tabella III sono riportate le cause di modifica della terapia prima di t12.

Paziente	Genere	Origine	Età al 2024	Causa della modifica della terapia, regime terapeutico scelto
1	M	Italiana	38	Sospesa duplice per cefalea e reinserita terapia con NNRTI come terzo farmaco
2	M	italiana	50	Sospesa duplice per viremia residua e reinserita terapia con INSTI come terzo farmaco
3	M	italiana	80	Sospesa duplice per viremia residua e reinserita terapia con INSTI come terzo farmaco

Tabella III. Cause di modifiche della terapia in 3 pazienti nell'intervallo t0-t12.

Dei 197 pazienti dei quali sono disponibili i dati, 186 (94,4%) hanno raggiunto la soppressione virologica, definita come HIV-1 RNA <50 copie/mL. Nei pazienti che non hanno raggiunto o mantenuto la soppressione virologica, la mediana della viremia residua è di 69 copie/mL (IQR = 59-84 copie/mL).

La conta assoluta dei linfociti T CD4+, misurata in cellule/mm³, è risultata essere 711, (IQR = 569-904 cell/mm³). La percentuale di linfociti T CD4+ a t12 risulta essere 33.9% (IQR = 26-40%), mentre il rapporto CD4+/CD8+ è di 0.97 (IQR = 0.59-1.23).

In Tabella IV vengono riportati i parametri viroimmunologici dei 197 pazienti di cui è stato possibile raccogliere i dati a t12.

	Pazienti (n=197)
Pazienti con HIV RNA <50 copie/mL, n (%)	186 (94,4%)
HIV RNA (copie/mL) nei pazienti che non hanno raggiunto soppressione virologica (IQR)	69 (59-84)
Numero assoluto (cellule/mm ³) di cellule CD4+ (IQR)	711 (569-904)
Percentuale (%) cellule CD4+ (IQR)	33.9 (26-40)
Rapporto CD4+/CD8+ (IQR)	0.97 (0.59-1.23)

Tabella IV. *Parametri viroimmunologici dei soggetti a t12.*

4.3 RISPOSTA A 24 MESI DI TRATTAMENTO

Dopo 24 mesi dall'inizio del trattamento, il follow-up e la raccolta dei parametri immunovirologico sono stati possibili per 156 soggetti. Il dato è risultato non valutabile in 100 pazienti, 58 dei quali hanno eseguito gli esami con tempistiche diverse, 16 hanno modificato il regime terapeutico tra t12 e t24, da sommare ai 3 pazienti che hanno modificato il regime tra t0 e t12, 13 hanno cominciato l'assunzione dell'associazione DTG+3TC più tardi rispetto a t0, e 10 pazienti sono stati persi nel follow-up nel periodo t0-t24 (1 in più rispetto al periodo t0-t12).

Sedici pazienti non sono risultati valutabili per modificazioni terapeutiche avvenute nell'intervallo t12-t24. In Tabella V sono riportate le cause di modifica della terapia.

Pt	genere	origine	età	descrizione
1	M	ita	52	Sospesa duplice e reinserita terapia con NNRTI come terzo farmaco
2	F	ita	36	Sospesa duplice per viremia residua e inserita terapia con INSTI come terzo farmaco
3	M	ita	65	Sospesa duplice e inserita nuova terapia con INSTI come terzo farmaco
4	M	ita	48	Sospesa duplice per incremento HBV DNA in paziente con nota epatopatia HBV. Inserita nuova terapia con INSTI come terzo farmaco
5	M	ita	74	Sospesa duplice per incapacità a perdere peso e reinserita in terapia la triplice già assunta in precedenza
6	M	ita	61	Sospesa duplice perché il paziente attribuisce calo libido al cambio terapia, ricomincia triplice
7	F	non ita	53	Sospesa duplice per viremia residua e ricomincia triplice terapia
8	M	ita	63	Sospesa duplice per blip e ricomincia triplice terapia
9	M	ita	52	Sospesa duplice per aumento HIV RNA e ricomincia triplice terapia
10	M	ita	51	Sospesa duplice e ricomincia triplice terapia
11	M	ita	53	Sospesa duplice per insonnia e reinserita in terapia triplice
12	F	non ita	65	Non ha assunto duplice terapia prescritta triplice Inserita nuova terapia con INSTI come terzo farmaco prima era in terapia con triplice con NN come terzo farmaco
13	M	ita	46	Sospesa duplice per aumento HIV RNA e ricomincia triplice terapia
14	M	non ita	40	Sospesa duplice per blip e ricomincia triplice terapia
15	M	ita	50	Blip per riferita mancata assunzione della terapia nei due mesi precedenti; in seguito, sospensione completa per artralgie e cefalea.
16	M	ita	62	Interruzione duplice per iniziare terapia con long acting

Tabella V. Cause di modifiche della terapia in 16 pazienti nell'intervallo t12-t24.

Dei 156 soggetti dei quali è stato possibile raccogliere i dati a t24, 153 (98%) hanno raggiunto la soppressione virologica, definita come HIV-1 RNA <50 copie/mL. Nei pazienti che non hanno raggiunto o mantenuto la soppressione virologica, la mediana della viremia residua è di 69 copie/mL (IQR = 59-84 copie/mL).

La conta assoluta dei linfociti T CD4+, misurata in cellule/mm³, è risultata essere 762 (IQR = 593-923 cell/mm³). La percentuale di linfociti T CD4+ a t24 risulta essere 35% (IQR = 27.6-40.7%), mentre il rapporto CD4+/CD8+ è di 0.9 (IQR = 0.6-1.3).

In Tabella VI vengono riportati i parametri viroimmunologici dei 156 pazienti di cui è stato possibile raccogliere i dati a t24.

	Pazienti (n=156)
Pazienti con HIV RNA <50 copie/mL, n (%)	153 (98%)
HIV RNA (copie/mL) nei pazienti che non hanno raggiunto soppressione virologica (IQR)	69 (59-84)
Numero assoluto (cellule/mm ³) di cellule CD4+ (IQR)	762 (593-923)
Percentuale (%) cellule CD4+ (IQR)	35 (27.6-40.7)
Rapporto CD4+/CD8+ (IQR)	0.9 (0.6-1.3)

Tabella VI. *Parametri viroimmunologici dei soggetti a t24.*

4.4. RISPOSTA A 36 MESI DI TRATTAMENTO

Dopo 36 mesi dall'inizio del trattamento, il follow-up e la raccolta dei parametri immunovirologici sono stati possibili per 147 soggetti. Il dato è risultato non valutabile in 109 pazienti, 53 dei quali hanno eseguito gli esami con tempistiche diverse, 4 hanno modificato il regime terapeutico tra t24 e t36, da sommare ai 19 pazienti che hanno modificato il regime tra t0 e t24, 19 hanno cominciato l'assunzione dell'associazione DTG+3TC più tardi rispetto a t0, non raggiungendo

quindi la quota 36 mesi con il nuovo regime terapeutico, e 14 pazienti sono stati persi nel follow-up nel periodo t0-t36 (4 in più rispetto al periodo t0-t24).

Quattro pazienti non sono risultati valutabili per modificazioni terapeutiche avvenute nell'intervallo t24-t36. In Tabella VII sono riportate le cause di modifica della terapia.

Pt	genere	origine	età	descrizione
1	M	ita	51	Sospesa duplice per viremia residua e inserita nuova terapia con INSTI come terzo farmaco.
2	M	ita	43	Sospesa duplice per cefalea e inizia triplice con NNRTI come terzo farmaco
3	M	ita	65	Sospende duplice per prurito e insonnia inizia terapia con NNRTI come terzo farmaco
4	M	non ita	37	Interruzione duplice programmata per iniziare terapia con farmaco long acting

Tabella VII. Cause di modifiche della terapia in 4 pazienti nell'intervallo t24-t36.

Dei 147 soggetti dei quali è stato possibile raccogliere i dati a t36, 145 (98,6%) hanno raggiunto la soppressione virologica, definita come HIV-1 RNA <50 copie/mL. Nei pazienti che non hanno raggiunto o mantenuto la soppressione virologica, la mediana della viremia residua è di 1353 copie/mL (IQR = 112-2594 copie/mL).

La conta assoluta dei linfociti T CD4+, misurata in cellule/mm³, è risultata essere 798 (IQR = 611-1013 cell/mm³). La percentuale di linfociti T CD4+ a t36 risulta essere 35,9% (IQR = 30.8-42.8%), mentre il rapporto CD4+/CD8+ è 1.02 (IQR = 0.78-1.43).

In Tabella VIII vengono riportati i parametri viroimmunologici dei 147 pazienti di cui è stato possibile raccogliere i dati a t36.

	Pazienti (n=147)
Pazienti con HIV RNA <50 copie/mL, n (%)	145 (98,6%)
HIV RNA (copie/mL) nei pazienti che non hanno raggiunto soppressione virologica (IQR)	1353 (112-2594)
Numero assoluto (cellule/mm ³) di cellule CD4+ (IQR)	798 (611-1013)
Percentuale (%) cellule CD4+ (IQR)	35.9 (30.8-42.8)
Rapporto CD4+/CD8+ a (IQR)	1.02 (0.78-1.43)

Tabella VIII. *Parametri viroimmunologici dei soggetti a t36.*

4.5 ANALISI LONGITUDINALE DEI RISULTATI

Oltre alla valutazione puntuale dei parametri viroimmunologici dei pazienti al tempo t0, t12, t24 e t36, è stata eseguita l'analisi longitudinale delle caratteristiche dei pazienti che sono valutabili a tutti e tre i punti del follow-up (t12, t24 e t36).

I pazienti i cui dati sono risultati disponibili fino all'ultimo punto del follow-up (t36), sono 105. La popolazione è composta da 81 maschi e 24 femmine, che rappresentano rispettivamente il 77,1% e il 22,9% del totale. L'età media è 59 anni (IQR 48-65 anni). La mediana del valore assoluto dei linfociti T CD4+ al nadir è 304 cellule/mm³ (IQR 201-421 cellule/mm³).

La quasi totalità dei pazienti, 103 casi su 105 (98%), ha dimostrato il mantenimento di valori soppressi di viremia, definiti come HIV RNA <50 copie/mL.

La differenza tra i valori a t0 e a t36 è risultata statisticamente significativa sia per quanto riguarda la differenza nel numero assoluto di linfociti T CD4+ ($p=0,03634$), sia per la differenza nella percentuale di cellule CD4+ ($p=0,02795$) che per la differenza nel rapporto CD4+/CD8+ ($p=0,00016$).

Le figure 2, 3 e 4 descrivono l'evoluzione longitudinale del numero assoluto e percentuale delle cellule CD4+ e del rapporto CD4+/CD8+ nei 103 pazienti valutabili a tutti i punti del follow-up.

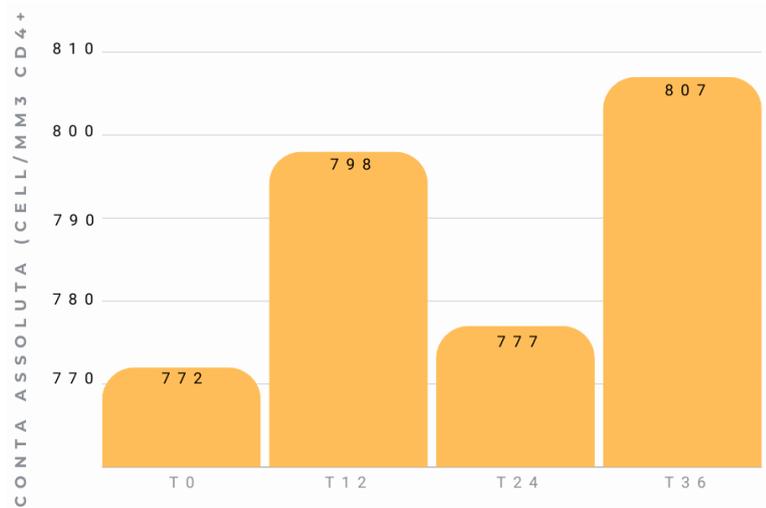


Figura 2. *Evoluzione longitudinale dei valori assoluti di cellule CD4+ (cellule/mm³).*

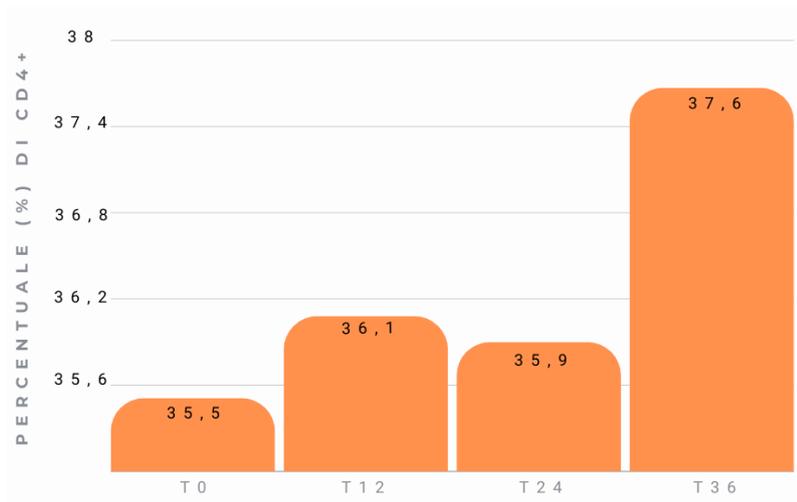


Figura 3. *Evoluzione longitudinale dei valori percentuali di cellule CD4+.*

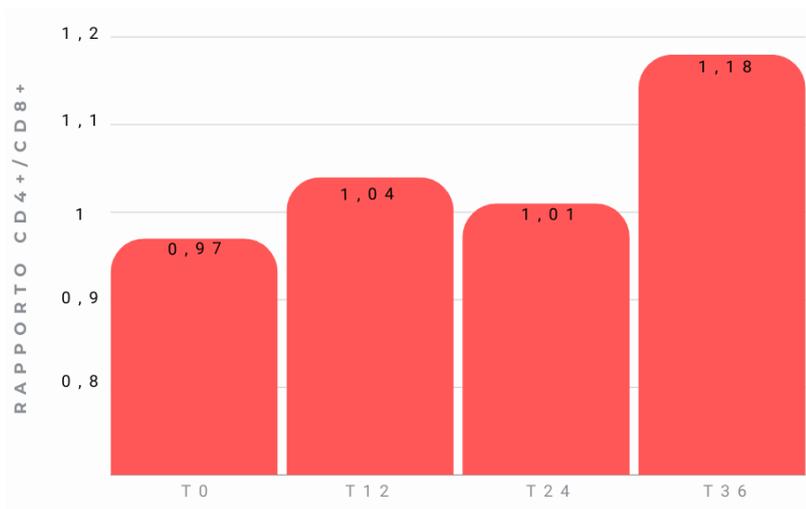


Figura 4. *Evoluzione longitudinale del rapporto CD4+/CD8+.*

5. DISCUSSIONE

A partire dalla fine degli anni '80, la ricerca ha portato allo sviluppo di farmaci antiretrovirali che hanno dimostrato la loro efficacia nel controllo dell'infezione da HIV, soprattutto se assunti in regimi combinati con più farmaci in grado di permettere un aumento dell'aspettativa di vita nei pazienti con infezione da HIV, riducendo l'incidenza di eventi AIDS e non-AIDS. Per raggiungere questo obiettivo, le linee guida sul trattamento raccomandano una scelta della terapia antiretrovirale di prima linea che includa 3 farmaci attivi provenienti da 2 classi diverse, in base alle caratteristiche del paziente e ai test di resistenza di base. Tuttavia, spesso la polifarmacoterapia si associa allo sviluppo di effetti collaterali a lungo termine, che compromettono lo stato di salute generale del paziente; è stato infatti dimostrato che il rischio di malattie cardiovascolari e altre condizioni legate all'età è significativamente più alto nelle persone che vivono con l'HIV. Questo sembra essere il risultato sia degli effetti infiammatori del virus sia della tossicità cumulativa associata alla terapia antiretrovirale, oltre ai fattori legati allo stile di vita che comportano un aumentato rischio di patologie croniche anche nella popolazione generale [66]. Pertanto, gestire l'HIV come una malattia cronica e utilizzare regimi di terapia antiretrovirale tollerabili e con minori effetti metabolici o sugli organi sono considerazioni importanti da fare per la scelta del trattamento. Va inoltre considerata la possibilità di scegliere regimi meno costosi e diminuire il numero di farmaci, e quindi la possibilità di interazioni farmacologiche, cercando comunque di mantenere la massima efficacia nel controllo della replicazione virale.

La soppressione massima e duratura della carica virale plasmatica dell'HIV e la normalizzazione dei parametri viroimmunologici rimangono infatti una priorità fondamentale nel trattamento dell'HIV e, per i motivi sopra esposti, si sta studiando l'efficacia e la tollerabilità di regimi composti da un minor numero di farmaci, tra cui l'associazione DTG+3TC, analizzata in questo studio.

Grazie all'alta barriera genetica alla farmaco-resistenza, la monosomministrazione quotidiana, e la riduzione delle interazioni farmacologiche grazie al suo metabolismo indipendente dal citocromo P450, il DTG è un farmaco la cui associazione con altri farmaci antiretrovirali è oggetto di studio, per mirare alla semplificazione dei regimi antiretrovirali.

Questo studio ha analizzato i dati relativi a 256 pazienti con infezione da HIV precedentemente sottoposti a diversi e spesso più complessi regimi terapeutici antiretrovirali a tre farmaci e che hanno effettuato uno switch terapeutico ad un regime combinato di dolutegravir e lamivudina 50mg/300mg, in particolare nella formulazione in singola compressa. Questa formulazione risulta particolarmente maneggevole: è approvato il suo utilizzo senza necessità di modifiche del dosaggio anche nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata ($eGFR > 30 \text{ mL/min}$) e nei pazienti con insufficienza epatica in classe Child-Pugh A-B.

I 256 soggetti inclusi nello studio sono pazienti con infezione da HIV seguiti presso l'UOC Malattie Infettive degli ospedali di Vicenza, Treviso e Mestre. I risultati ottenuti indicano che l'utilizzo di questa combinazione ha permesso un adeguato controllo dell'infezione da HIV, mediante il mantenimento di bassi livelli di viremia e buoni parametri viroimmunologici, quali la conta assoluta dei linfociti T CD4+, la percentuale dei linfociti T CD4+ e il rapporto CD4+/CD8+. I dati sono stati analizzati in maniera longitudinale, confrontandoli a tempo t0, t12, t24 e t36.

Da questo studio emerge che il trattamento con DTG+3TC ha permesso il mantenimento di bassi livelli di viremia, che si sono mantenuti < 50 copie/ml nel 98% dei pazienti che è stato possibile valutare ad ogni punto del follow-up.

Quanto concluso in questo studio conferma i risultati di altri trial, tra cui i GEMINI-1 e 2 [58], DOULAM [59], SALSA [60] e ASPIRE [61], che hanno affermato la non inferiorità di un regime antiretrovirale DTG+3TC rispetto a regimi terapeutici antiretrovirali più complessi per quanto riguarda il controllo dell'infezione da HIV (valutato mediante il confronto della viremia e dei parametri viroimmunologici).

Il non rispetto dei controlli medici da parte dei pazienti e le tempistiche ambulatoriali non sempre puntuali hanno rappresentato uno dei principali motivi di perdita di dati utili ai fini dello studio. Un'altra perdita di dati è legata alla modifica anzitempo del regime terapeutico, con conseguente uscita del soggetto dallo studio. L'eterogeneità nei controlli, specchio della normale routine degli ambulatori, viene rilevata in una indagine retrospettiva, e può essere modificata solo con un attento progetto prospettico. L'intervento psicologico e una comunicazione più chiara da parte dei professionisti sanitari sono fondamentali, oltre ai fini dello studio, per motivare i pazienti a rispettare i piani terapeutici, migliorando così l'aderenza e ottimizzando i risultati clinici, riducendo i rischi per la gestione dell'infezione.

Nonostante il risultato di questo studio sia uno specchio della realtà assistenziale, è necessario considerarne altri limiti, tra i quali: il disegno dello studio stesso, retrospettivo, e quindi la mancanza di randomizzazione del campione con un gruppo controllo che continuava la terapia in atto; l'analisi puntuale del motivo di switch a DTG+3TC; la mancanza di dati riguardo eventuali mutazioni conferenti farmaco-resistenza, poiché il test non è stato eseguito dai curanti nella maggior parte dei casi; la completa valutazione delle ragioni della mancata compliance alla terapia di alcuni soggetti e il dropout di altri, per i quali non sempre è stato possibile trovare una motivazione compiutamente descritta in cartella; la poca corrispondenza di molti controlli ai tempi di rilevazione previsti dallo studio, a causa della variabilità dei tempi degli appuntamenti per il follow-up nei vari centri ed alle ragioni personali che hanno causato discontinuità nelle visite.

Per migliorare e completare questo studio, si potrebbe innanzitutto aumentare la dimensione della popolazione esaminata e allungare il periodo di osservazione. Anche l'esecuzione di test genotipici riguardo le mutazioni che conferiscono farmaco-resistenza, soprattutto nei pazienti in cui si è reso necessario modificare il regime terapeutico per la presenza di viremia residua, sarebbe essenziale. Un follow-up più stretto, la raccolta di dati di laboratorio relativi al profilo lipidico, alla funzionalità epatica, renale, e alla densità ossea, e la somministrazione di questionari riguardo la qualità di vita del paziente potrebbero dare un apporto maggiore per quanto riguarda l'efficacia, la sicurezza e i benefici della terapia con un regime DTG+3TC. Infine, non sono state considerate alcune co-morbidità, alcune coinfezioni (HBV, HCV, HDV), e non è stata eseguita una analisi quantitativa del HIV-DNA; tutti questi parametri saranno utili per valutare compiutamente l'efficacia di questa duplice combinazione rispetto alla più classica triplice terapia.

6. CONCLUSIONI

L'allungamento dell'aspettativa di vita nei pazienti con infezione HIV grazie alla terapia antiretrovirale e l'incidenza degli effetti collaterali ad essa dovuti, sono fattori da considerare quando si imposta la terapia antiretrovirale e nel follow-up del paziente con infezione da HIV. È auspicabile lo studio di regimi più semplici per ridurre l'incidenza di effetti collaterali e aumentare la compliance alla terapia e, conseguentemente, migliorare il controllo dell'infezione da HIV.

Questa tesi ha analizzato l'efficacia della terapia con il regime a doppio farmaco DTG+3TC come terapia di switch da altri regimi antiretrovirali più complessi. I risultati ottenuti hanno evidenziato un buon controllo dell'infezione, valutando la viremia residua e i parametri viroimmunologici quali conta assoluta dei linfociti T CD4+, valore percentuale dei linfociti T CD4+ e il rapporto CD4+/CD8+, che risultano tutti essere migliorati a tempo t36, ottenendo la soppressione virologica, definita come HIV RNA <50 copie/mL, nel 94.4% dei pazienti valutati a t12, nel 98% dei pazienti valutati a t24, nel 98.6% dei pazienti valutati a t36 e, all'analisi longitudinale, nel 98% dei pazienti valutabili in tutti i punti del follow-up. I risultati evidenziati in questo studio sono in linea e confermano i risultati ottenuti dai principali studi scientifici.

Lo studio è stato limitato dal disegno dello studio, dalla perdita di alcuni pazienti durante il follow-up e dalla mancanza della motivazione relativa al dropout.

Nonostante tali limitazioni, i risultati ottenuti suggeriscono che il trattamento antiretrovirale basato sull'associazione DTG+3TC sia efficace come terapia di switch nei pazienti con infezione da HIV.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghalib A. The biology of CCR5 and CXCR4. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Mar;4(2):96–103. doi: 10.1097/COH.0b013e328324bbec. PMID: PMC2718543; NIHMSID: NIHMS111069; PMID: 19339947.
2. Lloyd C, Rankin S. Chemokines in allergic airway disease. *Curr Opin Pharm*. 2003 Jun. doi: 10.1016/S1471-4892(03)00069-9.
3. Gilbert et al, Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal., in *Stat Med*, vol. 22, n. 4, Feb 2003, pp. 573-93, DOI:10.1002/sim.1342, PMID 12590415.
4. Frankel AD, Young JA. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:1–25. DOI: 10.1146/annurev.biochem.67.1.1. PMID: 9759480.
5. Kyei B, Powderlu W. Retroviruses and Retroviral Infections. *Infectious Diseases*, 2017. doi: 10.1016/C2013-1-00044-3.
6. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA integration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jul;2(7):a006890. doi: 10.1101/cshperspect.a006890. PMID: 22762018; PMID: PMC3385939.
7. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a006841. doi: 10.1101/cshperspect.a006841. PMID: 22229120; PMID: PMC3234451.
8. Gallo R, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *N Engl J Med* Vol 349 No 24 2003 Dec. 349:2283-2285. DOI: 10.1056/NEJMp038194.
9. <https://www.cdc.gov/hiv/about/index.html>
10. Selik R, Mokotoff E. Revised surveillance case definition for HIV infection. *MMWR* 2014;63.
11. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>.
12. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
13. Notiziario dell'ISS (volume 37 - n. 11, novembre 2024) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2023.

14. Notiziario dell'ISS (volume 35 - numero 11 2022) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2021.
15. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Nov 1;2(11):a006965. doi: 10.1101/cshperspect.a006965. PMID: 23043157; PMCID: PMC3543106.
16. ACOG Committee Opinion No. 751 Summary: Labor and Delivery Management of Women With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):803-804. doi: 10.1097/AOG.0000000000002821. PMID: 30134420.
17. Arens M. Human immunodeficiency virus (HIV) and other human retroviruses. In *Essentials of Diagnostic Virology*. Churchill Livingstone, 2000:249-70.
18. Centers for Disease Control (CDC). Interpretation and use of the western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38.
19. Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 p7,8 ed 2017.
20. AMCLI ETS. Percorso Diagnostico - Infezioni da HIV Rif. 2023-03.
21. European AIDS Clinical Society (EACS): Guidelines version 11.1 October 2022. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines>.
22. Grennan J, Loutfy M, Su D. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *J Infect Dis*, 2012. 205(8): p. 1230–8. Doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis104>.
23. Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 p 16,17 ed 2017.
24. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220817156456/anx_156456_it.pdf
25. Ghosh AK. Four decades of continuing innovations in the development of antiretroviral therapy for HIV/AIDS: Progress to date and future challenges.

- Glob Health Med. 2023 Aug 31;5(4):194-198. doi: 10.35772/ghm.2023.01013. PMID: 37655189; PMCID: PMC10461327.
26. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2024. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.
 27. Trickey A, Sabin C, Burkholder G. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. Volume 10, Issue 5 e295-e307. 2023 May. DOI: 10.1016/S2352-3018(23)00028-0
 28. Anderson PL, Kakuda TN, Lichtenstein KA. The cellular pharmacology of nucleoside- and nucleotide-analogue reverse-transcriptase inhibitors and its relationship to clinical toxicities. *Clin. Infect Dis*. 38, 743-753., 2004.
 29. Gao WY, Agbaria R, Driscoll JS, et al. Divergent anti-human immunodeficiency virus activity and anabolic phosphorylation of 2',3'-dideoxynucleoside analogs in resting and activated human cells. *J. Biol. Chem*. 269, 12633-12638, 1994.
 30. Jung D., Griffy K., Dorr A., et al. Effect of highdose oral ganciclovir on didanosine disposition in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients. *J. Clin. Pharmacol*. 38, 1057-1062, 1998.
 31. Martinez E., Milinkovic A., de Lazzari E., et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet*. 3-9, 364, 65-67, 2004.
 32. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med*. 2002 Apr;3(2):135-45.
 33. Gallant JE. The M184V mutation: what it does, how to prevent it, and what to do with it when it's there. *AIDS Read*. 2006 Oct;16(10):556-9. PMID: 17096474.
 34. Brenner B, Coutsinos D. The K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase: genetic barriers, resistance profile and clinical implications. *HIV Ther*. 2009 Nov 1;3(6):583–594. doi: 10.2217/hiv.09.40. PMCID: PMC2826981. NIHMSID: NIHMS171791. PMID: 20190870.

35. Bonora S, Calcagno A. La farmacologia clinica degli inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa. *Le Infezioni in Medicina*, n. 2, 61-70, 2006.
36. Venhoff N, Setzer B, Melkaoui K, Walker UA. Mitochondrial toxicity of tenofovir, emtricitabine and abacavir alone and in combination with additional nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther.* 2007;12(7):1075-85.
37. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Jan;36(1):41-66.
38. Dumond JB, Yang KH, Kendrick R, Reddy YS, Kashuba AD, Troiani L, Bridges AS, Fiscus SA, Forrest A, Cohen MS. Pharmacokinetic Modeling of Lamivudine and Zidovudine Triphosphates Predicts Differential Pharmacokinetics in Seminal Mononuclear Cells and Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):6395-401.
39. Van den Hof M, Blokhuis C, Cohen S, Scherpbier HJ, Wit FWNM, Pistorius MCM, Kootstra NA, Teunissen CE, Mathot RAA, Pajkrt D. CNS penetration of ART in HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Feb 01;73(2):484-489.
40. Müller F, König J, Hoier E, Mandery K, Fromm MF. Role of organic cation transporter OCT2 and multidrug and toxin extrusion proteins MATE1 and MATE2-K for transport and drug interactions of the antiviral lamivudine. *Biochem Pharmacol.* 2013 Sep 15;86(6):808-15.
41. Johnson MA, Verpooten GA, Daniel MJ, Plumb R, Moss J, Van Caesbroeck D, De Broe ME. Single dose pharmacokinetics of lamivudine in subjects with impaired renal function and the effect of haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Jul;46(1):21-7.
42. Benaboud S, Tréluyer JM, Urien S, Blanche S, Bouazza N, Chappuy H, Rey E, Pannier E, Firtion G, Launay O, Hirt D. Pregnancy-related effects on lamivudine pharmacokinetics in a population study with 228 women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Feb;56(2):776-82.

43. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet*. 1997 May 17;349(9063):1413-21. PMID: 9164314.
44. Borjabad B, Inciarte A, Chivite I. Efficacy and safety of raltegravir plus lamivudine maintenance therapy, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol 79, Iss 2, February 2024, Pages 255–261, <https://doi.org/10.1093/jac/dkad364>.
45. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:775–784.
46. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1163–1171.
47. Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al.; on behalf of the OLE/RIS-EST13 Study Group. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:785–792.
48. Taylor K, Fritz K, Pellegrini MV. Lamivudine. [Updated 2024 Feb 28]. StatPearl. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559252/>. PMID: 32644678.
49. Weitzel T, Plettenberg A, Albrecht D. Severe anaemia as a newly recognized side-effect caused by lamivudine. *AIDS* 13(16):p 2309, 1999.
50. Blassel L, Zhukova A, Villabona-Arenas CJ. Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. *Curr Opin Virol*. 2021 Dec;51:56-64. doi: 10.1016/j.coviro.2021.09.009. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34597873

51. Anstett K, Brenner B, Mesplede T.. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology*. 2017 Jun 5;14(1):36. doi: 10.1186/s12977-017-0360-7. PMID: 28583191; PMCID: PMC5460515.
52. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoa1909512. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32130806.
53. 20/07/2023 Tivicay - EMEA/H/C/002753 - II/0089 Tivicay : EPAR - Product Information
54. <https://www.codifa.it/farmaci/t/tivicay-compresse-rivestite-dolutegravir-antivirali#posologia>
55. Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Immune recovery markers in a double blind clinical trial comparing dolutegravir and raltegravir based regimens as initial therapy (SPRING-2). *PLoS One*. 2020 Jan 16;15(1):e0226724. doi: 10.1371/journal.pone.0226724. PMID: 31945066; PMCID: PMC6964875.
56. Bernardino JJ, Antela A. Eficacia de dolutegravir en pacientes naïve. Estudios SPRING-1, SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Mar;33 Suppl 1:14-9. Spanish. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30004-5. PMID: 25858607.
57. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014 Jun 28;383(9936):2222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2. 2014 Apr 1. Erratum in: *Lancet*. 2015 Jun 27;385(9987):2576. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61159-X. PMID: 24698485.
58. Cahn P, Madero JS, Arribas JR. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0. Epub 2018 Nov 9. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33041-1. PMID: 30420123.

59. Charpentier C, Montes B, Perrier M. HIV-1 DNA ultra-deep sequencing analysis at initiation of the dual therapy dolutegravir + lamivudine in the maintenance DOLULAM pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Oct 1;72(10):2831-2836. doi: 10.1093/jac/dkx233. PMID: 29091218.
60. Llibre JM, Brites C, Cheng CY. Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1): Week 48 Results From the Phase 3, Noninferiority SALSA Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 18;76(4):720-729. doi: 10.1093/cid/ciac130. PMID: 35235656; PMCID: PMC10021070.
61. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B. Dolutegravir plus lamivudine maintain HIV-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. *Clin Infect Dis.* Dec 2017. doi:10.1093/cid/cix1131.
62. Borghetti A, Baldin G, Ciccullo A, et al. Virological control and metabolic improvement in HIV-infected, virologically suppressed patients switching to lamivudine/dolutegravir dual therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2359-2361. doi:10.1093/jac/dkw147
63. Joly V, Burdet C, Landman R, et al. Promising results of lamivudine + dolutegravir maintenance therapy in ARNS 167 Lamidol trial [abstract 458]. Abstract presented at: 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle, WA.
64. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, et al. Lamivudine/ dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis.* 2017;17:215. doi:10.1186/s12879-017-2311-2
65. Rivero A, Domingo P. Perfil de seguridad de dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 Mar;33 Suppl 1:9-13. Spanish. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30003-3. PMID: 25858606.
66. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:810-818. doi:10.1016/S1473-3099(15)00056-0.
67. Van Kampen A, Pham HT. HIV-1 resistance against dolutegravir fluctuates rapidly alongside erratic treatment adherence: a case report. *Journal of*

Global Antimicrobial Resistance, Vol 31, 2022, pp 323-327,
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.11.001>.

68. Malagnino V, Salpini R, Teti E. Role of HBcAb Positivity in Increase of HIV-RNA Detectability after Switching to a Two-Drug Regimen Lamivudine-Based (2DR-3TC-Based) Treatment: Months 48 Results of a Multicenter Italian Cohort. *Viruses*. 2023 Jan 10;15(1):193. doi: 10.3390/v15010193. PMID: 36680233; PMCID: PMC9860946.
69. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther*. 2004 Feb;9(1):3-12. PMID: 15040531.