

1222 • 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di laurea MAGISTRALE A CICLO UNICO
in MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Medicina Molecolare

Direttore: Prof. Stefano Piccolo

TESI DI LAUREA

Impiego di triplice terapia contenente Bictegravir in soggetti
con infezione da HIV naïve o già trattati con altre
combinazioni: esperienza in un centro veneto

Relatore: Prof. Saverio Parisi

Laureando: Simone Dissegna

Anno Accademico 2022/23

Indice

1. Introduzione	5
1.1 L'HIV	5
1.1.1 Epidemiologia, Italia a confronto dell'Europa	6
1.1.2 Vie di trasmissione	7
1.1.3 Genomica	7
1.1.4 Immunopatogenesi	9
1.1.5 Integrasi	10
1.1.6 Diagnosi e Test di resistenza	10
1.1.7 Terapia	11
1.1.8 Inibitori delle integrasi e resistenze	12
1.2 Bictegravir	14
1.2.1 Caratteristiche farmacologiche	16
1.2.2 Efficacia del Bictegravir in NRTI RAMs	19
1.2.3 Efficacia del Bictegravir in INSTI RAMs	20
1.2.4 Interazioni tra Bictegravir e farmaci	21
1.2.5 Effetti avversi e sicurezza	23
1.2.6 Biktarvy a confronto con Dolutegravir	24
2. Scopo dello studio	26
3. Materiali e metodi	27
4. Risultati	29
4.1 Popolazione dello studio	29
4.2 Pazienti naïve	31
4.3 Pazienti in precedente ART	37

<i>5. Discussione</i>	49
<i>6. Conclusione</i>	51
<i>Bibliografia</i>	52

Riassunto

Presupposti: l'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti con infezione da HIV e l'elevato numero di nuove infezioni ha reso necessario lo sviluppo di nuovi farmaci in grado migliorare il controllo viremico, ridurre il rischio di selezionare mutazioni portanti a resistenza ai farmaci, ridurre le interazioni con altri farmaci e migliorare la compliance del paziente.

Scopo dello studio: lo studio è rivolto alla valutazione dell'efficacia del Bictegravir nel controllo della viremia e nel miglioramento dei parametri immunologici di pazienti naïve o precedentemente trattati con diverse terapie.

Materiali e metodi: per lo svolgimento dello studio sono stati raccolti i dati relativi a 142 pazienti in follow-up presso l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera di Vicenza. La raccolta dei dati si è basata sull'analisi delle cartelle e diari clinici dei pazienti e l'utilizzo di due programmi informatici, Weblab e Tdweb, per la raccolta dei dati riguardanti le analisi ematochimiche nel corso di 24 mesi con una cadenza semestrale. È stata testata la presenza o meno di anticorpi contro HBV e HCV per valutare la possibile presenza di epatiti virali. La valutazione dei parametri immunologici ha compreso la quantificazione del numero dei CD4+, la percentuale dei CD4+ ed il rapporto CD4/CD8; inoltre, si è quantificata la viremia sempre con cadenza semestrale.

Risultati: la popolazione di studio è composta da 142 pazienti suddivisi in due gruppi: naïve o in precedente ART. Dei 142 pazienti, 27 sono naïve e 115 hanno avuto una precedente ART; una cospicua percentuale del campione di studi (~70%) è di sesso maschile e circa il 30% dei soggetti è di origine straniera. È stato osservato un miglioramento dei parametri immunologici e riduzione della viremia nel corso dei 24 mesi nella maggioranza della popolazione.

Conclusioni: il Bictegravir si è dimostrato capace di migliorare le condizioni cliniche sia di pazienti naïve che pazienti in precedenti terapie anti-retrovirale nella durata dello studio di 24 mesi, ha inoltre dimostrato buona tollerabilità e compliance al trattamento da parte dei pazienti.

Abstract

Background: The increase in life expectancy of patients with HIV infection and the high number of new infections have made it necessary to develop new drugs capable of improving viraemic control, reducing the risk of drug-resistant mutations, reducing interactions with other drugs, and improving patient compliance.

Objective: The study aims to evaluate the efficacy of Bictegravir in viral load control and improvement of immunological parameters in treatment-naïve or previously treated patients with different therapies.

Materials and methods: Data from 142 patients in follow-up at the Complex Operating Unit of Infectious Diseases of the Vicenza Hospital were collected for the study. Data collection was based on the analysis of patients' clinical records and the use of two software programs, Weblab and Tdweb, to collect data on blood chemistry analyses over 24 months with a semi-annual frequency. The presence or absence of antibodies against HBV and HCV was tested to evaluate the possible presence of viral hepatitis. Immunological parameter evaluation included the quantification of CD4⁺ cell count, CD4⁺ percentage, and CD4/CD8 ratio, and viral load was quantified semi-annually.

Results: The study population consisted of 142 patients divided into two groups: treatment-naïve or previously on ART. Of the 142 patients, 27 were treatment-naïve, and 115 had a previous ART history. A significant percentage of the study sample (~70%) was male, and approximately 30% of the subjects were of foreign origin. Improvement in immunological parameters and viral load reduction was observed in the majority of the population over the 24-month period.

Conclusions: Bictegravir has been shown to improve clinical outcomes in both treatment-naïve and previously ART-treated patients during the 24-month study period. It has also demonstrated good tolerance and treatment compliance by the patients.

1. Introduzione

1.1 L'HIV

Identificato come l'agente causativo dell'AIDS nel 1983 l'HIV, o Virus dell'immunodeficienza umana, si presenta in due specie: HIV-1 e HIV-2, facenti parti dei Lentivirus della famiglia dei Retroviridae.¹ L'agente principale dell'AIDS in tutto il mondo risulta essere l'HIV-1 mentre, l'HIV-2 è limitato ad alcune regioni dell'Africa occidentale e centrale.² L'infezione da HIV si manifesta in tre fasi consecutive e con durata diverse: la sindrome retrovirale acuta, l'infezione cronica da HIV (latenza clinica) ed infine la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). La prima delle tre fasi comprende un periodo tra 1 e 2 settimane e si presenta generalmente dopo le 2-4 settimane dall'avvenuta infezione. In questo periodo si assiste ad una rapida diminuzione e distruzione dei linfociti T CD4+ causata da un elevato aumento della viremia a seguito del quale si ottiene un recupero del numero di CD4+ circolanti e un assestamento del titolo di HIV RNA. Clinicamente l'HIV è asintomatico nel 30% dei pazienti; si presenta similmente ad altre infezioni, come ad esempio quelle da Epstein-Barr virus, Toxoplasma o Cytomegalovirus, nei restanti casi. I sintomi e segni tendono ad esseri vari ed aspecifici coprendo una vasta gamma di manifestazioni quali febbre, mialgia, perdita di peso e linfadenopatie soprattutto cervicali, occipitali e ascellari. Sono comuni rash cutanei, disturbi orofaringei e disturbi gastrointestinali aspecifici come nausea e diarrea. Va posta attenzione al riconoscimento delle manifestazioni neurologiche che spaziano dalla cefalea, sintomo comune, a situazioni clinicamente pericoloso quali meningiti asettiche, mononeuriti multiple o polineuropatie demielinizzanti. La presenza e la severità della sintomatologia è correlata ad una diminuzione della qualità della prognosi del paziente, per tale motivo è importante il precoce riconoscimento dell'infezione da HIV e l'inizio del trattamento farmacologico. La seconda fase ha un decorso nettamente più esteso della prima, arrivando ad una durata media di 10 anni nei pazienti non in trattamento con terapia anti-retrovirale. Durante questo periodo si assiste ad una lenta replicazione del virus e una deplezione della conta dei linfociti

T CD4+ con correlato aumento della viremia. La terza fase è la sindrome da immunodeficienza acquisita, definita da una conta di CD4+ minore di 200 cellule/ μ L, che comporta numerose infezioni opportunistiche, che possono essere causate da qualsiasi agente patogeno quale virus, funghi, protozoi e batteri, e ulteriori patologie AIDS-correlate quali il sarcoma di Kaposi, neurotoxoplasmosi, polmoniti da *Pneumocystis jirovecii* e wasting disease (malattia da deperimento cronico).

L'introduzione della ART (terapia anti-retrovirale) nel 1996 ha permesso la drastica riduzione di mortalità e morbilità correlati all'infezione da HIV.³

1.1.1 Epidemiologia, Italia a confronto dell'Europa

Nel 2021, in Italia, sono state registrate 1770 nuove diagnosi di HIV, ossia un'incidenza di 3 casi per 100.000 abitanti. L'incidenza risulta essere in diminuzione costante dal 2012, per tutte le modalità di trasmissione, con una riduzione più accentuata dal 2018 e in particolare negli ultimi due anni. Questa accentuazione nella riduzione dell'incidenza potrebbe, in parte, trovare la sua risposta nell'epidemia di COVID-19, la quale avrebbe comportato una sottodiagnosi e/o sottonotifica dei nuovi casi.

Per quanto riguarda le modalità di trasmissione, suddivise in: MSM (maschi che fanno sesso con maschi), Eterosessuali, IDU (Injecting Drug Users) e Altra/non riportata, l'Italia presenta una percentuale maggiore di diagnosi in pazienti eterosessuali (44% contro i 29.2% europei) a discapito della categoria Altra/non riportata rispettivamente di 12.3% in Italia e 27.3% in Europa. Le categorie MSM e IDU risultano, invece, comparabile con valori di 39.5% e 4.2% italiani contro 40% e 3.5% europei. Per tale motivo, la categoria più a rischio di nuova infezione, risulta essere la MSM, in particolare nella fascia di età 30-39 anni.

Rispetto alla media Europea, l'Italia presenta un'incidenza minore (rispettivamente 4.3 casi per 100.000 abitanti a fronte di 3 casi per 100.000).

Nonostante ciò, l'Italia presenta una percentuale maggiore di Late Presenters (nuove diagnosi di infezione con numero di linfociti CD4 <350 cell/ μ l) che si attesta al 63.2% delle nuove diagnosi, rispetto alla controparte europea che si pone

al 55.5%. Inoltre, dal 2015, è apparso un aumento della quota di persone Late Presenters, con i 3/4 degli eterosessuali maschi e circa i 2/3 degli eterosessuali femmine che hanno ricevuto diagnosi di HIV con CD4 < 350 cellule/ μ L. Delle nuove diagnosi più di 1/3 delle persone ha scoperto di essere HIV positiva a causa della presenza di sintomi o patologie correlate all'HIV. Infine, è rimasto stabile il numero di decessi in persone con AIDS.⁴

1.1.2 Vie di trasmissione

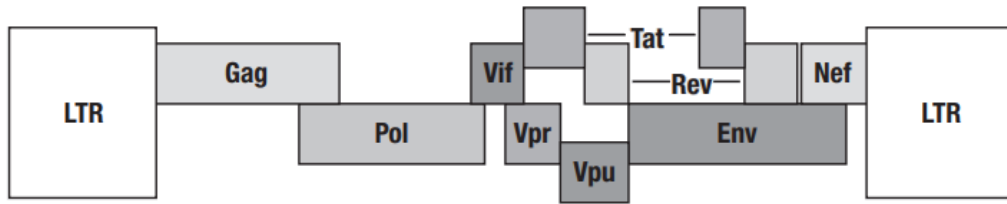
Una revisione sistemica pubblicata nel 2018⁵ ha definito le varie vie di trasmissione dell'infezione dividendole in tre vie di esposizione: via parenterale, via sessuale e trasmissione verticale. La via parenterale è la via di più probabile acquisizione dell'infezione con un rapporto di rischio di 9250 su 10.000 esposizioni nel caso di trasfusioni di sangue infetto, l'uso promiscuo di siringhe per l'utilizzo di droghe in endovena con un rapporto di rischio di 63 su 10.000 e infine ferite accidentali con aghi che si attesta a 23 su 10.000. La seconda via più interessata è la trasmissione verticale tra madre e figlio con un rischio di 2260 su 10.000. Per ultima si ritrova la via sessuale che comprende, in ordine di maggior rischio: rapporti anali recettivi, attivi, rapporti pene-vagina recettivo e attivo, per un totale di rischio di 161 su 10.000.

L'utilizzo di adeguate norme igieniche, del preservativo e l'assunzione della terapia antiretrovirale sono tutte condizioni molto efficaci nella diminuzione e nella prevenzione del rischio di contagio nelle varie vie di trasmissione.

1.1.3 Genomica

Il genoma del retrovirus è composto da due identiche copie di RNA a singolo filamento e caratterizzato dalla presenza di geni strutturali: gag, pol, env e da ulteriori geni codificanti per proteine accessorie. HIV-1 e HIV-2 presentano una struttura di base uguale (presenza di gag, pol ed env) ma con una diversa organizzazione del genoma data dalla presenza di complesse combinazioni di altri geni regolatori/accessori.

A



B

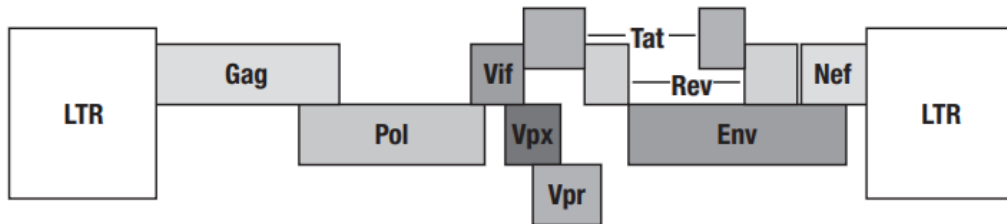


Figura 1. Organizzazione del genoma dell'HIV. A) Genoma HIV-1 B) Genoma HIV-2

Entrambi i virus sono potenziali cause di AIDS anche se l'infezione da HIV-2 è meno virulenta e richiede un tempo maggiore per progredire ad AIDS.

Quindi, l'HIV risulta avere una struttura composta principalmente da: un pericapside o envelope: le cui glicoproteine gp120 e gp41 ivi presenti sono codificate dal gene env, un capside e proteine della matrice: codificate dal gene gag con p24, p7 e p6 per le proteine del core e p17 per la matrice e infine dagli enzimi proteasi, trascrittasi inversa e integrasi codificate dal gene pol.

I geni regolatori/accessori principali invece sono: il gene tat, che codifica per la proteina Tat col ruolo di promozione dell'espressione dei geni dell'HIV espresso quindi nelle fasi very early dell'infezione, il gene rev, codificante la proteina Rev che assicura l'esportazione dal nucleo al citoplasma dell'RNA genomico correttamente processato. Infine, la proteina Nef che presenta molteplici funzioni, tra cui la down regulation del recettore dei CD4 e l'aumento della capacità evasiva virale.^{2,6}

1.1.4 Immunopatogenesi

Il ciclo replicativo dell'HIV si compone di diverse step, ed inizia attraverso il legame, l'attivazione e la fusione del virus con la cellula bersaglio. Per questi processi ricopre particolare importanza l'eterodimero composto dalle proteine gp120 e gp41 codificate dal gene env, più precisamente la subunità gp41 contiene un peptide idrofobico all'estremità ammino-terminale fondamentale per la fusione tra le membrane virali e cellulari. La proteina gp120 ricopre il ruolo di binding legandosi alla glicoproteina CD4, caratteristica dei linfociti T CD4+, ma presente in varie altre cellule quali la microglia del SNC, gli eosinofili, cellule dendritiche, monociti/macrofagi e i precursori T nel timo e nel midollo osseo. Avvenuto il legame tra gp120 e la proteina CD4, si ottiene una modificazione strutturale dell'envelope del virus che lo porterà ad esporre degli specifici siti di legame della proteina gp120 alle chemochine. Esistono svariate chemochine che lavorano come co-recettori dell'HIV, in particolare si ricordano CXCR4 e CCR5. Queste sono espresse da cellule diverse, tra cui si trovano: linfociti T per il CXCR4 e per CCR5 i linfociti T attivati, monociti/macrofagi e cellule dendritiche. L'HIV-1 presenta tropismo differente per le diverse chemochine dividendosi in M-tropic per il tropismo con CCR5, T-tropic nelle varianti preferenziali per CXCR4 e infine dual tropic o X4R5 per le varianti che sono capaci di legarsi indistintamente ad entrambe le chemochine. A questo punto avviene l'interazione della proteina gp41 che porta alla fusione delle membrane e l'internalizzazione del virus nella cellula. Completata la fase di entrata del virus incomincia il processo di uncoating con la liberazione dell'RNA virale, entra quindi in azione la trascrittasi inversa e l'integrazione del nuovo DNA a doppio filamento derivato dall'RNA virale all'interno del genoma cellulare. Per questa fase è fondamentale la presenza delle integrasi, codificate dal gene pol. Per la trascrizione del DNA virale è necessaria la presenza di cellule attivate rendendo quindi cellule quali i linfociti T CD4+ quiescente delle reservoir cellulari dell'infezione. Infine, nel momento di avvenuta trascrizione del DNA virale integrato nel genoma cellulare, ricoprono maggior importanza le proteasi che permettono il clivaggio dei precursori molecolari ottenuti e la formazione di nuove particelle virali. Il ciclo si conclude con la gemmazione delle particelle virali neoformate.²

1.1.5 Integrasi

L'integrasi svolge il suo ruolo a seguito dell'azione della trascrittasi inversa, la quale prepara un DNA a doppio filamento di origine virale per la sua inclusione nel genoma cellulare.

L'attività dell'integrasi si esplica in due fasi successive, entrambe coinvolgenti il medesimo sito attivo. La prima fase, 3'-processing, prevede la rimozione di un dinucleotide GT da entrambe le estremità 3' del DNA virale, conservando un dinucleotide CA agli estremi del DNA processato. La seconda fase, strand transfer, comporta la catalizzazione di una reazione nella quale, i gruppi ossidrilici della deossiadenosina al 3' terminale del DNA virale processato, fungono da nucleofili per l'attacco al genoma della cellula ospite inserendosi all'interno del DNA ospite. Ciò comporta la creazione di una breve duplicazione delle sequenze nucleotidiche dell'ospite che delimitano la sequenza virale integrata. Inoltre, questa reazione comporta uno spazio e un mismatch col DNA ospite che sarà riparato dagli enzimi di riparazione della cellula. Si arriva quindi alla formazione di una stabile integrazione del DNA virale.⁷

1.1.6 Diagnosi e Test di resistenza

Esistono due metodiche principali per la diagnosi di HIV: analisi sierologiche che rilevano la presenza di anticorpi contro HIV nel sangue, comunemente usato il metodo ELISA e le analisi per la rilevazione diretta dell'HIV che rilevano la presenza stessa del virus. Queste includono i test per l'acido nucleico (NAT) e i test per l'antigene p24.

Per la diagnosi di HIV viene generalmente utilizzata la ricerca di anticorpi HIV-specifici tramite metodo ELISA. Il paziente per il quale si ha un sospetto di esposizione ad HIV viene testato col metodo ELISA a 1.5, 3, 6 e 12 mesi dopo il sospetto contatto per il test degli anticorpi HIV-specifici. Essendo la sensibilità e specificità del test molto elevati (entrambi >99%), e necessitando di una conferma della positività anche sui globuli bianchi, si considera positivo un paziente avente due test ELISA positivi contenenti differenti antigeni e che facciano affidamento su principi di test differenti.⁸

In un paziente infetto da HIV si rende necessaria la ricerca delle possibili mutazioni causanti resistenza al trattamento anti-retrovirale. I test di resistenza possono essere compiuti al basale, ossia al momento della diagnosi di HIV, oppure quando un paziente incorre in un fallimento terapeutico e si rende necessario uno switch farmacologico. Questi test possono essere condotti su due materiali, PBMCs o Plasma. Andando a osservare la presenza di resistenze e la genotipizzazione delle stesse sui tre enzimi fondamentali dell'HIV: proteasi, trascrittasi inversa e integrasi, l'esecuzione di questi test permette la valutazione del miglior piano terapeutico attuabile nel paziente.^{9,10} In ogni caso, non bisogna aspettare la risposta al test prima di iniziare l'ART ma, piuttosto, aggiustarla in seguito al responso.¹¹

La capacità mutazionale dell'HIV, e la selezione mutazionale operata da svariati farmaci anti-retrovirali,¹² comporta la necessità di rivalutazione del profilo di resistenza del paziente nel momento in cui si riscontra un fallimento terapeutico e nel momento in cui si valuta la possibilità di effettuare uno switch farmacologico.

1.1.7 Terapia

La terapia dell'HIV presenta sei classi di farmaci che agiscono su 4 eventi target del ciclo dell'HIV (ingresso, trascrittasi inversa, integrasi, proteasi):

Inibitori della fusione: agiscono sul primo evento dell'infezione, essi impediscono l'ingresso del virus nella cellula legandosi alla glicoproteina virale gp41 e impedendone il legame con la cellula bersaglio. Di questa classe si ricorda l'enfuvirtide.

Antagonisti del co-recettore CCR5: il Maraviroc, facente parte di una classe di farmaci relativamente nuova, è in grado di legare il co-recettore CCR5, agendo quindi anch'esso nella fase di ingresso del virus nella cellula e impedendo la fase iniziale dell'infezione.

NRTI: gli analoghi nucleotidici/nucleosidici della trascrittasi inversa sono una classe di farmaci antiretrovirali che agiscono nel processo di replicazione del virus attraverso la competizione con il deossinucleotide naturale per il legame alla trascrittasi inversa e per l'incorporazione al nuovo filamento di DNA,

interrompendone la sintesi. Possono essere utilizzati sia in monoterapia (es. Zidovudine, particolarmente importante in quanto in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, Emcitribina e Tenofovir Alafenamide) che in combinazione (es. Combivir, Truvada, Atripla, ecc.).

NNRI: sono gli analoghi non nucleosidici della trascrittasi inversa, di cui si citano l'Efavirenz e Nevirapina. Si differenziano dagli NRTI in quanto sono inibitori non competitivi della trascrittasi inversa quindi, agiscono tramite un blocco allosterico selettivo del sito attivo della trascrittasi.

Inibitori delle proteasi: essi agiscono in una fase più avanzata del ciclo replicativo andando ad inibire la proteasi, essenziale per il virus per il clivaggio e maturazione delle proteine strutturali e degli enzimi virali trascrittasi inversa, proteasi ed integrasi, portando alla produzione di particelle virali immature. Alcuni tra i farmaci che fanno parte di questa categoria sono il Darunavir, Ritonavir e Atazanavir.

Inibitori delle integrasi: sono una nuova classe di farmaci che agiscono sull'enzima integrasi, il quale ha il ruolo di permettere l'integrazione del DNA virale all'interno del DNA ospite. Appartengono a questa classe Dolutegravir, Cobicistat, Raltegravir e Bictegravir.¹³

1.1.8 Inibitori delle integrasi e resistenze

La ricerca e lo sviluppo di farmaci volti ad interferire nelle reazioni che coinvolgono le integrasi ha avuto inizio negli anni 90 portando alla creazione della prima generazione di INSTI con il Raltegravir (RAL) e la sua approvazione, da parte della FDA, nel 2007¹⁴ e successivamente dell'Elvitegravir (EVG) nel 2012.¹⁵ La prima generazione di INSTI, nonostante la loro efficacia, presenta una barriera genetica relativamente bassa e un altro grado di cross-resistenza tra i farmaci di questa generazione. RAL e EVG condividono, tra i pathway a maggior resistenza, le mutazioni Q148 e N155H, insieme a numerose ulteriori mutazioni secondarie. Oltre alle mutazioni aventi cross-resistenza, questi farmaci portano anche a mutazioni specifiche per il proprio pathway.¹⁶ Per il Raltegravir si può selezionare la mutazione Y143, caratteristica del Raltegravir e non selezionata da

nessun altro INSTI. L'Elvitegravir invece, seleziona principalmente le mutazioni T66 e E92, anche se mostrano una maggior probabilità di selezione in vitro piuttosto che in vivo. La presenza di mutazioni specifiche, comuni e di una bassa barriera genetica hanno portato allo sviluppo degli INSTI di seconda generazione.¹⁷ Di questa classe fanno parte il Dolutegravir (DTG), il Cabotegravir (CAB) e il Bictegravir (BIC). Il DTG solo sporadicamente seleziona resistenze comuni con la prima generazione di INSTI e, nella maggioranza dei casi, riguarda una sostituzione DTG specifica: R263K. Questa sostituzione, raramente presente come sostituzione secondaria a EVG, nel caso di DTG essa comporta un basso livello di resistenza a differenza dell'importante effetto di farmaco-resistenza visibile con RAL o EVG. Inoltre, questa sostituzione impatta significativamente la fitness del virus e non viene compensata da ulteriori seconde mutazioni. Il CAB, invece, nonostante condivida col DTG buona parte della sua struttura, a seguito ad un clinical trial, ha selezionato resistenze nelle stesse posizioni, 146 e 153, selezionata dagli INSTI di prima generazione RAL e EVG.¹⁶

1.2 Bictegravir

L'aumento negli anni dell'aspettativa e qualità di vita nei pazienti con infezione da HIV ha reso necessaria la svolta verso soluzioni farmacologiche meno impegnative sia dal punto di vista degli effetti collaterali sia dal punto di vista della compliance del paziente, spesso inficiata dal pesante pill burden dovuto al numero di compresse necessarie per il controllo viremico dell'HIV RNA. Per migliorare la situazione farmacologica sono state sviluppate delle nuove soluzioni, una di queste è il single tablet regimen (STR) caratteristico della terapia a base di Bictegravir, la quale prende il nome di Biktarvy. La semplificazione della terapia anti-retrovirale ad un regime STR permette la diminuzione del pill burden, delle tossicità legate ai farmaci, delle interazioni tra farmaci e un aumento della compliance del soggetto, volta al miglioramento della qualità terapeutica e di vita del paziente non andando ad incidere sull'efficacia del trattamento anti-retrovirale.

Il Bictegravir è un INSTI di seconda generazione il cui utilizzo è stato approvato nel 2018 per il trattamento dell'infezione da HIV. Questo farmaco viene utilizzato in co-formulazione con Emtricitabina e Tenofovir alafenamide, entrambi inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, nel trattamento dell'infezione da HIV-1, sia in soggetti naïve che in soggetti con viremia soppressa.¹⁸ La co-formulazione è stata sviluppata per permettere l'assunzione di una singola compressa (Biktarvy 50mg/200mg/25mg) contenente Bictegravir sodico equivalente a 50 mg di Bictegravir, 200 mg di Emtricitabina e Tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 25 mg di Tenofovir alafenamide. Il dosaggio raccomandato è di una singola pastiglia al giorno, indipendente dall'assunzione concomitante di cibo.¹⁹ Le indicazioni terapeutiche prevedono il suo utilizzo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti o pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni con un limite di peso corporeo minimo di 25kg. Inoltre, il paziente non deve possedere evidenze, nemmeno passate, di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a Emtricitabina o a Tenofovir. Esiste una seconda formulazione di Biktarvy 30mg/120mg/15mg prevista per la prescrizione ai pazienti inclusi dalle indicazioni sopra riportate però con peso corporeo compreso

tra i 14 e i 25kg.²⁰ Non sussistono controindicazioni nell'utilizzo a dosi normali del Biktarvy 50mg/200mg/30mg in pazienti con età superiore ai 65 anni, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata, rientranti nelle classi Child-Pugh A e Child-Pugh B mentre non sono ancora presenti dati clinici sufficienti per la sua valutazione a pieno regime terapeutico in pazienti in Child-Pugh classe C ossia in soggetti aventi una compromissione epatica severa; per tale motivo non viene raccomandato il suo utilizzo in questa classe di pazienti. Per quanto riguarda i soggetti aventi una compromissione renale esistono alcuni accorgimenti da seguire in base alla clearance stimata della creatinina, del peso corporeo o nella presenza di individui in età pediatrica. Nel caso di individui adulti con peso corporeo ≥ 35 kg e clearance della creatinina ≥ 30 mL/min non sono necessarie attenzioni differenti rispetto al normale mentre la situazione varia in pazienti adulti con nefropatia allo stadio terminale, quindi con clearance della creatinina stimata < 15 mL/min, sottoposti a emodialisi cronica in cui il trattamento deve essere generalmente evitato e utilizzato solo in casi selezionati in cui si considerano superiori i potenziali benefici farmacologici rispetto ai rischi correlati alla terapia comunque. Non sono comunque necessari aggiustamenti della dose somministrata ma, piuttosto, deve essere posta attenzione al momento dell'assunzione del farmaco che deve avvenire a seguito del completamento del trattamento emodialitico. Infine, sono considerate le categorie comprendenti i pazienti con clearance ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min, o < 15 mL/min ma non sottoposti a emodialisi cronica, pazienti con peso corporeo < 35 kg e compromissione renale, pazienti pediatrici e nefropatia terminale ed infine pazienti con età inferiore ai 2 anni o peso corporeo < 14 kg; in tutte queste categorie non sono ancora disponibili dati clinici sufficienti per dirimere raccomandazioni posologiche precise,²⁰ per tale motivo la somministrazione di Biktarvy non è momentaneamente raccomandata in mancanza di ulteriori studi sulla sicurezza del farmaco. Il Biktarvy presenta un profilo farmacocinetico favorevole, essendo una singola pillola a base giornaliera presenta un ridotto pill burden per il soggetto e, inoltre, possiede poche interazioni con altri farmaci o reazioni avverse severe. Tali caratteristiche rendono il Biktarvy un farmaco ad elevato potenziale benefico su vari piani per il trattamento dell'infezione da HIV-1.²¹

1.2.1 Caratteristiche farmacologiche

Il Bictegravir è un inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi ed agisce tramite il suo legame al sito attivo dell'integrasi andando a bloccare l'integrazione dell'acido desossiribonucleico retrovirale con capacità di azione sia nei confronti dell'HIV-1 che dell'HIV-2. L'Emtricitabina invece, è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa e un analogo della 2'-deossicitina. Esplica la sua funzione dopo fosforilazione ad opera di enzimi cellulari con la formazione della sua forma attiva: Emtricitabina trifosfato. La forma fosforilata permette l'inibizione della replicazione del virus tramite la sua incorporazione nel filamento di DNA virale neoformato ad opera della trascrittasi inversa e la conseguente interruzione della catena deossiribonucleotidica. Oltre all'azione contro HIV-1 e HIV-2, l'Emtricitabina trifosfato presenta attività anti-retrovirale anche nei confronti del virus dell'epatite b (HBV). Il terzo elemento del BIC, il Tenofovir alafenamide, è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa e un profarmaco fosfonamidato di Tenofovir, un analogo della 2'-deossiadenosina monofosfato. Presenta la capacità di permeare all'interno della cellula e richiede una reazione intracellulare di idrolisi ad opera della catepsina A. Il Tenofovir idrolizzato è successivamente fosforilato nella sua forma attiva a Tenofovir difosfato. Come l'Emtricitabina, esplica la sua azione inibente la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della trascrittasi inversa e la conseguente interruzione della catena deossiribonucleotidica. Il farmaco presenta una maggiore capacità di concentrarsi a livello delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) rispetto al Tenofovir disoproxil. Altro punto di comunione con l'Emtricitabina si ritrova nel suo spettro d'azione che comprende HIV-1, HIV-2 e HBV.¹⁹

La via di clearance del Bictegravir è principalmente dovuta alla metabolizzazione epatica da parte di CYP3A e UGT1A1. Il 60% circa viene eliminato con le feci, le quali presentano parte del Bictegravir non modificato, parte di desfluoro-idrossi-BIC-cisteina-coniugato e ulteriori metaboliti ossidativi minori. Il 35% del farmaco viene espleto con le urine, le quali presentano principalmente la forma glucuronide di Bictegravir e altri metaboliti ossidativi minori, l'escrezione renali del farmaco intatto è una via secondaria con circa l'1% della dose. Contraria la situazione nel caso dell'Emtricitabina in cui l'86% del preparato viene escreto con

le urine e il 14% con le feci. Dalla quota urinaria sono stati identificati tre diversi metaboliti, tra cui il 3'-solfossido diastereomeri nel 9%, un'ossidazione del gruppo tiolico dell'Emtricitabina, e il 2'-O-glucuronide nel 4%, una coniugazione con l'acido glucuronico. Come ultimo componente del Biktarvy è presente il Tenofovir alafenamide il quale viene metabolizzato a Tenofovir dalla catepsina A nei PBMC, nei quali vengono inclusi anche i linfociti e altre cellule target dell'HIV, dalla carbossilesterasi-1 negli epatociti e nei macrofagi. A seguito dell'idrolizzazione a Tenofovir viene fosforilato nel suo metabolita attivo, il Tenofovir difosfato, questo viene eliminato principalmente per via renale tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva.¹⁹

Come si può notare dalla tabella I,²² il Bictegravir possiede dei parametri farmacologici comparabili con il DTG, infatti, presentano entrambi un elevato legame alle proteine plasmatiche, rispettivamente >99% e 98.9%, e un tempo di dimezzamento leggermente più lungo, 17,3 ore contro 14 ore del DTG. Altre somiglianze riguardano i pathway metabolici, entrambi presentano CYP3A e UGT1A1 come pathway principali, e sono trasportati dalla breast cancer resistant protein (BCRP) e dalla glicoproteina P (Pgp). Inoltre, entrambe le formulazioni anti-retrovirali inibiscono OCT2 che, in termini clinici, si manifesta come un lieve aumento dei livelli di creatinina sierica. A differenza del DTG, il Bictegravir inibisce anche MATE1, multidrug and toxin extrusion protein 1.²²

Tabella I. Basic pharmacological features of Strand-Transfer Integrase Inhibitors (INSTIs)

	MW	T/2 (h)	Protein Binding	Substrate	Inhibitor	Inducer
RAL	482.51	9	83%	UGT1A1	-	-
ELV/COBI	447.9	12.9	98-99%	CYP3A, UGT1A1-3, OATP1B1-3	OATP1B3	CYP2C9(+), UGT
DTG	441.36	14	98.9%	UGT1A1-3-9, CYP3A, Pgp, BCRP	OCT2	-
BIC	471.4	17.3	> 99%	CYP3A, UGT1A1, Pgp, BCRP	OCT2, MATE1	-

Ral: Taltgravir; ELV/COBI: Elvitegravir/Cobicistat; DTG: Dolutegravir. MW: molecular weight; T/2: elimination half-life; UGT: glucuronosyltransferase; CYP: isoenzymes of hte cytochrome P450 mixed function oxydase; OATP: organic anion transporte; Pgp: glycoprotein P; BCRP: breast cancer resistant protein; OCT: organic cation transporter.

Per quanto concerne gli ulteriori parametri, il BIC possiede una velocità di assorbimento abbastanza veloce, raggiungendo il picco di concentrazione in 2/2.4 ore. Facendo riferimento alla tabella II,²² si osserva come, in relazione all'ingestione di cibo, sia a basso contenuto di grassi che ad alto contenuto, si ottiene una variazione dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) del 24%, portando ad una notevole differenza rispetto al DTG. Per tale motivo il BIC non presenta alcuna restrizione legata all'assunzione di cibo. In aggiunta, la minor variazione del coefficiente Pk rispetto al DTG rende la farmacocinetica del BIC più prevedibile in individui differenti. Infine, non sono stati rilevati effetti sulla farmacocinetica del BIC dati da insufficienza epatica moderata o insufficienza renale severa (eGFR 15-29 ml/min) mentre, attraverso studi con dosi giornaliere diverse, si è scoperto che il BIC presenta una farmacocinetica dose-dipendente.²²

Tabella II. Basic pharmacological features of Strand-Transfer Integrase Inhibitors (INSTIs)

	Food Effect Low-Fat	Food Effect High-Fat	Pk CV (%)	Urinary Clearance
RAL	+13%	+200%	122 – 212	32%
ELV/COBI	+36%	+91%	25.5	6.7%
DTG	+33%	+66%	20 – 40	31%
BIC	+24%	+24%	22.9 – 35.2	35%

RAL: Raltegravir; ELV/COBI: Elvitegravir/Cobicistat; DTG: Dolutegravir; BIC: Bictegravir; Pk CV: pharmacokinetic coefficient of variation.

1.2.2 Efficacia del Bictegravir in NRTI RAMs

Essendo il Bictegravir un farmaco di nuova generazione approvato solo da pochi anni, esistono ancora pochi studi di coorte e trial clinici rivolti alla valutazione dell'efficacia della semplificazione in Biktarvy (B/F/TAF) in soggetti con infezione da HIV e preesistenti mutazioni M184V/I positive o altre mutazioni associate a resistenza agli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa. Sono esigui anche i dati provenienti dall'utilizzo del farmaco a livello abituale. Per tale motivo, nel 2022, è stata pubblica una revisione retrospettiva dei risultati del trattamento con B/F/TAF di 48 settimane e la comparazione tra paziente aventi o non aventi preesistenti mutazioni NRTI resistenti al momento dello switch terapeutico a Biktarvy.²³ È stata valutata una popolazione di 506 pazienti in switch da altre terapie. Al basale l'86.6% dei pazienti presentava un carico virale > 50 copie/mL e una media di CD4⁺ di 645 cells/μl. La presenza di NRTI-RAMs è stata rilevata in 69 pazienti (13.6% del campione). La soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/mL) è stata ottenuta nel 94.4% dei pazienti che hanno continuato la terapia con Biktarvy per le 48 settimane ed è stato rilevato un aumento medio della conta dei CD4⁺ di circa 24 cells/μl. Inoltre, dei 25 pazienti con una carica virale > 50 copie/mL alla 48^o settimana, solo in 3 di questi è stata modificata la terapia. Dei 22 soggetti con viremia > 50 copie/mL rimanenti è stata portata avanti la terapia con Biktarvy in quanto l'aumento della viremia è stato considerato dai medici curanti come blip viremici o come conseguenza di scarsa aderenza alla terapia. A tutti i 25 soggetti è stato effettuato un prelievo per la genotipizzazione delle resistenze, in 19 pazienti il carico virale

era molto basso e l'amplificazione del RNA per l'analisi delle resistenze non è stato possibile. Dei 6 casi in cui è stato possibile ottenere un test di resistenza completo solo in 1 paziente è emersa una nuova RAM: la mutazione M184V. Dai risultati di questo studio si evince come lo switch a B/F/TAF STR (single tablet regimen) sia ben tollerato ed efficace anche in pazienti con preesistenti mutazioni portanti resistenza agli NRTI. Comparando i risultati di questo studio con quelli di un ulteriore studio di coorte osservazionale retrospettivo del 2021,²⁴ si è trovata una corrispondenza e una concordanza nei dati ottenuti confermando l'efficacia e buona tollerabilità dello switch a B/F/TAF anche in pazienti con NRTI RAMs preesistenti.²³

1.2.3 Efficacia del Bictegravir in INSTI RAMs

L'efficacia di BIC nel trattamento di soggetti aventi mutazioni resistenti agli INSTI è stata testata in vitro su un campione di 64 isolati con ridotta sensibilità al Bictegravir, dei quali 20 con sostituzioni singole e 44 presentanti due o più sostituzioni.²⁰ Dallo studio, in 14 isolati dei 24 con Q148H/K/R con sostituzioni aggiuntive, si è evidenziata una riduzione della suscettibilità al trattamento con BIC maggiore di 2.5 volte rispetto agli isolati non aventi Q148H/K/R. Tra questi 14 casi, 9 presentavano ulteriori mutazioni a L74M, T97A o E138A/K. Campioni con ridotta sensibilità alla Emtricitabina aventi mutazioni M184V/I non hanno mostrato una diminuzione dell'efficacia del Tenofovir mantenendo la sensibilità al trattamento. Inoltre, il Bictegravir, ha dimostrato il mantenimento della sua efficacia terapeutica in 3 isolati presentanti resistenza agli NRTI, in 4 isolati resistenti agli PI e in 5 isolati resistenti agli NNRTI rispetto al trattamento in ceppi wild-type. In uno studio italiano dell'Università di Roma "Tor Vergata" del 2022,²⁵ è stata valutata la risposta virologica in pazienti precedentemente virosoppressi in switch a Biktarvy. La popolazione presa in esame contava di 283 individui nei quali era presente, prima dello switch a Biktarvy, una prevalenza del 29% di NRTI MRM, l'8.5% dei pazienti aveva una storia con pregressi fallimenti alle terapie con inibitori delle integrasi e il 2.1% (3 individui) presentavano mutazioni maggiori di resistenza agli INI (Y143C/H/R [n = 1], Y143C [n = 1],

N155H [n = 1]). Lo studio si è protratto per 96 settimane portando alla virosoppressione nel 95% dei pazienti con una probabilità di rebound viremico del 5% (12 eventi, nei quali in 10 casi non è stato necessario modificare la terapia con Biktarvy per riportare lo stato virosoppresso). L'analisi ha concluso che a 96 settimane di trattamento, lo switch a B/F/TAF assicura la virosoppressione per un tasso molto elevato della popolazione in esame, inoltre, la presenza di mutazioni portanti a resistenza pre-esistenti non ha inficiato nell'efficacia del farmaco mentre, gli individui con una storia di fallimenti terapeutici in terapie a base di INI, erano più propensi alla perdita del controllo virologico allo switch.

1.2.4 Interazioni tra Bictegravir e farmaci

Caratteristica specifica di BIC e DTG è l'inibizione dell'OCT2 (organic cation transporter 2) responsabile dell'uptake della creatinina a livello del tubulo prossimale del rene e della Metformina. La co-somministrazione di Metformina e BIC comporta un aumento dell'AUC della Metformina del 39%, non sono quindi previste raccomandazioni speciali in pazienti con una funzionalità renale conservata. Invece, in caso di un'insufficienza renale moderata si prende in considerazione la possibilità di una rivalutazione delle dosi di Metformina. Un ulteriore farmaco che risente dell'inibizione di OCT2 è l'anti-aritmico Dofetilide, la sua somministrazione contemporanea con BIC comporterebbe un aumento rischio di aritmie causate dall'aumento dell'AUC del Dofetilide.

Osservando il profilo metabolico del Bictegravir, non ci si aspetta che sia responsabile di interazioni farmacologiche ma più una vittima di esse nel momento in cui vengono co-somministrati farmaci inducenti CYP3A e UGT1A1. La co-somministrazione di Rifampicina comporta la riduzione dell'AUC del Bictegravir del 75%, per tale motivo la Rifampicina è contro indicato in soggetti in trattamento con BIC dal momento che potrebbe portare ad una riduzione dell'efficacia del BIC nel controllo della viremia. Tale problematica si riscontra anche nella somministrazione concomitante di BIC con l'Erba di San Giovanni, ponendo quindi controindicazione al suo utilizzo in contemporanea. Particolare attenzione va posta all'utilizzo della Rifabutina, farmaco utilizzato in corso di

infezioni da tubercolosi, le quali risultano essere spesso presenti in co-infezioni nei paesi più poveri, il quale stimola l'induzione di Pgp portando alla possibile riduzione della concentrazione intracellulare di Tenofovir alafenamide. Tale riduzione, non essendo particolarmente spiccata, non sembra avere un impatto clinico sull'efficacia della terapia anti-retrovirale mantenendo comunque necessaria una certa attenzione nel suo utilizzo per non interferire con la terapia per l'HIV. Altri induttori di CYP3A, UGT1A1 e Pgp sono gli anticonvulsivanti Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenobarbital e Fenotoina, per tali farmaci sussiste una non raccomandazione nell'utilizzo in co-somministrazione con BIC in mancanza di dati clinici esaustivi sulla loro effettiva capacità di interferenza o meno col BIC.

Tra gli inibitori di CYP3A, UGT1A1 e/o Pgp, si ricorda la non raccomandazione nella co-somministrazione di BIC e l'Atazanavir, un anti-retrovirale inibitore delle proteasi, a causa di un significativo incremento dell'AUC di circa il 310%.

Invece, la co-somministrazione di Darunavir/Cobicistat comporta un incremento dell'AUC del 74%, risultando pertanto clinicamente non rilevante. Non esistono restrizioni sull'utilizzo di anti-fungini quali Voriconazole (inibitore di CYP3A), Itraconazole e Psaconazole (inibitori di Pgp e BCRP) mentre, data la scarsità di dati clinici, è consigliata cautela nella co-somministrazioni di macrolidi e ciclosporine, entrambe classi inibitrici di Pgp.

Comunemente agli altri INSTI, si presenta una riduzione dell'assorbimento intestinale del farmaco nel caso in cui il BIC venga somministrato in concomitanza con un farmaco anti-acido a causa di una reazione di chelazione con cationi polivalenti fino ad una riduzione dell'AUC del 79% con sospensioni di anti-acidi a base di magnesio/alluminio. Per tale motivo, l'assunzione di BIC è contro-indicata in concomitanza con anti-acidi ed è raccomandata l'assunzione della terapia anti-retrovirale almeno 2 ore prima dell'assunzione dell'anti-acido oppure almeno due ore dopo l'assunzione dell'anti-acido ed accompagnato all'ingestione di cibo. Ulteriore attenzione va posta all'assunzione di integratori di ferro, in tali situazioni il Biktarvy deve essere assunto dal paziente almeno 2 ore prima dell'assunzione degli integratori di ferro oppure, è possibile la co-somministrazione dei due prodotti nel caso in cui essa avvenga assieme

all'ingestione di cibo. Diversa la situazione nel caso di somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori H2 o di inibitori di pompa protonica per i quali non ci sono evidenze di una variazione della solubilità del Bictegravir data dalla variazione di pH. Pertanto, non sono presenti evidenze di modificazione della farmacocinetica del BIC in caso di co-somministrazione con queste categorie di farmaci e non sussistono indicazioni contrastanti la co-somministrazione con BIC.²² Da ultimo, sussiste l'indicazione al non utilizzo in concomitanza di ulteriori terapie anti-retrovirali durante l'assunzione di BIC.

1.2.5 Effetti avversi e sicurezza

Il Biktarvy è un farmaco generalmente ben tollerato e con scarse reazioni avverse nella maggior parte dei pazienti in trattamento con esso. Gli effetti avversi maggiormente riscontrati sono la comparsa di cefalea, riscontrata nel 5% degli individui in terapia, la comparsa di diarrea, effetto anch'esso apparso nel 5% degli individui in terapia e la comparsa di nausea, con una percentuale di riscontro leggermente inferiore attestata al 4%. Ulteriori effetti avversi imputati al Biktarvy di comune comparsa, ossia con una frequenza $\geq 1/100$, sono capogiri, stanchezza, depressione e sogni anormali. Tra gli effetti non comuni, $\geq 1/1000$ e $< 1/100$, rientrano l'anemia, disturbi psichiatrici come idee suicidarie, ansia e disturbi del sonno, disturbi gastrointestinali ed epatobiliari quali vomito, dispepsia, flatulenza, iperbilirubinemia, patologie cutanee tra cui si annoverano il prurito, l'orticaria e l'angioedema ed infine possono presentarsi artralgie. Tra gli effetti avversi rari, $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$, si ricorda la sindrome di Stevens-Johnson. Infine, sono stati descritti reazioni avverse alla terapia antiretrovirale che comprendono l'aumento di peso e dei livelli di lipidemia e glicemia, la comparsa della sindrome da riattivazione immunitaria al momento dell'inizio della terapia, effetto avverso possibile e comune a tutti i tipi di CART, l'osteonecrosi, riportata generalmente in pazienti presentanti ulteriori fattori di rischio, con esposizione a terapia CART di lunga data e infezione da HIV in stadio avanzato infine, il riscontro di variazioni della creatinina sierica e/o della bilirubina totale con incrementi non considerati clinicamente rilevanti dal momento che non riflettono variazioni della filtrazione

glomerulare e/o non sono associate alla presenza di reazioni epatiche avverse o ulteriori variazioni dei parametri di laboratorio correlati alle funzionalità epatiche. Nella popolazione pediatrica con età maggiore di 3 anni e minore di 12 si riscontra una riduzione del BMD, densità minerale ossea, $\geq 4\%$ a livello della colonna vertebrale e del resto del corpo ad eccezione della testa. Tale riduzione non è associata alla somministrazione del Bictegravir ma alla somministrazione del terzo componente del Biktarvy ossia del Tenofovir alafenamide. Al contrario, il trattamento con Biktarvy in pazienti anziani, età ≥ 65 anni, non presenta alterazioni o differenze nel profilo di sicurezza del Biktarvy a confronto del trattamento nei pazienti più giovani.

In caso di sovradosaggio è necessario il monitoraggio del paziente per i segni di tossicità sopra riportati e l'osservazione delle condizioni cliniche del soggetto; data l'elevato legame del Bictegravir alle proteine plasmatiche non è possibile una significativa riduzione della concentrazione plasmatica tramite l'utilizzo della dialisi peritoneale o emodialisi. Diversamente si comportano l'Emtricitabina, la quale viene rimossa di un 30% in 3 ore di emodialisi, e il Tenofovir che presenta una riduzione del 54% della concentrazione plasmatica a seguito di emodialisi; non sono invece presenti dati sufficienti per definire la possibilità di eliminazione di Emtricitabina e/o Tenofovir alafenamide con l'utilizzo di dialisi peritoneale.²⁰

1.2.6 Biktarvy a confronto con Dolutegravir

Nel 2020 la Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America ha pubblicato uno studio²⁶ che confrontava il trattamento con B/F/TAF al trattamento con Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamide (DTG + F/TAF) oppure al trattamento con Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Disoproxil Fumarato (DTG + F/TDF). Lo studio ha valutato una popolazione di 565 pazienti con almeno 6 mesi di virosoppressione nei casi con documentata o sospetta presenza di resistenze NRTI o con almeno 3 mesi di virosoppressione nei casi senza resistenze NRTI, tutti gli individui erano in terapia con DTG + F/TAF o DTG + F/TDF al momento della selezione. Dei 565 pazienti arruolati, 284 sono entrati in trattamento con B/F/TAF e 281 sono stati trattati con DTG + F/TAF, per

la durata di 48 settimane con lo scopo di valutare la non-inferiorità del trattamento a base di Bictegravir rispetto al Dolutegravir. Al termine delle 48 settimane, dei 284 pazienti in B/F/TAF il 0.4% (1/284) presentava un HIV-RNA ≥ 50 copie/mL contro l'1.1% (3/281) dei pazienti in DTG + F/TAF. Inoltre, non sono stati rilevate significative differenze di efficacia tra i pazienti con sospetta o documentata resistenza NRTI prima dello switch e nessun paziente ha sviluppato farmaco-resistenze a seguito dello switch. È stato valutato l'aumento di peso corporeo a seguito delle 48 settimane di terapia riscontrando un aumento di 1.3 Kg in B/F/TAF contro 1.1 Kg in DTG + F/TAF ($p = 0.46$); l'aumento di peso corporeo, quindi, non mostra differenze tra i due protocolli mentre si differenzia rispetto ai trattamenti classici con NRTI (+ 2.2 Kg in F/TDF e + 0.6 Kg in F/TAF [$p < 0.001$]). In conclusione, l'analisi ha riportato la non-inferiorità e sicurezza del trattamento a base di Bictegravir rispetto al trattamento a base di Dolutegravir in pazienti virosoppressi con DTG + F/TDF o F/TAF e confermato l'elevata barriera genetica sia di BIC che di DTG includendo anche individui con precedenti resistenze NRTI.

2. Scopo dello studio

L'obiettivo di questo studio è la valutazione dell'efficacia dell'utilizzo del Bictegravir nel trattamento dell'infezione da HIV per un periodo di 24 mesi presso l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera di Vicenza in 142 pazienti valutabili ai fini dello studio, in terapia con Biktarvy nell'anno 2022 per almeno una prescrizione, comprendenti 27 pazienti naïve e 115 pazienti in switch terapeutico da differenti terapie farmacologiche. L'obiettivo riguarda il riscontro dell'efficacia del Bictegravir nel controllo della viremia del paziente ottenendo/mantenendo uno stato di virosoppressione (HIV RNA < 50 copie/mL), la ripopolazione della conta dei CD4+, la percentuale dei CD4+ e il rapporto CD4/CD8 per la durata del trattamento e l'analisi della risposta viro-immunologica tramite una valutazione longitudinale dei parametri immunologici all'inizio della terapia con cadenza semestrale fino a 24 mesi dall'inizio.

3. Materiali e metodi

Sono stati raccolti i dati relativi a 142 pazienti in trattamento con Biktarvy in almeno una prescrizione durante l'anno 2022 nell'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera di Vicenza. Dei 142 pazienti reclutati per lo studio sono stati selezionati un totale di 115 pazienti in switch terapeutico e 27 pazienti naïve. Le informazioni sono state ottenute attraverso l'analisi e la valutazione delle cartelle e diari clinici cartacei associate ai pazienti e tramite l'utilizzo dei programmi informatici Weblab e Tdweb contenenti i risultati delle analisi di laboratorio effettuate.

I dati raccolti comprendevano: dettagli anagrafici inclusi sesso, età, età alla diagnosi di infezione da HIV, provenienza, data di nascita e peso corporeo; valutazione dello stato epatico tramite HBsAG, anti Hbs, anti Hbc, viremia HBV e test per HCV; valutazione del profilo di resistenza dell'HIV comprendendo tutti i test di resistenza, sia al basale che ai fallimenti, ritrovabili nelle cartelle cliniche; misurazione della densità minerale ossea tramite densitometria ossea al collo del femore e alla colonna vertebrale; le precedenti terapie prima dello switch a Biktarvy e la motivazione che ha portato allo switch; la valutazione del corso della viremia e della conta dei CD4+ e del rapporto CD4/CD8 durante la storia clinica del paziente.

I dati utilizzati per la valutazione dell'efficacia del Bictegravir comprendono la titolazione della viremia, la conta dei linfociti T CD4+, la percentuale di CD4+ e il rapporto di CD4/CD8 in periodi cadenzati per 24 mesi, il viral load è stato quantificato prima dell'inizio del trattamento con BIC (T0), ad un mese dall'inizio (T1), a 6 mesi, a 12 mesi, a 18 mesi e 24 mesi (rispettivamente T6, T12, T18 e T24). Le variabili continue sono state descritte come mediana e interquartile range e la loro analisi comparativa è stata eseguita con il test di Mann-Whitney per dati indipendenti e con il test di Wilcoxon per dati appaiati. Le variabili categoriche sono state espresse come numero assoluto e percentuale e le differenze sono state studiate applicando il Chi squared test e il Fisher's exact test. Per l'elaborazione dei dati è stato utilizzato il programma MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>;

2023). Infine, è stata eseguita una valutazione longitudinale dei parametri immunologici e della risposta viro-immunologica a T0 vs T6, T0 vs T12, T0 vs T18 e T0 vs T24.

4. Risultati

4.1 Popolazione dello studio

Lo studio, condotto in collaborazione con l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera di Vicenza ha arruolato 142 pazienti, di cui 27 naïve e 115 in trattamento anti-retrovirale in atto o precedentemente già trattato con farmaci diversi, che hanno avuto almeno una prescrizione di Biktarvy durante l'anno 2022.

In tabella III sono riportati i dati anagrafici ed immunologici dei pazienti sia naïve che in switch terapeutico arruolati nello studio.

Tabella III. Parametri anagrafici e immunologici. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	Pazienti naïve (n=27)	Pazienti in ART (n=115)	<i>p</i>
Maschi n. (%)	20 (74.1)	81 (70.4)	0.7083
Origine straniera, n. (%)	8 (29.6)	36 (31.3)	0.866
Età alla diagnosi di infezione da virus HIV (anni)	45 (36-53)	36 (26-42)	0.0003
Anticorpi anti HCV pos, n (%)	5 (18.5)	18 (15.7)	0.772
HBsAg pos, n (%)	2 (7.4)	15 (13)	0.528
HBsAg neg e anti HBc pos, n (%)	5 (18.5)	30 (27.4)	0.468
Età terapia con BIC (anni)	46 (36-53)	53 (44-59)	0.006
Numero ass CD4+ nadir (cellule/ μ L)	223 (57-414)	195 (60-299)	0.4771
Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L)	225 (57-482)	635 (483-866)	< 0.0001
Percentuale CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L)	13.9 (7-25.3)	29.6 (23.4-37.5)	< 0.0001
CD4/CD8 ratio al momento della terapia con BIC	0.24 (0.11- 0.48)	0.71 (0.5-1.13)	< 0.0001

Il sesso maschile all'interno della popolazione presa in esame si attesta a 20 individui sui 27 naïve, il 74.1% del campione, e a 81 individui (70.4%) sui 115 in precedente ART con una p di 0.7083. L'età media alla diagnosi di infezione da HIV è di 45 anni per i pazienti naïve, con un range dai 36 ai 53, mentre i pazienti in ART presentano un'età media alla diagnosi più giovani di 9 anni attestandosi a 36, con un range tra i 26 e i 42 anni, la p si attesta a 0.0003. Più simile tra i due gruppi risulta la provenienza nella quale si ritrovano 8 individui di origine straniera nel gruppo naïve e 36 individui nel gruppo in ART, rispettivamente sono 29.6% e 31.3% del campione), e una p di 0.866. Come ultimo dato anagrafico si osserva l'età media all'inizio della terapia con BIC che si attesta rispettivamente a 46 anni con range tra 36-53 per i naïve e 53 anni con range tra 44-59 per il gruppo in ART ed una p di 0.006.

Sono riportati tre parametri per la valutazione dell'infezioni da HBV e HCV in entrambi i gruppi di pazienti. Per quanto riguarda l'HCV, sono stati riscontrati 5 pazienti naïve positivi agli anticorpi anti HCV, il 18.5% del gruppo, e 18 pazienti in ART positivi, il 15.7% del gruppo, con una p di 0.772. I positivi a HBsAG sono 2 per naïve e 15 in ART, ossia rispettivamente il 7.4 e il 13% e una p che si attesta a 0.528. Ultimo dato valutato per la condizione epatica è la negatività di HBsAG e la positività degli anti HBc, i casi per questa categoria si attestano a 5, il 18.5%, nei naïve e a 30, il 27.4%, nei pazienti in ART, la p è di 0.468.

Infine, sono riportati i 4 parametri per la valutazione dello stato immunologico del soggetto. Il primo parametro è il valore della conta dei CD4+ al nadir in cellule/ μ L, nei naïve il valore medio riscontrato è di 223 cellule/ μ L, con un range variabile dai 57 ai 414, mentre nei pazienti in ART si è riscontrato un valore medio di 195 cellule/ μ L, con un range tra i 60 e i 299, la p riguardante la conta al nadir dei CD4+ è di 0.4771. Il secondo parametro considerato è il quantitativo medio di CD4+ al momento dell'inizio della terapia con BIC, questi valori sono rispettivamente 225 cellule/ μ L, range 57 - 482, per i naïve e 195, range 60 - 299, per i pazienti in ART. Il terzo parametro riguarda la percentuale media di CD4+ al momento dell'inizio della terapia con BIC, rispettivamente 13.9%, range 7 - 25.3, per i naïve e 29.6%, range 23.4 - 37.5, in ART. L'ultimo parametro osservabile in tabella III è il rapporto CD4/CD8 all'inizio della terapia con BIC con un valore

medio di 0.24, range 0.11 – 0.48, nei naïve e 0.71, range 0.5 – 1.13, nei pazienti in precedente ART. Per tutti gli ultimi tre parametri presenti in tabella III, la p si è attestata ad un valore inferiore a 0.0001.

4.2 Pazienti naïve

Dei 27 pazienti naïve inizialmente presenti si è escluso un paziente in quanto preso in cura e follow-up da un'altra azienda ospedaliera brevemente dopo l'inizio del trattamento, la conseguente mancanza di dati sul decorso dell'infezione ha portato alla sua esclusione portando alla valutazione di 26 pazienti naïve ai fini dello studio.

Di questi 26 pazienti naïve inclusi nello studio sono stati valutati i valori di HIV RNA prima dell'inizio della terapia con BIC (T0), a sei mesi dell'inizio della terapia (T6), a 12 mesi (T12), a 18 mesi (T18) ed infine a 24 mesi (T24). Tutti i 26 pazienti hanno eseguito gli esami per la quantificazione della viremia a T0, 19 pazienti hanno un valore per la viremia a T6, 16 pazienti per T12, 10 pazienti a T18 e 5 pazienti a T24.

In tabella IV si osserva la suddivisione dei pazienti naïve in due gruppi, il primo composto da 15 soggetti aventi una viremia < 100.000 copie/mL, il secondo gruppo comprende 11 pazienti aventi una viremia ≥ 100.000 copie/mL. In entrambi i gruppi sono riportati il valore assoluto medio e la percentuale media dei CD4+, rispettivamente di 213 cellule/ μ L e 22.4% nel primo gruppo e 319 cellule/ μ L e 8.6% nel secondo gruppo. L'ultima riga comprende il rapporto CD4/CD8 rispettivamente di 0.37 nel primo gruppo e 0.16 nel secondo. L'ultima colonna contiene i valori p per i tre parametri sopracitati, i cui valori sono: 0.7988 per conta dei CD4+, 0.0256 per la percentuale dei CD4+ e 0.1319 per il rapporto CD4/CD8.

Tabella IV. Parametri al tempo T0. I pazienti con HIV RNA ≥ 100.000 copie comprendono sia i pazienti con HIV RNA 100.000 – 500.000 che quelli con HIV RNA > 500.000 . In grassetto i valori di p statisticamente significativi.

	Pz con HIV RNA < 100.000 copie/ml n=15	Pz con HIV RNA ≥ 100.000 copie/ml n=11	p
Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L)	213 (160-432)	319 (13-520)	0.7988
Percentuale CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L)	22.4 (10.7-27.6)	8.6 (2.1-18.5)	0.0256
CD4/CD8 ratio al momento della terapia con BIC	0.37 (0.17-0.49)	0.16 (0.03-0.43)	0.1319

In tabella V sono rappresentati i numeri di pazienti con HIV RNA < 100.00 copie/mL di cui si possiedono i valori di viremie nei vari Tx, suddivisi per valore di viremia tra non rilevabile (NR), < 20 copie/mL, tra 20-100 copie/mL e > 100 copie/mL. In questo gruppo sono compresi 15 pazienti.

Tabella V. Tabella con numeri assoluti (analisi indipendente per ogni tempo). Pazienti con HIV RNA < 100.00 copie/mL a T0, n = 15.

	NR	< 20 copie/mL	20-100 copie/mL	> 100 copie/mL
T6 (n=10)	3 (30%)	1 (10%)	6 (60%)	0
T12 (n=10)	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	0
T18 (n=6)	4 (66.6%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0
T24 (n=2)	1 (50%)	1 (50%)	0	0

In tabella VI sono rappresentati i pazienti aventi HIV RNA > 100.000 copie/mL secondo le stesse indicazioni della tabella V. In questo gruppo sono compresi 11 pazienti.

Tabella VI. Tabella con numeri assoluti (analisi indipendente per ogni tempo). Pazienti con HIV RNA > 100.000 copie/mL, n = 11.

	NR	< 20 copie/mL	20–100 copie/mL	> 100 copie/mL
T6 (n=9)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	2 (22.2%)
T12 (n=6)	0	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0
T18 (n=4)	0	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
T24 (n=3)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0

Confrontando i dati contenuti nelle tabelle V e VI si osserva come nella tabella V, del gruppo dei pazienti con HIV RNA < 100.000 copie/mL a T0, sono presenti 28 rilevazioni della viremia nelle Tx successive con 11 casi di non rilevabilità (NR) dell'HIV RNA corrispondenti al 39.3% dei dati mentre, nel gruppo di pazienti con HIV RNA > 100.000 a T0, sono presenti 22 rilevazioni di viremie nei Tx con 2 casi di NR, corrispondenti al 9.1% dei dati, quindi un valore statisticamente minore ($p = 0.0227$).

È stata eseguita una valutazione longitudinale (T0 – T6, T0 – T12, T0 – T18) del numero assoluto e percentuale dei linfociti T CD4+ e del rapporto CD4/CD8. Per la valutazione, al tempo T0, i pazienti sono stati considerati come un unico gruppo indipendentemente dal valore di HIV RNA a T0 mentre nei successivi tempi (T6, T12, T18) i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla viremia: un gruppo avente HIV RNA non rilevabile o < 20 copie/mL e un gruppo comprendente tutti i pazienti con HIV RNA > 20 copie/mL.

Le tabelle VII, VIII e IX rappresentano la valutazione longitudinale rispettivamente a T6, T12 e T18 per entrambi i gruppi di pazienti.

A T6, tabella VII, è stato ottenuto un valore di p statisticamente significativo nei pazienti con HIV RNA < 20 copie/mL nel rapporto CD4/CD8, a T0 = 0.29 (0.1 – 0.35) a T6 = 0.44 (0.17-0.8), con $p = 0.0422$ mentre, nel gruppo di pazienti con HIV RNA \geq 20 copie/mL, sono stati ottenuti valori di p significativi nel numero assoluto di CD4+, a T0 = 213 cellule/ μ L (66 – 409) a T6 = 264 cellule/ μ L (197 - 521), con $p = 0.0262$ e nel valore percentuale dei CD4+, a T0 = 12.2% (7.8 – 18.6) a T6 = 18% (12.3 – 25.1), con $p = 0.026$.

Tabella VII. Parametri della valutazione longitudinale T0-T6. In grassetto i valori di p statisticamente significativi.

Pazienti con HIV RNA < 20 copie a T6 (n=8)		
Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T6	p
198 (51-340)	258 (147-480)	0.0625
Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T6	
19.9 (5.6-22.2)	27 (11.1-33.6)	0.06
Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T6	
0.29 (0.1-0.35)	0.44 (0.17-0.80)	0.0422
Pazienti con HIV RNA \geq 20 copie/mL a T6 (n=11)		
Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T6	p
213 (66-409)	264 (197- 521)	0.0262
Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T6	
12.2 (7.8-18.6)	18 (12.3-25.1)	0.026
Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T6	
0.21 (0.16-0.46)	0.4 (0.18-0.6)	0.08

A T12, tabella VIII, sono stati ottenuti valori di p significativi in tutti e tre i parametri nel gruppo di pazienti con HIV RNA < 20 copie/mL a T12. Nella conta dei CD4+ i valori sono di 213 cellule/ μ L (160 – 555) a T0 e 440 cellule/ μ L (226 – 675) a T12, con $p = 0.0010$, nella percentuale dei CD4+ i valori sono di 19.9% (10.7 – 22.8) a T0 e 26.5% (13.8 – 31.1) a T12, con $p = 0.0020$ ed infine nel rapporto CD4/CD8 con valori di 0.29 (0.18 – 0.47) a T0 e 0.48 (0.27 – 0.81) a T12, con $p = 0.0033$. La mancanza di riscontro di significatività nel gruppo con HIV RNA \geq 20 copie/mL è legata alla bassa numerosità del campione studiato, nonostante ciò, si può descrivere un aumento del numero di CD4+, 319 cellule/ μ L a T0 contro 531 cellule/ μ L a T12, un raddoppiamento della percentuale dei CD4+, passata da 12.2 a T0 a 24.4% a T12 ed un aumento del rapporto CD4/CD8 da 0.18 a T0 a 0.59 a T12.

Tabella VIII. Parametri della valutazione longitudinale T0-T12. In grassetto i valori di p statisticamente significativi.

Pazienti con HIV RNA < 20 copie a T12 (n=11)		
Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T12	p
213 (160-555)	440 (226-675)	0.0010
Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T12	
19.9 (10.7-22.8)	26.5 (13.8-31.1)	0.0020
Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T12	
0.29 (0.18-0.47)	0.48 (0.27-0.81)	0.0033
Pazienti con HIV RNA \geq 20 copie/mL a T12 (n=5)		
Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T12	p
319 (22-449)	531 (238-569)	0.062
Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T12	
12.2 (5.3-17.2)	24.4 (16.6-28.8)	0.1875
Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T12	
0.18 (0.08-0.73)	0.59 (0.31-0.62)	0.8750

A T18, tabella IX, nel campione di pazienti con HIV RNA < 20 copie/mL si sono ottenuti valori significativi di p in tutti e tre i parametri analizzati. Nella conta di CD4+ sono presenti 378 cellule/ μ L (157 – 569) a T0 e 568 cellule/ μ L (246 – 696) a T18, con $p = 0.0313$, nella percentuale di CD4+ con valori di 19.9% (11.3 – 23.8) a T0 e 30% (18.8 – 32.3) a T18, con $p = 0.031$ e infine, nel rapporto CD4/CD8 con valori di 0.29 (0.24 – 0.47) a T0 e 0.56 (0.51 – 0.79) a T18, con $p = 0.0273$. Come in T12, non sono presenti valori significativi di p nel campione con HIV RNA \geq 20 copie/mL a causa della scarsità di dati disponibili, è però possibile osservare un aumento della conta dei CD4+ da 234 cellule/ μ L a T0 a 391 cellule/ μ L a T18, un incremento della percentuale dei CD4+, da 10.7% a T0 a 24.6% a T18 ed infine una triplicazione del rapporto CD4/CD8 che è passato da 0.2 a T0 a 0.6 a T18.

Tabella IX. Parametri della valutazione longitudinale T0-T18. In grassetto i valori di p statisticamente significativi.

Pazienti con HIV RNA < 20 copie a T18 (n=6)		
Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T18	p
378 (157-569)	568 (246-696)	0.0313
Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T18	
19.9 (11.3-23.8)	30 (18.8-32.3)	0.031
Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T18	
0.29 (0.24-0.47)	0.56 (0.51-0.79)	0.0273
Pazienti con HIV RNA \geq 20 copie/mL a T18 (n=4)		
Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Numero ass CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T18	p
234 (16-460)	391 (216-599)	0.3750
Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T0	Valore perc CD4+ al momento della terapia con BIC (cellule/ μ L) a T18	
10.7 (3.7-19.9)	24.6 (13.5-29.8)	0.25
Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T18	
0.2	0.6	Non valutabile con 3 dati disponibili

4.3 Pazienti in precedente ART

Dei 115 pazienti in switch terapeutico, 3 non hanno eseguito la valutazione laboratoristica necessaria prima dello switch terapeutico e sono stati esclusi. Pertanto, sono stati valutati ai fini dello studio 112 pazienti dei quali in 96 hanno una determinazione dell'HIV RNA a T6, 77 a T12, 66 a T18 e 42 a T24.

Tra i 112 soggetti valutabili, 11 possedevano una viremia > 100 copie/mL a T0. Di questi 11 soggetti, 3 pazienti avevano valori < 1000 copie/mL, imputabile ad una scarsa aderenza al trattamento farmacologico precedente al Biktarvy, 2 pazienti avevano valori di HIV RNA > 100.000 copie/mL, dovuto all'autosospensione della terapia in atto, 6 pazienti presentavano valori di HIV RNA compresi tra le 4220 copie/mL e le 48.100 copie/mL e comprendevano 2 pazienti in fallimento terapeutico, 2 pazienti con scarsa compliance e 2 paziente con precedente autosospensione della terapia in atto.

In tabella X sono riportati i parametri immunologici della popolazione totale a tempo T0. I parametri valutati sono gli stessi di quelli valutati nei pazienti naïve ossia: conta dei CD4+, percentuale dei CD4+ e rapporto CD4/CD8, suddivisi per gruppi in base alla viremia a T0: HIV RNA NR (viremia non rilevabile), con 44 componenti, HIV RNA < 20 copie/mL, con 27 componenti, HIV RNA 20 – 100 copie/mL, con 30 componenti e HIV RNA > 100 copie/mL, con 11 componenti.

Tabella X. Parametri immunologici della popolazione dei 112 pazienti a T0.

	HIV RNA NR n=44	HIV RNA < 20 copie/mL n=27	HIV RNA 20- 100 copie/mL n=30	HIV RNA > 100 copie/mL n=11
CD4 pos, cellule/mm ³	680 (557-968)	662 (535-806)	696 (471-853)	413 (97-589)
Percentuale di CD4	32.4 (26.2-40.3)	32.3 (24.2-37.1)	28.7 (21.1-37.2)	21.6 (12.2-30)
Rapporto CD4/CD8	0.72 (0.52-1.2)	0.94 (0.63-1.1)	0.66 (0.41-1.08)	0.55 (0.33-0.77)

Dalla tabella X sono stati confrontati i dati tra i pazienti con HIV RNA > 100 copie/mL e le altre classi. La classe con HIV RNA > 100 copie/mL è risultata avere un numero assoluto di CD4+ medio di 413 cellule/mm³, range 97 – 589, tale valore di CD4+ è minore rispetto a quello delle classi di pazienti con HIV RNA non rilevabile, numero di CD4+ = 680 cellule/mm³, range 557 – 968, (valore di $p = 0.0076$) e dei pazienti con HIV RNA < 20 copie/mL, numero di CD4+ = 662 cellule/mm³, range 535 – 806 (valore di $p = 0.0397$). Inoltre, i pazienti con HIV RNA > 100 copie/mL hanno presentato valori percentuali di CD4+ = 21.6%, range 12.2 – 30, ossia minori rispetto ai pazienti con HIV RNA NR, percentuale di CD4+ = 32.4%, range 26.2 – 40.3, (valore di $p = 0.0078$) e dei pazienti con HIV RNA < 20 copie/mL, percentuale di CD4+ = 32.3, range 24.2 – 37.1, (valore di $p = 0.0345$). Infine, nei pazienti con HIV RNA > 100 copie/mL sono stati rilevati valori del rapporto CD4/CD8 pari a 0.55, range 0.33 – 0.77, quindi in valori minoritari rispetto ai pazienti con HIV RNA < 20 copie/mL, rapporto CD4/CD8 = 0.94, range 0.63 – 1.1, (valore di $p = 0.0479$).

Nel corso dello studio è stato possibile selezionare 21 pazienti aventi una viremia non rilevabile a T0 e la quantificazione della viremia in T6, T12 e T18. In tabella XI sono presenti i parametri immunologici di questi 21 pazienti, presi a T0 e T18, divisi in due categorie in base alla viremia: la prima sono i pazienti che sono rimasti con viremia non rilevabile in tutti e quattro i controlli da T0 a T18 e la seconda che comprende i pazienti con viremia non rilevabile a T0 e almeno una viremia rilevabile tra T6 e T18. In questi pazienti è stata valutata l'evoluzione della viremia e a T6 sono stati riscontrati 15 soggetti con HIV RNA non rilevabile, 4 soggetti con una viremia < 20 copie/mL e 2 casi con una viremia tra 20 e 100 copie/mL. A T12, dei 15 pazienti con HIV RNA non rilevabile a T6, in 12 sono rimasti non rilevabili, 1 è salito ad una viremia < 20 copie/mL e 2 hanno avuto HIV RNA 20 – 100 copie/mL. Dei pazienti aventi una viremia < 20 copie/mL a T6, un quarto è rimasto stabile a < 20 copie/mL, 2 pazienti sono diventati non rilevabili e 1 paziente è arrivato ad una viremia compresa tra 20 e 100 copie/mL. Invece, i 2 pazienti con HIV RNA 20 – 100 copie/mL hanno avuto una diminuzione della viremia passando a non rilevabili. Infine, a T18, dei 16 pazienti con HIV RNA non rilevabile a T12, 11 sono rimasti non rilevabili, 2

hanno presentato un aumento della viremia rimasta comunque inferiore a 20 copie/mL e 3 pazienti hanno presentato una viremia tra 20 e 100 copie/mL. Complessivamente, a T18, sono stati riscontrati 15 pazienti con HIV RNA non rilevabile, 2 con HIV RNA < 20 copie/mL e 4 con HIV RNA 20 – 100 copie/mL. Dei 21 pazienti analizzati in questa selezione, i pazienti che hanno avuto HIV RNA non rilevabile a T0, T6, T12 e T18 sono 10, mentre 11 pazienti hanno avuto una viremia rilevabile in almeno una situazione tra T6, T12 e T18. Dalla tabella XI si osserva un aumento generale della conta dei CD4+ in entrambe le classi, una leggera diminuzione della percentuale dei CD4+ nei sempre non rilevabili (32.5% → 31.2%) mentre è presente un aumento della stessa nel secondo gruppo (35.4% → 39%) e un generale aumento del rapporto CD4/CD8 in entrambe le categorie anche se maggiore nel secondo gruppo (0.67 → 1.05).

Tabella XI. Parametri immunologici dei pazienti sempre NR (n=10) e di quelli con HIV RNA rilevabile ad almeno un tempo (n=11)

	T0	T18	<i>p</i>
CD4 pos, cellule/mm ³ in pz sempre NR	635 (536-773)	738 (622-923)	0.0547
CD4 pos, cellule/mm ³ in pz con viremia rilevabile ad almeno un tempo	895 (633-1057)	960 (653-1190)	0.5566
Percentuale di CD4 in pz sempre NR	32.5 (26.3-35.1)	31.2 (29-33.7)	0.5469
Percentuale di CD4 in pz con viremia rilevabile ad almeno un tempo	35.4 (26.2-40.3)	39 (36.4-43)	0.1934
Rapporto CD4/CD8 in pz sempre NR	0.72 (0.49-0.81)	0.73 (0.64-0.93)	0.1282
Percentuale di CD4 in pz con viremia rilevabile ad almeno un tempo	0.67 (0.3-1.21)	1.05 (0.54-1.57)	0.1309

A seguito della valutazione longitudinale dei parametri immunologici è stata elaborata la valutazione della risposta viro-immunologica nei diversi archi temporali: T0 vs T6, T0 vs T12, T0 vs T18 e T0 vs T24.

In tabella XII la popolazione è stata suddivisa in 4 classi: HIV RNA NR, HIV RNA < 20 copie/mL, HIV RNA 20 – 100 copie/mL e HIV RNA > 100 copie/mL a tempi T0 e T6 in un pool di 98 soggetti.

Tabella XII. Variazione della viremia T0 – T6: n = 98.

	T6 NR (n=47)	T6 < 20 copie/ml (n=26)	T6 20-100 copie/ml (n=22)	T6 > 100 copie/ml (n=3)
T0 NR (n=36)	26 (72.2)	6 (16.7)	3 (8.3)	1 (2.8)
T0 < 20 copie/ml (n=25)	9 (36)	9 (36)	7 (28)	0
T0 20-100 copie/ml (n=27)	9 (33.3)	8 (29.6)	8 (29.6)	2 (7.5)
T0 > 100 copie/ml (n=10)	3 (30)	3 (30)	4 (40)	0

A T0 sono presenti 36 pazienti non RV che aumentano a 47 a T6. E' presente un lieve aumento dei pazienti con viremia < 20 copie/mL passando da 25 a T0 a 26 a T6. In diminuzione sia la classe di pazienti con viremia tra 20 e 100 copie/mL, passata da 27 a 22 componenti, che la classe con viremia > 100 copie/mL passata da 10 a 3 componenti. Dai dati contenuti nella tabella XII si riscontra una risposta NR a T6 più frequente nei pazienti già NR a T0 rispetto ai pazienti con HIV RNA < 20 copie/mL a T0 ($p = 0.0053$) e rispetto ai pazienti con HIV RNA > 100 copie/mL ($p = 0.024$).

In tabella XIII sono raccolti i dati riguardanti l'evoluzione dei parametri immunologici tra T0 e T6 divisi in pazienti NR a T0 e T6, pazienti con < 20 a T0 e NR a T6 e pazienti con 20 – 100 copie/mL e NR a T12. Si nota un generale aumento della conta dei CD4+ in tutti i gruppi, differente la situazione nella percentuale dei CD4+ e del rapporto CD4/CD8 che vede un aumento nel tempo nelle prime due classi mentre la classe con viremia compresa tra le 20 e le 100 copie/mL a T0 vede una leggera diminuzione nei due parametri a T12.

Tabella XIII. Evoluzione dei parametri immunologici T0 – T6 in pazienti NR a T0 e a T6.

	T0	T6	<i>p</i>
CD4+ (cellule/mm ³) in pz NR a T0 e NR a T6, n=26	687 (560-926)	799 (577-1111)	0.4290
Percentuale di CD4 in pz NR a T0 e a T6, n=26	32.5 (26.5-43.1)	32.8 (25.5-42.4)	0.7577
Rapporto CD4/CD8 in pz NR a T0 e a T6, n=26	0.72 (0.47-1.11)	0.85 (0.53-1.25)	0.5881
CD4+ (cellule/mm ³) in pz < 20 a T0 e NR a T6, n=9	629 (527-705)	680 (628-958)	0.4375
Percentuale di CD4 in pz < 20 a T0 e NR T6, n=9	24.5 (20.3-35)	26.2 (21.6-36,1)	0.0938
Rapporto CD4/CD8 in pz < 20 a T0 e NR T6, n=9	0.59 (0.52-1.05)	0.61 (0.52-0.89)	0.4982
CD4+ (cellule/mm ³) in pz 20-100 a T0 e NR a T6, n=9	582 (374-881)	583 (340-799)	0.5703
Percentuale di CD4 in pz 20-100 a T0 e NR T6, n=9	27.2 (19.9-37.7)	26.8 (21.4-40.4)	0.9056
Rapporto CD4/CD8 in pz 20-100 a T0 e NR a T6, n=9	0.71 (0.39-1.24)	0.66 (0.45-1.33)	1

In tabella XIV è rappresentato la suddivisione precedente in base alla viremia a T0 e confrontata alle variazioni delle classi di viremia a T12 e il pool valutabile è di 77 pazienti.

Tabella XIV. Variazione della viremia T0 – T12: n = 77.

	T12 NR (n=45)	T12 < 20 copie/ml (n=16)	T12 20-100 copie/ml (n=16)	T12 > 100 copie/ml (n=0)
T0 NR (n=36)	25 (80.6)	2 (6.5)	4 (12.9)	0
T0 < 20 copie/ml (n=18)	9 (50)	5 (27.8)	4 (22.2)	0
T0 20-100 copie/ml (n=21)	9 (42.9)	7 (33.3)	5 (23.8)	0
T0 > 100 copie/ml (n=7)	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.8)	0

Dei 77 pazienti valutabili tra T0 e T12 i pazienti NR sono aumentati da 36 a 45 in 12 mesi, diversamente dal confronto T0 e T6, in questo caso c'è una diminuzione dei pazienti da 18 a 16 della classe con viremia < 20 copie/mL. Un'ulteriore diminuzione però più accentuata si ritrova nella classe 20 – 100 copie/mL che passa da 21 soggetti a 16, la classe > 100 copie/mL invece vede l'azzeramento dei componenti passando da 7 a 0 in T12. La risposta a NR a T12 è risultata più frequente nei pazienti con NR a T0 rispetto ai pazienti con HIV RNA < 20 copie/mL a T0 con un valore di $p = 0.0264$, rispetto ai pazienti con HIV RNA 20 – 100 copie/mL con un valore di $p = 0.0054$ e rispetto ai pazienti con HIV RNA > 100 copie/mL con un valore di $p = 0.013$.

L'evoluzione dei parametri immunologici a T12, visibile in tabella XV, che segue la stessa logica di suddivisione della tabella XIII, vede un leggero aumento/stabilità generale dei valori in tutte le classi. Fanno eccezione il rapporto CD4/CD8 nei pazienti NR a T0 e T12, i quali vedono un significativo aumento da 0.59 a 0.69 con un valore di $p = 0.0333$ e la conta dei CD4+ nei pazienti con < 20 cellule/mm³ a T0 e NR a T12 che passano da 527 cellule/mm³ a 686 cellule/mm³ con un valore di $p = 0.0313$.

Tabella XV. Evoluzione dei parametri immunologici T0 – T12 in pazienti NR a T0 e T12.

	T0	T12	<i>p</i>
CD4+ (cellule/mm ³) in pz NR a T0 e NR a T12, n=25	662 (539-896)	697 (579-955)	0.3141
Percentuale di CD4 in pz NR a T0 e a T12, n=25	29.3 (25.3-36.5)	32.6 (26.9-40.1)	0.1751
Rapporto CD4/CD8 in pz NR a T0 e a T12, n=25	0.59 (0.44-0.8)	0.69 (0.53-1.29)	0.0333
CD4+ (cellule/mm ³) in pz < 20 a T0 e NR a T12, n=9	527 (387-703)	686 (410-797)	0.0313
Percentuale di CD4 in pz < 20 a T0 e NR T12, n=9	35 (22.3-39.3)	36 (24.7-40.2)	0.5534
Rapporto CD4/CD8 in pz < 20 a T0 e NR T12, n=9	0.68 (0.63-0.97)	0.67 (0.51-1.33)	0.8125
CD4+ (cellule/mm ³) in pz 20-100 a T0 e NR a T12, n=9	496 (398-871)	543 (411-706)	0.9102
Percentuale di CD4 in pz 20-100 a T0 e NR T12, n=9	27 (21.6-32.8)	26.9 (22.9-34.1)	0.4961
Rapporto CD4/CD8 in pz 20-100 a T0 e NR a T12, n=9	0.59 (0.38-0.87)	0.73 (0.56-0.93)	0.1917

In tabella XVI è rappresentata la variazione nelle classi di appartenenza in base alla viremia da T0 a T18 nei 66 pazienti valutabili in questo stadio.

Tabella XVI. Variazione della viremia T0 – T18: n = 66.

	T18 NR (n=38)	T18 < 20 copie/mL (n=12)	T18 20-100 copie/mL (n=14)	T18 > 100 copie/mL (n=2)
T0 NR (n=25)	19 (76)	2 (8)	4 (16)	0
T0 < 20 copie/ml (n=16)	9 (56.3)	2 (12.5)	5 (31.2)	0
T0 20-100 copie/ml (n=17)	6 (35.3)	6 (35.3)	3 (17.6)	2 (11.8)
T0 > 100 copie/ml (n=8)	4 (50)	2 (25)	2 (25)	0

Sono stati valutati da T0 a T18 66 pazienti ed è stato osservato un aumento del numero dei NR da 25 soggetti a T0 a 38 soggetti a T18. Tutte le altre categorie hanno presentato una diminuzione dei componenti passando da un totale di 44 per le tre classi a T0 ad un totale di 28 per le tre classi a T18. Più precisamente la classe con viremia < 20 copie/mL è passata da 16 pazienti a T0 a 12 a T18, i pazienti aventi tra le 20 – 100 copie/mL sono passati da 17 a T0 a 14 a T18 mentre l'ultima classe, viremia > 100 copie/mL, è passata da 8 soggetti a 2 a T18. La risposta NR a T18 è più frequente nei pazienti con NR a T0 rispetto ai pazienti con HIV RNA 20 – 100 copie/mL con un valore di $p = 0.009$.

L'evoluzione dei parametri immunologici da T0 a T18 è rappresentata in tabella XVII, la quale segue la logica di suddivisione delle tabelle XIII e XV, presenta un leggero aumento/stabilità nella maggior parte dei parametri considerati. Uniche eccezioni riguardano la conta dei CD4+ in pazienti con < 20 copie/mL a T0 e NR a T18, leggermente diminuiti da 711 cellule/mm³ a 704 cellule/mm³ e, sempre nella stessa categoria, il rapporto CD4/CD8 che vede una diminuzione da 0.94 a T0 a 0.64 a T18.

Tabella XVII. Evoluzione dei parametri immunologici T0 – T18 in pazienti NR a T0 e T18.

	T0	T18	<i>p</i>
CD4+ (cellule/mm ³) in pz NR a T0 e NR a T18, n=19	633 (536-773)	653 (558-908)	0.0638
Percentuale di CD4 in pz NR a T0 e a T18, n=19	30.3 (26.1-36.6)	31.2 (28.2-37.8)	0.2891
Rapporto CD4/CD8 in pz NR a T0 e a T18, n=19	0.72 (0.55-1.03)	0.73 (0.56-1.07)	0.2801
CD4+ (cellule/mm ³) in pz < 20 a T0 e NR a T18, n=9	711 (346-914)	704 (306-770)	0,3125
Percentuale di CD4 in pz < 20 a T0 e NR aT18, n=9	28.7 (16.8-35)	29 (27.7-35.5)	0.4375
Rapporto CD4/CD8 in pz < 20 a T0 e NR a T18, n=9	0.94 (0.64-1.32)	0.64 (0.51-1)	0,43
CD4+ (cellule/mm ³) in pz 20-100 a T0 e NR a T18, n=6	645 (548-792)	803 (416- 954)	0.1563
Percentuale di CD4 in pz 20-100 a T0 e NR T18, n=6	20.7 (16.5-37.6)	23.9 (19.1-35)	0.2188
Rapporto CD4/CD8 in pz 20-100 a T0 e NR a T18, n=6	0.41 (0.29-1.2)	0.57 (0.36-1.16)	0.1411

L'ultima valutazione dello studio è stata effettuata su un pool di 42 pazienti rappresentata dalla tabella XVIII per i dati riguardanti la variazione della viremia nei due periodi.

Tabella XVIII. Variazione della viremia T0 – T24: n = 42.

	T24 NR (n=20)	T24 < 20 copie/mL (n=11)	T24 20-100 copie/mL (n=10)	T24 > 100 copie/mL (n=1)
T0 NR (n=14)	7 (50)	4 (28.6)	3 (21.4)	0
T0 < 20 copie/ml (n=10)	2 (20)	6 (60)	1 (10)	1 (10)
T0 20-100 copie/ml (n=13)	7 (53.8)	1 (7.7)	5 (38.5)	0
T0 > 100 copie/ml (n=5)	4 (80)	0	1 (20)	0

La classe composta dai NR a T0 vede un aumento dei soggetti da 14 a T0 a 20 a T24 e la classe con viremia < 20 copie/mL vede un aumento di un soggetto (da 10 a 11) nei 24 mesi. Diversa la situazione nelle ultime due classi che vedono entrambe una diminuzione dei loro componenti, la classe con viremia compresa tra 20 – 100 copie/mL è passata da 13 soggetti a 10 a T24, l'ultima classe, viremia > 100 copie/mL, è diminuita da 5 componenti a 1.

L'evoluzione dei parametri immunologici da T0 a T24 è esposta in tabella XIX dove si osserva un aumento della conta dei CD4+, della percentuale di CD4 e del rapporto CD4/CD8 nella classe NR a T0 e NR a T24, la quale comprende 7 pazienti. La classe comprendente i pazienti con viremia tra 20 – 100 copie/mL a T0 e NR a T24, sempre composta da 7 soggetti, mostra una stabilità nella conta dei CD4+ e un aumento della percentuale di CD4 e del rapporto CD4/CD8.

Tabella XIX. Evoluzione dei parametri immunologici T0 – T24 in pazienti NR a T0 e T24.

	T0	T24	<i>p</i>
CD4+ (cellule/mm ³) in pz NR a T0 e NR a T24, n=7	593 (532-950)	942 (653-988)	0.2969
Percentuale di CD4 in pz NR a T0 e a T24, n=7	33.7 (30-39.3)	35.2 (30.7-39.4)	0.8125
Rapporto CD4/CD8 in pz NR a T0 e a T24, n=7	0.79 (0.45-1.12)	0.86 (0.77-1.46)	0.1094
CD4+ (cellule/mm ³) in pz 20-100 a T0 e NR a T24, n=7	548 (439-615)	547 (457-719)	0.3125
Percentuale di CD4 in pz 20-100 a T0 e NR a T24, n=7	20.6 (15.3-32.6)	28.8 (18.2-36.4)	0.31
Rapporto CD4/CD8 in pz 20-100 a T0 e NR a T24, n=7	0.4 (0.29-0.91)	0.86 (0.77-1.46)	0.2188

5. Discussione

L'elevato numero di infezione da HIV e l'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti ha reso necessario lo sviluppo di farmaci più efficaci e con meno effetti collaterali. Questa sfida ha portato alla creazione degli inibitori delle integrasi (INSTI). In particolare, in questo studio, si è voluti andare a verificare l'efficacia della somministrazione del Biktarvy 50mg/200mg/25mg in 142 pazienti seguiti dall'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera di Vicenza. Il Biktarvy (BIC) presenta numerosi vantaggi rispetto alla terapia anti-retrovirale classica tra i quali si ricordano l'alta barriera genetica e l'efficacia in pazienti con sostituzioni portanti a resistenza ai farmaci analoghi nucleotidici/nucleosidici della trascrittasi inversa; va posta importanza anche alla generale buona tollerabilità del trattamento con BIC e la sua formulazione che permette un regime a singola pillola per il trattamento sia dell'infezione da HIV che dell'infezione da HBV. Infine, il BIC si presenta come un farmaco particolarmente maneggevole non necessitando di aggiustamenti di dose in pazienti affetti da insufficienze epatiche e/o renali lievi e/o moderate. Da questo studio si osserva un generale miglioramento dei parametri immunologici dati dalla conta dei CD4+, percentuale dei CD4+ e rapporto CD4/CD8 associati ad una diminuzione della viremia nella maggioranza dei pazienti nell'arco dei 24 mesi analizzati tramite una valutazione longitudinale e il confronto tra T0 e T6 / T12 / T18 / T24. Il farmaco si è dimostrato efficace nell'aumentare il numero di pazienti con viremia non rilevabile in tutte le tempistiche dai 6 ai 24 mesi di trattamento nei pazienti in precedente trattamento anti-retrovirale di diverso tipo. Si sono rilevate modificazioni variabili nel quantitativo di pazienti con viremia < 20 copie/mL, i quali hanno subito leggere variazioni in aumento o diminuzione nei diversi controlli. Tutte le classi di pazienti aventi una viremia > 20 copie/mL all'inizio del trattamento hanno trovato giovamento dallo switch a Biktarvy mostrando una diminuzione del numero dei componenti in tutti i controlli. Inoltre, il Biktarvy è stato efficace nella virosoppressione della maggioranza dei pazienti naïve e significativamente proficuo nel miglioramento del rapporto CD/CD8 a T6 e di tutti i parametri immunologici sia a T12 che a T18 nei pazienti con HIV RNA

< 20 copie/mL. Nei pazienti con HIV RNA > 20 copie/mL si sono ottenuti miglioramenti significativi nei parametri immunologici a T6 mentre, non è stato possibile la valutazione dei parametri a T12 e T18 in questa classe di pazienti a causa della bassa numerosità del campione studiato. Confrontando i dati di questa analisi con altri studi, si riscontrano livelli di efficacia nel portare i pazienti in uno stato di virosoppressione comparabili: il 6.3% (3 / 47) dei pazienti analizzati in questo lavoro a T24 hanno riportato valori di HIV-RNA > 50 copie/mL a confronto del ~ 5% di un diverso studio italiano.²⁵ Infine, raffrontando questo lavoro con uno studio pubblicato della Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America,²⁶ si evidenzia l'assenza di comparsa di mutazioni portanti a farmaco-resistenza, imputabile all'elevata barriera genetica del BIC. Lo studio è stato limitato dalla scarsità della popolazione analizzabile che è stato possibile prendere in esame, dalla perdita al follow-up di alcuni soggetti a causa di trasferimenti o decessi non correlati al trattamento farmacologico e ad alcune mancanze di dati prima dello switch terapeutico. Inoltre, la non completa compliance al follow-up ambulatoriale di più soggetti ha ulteriormente diminuito la quantità di dati analizzabili.

L'ampliamento della popolazione di studio e l'allungamento del periodo di osservazione potrebbero portare ad una più precisa definizione dell'efficacia del Bictegravir.

6. Conclusione

Il Biktarvy si è dimostrato capace di diminuire le viremie e migliorare i parametri immunologici nella popolazione presa in esame da questo studio, comparabilmente ad altri studi.^{25,26} Il farmaco è risultato efficace nel trattamento sia di pazienti naïve che in soggetti in precedente trattamento anti-retrovirale, tra i quali sono presenti casi di switch terapeutico dovuti a fallimenti nel controllo viremico con le precedenti terapie, e nel mantenimento di una buona compliance all'interno del campione analizzato.

Sebbene la popolazione campionaria analizzata non sia risultata essere numericamente sufficiente alla valutazione dell'efficacia del farmaco in alcune situazioni, aggiungendo ai dati dello studio le considerazioni sull'elevata barriera genetica e le scarse interazioni farmacologiche, il Bictegravir può essere considerato un valido presidio terapeutico nel trattamento dell'infezione da HIV.

Bibliografia

1. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dautet, C., AxlerBlin, C., VeZinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W. & Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220, 868-871.
2. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoì B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5-14. doi: 10.4415/ANN_10_01_02. PMID: 20348614.
3. Andrej Spec, Gerome V. Escota, Courtney Chrisler, Bethany Davies (2019) *Comprehensive Review of Infectious Diseases*. Amsterdam, Elsevier.
4. 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
5. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014 Jun 19;28(10):1509-19. doi: 10.1097/QAD.0000000000000298. PMID: 24809629; PMCID: PMC6195215.
6. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. *J Mol Biol*. 1999 Jan 8;285(1):1-32. doi: 10.1006/jmbi.1998.2354. PMID: 9878383.
7. Smith SJ, Zhao XZ, Passos DO, Lyumkis D, Burke TR Jr, Hughes SH. Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Effective Anti-HIV Drugs.

- Viruses. 2021 Jan 29;13(2):205. doi: 10.3390/v13020205. PMID: 33572956; PMCID: PMC7912079.
8. Yilmaz G. Diagnosis of HIV infection and laboratory monitoring of its therapy. *J Clin Virol*. 2001 Jun;21(3):187-96. doi: 10.1016/s1386-6532(01)00165-2. PMID: 11397655.
 9. Wang B, He Y, Wen X, Xi Z. Prediction and molecular field view of drug resistance in HIV-1 protease mutants. *Sci Rep*. 2022 Feb 21;12(1):2913. doi: 10.1038/s41598-022-07012-x. PMID: 35190671; PMCID: PMC8861105.
 10. Charpentier C, Gody JC, Tisserand P, Matta M, Fournier J, Mbitikon O, Bélec L. Usefulness of a genotypic resistance test using dried blood spot specimens in African HIV-infected children with virological failure according to the 2010-revised WHO criteria. *Arch Virol*. 2011 Sep;156(9):1603-6. doi: 10.1007/s00705-011-0997-9. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21479946.
 11. Georg Behrens, Juan Ambrosioni, EACS Guidelines version 11.1 October 2022.
 12. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. 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.
 13. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006 Aug 5;368(9534):489-504. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69157-5. PMID: 16890836; PMCID: PMC2913538.

14. Summa V, Petrocchi A, Bonelli F, Crescenzi B, Donghi M, Ferrara M, Fiore F, Gardelli C, Gonzalez Paz O, Hazuda DJ, Jones P, Kinzel O, Laufer R, Monteagudo E, Muraglia E, Nizi E, Orvieto F, Pace P, Pescatore G, Scarpelli R, Stillmock K, Witmer MV, Rowley M. Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable HIV-integrase inhibitor for the treatment of HIV-AIDS infection. *J Med Chem.* 2008 Sep 25;51(18):5843-55. doi: 10.1021/jm800245z. PMID: 18763751.
15. Métifiot M, Marchand C, Pommier Y. HIV integrase inhibitors: 20-year landmark and challenges. *Adv Pharmacol.* 2013;67:75-105. doi: 10.1016/B978-0-12-405880-4.00003-2. PMID: 23885999; PMCID: PMC7569752.
16. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. 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.
17. Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, Tsai L, Bam RA, Stepan G, Stray KM, Niedziela-Majka A, Yant SR, Yu H, Kukolj G, Cihlar T, Lazerwith SE, White KL, Jin H. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Nov 21;60(12):7086-7097. doi: 10.1128/AAC.01474-16. PMID: 27645238; PMCID: PMC5118987.
18. Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. Bictegravir. *Curr Opin HIV AIDS.* 2018 Jul;13(4):326-333. doi: 10.1097/COH.0000000000000468. PMID: 29746268.
19. Markham, A. Bictegravir: First Global Approval. *Drugs* **78**, 601–606 (2018)

20. 10/01/2023 Biktarvy - EMEA/H/C/004449 - R/0052 Biktarvy : EPAR – Product Information.
21. Pham HT, Mesplède T. Bictegravir in a fixed-dose tablet with emtricitabine and tenofovir alafenamide for the treatment of HIV infection: pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Mar;20(4):385-397. doi: 10.1080/14656566.2018.1560423. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30698467.
22. Di Perri G. Clinical pharmacology of the single tablet regimen bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF). *Infez Med.* 2019 Dec 1;27(4):365-373. PMID: 31846985.
23. Micán R, de Gea Grela A, Cadiñanos J, de Miguel R, Busca C, Bernardino JI, Valencia E, Montes ML, Montejano R, Moreno V, Pérez Valero I, Serrano L, González-García J, Arribas JR, Martín-Carbonero L. Impact of preexisting nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor resistance on the effectiveness of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment experience patients. *AIDS.* 2022 Nov 15;36(14):1941-1947. doi: 10.1097/QAD.0000000000003311. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35848506; PMCID: PMC9612675.
24. Rolle CP, Nguyen V, Patel K, Cruz D, DeJesus E, Hinestrosa F. Real-world efficacy and safety of switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older people living with HIV. *Medicine (Baltimore).* 2021 Sep 24;100(38):e27330. doi: 10.1097/MD.00000000000027330. PMID: 34559154; PMCID: PMC8462546.
25. Armenia D, Forbici F, Bertoli A, Berno G, Malagnino V, Gagliardini R, Borghi V, Gennari W, Cicalini S, Buonomini A, Teti E, Lanini S, Latini

A, Sarmati L, Mussini C, Andreoni M, Antinori A, Perno CF, Ceccherini-Silberstein F, Santoro MM. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide ensures high rates of virological suppression maintenance despite previous resistance in PLWH who optimize treatment in clinical practice. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022 Sep;30:326-334. doi: 10.1016/j.jgar.2022.06.027. Epub 2022 Jul 3. PMID: 35793776.

26. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, Yazdanpanah Y, Ward D, Trottier B, Rieger A, Liu H, Acosta R, Collins SE, Brainard DM, Martin H; GS-US-380–4030 Investigators. Switching to Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):e485-e493. doi: 10.1093/cid/ciaa988. PMID: 32668455; PMCID: PMC8282313.