

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA



Dipartimento di Medicina Molecolare

Direttore: Ch.mo Prof. Stefano Piccolo

Cattedra di Malattie Infettive

Direttore: Ch.mo Prof. Saverio Parisi

TESI DI LAUREA

Triplice terapia contenente Bictegravir in soggetti HIV positivi: esperienza  
nell'ospedale di Mestre

Relatore: Ch.mo Prof. Saverio Parisi

Laureando: Stefano Mozzon

1046627

Anno Accademico 2022/2023



# INDICE

RIASSUNTO .....	1
ABSTRACT .....	3
1. INTRODUZIONE.....	5
HIV e AIDS.....	5
Struttura e ciclo replicativo.....	5
Decorso clinico dell'infezione.....	6
Cenni di epidemiologia .....	8
Monitoraggio clinico e laboratoristico dell'infezione .....	9
Diagnosi .....	9
Follow up.....	10
La terapia antiretrovirale .....	12
Classi farmacologiche e terapia di associazione .....	12
Quando iniziare la terapia .....	15
Terapia di prima linea .....	16
Gestione delle principali comorbidità.....	20
Necessità di rivalutazione del regime terapeutico.....	22
Semplificazione della terapia .....	23
Focus sulla triplice terapia BIC/FTC/TAF .....	24
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	29
3. MATERIALI E METODI.....	31
4. RISULTATI .....	33
Pazienti naïve .....	34
Pazienti precedentemente in terapia antiretrovirale.....	38
5. DISCUSSIONE.....	51
6. CONCLUSIONI.....	57

7. BIBLIOGRAFIA.....	59
----------------------	----

# RIASSUNTO

## **Introduzione**

Tra i farmaci di più recente approvazione per il trattamento dell'infezione da HIV-1, bicitegravir è un inibitore dell'integrasi di seconda generazione ad elevata barriera genetica disponibile sotto forma di associazione a dosaggio fisso con emtricitabina e tenofovir alafenamide, raccomandato per il trattamento in prima linea di pazienti con nuova diagnosi e per lo *switch* terapeutico in pazienti precedentemente in trattamento antiretrovirale. La raccomandazione è supportata dai trial clinici di fase 3 e da un numero crescente di studi *post-marketing*.

## **Scopo dello studio**

La finalità principale di questo studio è confermare l'efficacia della triplice terapia contenente bicitegravir in termini di soppressione virologica in una coorte di pazienti con infezione da HIV-1 seguiti presso un centro di terzo livello. L'obiettivo nei pazienti naïve è quello di ottenere la soppressione virologica (HIV RNA <20 copie/ml) entro 6 mesi dall'inizio della terapia e di mantenerla nel lungo termine. L'obiettivo nei pazienti precedentemente in terapia antiretrovirale è quello di conservare la soppressione virologica (se già raggiunta con la precedente terapia) o di ottenerla, se non già presente al momento dello *switch* terapeutico.

L'obiettivo secondario è verificare l'associazione tra il mantenimento della soppressione virologica e il miglioramento del quadro immunologico, valutato con la conta assoluta e percentuale dei linfociti CD4+ e del rapporto CD4/CD8.

## **Materiali e metodi**

Sono state esaminate le cartelle cliniche di 118 pazienti con infezione da HIV-1 seguiti presso l'ambulatorio dell'UO di Malattie Infettive dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre, in cura con bicitegravir, di cui 99 precedentemente in terapia antiretrovirale. Per ciascuno sono stati raccolti retrospettivamente i dati riguardanti il profilo viro-immunologico al momento dell'inizio della

terapia contenente bictegravir e a follow up successivi fino a 24 mesi (6, 12, 18 e 24 mesi). I dati sono stati analizzati separatamente per i pazienti naïve e per i pazienti precedentemente in terapia antiretrovirale.

## **Risultati**

Facendo riferimento ai pazienti che hanno effettuato il controllo a ciascuno dei follow up prestabiliti, la soppressione virologica nei pazienti naïve con carica virale <100.000 copie/ml (n=7) è stata raggiunta a 6 mesi tutti i 5 soggetti per i quali era disponibile il dato, a 12 mesi in 3 soggetti su 4 e a 18 mesi in 2 soggetti su 3. Nei pazienti naïve con carica virale  $\geq$ 100.000 copie/ml (n=12) il risultato è stato raggiunto a 6 mesi in 4 soggetti su 9 e a 12 mesi in 1 soggetto su 4. Nei pazienti con carica virale bassa che hanno raggiunto la soppressione virologica, c'è stato un significativo incremento della conta dei linfociti CD4+ a 6 mesi.

La soppressione virologica nei pazienti precedentemente in terapia antiretrovirale è stata mantenuta a 6 mesi nel 90,9% di 45 soggetti, a 12 mesi nel 94,1% di 49 soggetti, a 18 mesi nel 93,8% di 26 soggetti e a 24 mesi nel 100% di 10 soggetti, con riferimento alla quota di pazienti che ha effettuato il follow up a ciascun tempo di studio. Nei pazienti che hanno mantenuto la soppressione virologica è stata mantenuta la conta dei linfociti CD4+ a tutti i tempi di studio.

12 pazienti *experienced* non in soppressione virologica al momento dello *switch* hanno effettuato il follow up a 6 mesi, e 6 di questi hanno raggiunto la soppressione entro tale termine. Secondo il medesimo criterio, la soppressione è stata raggiunta 12 mesi in 9 pazienti su 15; a 18 mesi in 6 pazienti su 10; a 24 mesi in 4 pazienti su 4.

## **Conclusioni**

La triplice terapia contenente bictegravir suggerisce efficacia nell'ottenimento della soppressione virologica in pazienti naïve con ridotta carica virale e conferma l'efficacia nel mantenimento della soppressione in pazienti precedentemente in terapia antiretrovirale efficace.

La soppressione virologica continuativa è risultata associata al mantenimento del profilo immunologico, valutato con la conta dei linfociti CD4+

# ABSTRACT

## **Background**

Among the most recently approved drugs for the treatment of HIV-1 infection, bictegravir is a second-generation integrase strand transfer inhibitor characterized by a high genetic barrier, available in the form of fixed-dose association together with emtricitabine and tenofovir alafenamide, recommended both for the first-line treatment of newly diagnosed patients and for the therapeutic switch in previously treated subjects. The recommendation is supported by phase 3 clinical trials and post-marketing studies.

## **Purpose**

The main purpose of this study is to confirm the effectiveness of the bictegravir-containing triple therapy in terms of virological suppression in a cohort of patients in treatment in a third-level centre. The goal in treatment-naïve patients is to achieve virological suppression (HIV RNA <20 copies/ml) within 6 months of therapy initiation and to maintain it in the long term. The goal in treatment-experienced patients is to maintain virological suppression (if already achieved with the previous antiretroviral treatment) or to achieve it, if not already present at the date of the therapy switch.

The secondary endpoint is to verify the association between virological suppression and immunological status, evaluated as absolute and relative CD4+ count and CD4/CD8 ratio.

## **Materials and methods**

The clinical records of 118 patients followed by the Infectious Diseases Day Service in the Mestre hospital, in treatment with bictegravir-containing antiretroviral therapy, of which 99 were previously in treatment with another antiretroviral therapy. For each, immuno-virological data were retrospectively collected at the date of the therapy initiation and at subsequent follow up visits, up to 24 months (6, 12, 18 and 24 months). The data was separately analysed for treatment-naïve and for treatment-experienced patients.

## **Results**

With reference to the quota of patients evaluated at each predetermined follow up time, in naïve patients with viral load  $<100.000$  copies/ml ( $n=7$ ) virological suppression was achieved at 6 months in all 5 of the 5 patients, at 12 months in 3 out of 4 patients and at 18 months in 2 out of 3 patients. In naïve patients with viral load  $\geq 100.000$  copies/ml ( $n=12$ ), the result was achieved at 6 months in 4 out of 9 patients and at 12 months in 1 out of 4 patients. Patients with lower viral load who achieved virological suppression at 6 months had a significant increase in CD4+ count.

Virological suppression was maintained at 6 months in 90,9% of 45 treatment-experienced patients, at 12 months in 94,1% of 49 patients, at 18 months in 93,3% of 26 patients and at 24 months in 100% of 10 patients, with reference to the quota of patients evaluated at each predetermined follow up time. Patients who maintained virological suppression also maintained their CD4+ count at all study times.

12 treatment-experienced patients who weren't already in virological suppression at the time of therapy switch reached the 6-month follow up, and 6 of those achieved virological suppression at that time. Following the same criteria, suppression was achieved at 12 months in 9 out of 12 patients, at 18 months in 6 out of 10 patients and at 24 months in 4 out of 4 patients.

## **Conclusions**

Bictegravir-containing triple therapy suggests efficacy in obtaining virological suppression in naïve patients with low viral load and proves efficacy in maintaining the response in patients previously on an adequate antiretroviral therapy.

Prolonged virological suppression was associated with the maintenance of the immunological profile, evaluated by CD4+ cell count.



# 1. INTRODUZIONE

## HIV e AIDS

Tra la fine degli anni Settanta e l'inizio degli anni Ottanta venne identificata negli Stati Uniti una malattia, chiamata sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*), in grado di provocare la morte a causa di infezioni opportunistiche normalmente benigne o per l'insorgenza di tumori altrimenti considerati rari. Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV, *Human Immunodeficiency Virus*) è stato isolato separatamente da due distinti gruppi di ricerca negli Stati Uniti e in Francia a partire da pazienti affetti da AIDS, e nel 1984 è stato riconosciuto come agente eziologico dell'AIDS, ma è stato chiaro fin da subito come la condizione di AIDS fosse l'esito finale di un'infezione cronica da HIV protratta anche per molti anni.

La sottofamiglia di retrovirus denominata lentivirinae contiene due specie in grado di provocare AIDS nell'uomo, HIV-1 e HIV-2. HIV-1 è il più diffuso a livello globale, mentre HIV-2 è circoscritto ad alcune aree dell'Africa centro-occidentale.<sup>1,2</sup>

## Struttura e ciclo replicativo

Il virus presenta un virione di forma sferica di diametro di 80-120 nm provvisto di pericapside fosfolipidico, contenente due copie di RNA a polarità positiva lungo circa 9 kb appaiate ciascuna a una molecola di tRNA, insieme a molteplici copie degli enzimi trascrittasi inversa e integrasi. Sul pericapside sono presenti le glicoproteine gp41 e gp120, fondamentali per il riconoscimento della cellula ospite.

Il genoma di HIV, così come quello degli altri retrovirus, è costituito da tre geni che codificano per poliproteine: gag (proteine strutturali e antigene gruppo-specifico), pol (polimerasi, integrasi e proteasi) e env (glicoproteine del pericapside).

HIV infetta le cellule che esprimono CD4, essendo questo il recettore primario riconosciuto dal trimero gp41-gp120. Il virus richiede inoltre un co-recettore

che può essere rappresentato da CCR5 o CXCR4, e il tropismo per l'uno o per l'altro cambia nel corso dell'infezione. Il legame con i due recettori permette alla membrana del virus di fondersi con quella della cellula e di rilasciarne il contenuto nel citoplasma.

A questo punto la trascrittasi inversa sintetizza un filamento di DNA a polarità negativa complementare al genoma virale (cDNA), che viene integrato nel DNA della cellula ospite per mezzo dell'enzima integrasi, dando così inizio alla fase tardiva dell'infezione, nella quale il virus integrato (provirus) sfrutta l'apparato di sintesi proteica della cellula per replicarsi.

I geni gag, gag-pol e env sono tradotti in poliproteine che vengono successivamente tagliate dall'enzima proteasi per produrre le proteine funzionali, che consentono l'assemblaggio di nuovi virioni, rilasciati per gemmazione dalla cellula, senza provocarne necessariamente la morte.<sup>1,3</sup>

### Decorso clinico dell'infezione

Il virus può essere trasmesso attraverso tre vie:

1. Sessuale, con rapporti non protetti, sia omo- che eterosessuali;
2. Parenterale, tramite scambio di aghi contaminati tra tossicodipendenti, per ferita accidentale con lame o aghi contaminati (generalmente in ambito medico-infermieristico), o per trasfusione di sangue ed emoderivati da donatore sieropositivo.
3. Verticale, per via transplacentare al momento del parto o con l'allattamento da parte di madre sieropositiva.

La trasmissione attraverso contatto interpersonale non sessuale o attraverso scambio di saliva non è invece riconosciuta.<sup>1,4</sup>

Il decorso clinico si può suddividere in tre fasi:

1. In una prima fase di infezione acuta, dalle 2 alle 4 settimane dopo il contatto, si verifica una sindrome simil-influenzale o mononucleosica, con rapido incremento della viremia e riduzione della conta delle cellule CD4+. In questa fase, la sintomatologia deriva principalmente dalla risposta T-cellulare innescata dalle cellule presentanti l'antigene,

infettate dal virus CCR5-tropico. La risposta immunitaria dell'ospite riesce quindi a controllare parzialmente l'infezione e si raggiunge una fase di latenza.<sup>1</sup>

2. La fase di latenza clinica è quella il cui decorso è caratterizzato da maggiore variabilità, dipendente sia da caratteristiche del virus che dell'ospite. In questa fase, che dura abitualmente 5-10 anni in assenza di trattamento, il virus si replica soprattutto nei tessuti linfoidi, con bassa viremia, e stabilisce un'infezione nelle cellule CD4+ latenti. L'inizio precoce della terapia in questa fase è cruciale per minimizzare la dimensione di questo *reservoir*, che rappresenta, insieme all'elevato tasso di mutazioni nella replicazione, la ragione principale per cui risulta al momento impossibile una totale eradicazione del virus.<sup>1,5,6</sup> Nel corso dell'infezione latente, la conta delle cellule CD4+ si riduce progressivamente e la viremia rimane costante, mentre il virus R5-tropico è progressivamente rimpiazzato da quello X4-tropico.<sup>1</sup> Alcuni soggetti, definiti *élite controllers*, presentano una predisposizione genetica che permette loro di mantenere naturalmente una bassa viremia (<50 copie/ml) senza alcuna terapia e per un lasso di tempo potenzialmente indefinito.<sup>5,7</sup>
3. Quando le cellule CD4+ si riducono sotto le 200 unità/ $\mu$ l e la viremia torna ad aumentare si entra nella vera e propria fase di AIDS. È a questo punto che si manifesta l'inesorabile deperimento del patrimonio immunitario dell'organismo, con comparsa di infezioni opportunistiche e tumori rari nella popolazione generale. Le complicanze infettive sono molteplici e comprendono la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*; candidosi orale; meningite criptococcica, toxoplasmosi cerebrale e leucoencefalopatia multifocale progressiva da JC Virus; tubercolosi; infezioni virali persistenti da *Herpes Simplex Virus*, *Epstein-Barr Virus* e Citomegalovirus. Le affezioni tumorali più caratteristiche sono il sarcoma di Kaposi associato a HHV-8, linfomi non-Hodgkin e tumori associati a HPV. Nelle fasi più avanzate si assiste a demenza AIDS-associata per l'infezione delle cellule gliali del sistema nervoso centrale da parte di HIV o patogeni opportunisti, nonché manifestazioni sistemiche come la

cachessia.

La malattia a questo stadio, se non trattata, conduce inevitabilmente alla morte nel giro di pochi mesi o anni.<sup>1,2,5</sup>

### Cenni di epidemiologia

Secondo il report annuale del Programma delle Nazioni Unite per l'HIV/AIDS (UNAIDS), il numero di persone che nel 2021 convivevano con l'infezione da HIV è di circa 38,4 milioni, con una stima di 1,5 milioni di nuove diagnosi e 650.000 decessi per patologie correlate all'AIDS. I numeri sono in lenta ma costante diminuzione dal 1996, anno in cui si è registrato un picco di 3,2 milioni di nuove infezioni.<sup>8</sup>

Dal 1982 ad oggi si stima un totale di 84,2 milioni di contagi per 40,1 milioni di decessi, con un picco di 2 milioni solo nel 2004.

Il numero di persone che hanno accesso alla terapia antiretrovirale è di 28,7 milioni, il che costituisce un dato incoraggiante sull'accessibilità delle cure (nel 2010 erano appena 7,8 milioni), ma è ancora insufficiente nel raggiungimento globale dell'obiettivo "90-90-90", per il quale si punta a diagnosticare l'infezione almeno nel 90% dei portatori, garantire accesso alla terapia almeno nel 90% dei soggetti con diagnosi, e raggiungere la soppressione virologica almeno nel 90% dei soggetti in terapia.<sup>4,9,10</sup>

In Italia, il numero di casi dal 1982 ad oggi è di poco superiore ai 72.000, con 1.770 nuove diagnosi nel 2021 e oltre 46.000 decessi totali. Il numero di nuove diagnosi è in costante diminuzione dal 2012, ma dal 2015 è in aumento il numero di diagnosi tardive, ossia che presentano già una ridotta conta di CD4+ o AIDS al momento della diagnosi.<sup>11</sup>

## Monitoraggio clinico e laboratoristico dell'infezione

### Diagnosi

Il test di screening è raccomandato almeno una volta all'anno (e preferibilmente ogni tre mesi) per i soggetti con comportamenti a rischio, come maschi omosessuali e bisessuali (MSM); persone con molteplici partner sessuali; persone che fanno uso di droghe per via endovenosa; persone con nuova diagnosi di HCV o altre malattie sessualmente trasmesse. È inoltre consigliato per i soggetti potenzialmente esposti che manifestano sintomatologia compatibile con infezione acuta o cronica da HIV, e in coloro che hanno subito una potenziale esposizione, incluso il personale sanitario che abbia ricevuto una ferita accidentale con materiale potenzialmente contaminato.<sup>12-14</sup>

La metodologia consiste nell'utilizzo di un *immuno-assay* di IV generazione, in grado di rilevare sia gli anticorpi anti-HIV che la glicoproteina virale p24. In caso di positività la diagnosi deve essere confermata tramite la ricerca di RNA virale tramite *western blot*.<sup>12,13,15,16</sup>

Una volta stabilita la diagnosi, è opportuno eseguire ulteriori esami per calibrare correttamente la strategia terapeutica:

- Esami ematochimici generali
- Viremia basale e conta linfocitaria, in particolare CD4+ assoluti, CD4+% e rapporto CD4/CD8.<sup>15</sup>
- Test per TBC, HAV, HBV, HCV (tubercolosi, virus dell'epatite A, B e C), sifilide e altre malattie sessualmente trasmesse.<sup>15</sup>
- Test genetico per l'aplotipo HLA-B\*57:01, che condiziona la prescrivibilità di Abacavir, uno dei farmaci usati in prima linea, ma che non può essere prescritto in regime di *treatment at diagnosis*, ovvero di inizio immediato della terapia.<sup>15,17</sup>
- Test genotipico delle resistenze basali almeno per le classi farmacologiche di NRTI, NNRTI e PI, possibilmente anche per INSTI, meglio descritti nel paragrafo "Classi farmacologiche e terapia di associazione".<sup>15,18,19</sup>

- Test di tropismo per CCR5, se si considera il trattamento con anti-CCR5 (Maraviroc).<sup>15</sup>

## Follow up

In seguito all'inizio della terapia, il paziente deve sottoporsi a esami di controllo periodici che indagano l'efficacia della terapia stessa, la progressione della malattia e più in generale lo stato di salute complessivo, sia da un punto di vista strettamente medico che psicosociale, con enfasi sullo stile di vita (status lavorativo, dipendenze, attività fisica, salute mentale e comportamenti sessuali). Questo tipo di follow-up è raccomandato anche in soggetti con HIV che decidano di non iniziare subito la terapia.<sup>15</sup>

Durante il primo anno dall'inizio della terapia o da una sua modificazione, è opportuno eseguire una visita con controllo di esami generali, viremia e conta linfocitaria ogni 3 mesi, e in caso di risposta stabile si può ridurre la frequenza a una volta ogni 6 mesi. I test per malattie sessualmente trasmesse possono essere eseguiti annualmente o ogniqualvolta vi sia stata una possibile esposizione.<sup>13,15</sup>

L'efficacia virologica della terapia è stabilita sulla base del mantenimento di una viremia <50 copie/ml.

L'efficacia immunologica si valuta con l'aumento della conta delle cellule CD4+, abitualmente al ritmo di 50-100 unità/ $\mu$ l all'anno, o più lentamente per pazienti anziani o fortemente immunocompromessi all'avvio della terapia.<sup>20,21</sup>

Il rapporto CD4/CD8 è un ulteriore marcatore di risposta, validato da un numero crescente di studi, predittivo per morbilità e mortalità indipendentemente dal valore assoluto di CD4+.<sup>22-24</sup>

Il riscontro occasionale di viremia superiore a 50 copie/ml dopo il raggiungimento della soppressione virologica è definito *blip viremico*, e non è associato a comparsa di resistenze farmacologiche o predittivo di futuro fallimento terapeutico.<sup>25,26</sup>

Nel caso in cui si osservi una viremia di >50 copie/ml ma inferiore a 200 copie/ml non è necessario un immediato aggiustamento della terapia, ma va

ripetuta la misurazione dopo uno o due mesi. Se questa rientra a valori di non rilevabilità, si può archiviare l'episodio come *blip*, altrimenti è necessario ripetere nuovamente gli esami, e prepararsi a un cambio di terapia se la viremia persiste dopo sei mesi (fallimento terapeutico). In queste fasi è fondamentale valutare e ottimizzare l'aderenza, tenendo in considerazione anche eventuali effetti avversi e interazioni farmacologiche.<sup>15</sup>

Un riscontro isolato di viremia >200 copie/ml richiede un'attenta valutazione dell'aderenza e di appropriatezza della terapia sulla base del più recente test di resistenze disponibile. In caso di buona aderenza e assenza di resistenze note, un secondo riscontro consecutivo di viremia >200 copie/ml è sufficiente a definire il fallimento virologico, per cui è necessaria la ripetizione del test genotipico di resistenza.<sup>15,27</sup>

## La terapia antiretrovirale

Il primo farmaco utilizzato con successo per il trattamento dell'infezione da HIV è stato la Zidovudina (AZT), un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa approvato per l'uso negli Stati Uniti nel 1987. A causa dei frequenti effetti collaterali, tra cui si segnala una tossicità midollare dose-limitante, l'AZT non è più di uso comune ed è stata sostituita da numerosi nuovi farmaci ascrivibili a diversi meccanismi d'azione, in generale più efficaci e meglio tollerabili.<sup>19</sup>

### Classi farmacologiche e terapia di associazione

#### **NRTI**

Gli inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa (*Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors*) sono stati tra i primi farmaci ad entrare nell'uso clinico. Questi farmaci sono fosforilati dalle chinasi intracellulari per formare analoghi dei naturali nucleosidi trifosfato, con affinità elevata per la trascrittasi inversa di HIV e bassa per le polimerasi cellulari; una volta incorporati nella molecola di cDNA in corso di allungamento, ne impediscono l'ulteriore allungamento essendo deficitari di un ossidrile in posizione 3' dello scheletro di ribosio, attuando quindi un'inibizione di tipo competitivo.

La classe degli NRTI comprende Lamivudina (3TC), Emtricitabina (FTC), Abacavir (ABC), Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) e Tenofovir Alafenamide Fumarato (TAF). Altri farmaci di rilevanza storica ma non più di uso comune sono il già citato AZT, Stavudina (d4T) e Didanosina (ddI).<sup>19</sup>

#### **NNRTI**

Gli inibitori non nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (*NonNucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors*) sono una classe di farmaci che legano la trascrittasi inversa in un sito diverso da quello attivo provocandone una modifica conformazionale che ne riduce l'attività, con un meccanismo di inibizione non competitiva. Poiché non legano il sito attivo dell'enzima, sono in generale farmaci caratterizzati da bassa barriera genetica, al punto che singole mutazioni puntiformi nel gene virale possono conferire resistenza a più farmaci se non all'intera classe, sebbene gli NNRTI più recenti abbiano una barriera genetica più elevata. HIV-2 è intrinsecamente resistente a questa classe di farmaci.<sup>28,29</sup>



La classe degli NNRTI comprende Doravirina (DOR), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETR), Nevirapina (NVP) e Rilpivirina (RPV).<sup>19</sup>

Rilpivirina è disponibile sia come terapia orale che in formulazione a lento rilascio somministrabile con iniezione sottocutanea bimestrale, approvata per l'uso insieme a dolutegravir, un INSTI di seconda generazione.<sup>30-32</sup>

## PI

Gli inibitori della proteasi (*Protease Inhibitors*) sono farmaci che inibiscono la aspartil-proteasi virale responsabile del clivaggio dei precursori proteici Gag e Gag-Pol con la conseguente formazione di proteine virali funzionanti.<sup>19</sup> I farmaci di questa classe sono metabolizzati a livello epatico e sono pertanto somministrati in associazione con un *booster*, un inibitore del CYP3A4 (citocromo P450 3°4) il cui effetto finale è quello di aumentare la concentrazione plasmatica del farmaco antivirale. I *booster* utilizzati sono Ritonavir (esso stesso un inibitore della proteasi utilizzato in passato, scarsamente tollerato a dosaggio terapeutico) e Cobicistat (privo di attività antiretrovirale).

La classe dei PI comprende Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Tipranavir (TPV), Nelfinavir (NFV) e Saquinavir (SQV).<sup>19</sup>

## INSTI

Gli inibitori dell'integrasi (*Integrase Strand Transfer Inhibitors*) inibiscono l'integrasi, enzima virale deputato alla maturazione del cDNA e alla sua integrazione nel genoma della cellula ospite.<sup>33</sup> Includono alcuni dei farmaci antiretrovirali di sviluppo più recente, e grazie alla loro efficacia e buon profilo di sicurezza sono raccomandati dalle linee guida internazionali in gran parte dei trattamenti di prima linea.<sup>15,19</sup>

La classe degli INSTI comprende Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG), Cabotegravir (CAB) e Bictegravir (BIC).

Cabotegravir è disponibile sia come terapia orale che in formulazione a lento rilascio somministrabile con iniezione sottocutanea bimestrale, approvata per l'uso insieme a rilpivirina, un NNRTI ad alta barriera genetica.<sup>30-32</sup>

Bictegravir è un INSTI di seconda generazione inizialmente approvato nel 2018 che, in coformulazione con emtricitabina e tenofovir alafenamide, costituisce uno dei regimi di prima linea raccomandati dalle linee guida internazionali, nonché una delle opzioni di *switch* più efficaci e sicure.<sup>19,34-39</sup>

### **Altri farmaci**

Oltre alle classi farmacologiche già menzionate, sono disponibili farmaci con meccanismi d'azione specifici, sui quali l'esperienza clinica è più limitata o che sono riservati a casi particolari.<sup>19</sup>

Fostemsavir (FTR) è un inibitore di adesione che lega la glicoproteina virale gp120 e ne impedisce l'adesione al recettore CD4.<sup>40,41</sup>

Ibalizumab è un anticorpo monoclonale che lega CD4 e funge da inibitore post-adesione dell'entrata del virus nella cellula senza influire sulla funzione immunitaria del recettore.<sup>42,43</sup>

Maraviroc (MVC) è un antagonista del co-recettore CCR5 che inibisce il processo di adesione del virus R5-tropico. Il suo utilizzo è limitato a pazienti con infezione multiresistente, previa analisi genetica per il tropismo del virus.<sup>44,45</sup>

Enfuvirtide (ENF) è un inibitore di fusione che agisce legando la glicoproteina gp41 e ha un utilizzo limitato in pazienti con infezione multiresistente.<sup>46-48</sup>

Lenacapavir è un inibitore capsidico a lunga durata d'azione recentemente approvato su cui i dati clinici di utilizzo sono ancora molto limitati.<sup>49,50</sup>

### **La terapia di associazione**

I primi regimi terapeutici basati su un singolo principio attivo si sono rapidamente rivelati insufficienti nel raggiungimento e il mantenimento della soppressione virologica nei soggetti con HIV. Questo può essere ricondotto a un insieme di concause, tra cui lo sviluppo di resistenze da parte del virus, la scarsa tollerabilità dovuta a tossicità dose-limitante dei primi farmaci utilizzati e la necessità di assumere i farmaci più volte al giorno, tenendo anche conto di molteplici interazioni con l'assunzione di cibo o altri farmaci. A partire dai primi anni novanta si è sviluppato il concetto di terapia antiretrovirale di associazione (cART), mirata a ridurre le criticità di cui sopra; alle prime semplici

associazioni di due NRTI si sono poi affiancate le combinazioni di PI e doppio NRTI, notevolmente più efficaci e tollerabili. Il razionale dietro a queste associazioni risiede nell'inibizione a cascata di più punti del ciclo replicativo del virus, e alla contestuale riduzione del dosaggio dei singoli farmaci.<sup>19,51</sup>

Le associazioni farmacologiche ad oggi disponibili sono molteplici, sia in formulazione *single-tablet* che come combinazione di più farmaci.

### Quando iniziare la terapia

Il consenso sul momento ottimale in cui iniziare la terapia antiretrovirale è cambiato radicalmente negli ultimi due decenni: la decisione è stata a lungo basata su esperienza clinica limitata e sulla disponibilità dei farmaci, venendo rimandata al superamento di valori di CD4+ di significato incerto, ad esempio al di sotto delle 350 unità/ $\mu$ l.<sup>52</sup> In effetti, la decisione di iniziare tardivamente la terapia era in passato dettata soprattutto dal costo dei farmaci e dalla non disponibilità di farmaci equivalenti.

I risultati dei trial clinici randomizzati controllati START e TEMPRANO, pubblicati a partire dal 2015, hanno dimostrato come l'inizio immediato della terapia nei pazienti asintomatici, a prescindere dalla conta dei CD4+, apporti un significativo beneficio nel raggiungimento e mantenimento della soppressione virologica, e nella progressione della malattia.<sup>53,54</sup>

L'attuale indicazione delle linee guida EACS è l'inizio della terapia in tutti i pazienti con nuova diagnosi, a prescindere dalla conta dei CD4+. Se disponibile, la terapia dovrebbe essere iniziata il giorno stesso della diagnosi (*treatment at diagnosis*).

In caso sia presente un quadro di meningite criptococcica o meningite tubercolare alla diagnosi, l'inizio della terapia antiretrovirale deve essere differito per prevenire l'insorgenza di una sindrome da immunoricostruzione. Per la stessa ragione, il trattamento va ritardato fino a otto settimane anche nei pazienti che presentino tubercolosi polmonare, ma deve comunque essere iniziato nelle prime due settimane in quei pazienti con conta dei CD4+ inferiore alle 50 unità/ $\mu$ l.<sup>15,16</sup>

## Terapia di prima linea

I principali regimi di prima linea raccomandati dalle linee guida italiane ed europee per il trattamento dell'infezione da HIV in soggetti naïve sono basati su un *backbone* nucleos(t)idico associato ad un terzo farmaco. I *backbone* utilizzati sono TAF/FTC, TDF/FTC e ABC/3TC, mentre il terzo farmaco può essere un INSTI o un NNRTI; vi sono poi associazioni di 2 NRTI + NNRTI o 2 NRTI + PI/b da prendere in considerazione qualora i regimi raccomandati non siano utilizzabili.<sup>15,16</sup>

Tabella 1: terapia di prima linea in pazienti naïve.<sup>15</sup>

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

## ABC/3TC/DTG

L'associazione ABC/3TC con dolutegravir, disponibile anche in formulazione *single-tablet*, costituisce un importante regime di prima linea, validato dai risultati del trial SINGLE. In questo studio è stata valutata in 833 pazienti la superiorità dell'associazione ABC/3TC/DTG rispetto a EFV/TDF/FTC per quanto riguarda la frazione di pazienti in soppressione virologica a 48 settimane (88% vs 81%), il tempo mediano di raggiungimento della soppressione (28 vs 84

giorni), l'aumento dei linfociti T CD4+ (267 vs 208 unità/μl) e una ridotta interruzione a causa dell'insorgenza di effetti avversi (2% vs 10%).<sup>55</sup>

La somministrazione di una terapia contenente abacavir richiede il preventivo screening per l'aplotipo HLA-B\*57:01, che si associa, nei pazienti che assumono questo farmaco, a una sindrome da ipersensibilità potenzialmente fatale.<sup>56</sup>

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

Bictegravir è un INSTI di seconda generazione caratterizzato da elevata barriera genetica, disponibile in formulazione *single-tablet* con tenofovir alafenamide ed emtricitabina. Tale associazione è stata validata da due trial clinici randomizzati controllati che ne hanno stabilito la non inferiorità nei confronti delle terapie ABC/3TC/DTG<sup>34</sup> e TAF/FTC/DTG<sup>37</sup> per quanto riguarda la frazione di pazienti in soppressione virologica a 48 settimane dall'inizio del trattamento (92,4% vs 93,0% e 89,4% vs 92,9%), la riduzione della viremia (-3,11 vs -3,08 log<sub>10</sub> e -3,08 vs 3,12 log<sub>10</sub>) e l'aumento dei linfociti T CD4+ (233 vs 229 unità/μl e 180 vs 201 unità/μl). La tollerabilità della terapia basata su bictegravir è risultata migliore rispetto a quella delle associazioni basate su dolutegravir, in particolare riguardo all'insorgenza di nausea, l'effetto avverso più frequente per entrambi i gruppi.<sup>36</sup>

Il profilo di tollerabilità renale è risultato buono, in linea con le terapie basate su dolutegravir in termini di riduzione dell'eGFR, senza episodi di interruzione della terapia a causa di tossicità renale.<sup>36</sup>

Il profilo lipidico dei pazienti in trattamento a base di bictegravir non è risultato alterato rispetto ai pazienti in regimi basati su dolutegravir o su PI/b.<sup>36</sup>

Anche in termini di riduzione della densità ossea, non si sono osservate differenze tra la terapia basata su bictegravir e le terapie basate su dolutegravir.<sup>36</sup>

### **TAF/FTC/DTG e TDF/XTC/DTG**

Queste due associazioni basate su dolutegravir sono state confrontate, nello studio ADVANCE, con l'associazione TDF/FTC/EFV, dimostrando la non inferiorità nel raggiungimento e mantenimento della soppressione virologica a 96 settimane dall'inizio del trattamento in 1053 pazienti (79% e 78% vs 74%).

L'incremento ponderale è stato più marcato nei due gruppi che hanno assunto dolutegravir rispetto al gruppo che ha ricevuto efavirenz, ed è stato maggiore per i pazienti che hanno ricevuto TAF rispetto a quelli che hanno ricevuto TDF.<sup>57</sup> L'incremento ponderale correlato al TAF è stato osservato anche in altri studi, ma il meccanismo sottostante non è ancora chiarito.<sup>58</sup>

### **TAF/FTC/RAL e TDF/XTC/RAL**

Raltegravir è stato il primo INSTI approvato per il trattamento dell'HIV.

Lo studio STARTMRK ha stabilito la non inferiorità dell'associazione TDF/FTC/RAL rispetto all'analogia associazione basata su efavirenz per quanto riguarda il raggiungimento e mantenimento della soppressione virologica a 156 settimane (75,4% vs 68,1%), aumento dei linfociti T CD4+ (332 vs 295 unità/ $\mu$ l) e tempo per il raggiungimento della soppressione.<sup>59</sup> La frequenza di eventi avversi di qualsiasi entità a 48 settimane è stata sensibilmente più bassa tra i pazienti che hanno ricevuto raltegravir rispetto a quelli che hanno ricevuto efavirenz (44,1% vs 77,0%), per quanto la frequenza di eventi avversi gravi sia stata bassa in entrambi i gruppi (<2%).<sup>60</sup>

### **XTC/DTG**

L'associazione 3TC/DTG è l'unica terapia a due farmaci raccomandata in prima linea per pazienti naïve, ed è supportata dai risultati a 48 e 96 settimane degli studi GEMINI-1 e GEMINI-2, che ne hanno stabilito la non inferiorità nei confronti dell'associazione TDF/FTC/DTG nel raggiungimento e mantenimento della soppressione virologica (86,0% vs 89,5% a 96 settimane), con minore frequenza di eventi avversi (19,6% vs 25,0%) e miglior profilo di tollerabilità renale e ossea.<sup>61</sup>

Questa associazione, consistentemente con i criteri di arruolamento per i trial, è approvata solo per pazienti con carica virale basale inferiore a 500.000 copie/ml, e negativi per HbsAg, poiché in caso di coinfezione da HBV rimane la raccomandazione di una terapia contenente tenofovir, attivo contro entrambi i virus. Non è inoltre raccomandata in seguito al fallimento della profilassi pre-esposizione.<sup>15</sup>

### **TAF/FTC/DOR e TDF/XTC/DOR**

Le uniche associazioni contenenti un NNRTI, tra quelle raccomandate in prima linea per pazienti naïve, sono quelle a base di doravirina, un NNRTI di recente approvazione caratterizzato da elevata barriera genetica e ridotte interazioni farmacologiche.

Il trial DRIVE-AHEAD ha dimostrato la non inferiorità dell'associazione TDF/3TC/DOR rispetto a TDF/FTC/EFV nel raggiungimento e mantenimento della soppressione virologica a 48 e 96 settimane (77,5% vs 73,6%), con una migliore tollerabilità in termini di effetti avversi e impatto sul profilo lipidico.<sup>62</sup>

### **TAF/FTC/EFV e TDF/XTC/EFV**

La terapia TDF/FTC/EFV è stata la prima associazione disponibile commercialmente come formulazione *single-tablet*, e si è dimostrata efficace nel mantenere la soppressione virologica con un buon profilo di tollerabilità, favorendo al tempo stesso l'aderenza dei pazienti rispetto alle terapie che richiedono più assunzioni separate di farmaci.<sup>63</sup> Ad oggi la terapia basata su efavirenz non è più inclusa tra i trattamenti raccomandati in prima linea, in particolare a causa degli effetti avversi di questo NNRTI, ma rimane un regime alternativo fortemente validato dagli studi e dall'esperienza clinica.<sup>15</sup>

### **TAF/FTC/RPV e TDF/XTC/RPV**

L'efficacia dei regimi basati su rilpivirina è supportata dai risultati dei trial ECHO e THRIVE, che hanno determinato la non inferiorità a 96 settimane dell'associazione TDF/FTC/RPV rispetto a TDF/FTC/EFV nel raggiungimento e mantenimento della soppressione virologica (84% vs 81%) in pazienti con carica virale basale inferiore a 100.000 copie/ml, con un miglior profilo di tollerabilità lipidica ed epatica e minor tasso di interruzione a causa di eventi avversi.<sup>64</sup>

### **TAF/FTC/DRV/b e TDF/3TC/DRV/b**

Queste associazioni basate su inibitori della proteasi rimangono una possibile alternativa ai trattamenti a base di INSTI.

Il trial ARTEMIS ha dimostrato la non inferiorità a 192 settimane della terapia a base di DRV/r nei confronti di un'analogia associazione a base di LPV/r per

quanti riguarda il raggiungimento e mantenimento della soppressione virologica (68,8% vs 57,2%), con miglior profilo di tollerabilità e minore tasso di interruzione a causa di effetti avversi (4,7% vs 12,7%).<sup>65</sup>

### Gestione delle principali comorbidità

Le comorbidità nei soggetti in trattamento per HIV sono un capitolo ampio sia per ragioni di tolleranza ai farmaci antiretrovirali che per le possibili interazioni farmacologiche: queste ultime, dal momento che riguardano una terapia assunta in cronico, devono essere tenute in considerazione da tutti i medici che si interfacciano con il paziente.

### Patologia epatica

Tra i soggetti con HIV, è frequente la coinfezione da HBV e/o HCV a causa delle comuni vie di trasmissione.

I farmaci utilizzati per trattare l'infezione da HCV possono interagire con gli antiretrovirali (e viceversa) attraverso induzione o inibizione del sistema enzimatico del CYP450, con conseguente incremento o riduzione delle concentrazioni plasmatiche fuori dal range terapeutico. In linea generale, l'interazione è forte per i farmaci somministrati in combinazione con cobicistat o ritonavir come booster farmacocinetico.<sup>15</sup>

La coinfezione da HBV può essere gestita selezionando una terapia antiretrovirale contenente TDF o TAF, in quanto il tenofovir presenta attività antivirale anche contro il virus epatico.<sup>66</sup>

I farmaci antiretrovirali possono anche provocare danno epatico attraverso meccanismi di tossicità diretta, reazioni da ipersensibilità, tossicità mitocondriale o sindrome da immunoricostruzione. I farmaci della classe degli NNRTI, in particolare nevirapina, sono i più pronti a provocare danno epatico diretto o da ipersensibilità; gli NRTI provocano danno perlopiù per meccanismi di tossicità mitocondriale.<sup>67</sup>

### Patologia renale

Il farmaco di maggiore rilevanza in termini di tossicità renale è il TDF, la cui assunzione può associarsi a tubulopatia prossimale con danno renale acuto. Il



TAF è invece caratterizzato da concentrazioni plasmatiche più basse e minor rischio di danno tubulare, pertanto è da preferirsi nei pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta, mentre rimane controindicato in caso di insufficienza renale cronica end-stage.<sup>68</sup>

### **Patologia cardiovascolare**

Le malattie cardiovascolari sono un argomento di rilevanza sempre maggiore nei soggetti con HIV, dal momento che l'elevata efficacia delle moderne terapie antiretrovirali ha portato a un allungamento dell'aspettativa di vita, con l'aumento di rischio cardiovascolare che ne consegue;<sup>69</sup> va quindi considerato l'impatto dei farmaci antiretrovirali sul profilo lipidico e sul rischio di cardiotoxicità diretta.

Abacavir è il farmaco che si associa maggiormente a un incremento del rischio di malattia cardiovascolare, ed è normalmente evitato in pazienti a rischio elevato.<sup>70</sup>

Alcuni farmaci si associano a dislipidemia attraverso più meccanismi concomitanti, tra essi si citano i PI/b più vecchi (e in misura minore ATV/r e DRV/r) ed efavirenz, mentre gli NRTI attualmente in uso e gli INSTI sono molto sicuri da questo punto di vista. Una rivalutazione della terapia può rendersi necessaria qualora l'impatto sul profilo lipidico sia rilevante.<sup>71</sup>

### **Patologia ossea**

Molti farmaci antiretrovirali si associano a una riduzione della densità minerale ossea, con osteoporosi e aumento del rischio di fratture.

I farmaci che alterano maggiormente il metabolismo osseo sono gli NRTI, e in particolar modo TDF; il ruolo dei PI è invece tuttora dibattuto. I meccanismi alla base di ciò sono molteplici e non del tutto chiarito, ma includono probabilmente l'incremento della concentrazione plasmatica di acido lattico per gli NRTI, l'iperfosfaturia da disfunzione tubulare per il TDF, attivazione osteoclastica per il RTV.<sup>72</sup>

La densitometria ossea periodica è raccomandata nelle donne in menopausa, gli uomini di età superiore ai 50 anni, i soggetti ad elevato rischio di caduta o

con anamnesi positiva per fratture patologiche, soggetti con ipogonadismo clinico o che assumono cronicamente glucocorticoidi.<sup>15</sup>

## **Gravidanza**

Durante la gravidanza, all'obiettivo primario di controllo della viremia nella donna si affianca quello di scongiurare la trasmissione materno-fetale.

La gestione della terapia antiretrovirale in questo contesto è complicata dal fatto che la farmacocinetica di alcuni farmaci è alterata in corso di gravidanza, e in particolare si assiste a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di raltegravir, elvitegravir e inibitori della proteasi quando si utilizza cobicistat come booster, mentre l'effetto sul dolutegravir è incerto.<sup>73,74</sup> Le linee guida pertanto contengono raccomandazioni lievemente diverse da quelle per la popolazione generale: le associazioni preferite rimangono quelle di doppio NRTI + INSTI (il bictegravir è escluso per mancanza di dati sufficienti al riguardo), seguite da doppio NRTI + PI/r.<sup>15</sup>

## **Necessità di rivalutazione del regime terapeutico**

Il fallimento virologico costituisce un'importante ragione di rivalutazione della terapia: in caso di viremia persistentemente elevata è opportuno, prima di passare a nuovi farmaci, accertarsi che il paziente assuma la terapia con regolarità e indagare possibili interazioni farmacologiche. La scelta della nuova terapia dovrebbe essere supportata da un test genotipico e dallo storico delle terapie assunte in precedenza.

Un cambio di terapia può essere effettuato anche in pazienti in soppressione virologica, per una o più delle seguenti ragioni:<sup>15</sup>

- Tossicità documentata causata da uno o più principi attivi attualmente inclusi nella terapia;
- Prevenzione della tossicità a lungo termine;
- Prevenzione delle interazioni farmacologiche con altre terapie non ART assunte dal paziente;
- Gravidanza pianificata o desiderio di concepire da parte di donne in età fertile;

- Invecchiamento e/o comorbidità con possibile impatto negativo della ART, ad esempio su rischio cardiovascolare, funzionalità renale o parametri metabolici;
- Semplificazione della terapia;
- Gestione della coinfezione da HBV, con inclusione del tenofovir nella terapia;
- Potenziamento del regime terapeutico, per ridurre il rischio di sviluppo di resistenze;
- Riduzione del costo, con passaggio a farmaci generici quando disponibili.

### Semplificazione della terapia

L'obiettivo primario della terapia antiretrovirale è il raggiungimento, e conseguente mantenimento, della soppressione virologica; per ottenere questo obiettivo è necessario che la terapia sia assunta cronicamente, con totale aderenza da parte del paziente, e monitorata con periodici controlli di efficacia. Al giorno d'oggi, rispetto a quanto si osservava nei decenni passati, la disponibilità di farmaci innovativi e co-formulazioni a dosaggio fisso hanno reso più semplice il rispetto dell'aderenza alla terapia; tuttavia, permane il problema della tossicità a lungo termine, anche in virtù del fatto che la sopravvivenza dei pazienti è aumentata notevolmente.

La semplificazione consente di ridurre il carico farmacologico, la tossicità a lungo termine e le interazioni farmacologiche, pur mantenendo un'efficacia virologica e immunologica paragonabile a quella della triplice terapia.<sup>75</sup>

Una prima strategia di semplificazione presa in esame è stata quella della terapia intermittente: i risultati del trial SMART hanno dimostrato l'inadeguatezza di questo approccio, che aumenta sensibilmente il rischio di infezioni opportunistiche e la mortalità rispetto alla terapia continuativa, comunque senza ridurre l'incidenza di reazioni avverse ai farmaci antiretrovirali.<sup>76</sup>

Le uniche strategie di semplificazione con riduzione del numero di principi attivi supportate da trial clinici sono quelle in cui si passa dalla triplice terapia a

una duplice terapia, secondo uno dei seguenti schemi approvati dalle linee guida europee:

- DTG + RPV
- XTC + DTG
- XTC + DRV/b
- CAB + RPV a lunga durata d'azione con iniezioni bimestrali
- DRV/b + RPV\*
- DRV/b + DTG\*

\*Le associazioni di darunavir/booster non contenenti un NRTI sono supportate solo da trial di dimensioni ridotte e dovrebbero essere prese in considerazione solo qualora gli altri protocolli siano controindicati.<sup>15</sup>

La semplificazione può essere presa in considerazione per i pazienti con carica virale <50 copie/ml da almeno 6 mesi, in assenza di resistenze farmacologiche nella storia clinica e immunità per HBV (o concomitante vaccinazione).<sup>15</sup>

Le strategie di semplificazione non raccomandate, in quanto non sufficientemente efficaci o ad elevato rischio di sviluppo di resistenze, sono le seguenti:<sup>15</sup>

- Monoterapia con PI/b
- Monoterapia con DTG
- Specifiche combinazioni di due farmaci (1 NRTI + 1 NNRTI, 1 NRTI + 1 PI, 1 NRTI + RAL, MVC + RAL, MVC + PI/b, ATV/b + RAL)
- Terapia intermittente

Può essere considerata una strategia di semplificazione, in senso lato, anche il passaggio ad un regime di tipo *single-tablet*, con il vantaggio di semplificare l'assunzione dei farmaci ad una sola compressa una volta al giorno.

#### Focus sulla triplice terapia BIC/FTC/TAF

L'associazione di bictegavir, emtricitabina e tenofovir alafenamide è disponibile come formulazione a dose fissa 50+200+25 mg da assumere una volta al giorno, con o senza cibo.<sup>77</sup>

L'efficacia dell'associazione è stata indagata, per diverse categorie di popolazione, in molteplici trial clinici, tra cui si citano:

- Gallant et al: studio di non inferiorità rispetto ad ABC/3TC/DTG su 631 pazienti adulti con infezione non precedentemente trattata. A 48 settimane la soppressione virologica è stata raggiunta nel 92,4% dei pazienti in trattamento con BIC/FTC/TAF e nel 93,0% dei pazienti in trattamento con ABC/3TC/DTG. Non è stata segnalata l'insorgenza di resistenze ai farmaci in nessuno dei due gruppi indagati; l'insorgenza di effetti avversi e la loro severità era simile nei due gruppi, ad eccezione della nausea, meno frequente nel gruppo che ha ricevuto BIC/FTC/TAF (5% vs 17%).<sup>34</sup>
- Sax et al: studio di non inferiorità rispetto a TAF/FTC/DTG su 742 pazienti adulti con infezione non precedentemente trattata. A 48 settimane la soppressione virologica è stata raggiunta nell'89% dei pazienti in trattamento con BIC/FTC/TAF e nel 93% dei pazienti in trattamento con TAF/FTC/DTG. Non è stata segnalata l'insorgenza di resistenze ai farmaci in nessuno dei due gruppi indagati; l'insorgenza di effetti avversi e la loro severità era inferiore nel gruppo che ha ricevuto BIC/FTC/TAF (18% vs 26%).<sup>37</sup>
- Sax et al: studio di non inferiorità rispetto a TAF/FTC/DTG su 565 pazienti adulti precedentemente in trattamento con terapia a base di dolutegravir, in soppressione virologica da almeno 3 mesi (in assenza di pregressa o sospetta resistenza a NRTI) o almeno 6 mesi (in presenza di pregressa o sospetta resistenza a NRTI). A 48 settimane dallo switch la soppressione virologica è stata mantenuta nel 99,6% dei pazienti in trattamento con BIC/FTC/TAF e nel 98,9% dei pazienti in trattamento con TAF/FTC/DTG. Non è stata segnalata l'insorgenza di resistenze ai farmaci in nessuno dei due gruppi indagati; l'insorgenza di effetti avversi e la loro severità era simile nei due gruppi (14% vs 10%).<sup>78</sup>
- Molina et al: studio di non inferiorità rispetto ad ABC/3TC/DTG su 563 pazienti adulti precedentemente in trattamento con ABC/3TC/DTG, in soppressione virologica da almeno 3 mesi. A 48 settimane dallo switch la soppressione virologica è stata mantenuta in oltre il 99% dei pazienti

di ciascun gruppo. L'insorgenza di effetti avversi ha portato all'interruzione del farmaco in 6 pazienti del gruppo in trattamento con BIC/FTC/TAF (2%) e in 2 pazienti del gruppo in trattamento con ABC/3TC/DTG (1%).<sup>39</sup>

- Maggiolo et al: studio di efficacia a singolo braccio su 86 pazienti di età uguale o superiore a 65 anni precedentemente in trattamento con TAF/FTC/EVG/c o TDF/FTC/EVG/c, in soppressione virologica da almeno 3 mesi. A 48 settimane dallo switch la soppressione virologica è stata mantenuta nel 100% dei pazienti. Non è stata segnalata l'insorgenza di resistenze al farmaco; l'insorgenza di effetti avversi di grado moderato ha portato all'interruzione del farmaco in 3 pazienti (3,5%).<sup>79</sup>
- Gaur et al: studio di efficacia a singolo braccio su 100 pazienti di età superiore ai 6 anni e inferiore ai 18 anni precedentemente in trattamento, in soppressione virologica da almeno 6 mesi. A 48 settimane dallo switch la soppressione virologica è stata mantenuta nel 98% dei pazienti. Non è stata segnalata l'insorgenza di resistenze al farmaco; l'insorgenza di effetti avversi di grado lieve ha portato all'interruzione del farmaco in un paziente (1%).<sup>80</sup>

Complessivamente, gli studi presi in esame sono concordi nel provare l'efficacia della triplice terapia basata su bicitegravir, e nel dimostrarne la non inferiorità rispetto a quella basata su dolutegravir, l'altro INSTI di seconda generazione largamente utilizzato, in termini di soppressione virologica e di ricostituzione del patrimonio immunitario a essa associato, misurato in termini di conta assoluta e percentuale delle cellule CD4+ e rapporto CD4/CD8. Entrambi i principi attivi sono caratterizzati da elevata barriera allo sviluppo di resistenze se comparati con gli inibitori dell'integrasi più datati, elvitegravir e raltegravir. Sono note almeno tre mutazioni conferenti resistenza a bicitegravir e dolutegravir, ma la riduzione di efficacia ad esse associata è piuttosto ridotta.<sup>36</sup>

Le mutazioni della trascrittasi inversa maggiormente associate a resistenza per tenofovir alafenamide ed emtricitabina sono rispettivamente K65R e M184V/I, con possibili pattern di cross-resistenza con altri NRTI.<sup>81</sup>

Tuttavia, diversi studi hanno indagato l'efficacia della terapia BIC/FTC/TAF in pazienti con pregressa resistenza a composti della classe degli NRTI, con risultati positivi.<sup>82-85</sup>

Per quanto riguarda la funzionalità renale, i trial non hanno evidenziato differenze significative tra la terapia BIC/FTC/TAF e la terapia a base di dolutegravir in termini di impatto sulla creatinina sierica e sulla velocità di filtrazione glomerulare a 48 e 96 mesi. Similmente, non è stata osservata una differenza clinicamente significativa tra la GFR misurata nei pazienti in trattamento con BIC/FTC/TAF e quelli in trattamento con regimi a base di PI/b. Non sono stati inoltre segnalati episodi di tubulopatia prossimale, sindrome di Fanconi o interruzione della terapia a causa di effetti avversi a livello renale.<sup>36</sup>

In effetti, la possibile tossicità renale del profarmaco TDF è documentata in letteratura, e uno dei principali vantaggi nell'uso del TAF è proprio il miglior profilo di sicurezza a livello renale, pertanto le formulazioni farmacologiche contenenti TAF sono prescrivibili con un valore di clearance della creatinina ( $Cr_{CL}$ )  $\geq 30$  ml/min, mentre il valore accettato per la prescrizione delle terapie contenenti TDF è  $\geq 50$  ml/min o  $\geq 70$  ml/min.<sup>86,87</sup>

L'impatto della terapia sul profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, rapporto colesterolo totale/HDL) a 48 e 96 mesi è risultato significativamente differente da quello di una terapia basata su dolutegravir in alcuni studi, ma il significato clinico di queste differenze è stato considerato trascurabile dagli esaminatori; in linea con questi risultati, la percentuale di pazienti che hanno dovuto iniziare una terapia ipocolesterolemizzante in corso di studio è stata simile tra i due gruppi. Quando indagata come switch da una combinazione a base di PI/b, la terapia BIC/FTC/TAF ha dimostrato un impatto positivo sull'assetto lipidico se il *backbone* della terapia precedente era ABC/3TC, mentre non ha mostrato differenze in tal senso se il paziente arrivava da una terapia contenente TAF/FTC.<sup>36,38</sup>

A livello osseo, i risultati degli studi a 48 e 96 mesi non hanno evidenziato differenze in termini di variazioni della densità minerale ossea o di rischio di fratture tra la terapia BIC/FTC/TAF e la terapia a base di dolutegravir.<sup>36</sup>

I dati sull'utilizzo del bictegravir in gravidanza e allattamento non sono ancora disponibili; pertanto, non esiste al momento indicazione all'uso di BIC/FTC/TAF in questi contesti.

Così come le altre terapie contenenti tenofovir, l'associazione BIC/FTC/TAF è indicata in prima linea per il trattamento dei pazienti con coinfezione da HIV e HBV. In caso di intolleranza o necessità di switch per un'altra ragione, la scelta di una terapia alternativa dovrebbe comunque tenere conto della presenza di tenofovir come criterio primario.<sup>15,16,66</sup>

In conclusione, l'associazione bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide si propone come un'opzione efficace e ben tollerata per il trattamento dell'infezione da HIV, è utilizzabile in un'ottica di inizio immediato della terapia alla diagnosi, ed è adeguata in caso di coinfezione da HBV; rappresenta inoltre la prima triplice terapia basata su INSTI a ricevere l'approvazione per l'uso in pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta (CrCL 30-50 ml/min).<sup>36</sup>



## 2. SCOPO DELLO STUDIO

Valutare l'efficacia della triplice terapia contenente Bictegravir in una coorte seguita in un ospedale di terzo livello.

L'associazione BIC/FTC/TAF di tipo *single-tablet regimen* è stata validata da trial clinici randomizzati controllati che ne hanno attestato la non inferiorità rispetto alle combinazioni DTG/ABC/FTC, DTG + FTC/TAF e PI/b + 2 NRTI nell'ottenimento della soppressione virologica in pazienti naïve, nel suo mantenimento in seguito a switch terapeutico e nella ricostituzione immunitaria<sup>34,37-39,78-80</sup>, è raccomandata dalle più recenti linee guida dell'EACS sia come terapia di prima linea in soggetti naïve che come switch strategy in soggetti in soppressione virologica o in seguito a fallimento terapeutico<sup>45</sup>, ed è supportata da un numero crescente di studi *post-marketing*.

Simili studi, per loro natura, sono basati sull'arruolamento di soggetti selezionati, mantenuti in condizioni ideali e seguiti con delle valutazioni periodiche svolte con elevato rigore a intervalli prestabiliti, ma per un periodo di tempo limitato.

Lo scenario che si osserva nella comune pratica clinica è differente: la popolazione presa in considerazione è più eterogenea, i controlli di follow-up possono avvenire a intervalli irregolari, sono spesso presenti diversi pattern di comorbidità e molteplici precedenti cambi di terapia, può risultare più difficile valutare l'aderenza. Inoltre, i pazienti sono seguiti per molti anni e possono emergere complicanze tardive alla terapia, non opportunamente indagate da studi di durata limitata.

In aggiunta a ciò, le misure preventive attuate nel contesto della pandemia da COVID-19 a partire dai primi mesi del 2020 hanno comportato in alcuni casi una riduzione della qualità del *continuum of care*, fondamentale per soggetti con HIV.<sup>88</sup>

La finalità del presente studio è quella di valutare il grado di efficacia *real life* della terapia antiretrovirale BIC/FTC/TAF in una coorte di soggetti adulti HIV-positivi seguiti presso l'ambulatorio della UO di Malattie Infettive

dell'Ospedale Dell'Angelo di Venezia Mestre attraverso follow-up successivi fino a 24 mesi dall'inizio di tale terapia.

L'efficacia nei pazienti naïve è valutata attraverso il raggiungimento della soppressione della carica virale, con un valore target di HIV RNA <20 copie/ml, e il miglioramento del profilo immunologico.

L'efficacia nei pazienti che hanno già ricevuto una o più terapie antiretrovirali in passato è valutata attraverso il mantenimento o miglioramento della soppressione della carica virale e il mantenimento o miglioramento del profilo immunologico.

### 3. MATERIALI E METODI

NB: per semplicità, nelle sezioni seguenti l'abbreviazione *BIC* sarà utilizzata per indicare la triplice terapia con bicitgravir, essendo il farmaco commercialmente disponibile unicamente sotto forma di associazione a dosaggio fisso.

Il campione iniziale preso in considerazione nello studio consiste di 122 soggetti adulti con infezione da HIV-1 in cura presso l'UO di Malattie Infettive dell'Ospedale Dell'Angelo di Venezia Mestre, in trattamento con BIC, individuati sulla base dei registri di ritiro farmaci della Farmacia Ospedaliera. Sono stati esclusi i soggetti per cui non era disponibile il valore della viremia al tempo di inizio dello studio.

I dati sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche ambulatoriali cartacee, che sono aggiornate ad ogni visita di controllo, e comprendono:

- Informazioni anamnestiche
  - Sesso, età, provenienza geografica
  - Età alla diagnosi
  - Zenit carica virale (copie/ml)
  - Nadir CD4+ (cellule/ $\mu$ l)
  - Eventuali terapie assunte in precedenza
- All'inizio della terapia con BIC e a ogni follow up:
  - Carica virale (copie/ml)
  - Conta CD4+ assoluti (cellule/ $\mu$ l)
  - Conta CD4+ percentuali
  - Rapporto CD4/CD8

Il periodo di osservazione è terminato a gennaio 2023.

Il follow up è stato interrotto nei pazienti che nel corso del periodo di osservazione sono passati a un diverso regime terapeutico.

Si è proceduto a valutare la risposta immunologica e virologica ai successivi follow up disponibili alle date di 6, 12, 18 e 24 mesi dall'inizio della terapia con BIC.

I dati sono stati analizzati separatamente per i seguenti sottogruppi:

- Pazienti per i quali BIC è la prima terapia antiretrovirale (gruppo naïve)
- Pazienti che hanno effettuato almeno un'altra terapia antiretrovirale in precedenza (gruppo *experienced*), non ulteriormente suddivisi per motivo del cambio di terapia (semplificazione, fallimento virologico, intolleranza alla terapia, ripresa dopo autosospensione)

Le variabili continue sono state descritte come mediana e range interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche come percentuali.

È stato calcolato il *p-value* per le differenze tra le mediane nella valutazione longitudinale del profilo immunologico.

## 4. RISULTATI

È stata eseguita una valutazione preliminare su 122 pazienti.

4 soggetti sono stati esclusi dallo studio in quanto non era disponibile il valore di HIV RNA al tempo T0.

Sono stati quindi inclusi 118 pazienti, di cui 19 naïve e 99 che avevano già assunto terapia antiretrovirale in precedenza.

Tabella 2: caratteristiche dei 118 pazienti. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	<b>Pazienti naïve n=19</b>	<b>Pazienti in ART n=99</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Maschi</b>	14 (73,7%)	79 (79,8%)	0,548
<b>Origine straniera</b>	6 (31,6%)	24 (24,2%)	0,50
<b>Età alla diagnosi, anni (IQR)</b>	41 (33-45)	34 (28-43)	0,0899
<b>Anti-HCV+</b>	3 (15,8%)	28 (28,3%)	0,393
<b>HBsAg+</b>	2 (10,5%)	7 (7,1%)	0,636
<b>HBsAg- anti-HBc+</b>	3 (17,6%)	27 (29,3%)	0,267
<b>Età al momento della terapia con BIC, anni (IQR)</b>	41 (40-45)	53 (42-59)	<b>0,0025</b>
<b>Nadir CD4+ assoluti, cellule/<math>\mu</math>l (IQR)</b>	177 (39-487)	243 (73-460)	0,5443
<b>CD4+ assoluti al momento della terapia con BIC, cellule/<math>\mu</math>l (IQR)</b>	202 (45-458)	571 (319-785)	<b>0,0001</b>
<b>Percentuale CD4+ al momento della terapia con BIC (IQR)</b>	11,9 (5-18,7)	27,8 (18-34,8)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>CD4/CD8 ratio al momento della terapia con BIC (IQR)</b>	0,21 (0,1-0,4)	0,66 (0,39-1,138)	<b>0,0003</b>

## Pazienti naïve

Le caratteristiche principali dei pazienti che hanno ricevuto la terapia oggetto dello studio come prima terapia antiretrovirale sono le seguenti:

- 14 (73,7%) sono di sesso maschile;
- 6 (31,6%) sono di origine non italiana;
- L'età mediana alla diagnosi di HIV era di 41 anni (IQR 33-45);
- In 17 pazienti è noto il valore di nadir dei CD4+ assoluti; il valore mediano è 177 cellule/ $\mu$ l (IQR 39-487).

Al tempo T0:

- 3 (15,8%) erano positivi per anticorpi anti-HCV;
- 2 (10,5%) erano positivi per HBsAg;
- 3 (17,6%) erano negativi per HBsAg e positivi per anticorpi anti-HBc;
- Il valore mediano dei CD4+ assoluti era 202 cellule/ $\mu$ l (IQR 45-458), con percentuale di CD4+ mediana 11,9% (IQR 5-18,7) e CD4/CD8 ratio mediano 0,21 (IQR 0,1-0,4);
- Il valore mediano di HIV RNA plasmatico era 327626 copie/ml (IQR 8046-830474); 7 pazienti (36,8%) presentavano HIV RNA <100.000 copie/ml; 4 pazienti (21,1%) presentavano HIV RNA 100.000-500.000 copie/ml; 8 pazienti (41,1%) presentavano HIV RNA >500.000 copie/ml.

Tabella 3: parametri immunologici dei pazienti naïve al tempo T0, mediana e IQR. I pazienti con HIV RNA  $\geq 100.000$  copie/ml comprendono sia i pazienti con HIV RNA 100.000-500.000 copie/ml che quelli con HIV RNA  $> 500.000$  copie/ml. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	<b>Pz con HIV RNA &lt;100.000 copie/ml n=7</b>	<b>Pz con HIV RNA <math>\geq 100.000</math> copie/ml n=12</b>	<b><i>p</i></b>
<b>CD4+ assoluti al momento della terapia con BIC (cellule/<math>\mu</math>l)</b>	271 (80-686)	144 (50-387)	0,4824
<b>Percentuale CD4+ al momento della terapia con BIC</b>	13,9 (7,5-24,2)	9,4 (4,1-17,8)	0,3402
<b>CD4/CD8 ratio al momento della terapia con BIC</b>	0,4 (0,17-1,14)	0,15 (0,1-0,27)	0,1029

L'analisi è stata condotta indipendentemente per ogni tempo dello studio: sono stati valutati i dati disponibili a ciascun tempo (6, 12, 18 e 24 mesi dall'inizio della terapia con BIC).

Tabella 4: HIV RNA plasmatico ai tempi di studio nei pazienti con HIV RNA al T0  $< 100.000$  copie/ml, n=7. NR= non rilevabile.

	<b>NR</b>	<b>&lt;20 copie/ml</b>	<b>20-100 copie/ml</b>	<b>&gt;100 copie/ml</b>
<b>T6 (n=5)</b>	4	1	0	0
<b>T12 (n=4)</b>	1	2	1	0
<b>T18 (n=3)</b>	1	1	0	1 <sup>A</sup>
<b>T24 (n=0)</b>	0	0	0	0

<sup>A</sup>: un paziente ha interrotto autonomamente la terapia antiretrovirale nel corso del follow up.

I dati a T24 non sono disponibili perché un solo paziente ha iniziato la terapia a settembre 2020 ed esegue i prelievi con tempistiche personalizzate per esigenze lavorative; i restanti pazienti hanno iniziato la terapia a partire da marzo 2021.

Tabella 5: HIV RNA plasmatico ai tempi di studio nei pazienti con HIV RNA al T0  $\geq 100.000$  copie/ml, n=12. NR= non rilevabile.

	NR	<20 copie/ml	20-100 copie/ml	>100 copie/ml
T6 (n=9)	2	2	2	3 <sup>B</sup>
T12 (n=4)	0	1	3	0

<sup>B</sup>: un paziente ha modificato la terapia per incompleta risposta virologica e resistenza intermedia a BIC al test genotipico.

I dati successivi a T12 non sono disponibili perché un solo paziente ha iniziato la terapia a settembre 2020; i restanti pazienti hanno iniziato la terapia a partire da marzo 2021.

È stata eseguita la valutazione longitudinale (T0→T6, T0→T12 e T0→T18) del numero assoluto e percentuale delle cellule CD4+ e del rapporto CD4/CD8. Al tempo T0 i pazienti sono stati considerati come un unico gruppo indipendentemente dal valore iniziale di HIV RNA, mentre a T6, T12 e T18 i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi:

- Con HIV RNA non rilevabile o rilevato a concentrazione <20 copie/ml (criterio di soppressione virologica utilizzato in pratica clinica);
- Con HIV RNA  $\geq 20$  copie/ml (inclusi i pazienti con HIV RNA  $\geq 100$  copie/ml).

Tabella 6: valutazione dei pazienti naïve a 6 mesi dall'inizio della terapia con BIC (n=14), mediana e IQR. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	T0	T6	<i>p</i>
<b>HIV RNA &lt;20 copie/ml a T6 (n=9)</b>			
CD4+ assoluti (cellule/ $\mu$ l)	487 (177-635)	755 (294-796)	<b>0,0195</b>
Percentuale CD4+	19,1 (10,4-23,7)	30,2 (13,3-33,2)	<b>0,0273</b>
CD4/CD8	0,4 (0,25-0,8)	1,05 (0,20-1,34)	0,1289
<b>HIV RNA <math>\geq 20</math> copie/ml a T6 (n=5)</b>			
CD4+ assoluti (cellule/ $\mu$ l)	41 (27-135)	206 (151-331)	0,0625
Percentuale CD4+	5,9 (2,5-13,1)	12,5 (10,1-23,2)	0,0625
CD4/CD8	0,16 (0,07-0,23)	0,40 (0,20-0,56)	0,125



Tabella 7: valutazione dei pazienti naïve a 12 mesi dall'inizio della terapia con BIC (n=8), mediana e IQR. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	<b>T0</b>	<b>T12</b>	<b><i>p</i></b>
<b>HIV RNA &lt;20 copie/ml a T12 (n=4)</b>			
<b>CD4+ assoluti (cellule/μl)</b>	639 (430-827)	632 (520-770)	0,8750
<b>Percentuale CD4+</b>	23,3 (18,9-29,5)	32,6 (24,4-36,2)	<b>0,25</b>
<b>CD4/CD8</b>	0,52 (0,35-0,97)	1,22 (0,79-1,20)	0,6250
<b>HIV RNA ≥20 copie/ml a T12 (n=4)</b>			
<b>CD4+ assoluti (cellule/μl)</b>	121 (37-393)	299 (258-742)	0,1250
<b>Percentuale CD4+</b>	8,9 (4,4-15,5)	16,3 (12,2-30,9)	<b>0,0656</b>
<b>CD4/CD8</b>	0,12 (0,06-0,22)	0,27 (0,20-0,83)	0,12

## Pazienti precedentemente in terapia antiretrovirale

Le caratteristiche principali dei pazienti con terapia in atto o che abbiano ricevuto almeno un'altra terapia antiretrovirale in passato sono le seguenti:

- 79 (79,8%) sono di sesso maschile;
- 24 (24,2%) sono di origine non italiana;
- L'età mediana alla diagnosi di HIV era di 34 anni (IQR 28-43);
- In 55 pazienti è noto il valore di nadir dei CD4+ assoluti; il valore mediano è 243 cellule/ $\mu$ l (IQR 73-460).

Al tempo T0:

- 28 (28,3%) erano positivi per anticorpi anti-HCV;
- 7 (7,1%) erano positivi per HBsAg;
- 27 (29,3%) erano negativi per HBsAg e positivi per anticorpi anti-HBc;
- Il valore mediano dei CD4+ assoluti era 571 cellule/ $\mu$ l (IQR 319-785), con percentuale di CD4+ mediana 27,8% (IQR 18-34,8) e CD4/CD8 ratio mediano 0,66 (IQR 0,39-1,138);
- 17 pazienti presentavano HIV RNA >100 copie/ml, ed effettuavano lo switch per le seguenti ragioni:
  - Fallimento terapeutico: 1 paziente (116 copie/ml)
  - Presenza di *blip* ripetuti: 1 paziente (145 copie/ml)
  - Ripresa del trattamento dopo autosospensione: 5 pazienti (HIV RNA mediano 150.000 copie/ml, IQR 67.806-514.809)
  - Ottimizzazione aderenza per scarsa compliance: 7 pazienti (HIV RNA mediano 53.080 copie/ml, IQR 18.080-541.613)
  - Ottimizzazione aderenza: 3 pazienti (HIV RNA mediano 305.000 copie/ml, IQR 165-1.118.084)
- Degli 82 pazienti con viremia  $\leq$ 100 copie/ml, 59 (71,9%) effettuavano lo switch per semplificazione a *single-tablet regimen*;
- Per 18 pazienti (18,2%) era disponibile un test genotipico recente.

Tabella 8: parametri immunologici dei pazienti switch al tempo T0, mediana e IQR. NR= non rilevabile.

	<b>HIV RNA NR n=47</b>	<b>HIV RNA &lt;20 copie/ml n=20</b>	<b>HIV RNA 20- 100 copie/ml n=15</b>	<b>HIV RNA &gt;100 copie/ml n=17</b>
<b>CD4+ assoluti al momento della terapia con BIC (cel- lule/<math>\mu</math>l)</b>	715 (510-834)	610 (421-864)	503 (318-844)	210 (108-364)
<b>Percentuale CD4+ al mo- mento della te- rapia con BIC</b>	29,6 (24,8- 39,5)	29,5 (22,8- 37,2)	28,7 (13,9- 32,3)	13,1 (6,5-19,8)
<b>CD4/CD8 ratio al momento della terapia con BIC</b>	0,94 (0,58- 1,38)	0,74 (0,61- 0,95)	0,66 (0,33- 1,07)	0,19 (0,06-0,4)

Il valore assoluto delle cellule CD4+ è significativamente minore nei pazienti con HIV RNA >100 copie/ml rispetto ai pazienti con HIV RNA non rilevabile ( $p<0,0001$ ), con HIV RNA rilevabile <20 copie/ml ( $p=0,0004$ ) e con HIV RNA 20-100 copie/ml ( $p=0,0285$ ).

Anche il valore percentuale delle cellule CD4+ è significativamente minore nei pazienti con HIV RNA >100 copie/ml rispetto ai pazienti con HIV RNA non rilevabile ( $p<0,0001$ ), con HIV RNA rilevabile <20 copie/ml ( $p<0,0001$ ) e con HIV RNA 20-100 copie/ml ( $p=0,0142$ ).

Infine, il rapporto CD4/CD8 è significativamente minore nei pazienti con HIV RNA >100 copie/ml rispetto ai pazienti con HIV RNA non rilevabile ( $p<0,0001$ ), con HIV RNA rilevabile <20 copie/ml ( $p=0,0002$ ) e con HIV RNA 20-100 copie/ml ( $p=0,0121$ ).

La valutazione è stata effettuata nel seguente numero di pazienti ai diversi tempi dello studio:

- T0: 99 pazienti
- T6: 45 pazienti
- T12: 49 pazienti
- T18: 26 pazienti
- T24: 10 pazienti

### Pazienti con dato disponibile a T0, T6 e T12

Per 29 pazienti sono disponibili i prelievi a T0 e dopo 6 e 12 mesi dallo switch; di questi, al tempo T0, 19 avevano HIV RNA non rilevabile, 4 avevano HIV RNA <20 copie/ml, 4 avevano HIV RNA 20-100 copie/ml e 2 avevano HIV RNA >100 copie/ml.

#### *HIV RNA non rilevabile a T0*

Dei 19 pazienti con HIV RNA non rilevabile a T0, il dato è stato conservato a T6 in 13 pazienti (68,4%). Di questi, 10 (76,9%) hanno mantenuto il dato di non rilevabilità anche a 12 mesi.

Quattro dei 19 pazienti (21,1%) con HIV RNA non rilevabile a T0 hanno avuto un valore rilevabile <20 copie/ml a T6, e tre di questi risultano nuovamente NR a T12.

Due dei 19 pazienti (10,5%) con HIV RNA non rilevabile a T0 hanno avuto un valore di 20-100 copie/ml a T6, ed entrambi risultano nuovamente NR a T12.

Complessivamente il dato iniziale di non rilevabilità è confermato a 12 mesi per 15 pazienti su 19 (78,9%), dei quali 10 sono risultati NR anche al controllo a 6 mesi.

Tabella 9: valutazione dei pazienti con HIV RNA non rilevabile al tempo T0 (n=19), mediana e IQR. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	<b>T0</b>	<b>T12</b>	<b><i>p</i></b>
<b>HIV RNA NR a T0, T6 e T12 (n=10)</b>			
<b>CD4+ assoluti (cellule/<math>\mu</math>l)</b>	730 (663-785)	669 (499-910)	0,4145
<b>Percentuale CD4+</b>	29,7 (24-34,8)	34,4 (22,2-37,8)	0,3750
<b>CD4/CD8</b>	0,86 (0,59-1,28)	0,97 (0,46-1,38)	0,5147
<b>HIV RNA NR a T0, rilevabile a T6 e/o T12 (n=9)</b>			
<b>CD4+ assoluti (cellule/<math>\mu</math>l)</b>	772 (557-973)	658 (517-999)	0,5703
<b>Percentuale CD4+</b>	27,9 (26,2-42,7)	33,4 (23,3-41,4)	1
<b>CD4/CD8</b>	0,65 (0,55-1,54)	0,73 (0,50-1,49)	0,4961

*HIV RNA <20 copie/ml a T0*

Dei 4 pazienti con HIV RNA <20 copie/ml, il dato è stato confermato in 2 pazienti, è passato a NR in uno ed è aumentato a 20-100 copie/ml nell'ultimo.

Dei due pazienti con HIV RNA <20 copie/ml a T6, uno è aumentato a 20-200 copie/ml a T12; i rimanenti tre avevano HIV RNA non rilevabile.

Complessivamente si è raggiunta la soppressione virologica completa a 12 mesi nel 75% di questo gruppo.

*HIV RNA 20-100 copie/ml a T0*

Dei 4 pazienti con HIV RNA 20-100 copie/ml, a T6 due sono passati a <20 copie/ml e due alla non rilevabilità.

Dei due pazienti con HIV RNA NR a T6, uno ha mantenuto il dato a T12 e l'altro è passato a <20 copie/ml.

Dei due pazienti con HIV RNA <20 copie/ml a T6, uno è passato a NR a T12 e l'altro è passato a 20-100 copie/ml.

Complessivamente si è raggiunta la soppressione virologica completa a 12 mesi nel 50% di questo gruppo.

*HIV RNA >100 copie/ml a T0*

Il primo paziente aveva viremia 62.087 copie/ml a T0, 20-100 copie/ml a T6 e <20 copie/ml a T12.

Il secondo paziente aveva viremia 1.204 copie/ml a T0, <20 copie/ml a T6 e 20-100 copie/ml a T12.

### Pazienti con dato disponibile a T0 e T6

Dei 45 pazienti di cui è disponibile il prelievo a T6, al tempo T0, 25 avevano HIV RNA non rilevabile, 8 avevano HIV RNA <20 copie/ml, 7 avevano HIV RNA 20-100 copie/ml e 5 avevano HIV RNA >100 copie/ml.

Tabella 10: valutazione della risposta virologica a T6 (n=45). Le percentuali sono riferite al totale della riga.

	<b>T6 NR n=22</b>	<b>T6 &lt;20 co- pie/ml n=14</b>	<b>T6 20-100 co- pie/ml n=8</b>	<b>T6 &gt;100 co- pie/ml n=1</b>
<b>T0 NR (n=25)</b>	17 (68%)	6 (24%)	2 (8%)	0
<b>T0 &lt;20 co- pie/ml (n=8)</b>	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)	0
<b>T0 20-100 co- pie/ml (n=7)</b>	2 (28,6%)	3 (42,8%)	2 (28,6%)	0
<b>T0 &gt;100 co- pie/ml (n=5)</b>	0	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)

La valutazione longitudinale dei parametri immunologici è stata condotta separatamente per i pazienti NR a T0 e T6 (17 pazienti) e per i pazienti NR a T0 e <20 copie/ml a T6 (6 pazienti). In aggiunta, tenuto conto del criterio di soppressione virologica utilizzato in pratica clinica, sono stati valutati come un unico gruppo i pazienti NR e <20 copie/ml.

Tabella 11: valutazione dei pazienti con HIV RNA non rilevabile al tempo T0 e in soppressione al tempo T6 (n=23), mediana e IQR. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	<b>T0</b>	<b>T12</b>	<b><i>p</i></b>
<b>HIV RNA NR a T0 e T6 (n=17)</b>			
<b>CD4+ assoluti (cel- lule/μl)</b>	705 (541-773)	686 (505-894)	0,1405
<b>Percentuale CD4+</b>	26,7 (23,9-36,9)	31,3 (22,7-38,6)	0,4037
<b>CD4/CD8</b>	0,73 (0,53-1,20)	0,88 (0,58-1,18)	0,1396
<b>HIV RNA NR a T0, rilevabile &lt;20 copie/ml a T6 (n=6)</b>			
<b>CD4+ assoluti (cel- lule/μl)</b>	912 (541-1014)	767 (493-933)	0,2188
<b>Percentuale CD4+</b>	33,9 (26,9-43,2)	35,2 (21,1-41,6)	0,2249
<b>CD4/CD8</b>	1,13 (0,61-1,54)	1,2 (0,42-1,38)	0,4652

Tabella 12: valutazione congiunta dei pazienti con HIV RNA non rilevabile o <20 copie/ml a T0 e T6 (n=30), mediana e IQR. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	<b>T0</b>	<b>T12</b>	<b><i>p</i></b>
<b>CD4+ assoluti (cellule/μl)</b>	699 (381-819)	683 (420-841)	0,3524
<b>Percentuale CD4+</b>	26,9 (23,5-39,1)	39,6 (21,2-40,3)	0,7548
<b>CD4/CD8</b>	0,66 (0,51-1,20)	0,88 (0,46-1,18)	0,1651

Tra i 45 pazienti valutati a 6 mesi dall'inizio della terapia con BIC, la percentuale di pazienti con viremia non rilevabile a T6 è significativamente superiore nei pazienti con HIV RNA inizialmente non rilevabile (68%) rispetto a quella che si osserva nei pazienti con HIV RNA > 100 copie/ml ( $p=0.009$ ).

Complessivamente, il 90,9% dei pazienti con viremia inizialmente soppressa (non rilevabile o <20 copie/ml) mantiene una viremia <20 copie/ml dopo 6 mesi, mentre solo il 50% dei pazienti con viremia  $\geq 20$  copie/ml raggiunge la soppressione ( $p=0,006$ ).

Alla valutazione longitudinale, tra i pazienti con viremia inizialmente soppressa che hanno mantenuto la soppressione a 6 mesi, non si sono osservate differenze significative in termini di conta assoluta e relativa dei CD4+ o di rapporto CD4/CD8.



### Pazienti con dato disponibile a T0 e T12

Dei 49 pazienti di cui è disponibile il prelievo a T12, al tempo T0, 26 avevano HIV RNA non rilevabile, 8 avevano HIV RNA <20 copie/ml, 9 avevano HIV RNA 20-100 copie/ml e 6 avevano HIV RNA >100 copie/ml.

Tabella 13: valutazione della risposta virologica a T12 (n=49). Le percentuali sono riferite al totale della riga.

	<b>T12 NR n=30</b>	<b>T12 &lt;20 co- pie/ml n=11</b>	<b>T12 20-100 copie/ml n=7</b>	<b>T12 &gt;100 co- pie/ml n=1</b>
<b>T0 NR (n=26)</b>	22 (84,6%)	3 (11,5%)	1 (3,9%)	0
<b>T0 &lt;20 co- pie/ml (n=8)</b>	4 (50%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	0
<b>T0 20-100 co- pie/ml (n=9)</b>	3 (33,3%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	0
<b>T0 &gt;100 co- pie/ml (n=6)</b>	1 (16,7%)	1 (16,7%)	3 (50%)	1 (16,7%)

La valutazione longitudinale dei parametri immunologici è stata condotta per i pazienti NR a T0 e T12 (22 pazienti). In aggiunta, tenuto conto del criterio di soppressione virologica utilizzato in pratica clinica, sono stati valutati come un unico gruppo i pazienti NR e <20 copie/ml.

Tabella 14: valutazione dei pazienti con HIV RNA non rilevabile a T0 e T12 (n=22), mediana e IQR. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	<b>T0</b>	<b>T12</b>	<b><i>p</i></b>
<b>CD4+ assoluti (cel- lule/μl)</b>	746 (565-930)	680 (520-967)	0,8967
<b>Percentuale CD4+</b>	29,6 (24,8-39)	33,3 (25,1-39,5)	0,2045
<b>CD4/CD8</b>	0,86 (0,58-1,38)	1,09 (0,63-1,39)	0,0680

Tabella 15: valutazione congiunta dei pazienti con HIV RNA non rilevabile o <20 copie/ml a T0 e T12 (n=32), mediana e IQR. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	<b>T0</b>	<b>T12</b>	<b><i>P</i></b>
<b>CD4+ assoluti (cel- lule/μl)</b>	730 (569-870)	669 (514-960)	0,8590
<b>Percentuale CD4+</b>	28,5 (24,5-38,3)	32,1 (24,4-38,6)	0,1263
<b>CD4/CD8</b>	0,72 (0,58-1,31)	0,85 (0,65-1,33)	0,0612

Tra i 49 pazienti valutati a 12 mesi dall'inizio della terapia con BIC, la soppressione virologica completa è significativamente più frequente nei pazienti con HIV RNA non rilevabile a T0 (84,6%) che nei pazienti che partono da viremia 20-100 copie/ml (33,3%,  $p=0,007$ ) o superiore a 100 copie/ml (16,7%,  $p=0,003$ ).

Complessivamente, il 94,1% dei pazienti con viremia inizialmente soppressa mantiene una viremia <20 copie/ml dopo 12 mesi, mentre solo il 60% dei pazienti con viremia  $\geq 20$  copie/ml raggiunge la soppressione ( $p=0,0067$ ).

Alla valutazione longitudinale, tra i pazienti con viremia inizialmente soppressa che hanno mantenuto la soppressione a 12 mesi, non si sono osservate differenze significative in termini di conta assoluta e relativa dei CD4+ o di rapporto CD4/CD8.

### Pazienti con dato disponibile a T0 e T18

Dei 26 pazienti di cui è disponibile il prelievo a T18, al tempo T0, 16 avevano HIV RNA non rilevabile, 0 avevano HIV RNA <20 copie/ml, 5 avevano HIV RNA 20-100 copie/ml e 5 avevano HIV RNA >100 copie/ml.

Tabella 16: valutazione della risposta virologica a T18 (n=26). Le percentuali sono riferite al totale della riga.

	<b>T18 NR n=11</b>	<b>T18 &lt;20 co- pie/ml n=10</b>	<b>T18 20-100 copie/ml n=4</b>	<b>T18 &gt;100 co- pie/ml n=1</b>
<b>T0 NR (n=16)</b>	9 (56,2%)	6 (37,5%)	1 (6,3%)	0
<b>T0 &lt;20 co- pie/ml (n=0)</b>	0	0	0	0
<b>T0 20-100 co- pie/ml (n=5)</b>	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)
<b>T0 &gt;100 co- pie/ml (n=5)</b>	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	0

La valutazione longitudinale dei parametri immunologici è stata condotta per i pazienti NR a T0 e T18 (9 pazienti).

Tabella 17: valutazione dei pazienti con HIV RNA non rilevabile a T0 e T18 (n=9), mediana e IQR. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	<b>T0</b>	<b>T18</b>	<b><i>p</i></b>
<b>CD4+ assoluti (cel- lule/μl)</b>	711 (471-784)	722 (520-868)	0,9102
<b>Percentuale CD4+</b>	27,9 (26,1-36,2)	32,1 (23,6-39,1)	0,4409
<b>CD4/CD8</b>	0,79 (0,55-1,38)	0,8 (0,49-1,35)	0,7669

Tra i 26 pazienti valutati a 18 mesi dall'inizio della terapia con BIC, il 56,2% dei pazienti con HIV RNA inizialmente non rilevabile conferma il risultato a 18 mesi; questa percentuale non è significativamente diversa da quella dei pazienti con HIV RNA 20-100 copie/ml o >100 copie/ml, probabilmente a causa della scarsa numerosità del campione considerato.

Alla valutazione longitudinale, tra i pazienti con viremia inizialmente non rilevabile che hanno confermato il dato a 18 mesi, non si sono osservate differenze

statisticamente significative in termini di conta assoluta e relativa dei CD4+ o di rapporto CD4/CD8.

### Pazienti con dato disponibile a T0 e T24

Dei 10 pazienti di cui è disponibile il prelievo a T24, al tempo T0, 6 avevano HIV RNA non rilevabile, 0 avevano HIV RNA <20 copie/ml, 3 avevano HIV RNA 20-100 copie/ml e 1 aveva HIV RNA >100 copie/ml.

Tabella 18: valutazione della risposta virologica a T24 (n=10). Le percentuali sono riferite al totale della riga.

	T24 NR n=9	T24 <20 co- pie/ml n=1	T24 20-100 copie/ml n=0	T24 >100 co- pie/ml n=0
<b>T0 NR (n=6)</b>	6 (100%)	0	0	0
<b>T0 &lt;20 co- pie/ml (n=0)</b>	0	0	0	0
<b>T0 20-100 co- pie/ml (n=3)</b>	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	0
<b>T0 &gt;100 co- pie/ml (n=1)</b>	1 (100%)	0	0	0

La valutazione longitudinale dei parametri immunologici è stata condotta per i pazienti NR a T0 e T24 (6 pazienti).

Tabella 19: valutazione dei pazienti con HIV RNA non rilevabile a T0 e T24 (n=6), mediana e IQR. In grassetto i valori di *p* statisticamente significativi.

	T0	T24	<i>p</i>
<b>CD4+ assoluti (cel- lule/μl)</b>	789 (491-1040)	691 (596-1070)	0,2476
<b>Percentuale CD4+</b>	28 (24,8-39)	39,9 (24,9-49,1)	0,1411
<b>CD4/CD8</b>	0,60 (0,58-1,13)	0,89 (0,51-1,58)	0,1563

Tra i 10 pazienti valutati a 24 mesi dall'inizio della terapia con BIC, i 6 pazienti con viremia inizialmente non rilevabile confermano il dato, mentre i 4 pazienti con viremia inizialmente rilevabile raggiungono la soppressione.

Alla valutazione longitudinale, tra i pazienti con viremia inizialmente non rilevabile che hanno confermato il dato a 24 mesi, non si sono osservate differenze statisticamente significative in termini di conta assoluta e relativa dei CD4+ o di rapporto CD4/CD8.

### **Effetti avversi e sicurezza**

È stato segnalato un singolo caso di effetti avversi importanti (vomito e prurito al tronco) in un paziente del gruppo *experienced*, che è quindi passato a una diversa terapia antiretrovirale prima del controllo a 6 mesi.

Tra i pazienti che hanno proseguito il follow up non sono stati segnalati effetti avversi gravi che abbiano portato a interruzione della terapia con BIC.

I dati di funzionalità renale, profilo metabolico e densità ossea non sono stati analizzati nello studio, in quanto questi controlli vengono normalmente effettuati con frequenza ridotta ed erano disponibili per una quota minoritaria di pazienti.

## 5. DISCUSSIONE

I limiti principali nell'ottenimento di risultati consistenti in questo studio sono dovuti alla ridotta numerosità e all'analisi di tipo retrospettivo: la terapia con bictegravir è di recente introduzione e la progressiva riduzione nel numero di soggetti ai successivi follow up dipende soprattutto dal fatto che pochi pazienti hanno iniziato a ricevere il farmaco da più di 12 mesi, piuttosto che da una scarsa aderenza alle visite di controllo, che comunque non è sempre risultata ottimale.

Le caratteristiche generali dei due gruppi analizzati (*naïve* ed *experienced*) sono solo parzialmente sovrapponibili, ma l'analisi di queste differenze non è oggetto dello studio.

La maggior parte dei soggetti inclusi nello studio è di sesso maschile, con un rapporto di circa 4:1. Ad ogni modo, il confronto con i dati epidemiologici nazionali è poco rilevante, data la scarsa rappresentatività del campione anche in riferimento alla popolazione del centro ospedaliero.

L'età mediana al momento della diagnosi è di 41 anni per i pazienti *naïve* e 34 anni per i pazienti precedentemente in terapia; l'età mediana al momento dell'inizio della terapia con BIC corrisponde all'età alla diagnosi per quasi tutti i pazienti *naïve*, mentre per i pazienti precedentemente in terapia è aumentata dei precedenti anni di terapia ed eventualmente degli anni tra la diagnosi e l'inizio della terapia per i pazienti seguiti da più tempo.

Vi è differenza statisticamente significativa, al momento dell'inizio della terapia con BIC, tra i pazienti *naïve* e quelli *experienced* nella conta assoluta e relativa di CD4+ e nel rapporto CD4/CD8. In effetti, 67 dei 99 pazienti *experienced* risultavano in soppressione virologica (HIV RNA <20 copie/ml) al momento dello *switch*, e soltanto 17 avevano una carica virale maggiore di 100 copie/ml. I pazienti *experienced* godevano quindi generalmente di un buon profilo immuno-virologico.

Il limite di viremia di 20 copie/ml utilizzato per definire la soppressione virologica è più stringente rispetto a quanto indicato dalle correnti linee guida

(soppressione con HIV RNA <50 copie/ml), ed è stato scelto sulla base delle performance del metodo analitico in uso presso l'ospedale di Mestre. Non si ha quindi un'immediata confrontabilità dei risultati con quelli di buona parte della letteratura, che considerano la definizione di soppressione virologica a 50 copie/ml.

### **Pazienti naïve**

Vista la ridotta dimensione del campione in oggetto, i risultati ottenuti sono puramente descrittivi e non risultano, con un'eccezione, statisticamente significativi. La scarsa numerosità può essere spiegata dal fatto che si sta studiando un farmaco di recente commercializzazione e allo stesso tempo il numero di nuove diagnosi è in costante diminuzione. Nondimeno, molti centri tendono a maturare una minima esperienza d'uso con i nuovi farmaci in pazienti *experienced* prima di iniziare a prescriverli come prima terapia nei pazienti naïve.

Analizzando il profilo immunologico dei pazienti naïve al momento di inizio dello studio, si può apprezzare un'apparente differenza nella conta delle cellule CD4+ e del rapporto CD4/CD8 tra i pazienti con iniziale HIV RNA <100.000 copie/ml e quelli con HIV RNA ≥100.000 copie/ml che favorisce il gruppo con carica virale ridotta; tuttavia, questa differenza non risulta statisticamente significativa, probabilmente a causa della ridotta numerosità del campione in oggetto.

Il risultato in termini di ottenimento della soppressione virologica nei 7 pazienti con carica virale iniziale <100.000 copie/ml è stato migliore, ai follow up a 6 e 12 mesi, rispetto a quello dei 12 pazienti con carica virale iniziale ≥100.000 copie/ml. Tra i tre pazienti valutati a 18 mesi che partivano da carica virale <100.000 copie/ml, l'unico che non risultava in soppressione virologica a quest'ultimo tempo di studio ha interrotto autonomamente l'assunzione della terapia durante il follow up.

In termini di risposta immunologica, si è potuta osservare una differenza statisticamente significativa nel numero assoluto e percentuale dei CD4+ dall'inizio della terapia al controllo nei pazienti in soppressione virologica a 6 mesi



(mediana 487 cellule/ $\mu$ l, 19,1% vs 755 cellule/ $\mu$ l, 30,2%;  $p=0,0195$  e  $p=0,0273$ ).

La mancanza di una differenza statisticamente significativa rispetto al tempo T0 nei parametri immunologici per i pazienti non in soppressione virologica a 6 mesi e nei due gruppi analizzati a 12 mesi può essere imputata alla scarsa numerosità dei gruppi in oggetti (5, 4 e 4 pazienti) unita alla variabilità relativamente elevata dei parametri presi in considerazione, con ampia sovrapposizione delle rispettive distribuzioni. Va comunque osservato che i quattro pazienti in soppressione virologica a 12 mesi hanno un profilo immunologico di partenza relativamente buono, che si è mantenuto stabile.

La risposta virologica appare quindi più immediata e stabile nei soggetti che presentano una carica virale iniziale più bassa; tuttavia, la numerosità presa in esame è minima e i dati di follow up ridotti temporalmente. Alcuni trial clinici e studi osservazionali si sono concentrati specificamente sull'efficacia in popolazioni più ampie di pazienti naïve, con risultati più consistenti: tra questi, Orkin et al hanno rilevato una viremia  $<50$  copie/ml a 144 settimane dall'inizio della terapia nell'82% di 314 pazienti naïve (vs 84% di 315 pazienti in DTG/ABC/3TC, non inferiorità) e nell'82% di 320 pazienti naïve (vs 84% di 325 pazienti in DTG/FTC/TAF, non inferiorità)<sup>89</sup>; Mounzer et al hanno documentato una maggiore efficacia della terapia basata su bictegravir nell'ottenimento della soppressione virologica (tempo mediano di follow up 16 mesi) in pazienti naïve rispetto alla terapia basata su DRV/c, senza differenza significativa con le terapie basate su DTG o EVG/c<sup>90</sup>; una meta-analisi condotta su 7 trial clinici (per un totale di 6407 pazienti) suggerisce invece una maggiore efficacia, in prima linea, della triplice terapia contenente dolutegravir rispetto a quelle basate su BIC, RAL, ATV/b, DRV/b o EFV, in particolare per i pazienti con carica virale basale  $>100.000$  copie/ml.<sup>91</sup>

In questo senso, i dati ottenuti dal presente studio dovrebbero essere confermati da ulteriori lavori che considerino numerosità maggiori e indaghino i pazienti più a lungo termine; essendo la terapia con BIC la più recente tra quelle prescrivibili in prima linea, ad oggi una numerosità elevata potrebbe essere garantita attraverso il reclutamento di soggetti da più centri.

### ***Pazienti experienced***

La letteratura esistente supporta l'efficacia di uno *switch* a terapia contenente bicitegravir a prescindere dalla presenza di pregresse mutazioni conferenti resistenza (ad esclusione di quelle per gli INSTI, per cui i dati sono limitati)<sup>78,92</sup>, e l'associazione di tali mutazioni con la probabilità di fallimento della terapia non è stata specificamente valutata in questo studio, perché questo aspetto non veniva di regola analizzato al momento dello *switch* e non venivano indagate le mutazioni archiviate.

I pazienti che non ricevevano BIC come prima terapia antiretrovirale effettuavano lo *switch* soprattutto per ragioni di semplificazione della terapia in favore di *single-tablet regimen*, più che per fallimento della terapia precedente; da ciò derivano i dati complessivamente buoni sullo stato immuno-virologico iniziale dei soggetti di questo gruppo, mentre i pochi *outliers* sono perlopiù pazienti con progressi problemi di aderenza alla terapia.

I dati iniziali per i pazienti già in terapia antiretrovirale supportano quindi l'associazione tra soppressione della carica virale e ricostituzione del patrimonio linfocitario CD4+.

I risultati, come precedentemente accennato, non sono immediatamente confrontabili con quelli di studi che considerano differenti *cut-off* di viremia, perlomeno per quanto riguarda la quota di soggetti in soppressione virologica. Si può tuttavia apprezzare come, in seguito allo *switch* terapeutico, i pazienti passati a un regime contenente bicitegravir abbiano generalmente mantenuto o migliorato lo stato di soppressione virologica, con risultati migliori nei soggetti che partivano da carica virale ridotta o non rilevabile, e come alla soppressione virologica si sia associato il mantenimento del quadro immunologico, valutato con l'assenza di differenza statisticamente significativa dal tempo T0 a tutti i tempi di studio per quanto riguarda conta assoluta e relativa dei CD4+ e rapporto CD4/CD8.

Questi risultati sono assimilabili a quelli di altri studi presenti in letteratura che hanno indagato l'efficacia delle diverse strategie di *switch*, sia per il passaggio a terapia contenente bicitegravir che a una terapia a due farmaci

contenente dolutegravir (DTG+3TC).<sup>78,93</sup> Queste due associazioni risultano dimostrare entrambe una buona efficacia e sono tra le opzioni più utilizzate nella pratica clinica; un criterio essenziale nella scelta tra l'una e l'altra rimane la sierologia del paziente per HBV.<sup>94</sup>

L'effetto sull'entità del *reservoir* virale è poi un parametro poco studiato ma sicuramente rilevante ai fini di una strategia a lungo termine.

L'eventuale analisi dei dati di tollerabilità renale, metabolica e ossea richiede periodi di osservazione più lunghi e un disegno di studio specificamente pensato per questo scopo. Ad ogni modo, a livello puramente descrittivo si segnala un singolo caso di effetti avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco in un campione complessivo di 118 pazienti.



## 6. CONCLUSIONI

Sulla base dei dati raccolti nell'ambulatorio dell'UO di Malattie Infettive di Mestre, l'associazione bicitgravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide si conferma una valida strategia terapeutica per la continuazione del trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti già in terapia efficace che richiedano uno *switch*, come indicato dalla letteratura scientifica esistente.

La soppressione virologica è stata mantenuta o migliorata a 6 mesi nel 90,9% dei pazienti già in soppressione al momento dello *switch*, a 12 mesi nel 94,1% dei pazienti, a 18 mesi nel 93,8% dei pazienti e a 24 mesi nel 100% dei pazienti.

Al mantenimento della soppressione virologica si è associato il mantenimento nella conta assoluta e percentuale dei linfociti CD4+ e del rapporto CD4/CD8.

La risposta virologica iniziale nei pazienti naïve è risultata condizionata dalla viremia di partenza, a supporto di un inizio precoce della terapia in seguito alla diagnosi: la soppressione virologica è stata raggiunta entro i 6 mesi dall'inizio della terapia nel 100% dei pazienti con carica virale <100.000 copie/ml e nel 44,4% dei pazienti con carica virale ≥100.000 copie/ml.

Al raggiungimento della soppressione virologica a 6 mesi si è associato l'aumento nella conta assoluta e percentuale dei linfociti CD4+, mentre il dato non è stato confermato significativamente a 12 mesi e nei pazienti che non hanno raggiunto la soppressione virologica.

I limiti dello studio sono dettati dalla scarsa numerosità nel gruppo dei pazienti naïve, dall'eterogeneità dei quadri immuno-virologici di partenza in entrambi i gruppi, dalla limitata durata del follow up e dalla ridotta afferenza dei soggetti alle visite di controllo, possibilmente aggravata dalle misure restrittive associate all'urgenza pandemica da SARS-Cov-2.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. 62 - Retrovirus. In: *Microbiologia Medica*. 7th ed. Edra; 2013:579-595.
2. Piot P, Legido-Quigley H. 120 - Global Perspectives on Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. W.B. Saunders; 2015:1469-1482.e3. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00120-X
3. Reitz MS, Gallo RC. 171 - Human Immunodeficiency Viruses. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. W.B. Saunders; 2015:2054-2065.e3. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00171-5
4. del Rio C, Curran JW. 121 - Epidemiology and Prevention of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. W.B. Saunders; 2015:1483-1502.e8. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00121-1
5. Moir S, Connors M, Fauci AS. 123 - The Immunology of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. W.B. Saunders; 2015:1526-1540.e3. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00123-5
6. Rasmussen TA, Ahuja SK, Kuwanda L, et al. Antiretroviral Initiation at  $\geq 800$  CD4+ Cells/mm<sup>3</sup> Associated With Lower Human Immunodeficiency Virus Reservoir Size. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2022;75(10):1781-1791. doi:10.1093/cid/ciac249
7. Navarrete-Muñoz MA, Restrepo C, Benito JM, Rallón N. Elite controllers: A heterogeneous group of HIV-infected patients. *Virulence*. 2020;11(1):889-897. doi:10.1080/21505594.2020.1788887
8. Full report — In Danger: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Accessed January 26, 2023. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update>
9. 90-90-90: treatment for all. Accessed January 26, 2023. <https://www.unaids.org/en/resources/909090>
10. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. Accessed January 26, 2023. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>

11. EpiCentro. Aids - Aspetti epidemiologici in Italia. Accessed January 26, 2023. <https://www.epicentro.iss.it/aids/epidemiologia-italia>
12. Simonetti FR, Dewar R, Maldarelli F. 122 - Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. W.B. Saunders; 2015:1503-1525.e7. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00122-3
13. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1
14. Frieden TR, Foti KE, Mermin J. Applying Public Health Principles to the HIV Epidemic-How Are We Doing? *N Engl J Med*. 2015;373(23):2281-2287. doi:10.1056/NEJMms1513641
15. EACS Guidelines. EACSociety. Accessed January 26, 2023. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
16. Salute M della. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 - anno 2017. Accessed January 27, 2023. [https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2696](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2696)
17. Rapid (Immediate) ART Initiation & Restart: Guide for Clinicians | AIDS Education and Training Centers National Coordinating Resource Center (AETC NCRC). Accessed January 27, 2023. <https://aidsetc.org/resource/rapid-immediate-art-initiation-restart-guide-clinicians>
18. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2020;324(16):1651-1669. doi:10.1001/jama.2020.17025
19. Tsibris AMN, Hirsch MS. 130 - Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. W.B. Saunders; 2015:1622-1641.e6. doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00130-2
20. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS Lond Engl*. 2004;18(15):2029-2038. doi:10.1097/00002030-200410210-00007
21. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9585):407-413. doi:10.1016/S0140-6736(07)60948-9



22. Okhai H, Vivancos-Gallego MJ, Hill T, Sabin CA. CD4+:CD8+ T Cell Ratio Normalization and the Development of AIDS Events in People with HIV Starting Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020;36(10):808-816. doi:10.1089/AID.2020.0106
23. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog*. 2014;10(5):e1004078. doi:10.1371/journal.ppat.1004078
24. Domínguez-Domínguez L, Rava M, Bisbal O, et al. Low CD4/CD8 ratio is associated with increased morbidity and mortality in late and non-late presenters: results from a multi-centre cohort study, 2004-2018. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):379. doi:10.1186/s12879-022-07352-z
25. Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, Groger RK, Fraser VJ, Powderly WG. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005;41(9):1326-1332. doi:10.1086/496985
26. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293(7):817-829. doi:10.1001/jama.293.7.817
27. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(3):707-742. doi:10.1016/j.idc.2019.05.004
28. Nastri BM, Pagliano P, Zannella C, et al. HIV and Drug-Resistant Subtypes. *Microorganisms*. 2023;11(1):221. doi:10.3390/microorganisms11010221
29. Anta L, Llibre JM, Poveda E, et al. Rilpivirine resistance mutations in HIV patients failing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapies. *AIDS Lond Engl*. 2013;27(1):81-85. doi:10.1097/QAD.0b013e3283584500
30. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet Lond Engl*. 2021;396(10267):1994-2005. doi:10.1016/S0140-6736(20)32666-0
31. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1112-1123. doi:10.1056/NEJMoa1904398

32. Markham A. Cabotegravir Plus Rilpivirine: First Approval. *Drugs*. 2020;80(9):915-922. doi:10.1007/s40265-020-01326-8
33. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(3):236-248. doi:10.1038/nrd1660
34. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10107):2063-2072. doi:10.1016/S0140-6736(17)32299-7
35. Markham A. Bictegravir: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(5):601-606. doi:10.1007/s40265-018-0896-4
36. Deeks ED. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2018;78(17):1817-1828. doi:10.1007/s40265-018-1010-7
37. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10107):2073-2082. doi:10.1016/S0140-6736(17)32340-1
38. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e347-e356. doi:10.1016/S2352-3018(18)30091-2
39. Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357-e365. doi:10.1016/S2352-3018(18)30092-4
40. Markham A. Fostemsavir: First Approval. *Drugs*. 2020;80(14):1485-1490. doi:10.1007/s40265-020-01386-w
41. Grant PM, Kozal MJ. Fostemsavir: a first-in-class HIV-1 attachment inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022;17(1):32-35. doi:10.1097/COH.0000000000000712
42. Markham A. Ibalizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(7):781-785. doi:10.1007/s40265-018-0907-5

43. Blair HA. Ibalizumab: A Review in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Drugs*. 2020;80(2):189-196. doi:10.1007/s40265-020-01258-3
44. Lieberman-Blum SS, Fung HB, Bandres JC. Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection. *Clin Ther*. 2008;30(7):1228-1250. doi:10.1016/s0149-2918(08)80048-3
45. Yost R, Pasquale TR, Sahloff EG. Maraviroc: a coreceptor CCR5 antagonist for management of HIV infection. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2009;66(8):715-726. doi:10.2146/ajhp080206
46. Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. *Drugs*. 2003;63(24):2755-2766; discussion 2767-2768. doi:10.2165/00003495-200363240-00005
47. Duffalo ML, James CW. Enfuvirtide: a novel agent for the treatment of HIV-1 infection. *Ann Pharmacother*. 2003;37(10):1448-1456. doi:10.1345/aph.1D143
48. Oldfield V, Keating GM, Plosker G. Enfuvirtide: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2005;65(8):1139-1160. doi:10.2165/00003495-200565080-00007
49. Paik J. Lenacapavir: First Approval. *Drugs*. 2022;82(14):1499-1504. doi:10.1007/s40265-022-01786-0
50. Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, Rhee MS. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022;17(1):15-21. doi:10.1097/COH.0000000000000713
51. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(3):371-402. doi:10.1016/j.idc.2014.06.001
52. Wilkin TJ, Gulick RM. When to start antiretroviral therapy? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;47(12):1580-1586. doi:10.1086/593311
53. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
54. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-822. doi:10.1056/NEJMoa1507198
55. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-1818. doi:10.1056/NEJMoa1215541
56. Dean L. Abacavir Therapy and HLA-B\*57:01 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, eds. *Medical Genetics Summaries*. National

Center for Biotechnology Information (US); 2012. Accessed January 27, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315783/>

57. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2020;7(10):e666-e676. doi:10.1016/S2352-3018(20)30241-1

58. Wood BR, Huhn GD. Excess Weight Gain With Integrase Inhibitors and Tenofovir Alafenamide: What Is the Mechanism and Does It Matter? *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(12):ofab542. doi:10.1093/ofid/ofab542

59. Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;53(8):807-816. doi:10.1093/cid/cir510

60. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009;374(9692):796-806. doi:10.1016/S0140-6736(09)60918-1

61. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2020;83(3):310-318. doi:10.1097/QAI.0000000000002275

62. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021;73(1):33-42. doi:10.1093/cid/ciaa822

63. Deeks ED, Perry CM. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla®): a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2010;70(17):2315-2338. doi:10.2165/11203800-000000000-00000

64. Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA  $\leq$ 100,000 copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. *AIDS Patient Care STDs*. 2014;28(4):168-175. doi:10.1089/apc.2013.0310

65. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14(1):49-59. doi:10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x
66. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560. doi:10.1002/hep.29800
67. Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2010;8(12):1002-1012. doi:10.1016/j.cgh.2010.08.024
68. Hamzah L, Jones R, Post FA. Optimizing antiretroviral regimens in chronic kidney disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(1):1-7. doi:10.1097/QCO.0000000000000509
69. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(2):e98-e124. doi:10.1161/CIR.0000000000000695
70. Dorjee K, Choden T, Baxi SM, Steinmaus C, Reingold AL. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(5):541-553. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.07.010
71. Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs Context.* 2022;11:2021-8-7. doi:10.7573/dic.2021-8-7
72. Delpino MV, Quarleri J. Influence of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Bone Homeostasis. *Front Endocrinol.* 2020;11:502. doi:10.3389/fendo.2020.00502
73. Salama E, Eke AC, Best BM, Mirochnick M, Momper JD. Pharmacokinetic Enhancement of HIV Antiretroviral Therapy During Pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(12):1537-1550. doi:10.1002/jcph.1714
74. van der Galiën R, Ter Heine R, Greupink R, et al. Pharmacokinetics of HIV-Integrase Inhibitors During Pregnancy: Mechanisms, Clinical Implications and Knowledge Gaps. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(3):309-323. doi:10.1007/s40262-018-0684-z
75. Je M, Jw M, S S. Simplification strategies to reduce antiretroviral drug exposure: progress and prospects. *Antivir Ther.* 2009;14(1). Accessed February 22, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19320232/>

76. Wm ES, J L, Jd N, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355(22). doi:10.1056/NEJMoa062360
77. EMA. Biktarvy. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed February 22, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biktarvy>
78. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, et al. Switching to Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2021;73(2):e485-e493. doi:10.1093/cid/ciaa988
79. Maggiolo F, Rizzardini G, Molina JM, et al. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed People with HIV Aged  $\geq 65$  Years: Week 48 Results of a Phase 3b, Open-Label Trial. *Infect Dis Ther.* 2021;10(2):775-788. doi:10.1007/s40121-021-00419-5
80. Gaur AH, Cotton MF, Rodriguez CA, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):642-651. doi:10.1016/S2352-4642(21)00165-6
81. Das K, Arnold E. HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. Part 2. *Curr Opin Virol.* 2013;3(2):119-128. doi:10.1016/j.coviro.2013.03.014
82. Shafran SD, Hughes CA. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in patients with genotypic NRTI resistance. *HIV Med.* Published online August 16, 2022. doi:10.1111/hiv.13376
83. Acosta RK, Willkom M, Andreatta K, et al. Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) From Dolutegravir (DTG)+F/TAF or DTG+F/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in the Presence of Pre-existing NRTI Resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2020;85(3):363-371. doi:10.1097/QAI.0000000000002454
84. Acosta RK, Willkom M, Martin R, et al. Resistance Analysis of Bictegravir-Emtricitabine-Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Treatment-Naive Patients through 48 Weeks. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5):e02533-18. doi:10.1128/AAC.02533-18
85. Micán R, de Gea Grela A, Cadiñanos J, et al. Impact of preexisting nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor resistance on the effectiveness of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment experience patients. *AIDS Lond Engl.* 2022;36(14):1941-1947. doi:10.1097/QAD.0000000000003311

86. Chan L, Asriel B, Eaton EF, Wyatt CM. Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir: new indications, new formulations, and a new prodrug. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(2):102-112. doi:10.1097/MNH.0000000000000392
87. Aloy B, Tazi I, Bagnis CI, et al. Is Tenofovir Alafenamide Safer than Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Kidneys? *AIDS Rev*. 2016;18(4):184-192.
88. Quiros-Roldan E, Magro P, Carriero C, et al. Consequences of the COVID-19 pandemic on the continuum of care in a cohort of people living with HIV followed in a single center of Northern Italy. *AIDS Res Ther*. 2020;17:59. doi:10.1186/s12981-020-00314-y
89. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e389-e400. doi:10.1016/S2352-3018(20)30099-0
90. Mounzer K, Brunet L, Fusco JS, et al. Advanced HIV Infection in Treatment-Naïve Individuals: Effectiveness and Persistence of Recommended 3-Drug Regimens. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(3):ofac018. doi:10.1093/ofid/ofac018
91. Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naïve patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(9):e0222229. doi:10.1371/journal.pone.0222229
92. Armenia D, Forbici F, Bertoli A, et al. 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;30:326-334. doi:10.1016/j.jgar.2022.06.027
93. Galizzi N, Poli A, Galli L, et al. Retrospective study on the outcome of two-drug regimens based on dolutegravir plus one reverse transcriptase inhibitor in virologically-suppressed HIV-infected patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105893. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105893
94. Price H, Dunn D, Pillay D, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(7):e68152. doi:10.1371/journal.pone.0068152