



# Quaderno

di **ReAd**files

Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 1 marzo 2020. Anno 21 - ISSN 2612-2618

## Infezione da HIV: il valore del tailoring terapeutico

Simona Di Giambenedetto, Arturo Ciccullo, Alberto Borghetti, Alessandra Latini

Come rispondere oggi ai bisogni peculiari dei pazienti con HIV	p. 3
Il modello tailoring terapeutico: verso un algoritmo decisionale	p. 5
Un esempio dalla pratica clinica: il caso di un paziente in semplificazione con 2DR	p. 9
Ottimizzazione terapeutica: fin dove possiamo ancora spingerci?	p. 10
In quale paziente semplificare?	p. 12
La semplificazione terapeutica alla triplice terapia: un caso clinico e spunti di riflessione	p. 14

## **Coordinamento Scientifico**

### **Simona Di Giambenedetto**

Clinica Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

### **Arturo Ciccullo**

Clinica Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

### **Alberto Borghetti**

Clinica Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

### **Alessandra Latini**

UOSD Dermatologia MST, Ambientale, Tropicale e Immigrazioni,  
Istituto Dermatologico San Gallicano, IRCCS, IFO, Roma

# Come rispondere oggi ai bisogni peculiari dei pazienti con HIV

Simona Di Giambenedetto, Arturo Ciccullo, Alberto Borghetti

Negli ultimi 30 anni l'infezione da HIV è andata progressivamente trasformandosi da una patologia inevitabilmente letale ad una condizione cronica trattabile, grazie alla disponibilità di terapie antiretrovirali (ART) sempre più efficaci, le quali però, allo stato attuale, necessitano di essere proseguite per tutta la vita del paziente. Questo successo terapeutico, con l'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione sieropositiva a livelli sovrapponibili a quella della popolazione sieronegativa (1), si è però accompagnato al riscontro di un'aumentata incidenza di patologie cronicodegenerative, come patologie cardiovascolari, metaboliche, renali ed ossee, legate tanto allo stato di infiammazione cronica e all'invecchiamento della popolazione di queste persone, quanto ad effetti a lungo termine dovuti all'esposizione a farmaci antiretrovirali (ARV). Negli ultimi anni, infatti, numerosi sono stati i report che correlavano alcuni ARV ad effetti collaterali nel medio-lungo termine (2-4).

## Aspettativa di vita, comorbidità, polifarmacia

Riguardo all'aspettativa di vita, un modello basato sui dati della coorte ATHENA (5) ha, infatti, previsto che l'età media della popolazione con HIV in ARV aumenterà dai 44 anni del 2010 ai 56.6 nel 2030, con una proporzione di soggetti ultracinquantenni in aumento dal 28% del 2010 al 73% nel 2030. Nel 2030, l'84% delle persone con HIV più anziane presenterà almeno una patologia rispetto al 19% delle persone HIV-, mentre il 28% avrà 3 o più patologie. Il modello prevede anche un aumento della cosiddetta

## L'aumentata sopravvivenza ottenuta con la ART nelle persone con HIV rende necessario provvedere alla gestione delle patologie legate all'età

condizione di "polipharmacy", ovvero del numero di farmaci che il paziente assume quotidianamente per il trattamento delle proprie patologie: nel 2030 al 54% delle persone con HIV saranno prescritti, oltre agli ARV, 1 o 2 farmaci rispetto al 13% nel 2010, mentre al 20% di loro verranno prescritti 3 o più farmaci.

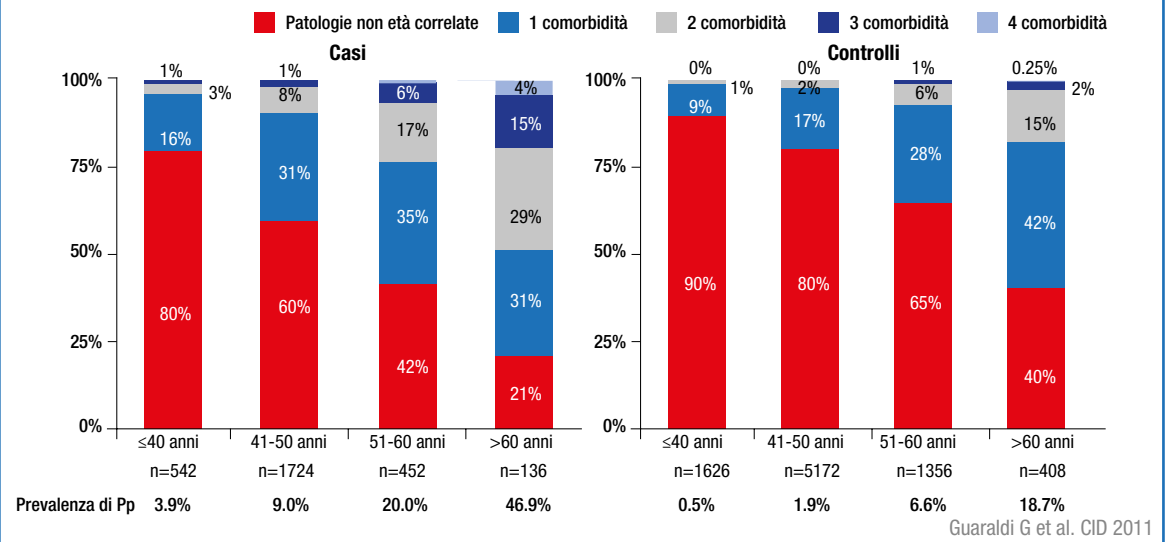
A causa delle controindicazioni e interazioni tra farmaci, nel 2030 è previsto che il 40% dei soggetti potrebbe avere complicazioni con i regimi antiretrovirali presenti nelle linee guida al momento della scrittura del lavoro. Il modello, elaborato su dati olandesi, è applicabile alla gran parte dei paesi industrializzati, tra cui l'Italia. Un altro lavoro su una coorte di pazienti italiani di Guaraldi et al. (6), ha mostrato risultati sostanzialmente sovrapponibili al precedente, osservando come la presenza di comorbidità (in particolare malattia cardiovascolare, ipertensione, diabete mellito, osteoporosi e insufficienza renale) è significativamente più frequente nelle persone con HIV rispetto alla popolazione generale, soprattutto nelle fasce di età più anziane (Figura 1).

Tutto ciò implica necessariamente l'aprirsi di una nuova grande sfida: garantire il mantenimento dell'efficacia della ART nel lungo periodo in una popolazione che invecchia e sviluppa nuove comorbidità (7).

Quali sono gli aspetti da prendere oggi in consi-

**Fig.1 Prevalenza di polipatologia (Pp) tra pazienti con HIV e controlli, suddivisi per età**

Sono state incluse le seguenti comorbidità: ipertensione, diabete mellito, ipotiroidismo, malattia cardiovascolare e fratture ossee.



Guaraldi G et al. CID 2011

## La presenza di comorbidità è significativamente più frequente nelle persone con HIV rispetto alla popolazione generale, soprattutto nelle età più anziane

derazione nelle scelte terapeutiche e nelle valutazioni degli ARV? La scelta delle strategie terapeutiche per la malattia da HIV deve oggi essere basata non più soltanto sulla capacità dei farmaci di indurre una completa soppressione della replicazione virale nel breve/medio termine, bensì anche di favorire l'aderenza e l'assenza di tossicità sul lungo termine. Tutto ciò oggi è facilitato dalla disponibilità di farmaci più potenti e meglio tollerati rispetto al passato.

### Il mantenimento dell'efficacia della ART

L'introduzione ormai dieci anni fa della classe degli inibitori dell'integrasi (INI) ha portato ad una rivoluzione nel panorama della ART, consentendo l'ottenimento di un buon controllo viro-immunologico nella maggior parte dei pazienti, riducendo gli effetti collaterali osservati con i farmaci di altre classi. Al fine di incrementare ulteriormente l'aderenza alla terapia, considerata fondamentale per consentire un adeguato controllo di malattia, ci si è poi rivolti ad una riduzione del *pill burden*, ovvero del numero di compresse che il paziente assume quotidianamente.

Questa riduzione è stata declinata in due varianti: da un lato, implementando i cosiddetti "single tablet regimen" (STR), ovvero regimi completi a più farmaci, condensati in un'unica compressa; dall'altro, alla luce della disponibilità di nuovi farmaci, con la riduzione del numero di molecole utilizzate nel trattamento cronico, passando a terapie a 2 farmaci, le cosiddette "dual therapies" (2DR). Ad oggi, la quasi totalità dei regimi di prima linea raccomandati dalle linee guida è basata sulla combinazione di 3 farmaci; unica eccezione è rappresentata dalla 2DR con lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG), che però presenta alcune limitazioni nel suo utilizzo in pazienti che iniziano per la prima volta la ART (8). In pazienti già in trattamento, con buon controllo viro-immunologico, invece, le linee guida prevedono il passaggio a 2DR come semplificazione "pro-attiva", al fine di prevenire le possibili tossicità farmaco-relate (8). Le possibilità offerte ai clinici dalle nuove terapie impongono, quindi, una riflessione approfondita sulla salute a lungo termine del paziente con HIV e la costruzione di un modello terapeutico "su misura".

# Il modello tailoring terapeutico: verso un algoritmo decisionale

Nel contesto dell'ottimizzazione del trattamento nei pazienti con HIV virologicamente soppressi, la combinazione a due farmaci con 3TC in associazione con inibitori della proteasi boosterati (bPI) ha dimostrato un'efficacia virologica non inferiore rispetto ai regimi standard con 3 farmaci sia in studi clinici randomizzati che in coorti osservazionali (1-4). In particolare, studi clinici randomizzati hanno dimostrato la non inferiorità di regimi basati su associazioni di 3TC e lopinavir/ritonavir (LPV/r) (5) o darunavir/ritonavir (DRV/r) (6); inoltre, lo studio multicentrico randomizzato ATLAS (7), su pazienti virologicamente soppressi che passavano a una 2DR con 3TC più atazanavir/ritonavir (ATV/r), ha mostrato ad un'analisi post-hoc un'efficacia superiore della 2DR rispetto alla triplice terapia, correlata principalmente al basso tasso di interruzione a causa di fallimenti virologici ed eventi avversi.

Negli anni più recenti, l'uso diffuso di DTG, un INI di 2<sup>a</sup> generazione, caratterizzato da ottima efficacia virologica ed elevata barriera genetica, ha portato i clinici a interrogarsi sul suo potenziale utilizzo nel contesto di regime di semplificazione a 2 farmaci. Lo studio SWORD (8) ed alcuni lavori di pratica clinica (9) hanno mostrato un ottimo profilo di tollerabilità della 2DR con DTG e rilpivirina (RPV). Più attenzione è stata posta dai clinici sulla combinazione di DTG e 3TC, studiata dapprima in lavori osservazionali di coorte (10) e recentemente analizzata nello studio TANGO (3), che ha documentato la non inferiorità di questo regime nel mantenere la soppressione virologica rispetto ad una terapia a 3 farmaci, associata ad una eccellente tollerabilità con un ridotto numero di interruzioni.

Particolarmente confortanti sono stati anche i dati sulla sicurezza, con nessuna mutazione virologica rilevata nei pazienti che interrompevano lo studio.

**Per il crescente uso in semplificazione di strategie 2DR basate su 3TC è determinante prevedere il rischio di fallimento virologico per ridurre il rischio di rebound virale**

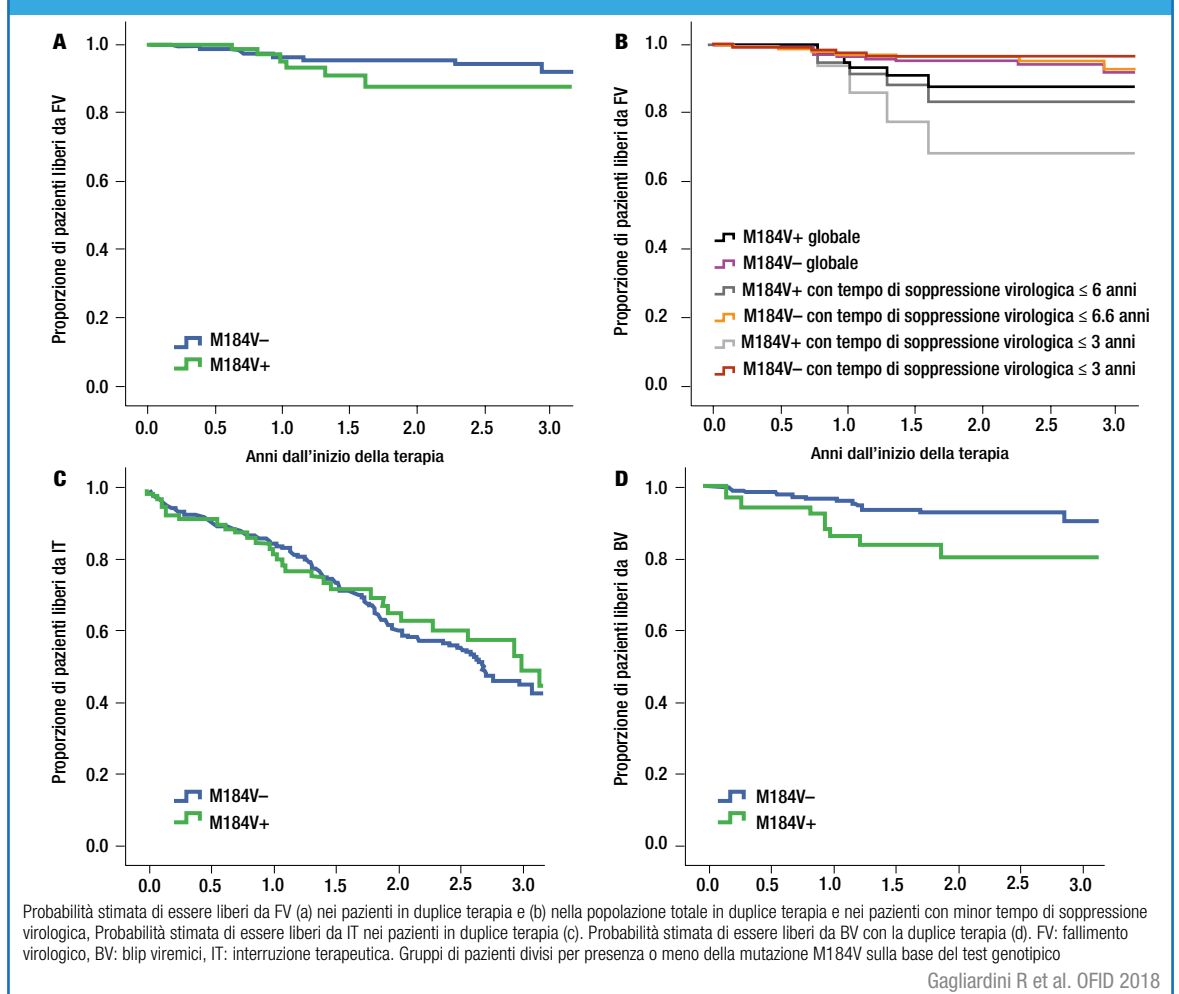
## Fattori di rischio di fallimento virologico della strategia 2DR

Tuttavia, nonostante i buoni risultati ottenuti sia negli studi clinici randomizzati che nella pratica clinica, alcuni pazienti che assumono un regime a 2 farmaci con 3TC potrebbero essere a maggior rischio di fallimento virologico (FV), con alcuni studi che hanno evidenziato come il tempo più breve di soppressione virologica (specialmente nel contesto della documentata presenza della mutazione di resistenza M184V) (Figura 1) (10) e un tempo più lungo dalla diagnosi dell'infezione da HIV al momento del passaggio alla 2DR (11), possano risultare predittori di insuccesso virologico. Inoltre, la viremia residua ha già mostrato un'associazione con fallimento virologico nei pazienti in regime di 3 farmaci (12) e potrebbe quindi rappresentare un ulteriore fattore da considerare al momento di passare ad un regime a due farmaci.

A causa del crescente uso di strategie 2DR basate su 3TC nella pratica clinica, la possibilità di prevedere il rischio di fallimento virologico nei pazienti che semplificano il trattamento con queste strategie, potrebbe essere di primaria importanza per ridurre ulteriormente la percentuale di pazienti con *rebound* virale.

Uno studio monocentrico precedentemente pubblicato (13) su questo argomento ha fornito prove del fatto che alcune caratteristiche cliniche e viro-immunologiche possono prevedere il rischio di fallimento virologico.

**Fig.1 Durata della soppressione virologica come predittore di fallimento virologico**



## Il tempo più breve di soppressione virologica e il tempo più lungo dalla diagnosi di HIV al momento dello switch a 2DR sono predittori di fallimento virologico

### Verso un nuovo punteggio predittivo di FV: uno studio sulla coorte ODOACRE

Con l'obiettivo di derivare e validare internamente un nuovo punteggio predittivo da una coorte multicentrica, è stata effettuata una query a 3 centri clinici italiani, parte di una coorte longitudinale multicentrica (ODOACRE).

Sono stati inclusi pazienti adulti, viro-soppressi (secondo la soglia di rilevanza della metodica centro-specifica), che avessero iniziato una 2DR con 3TC più un bPI (ATV/r, DRV/r o LPV/r) o DTG. Gli unici criteri di esclusione sono stati la positività dell'HBsAg e la mancanza di almeno un precedente test di resistenza genotipico.

I pazienti sono stati seguiti dal baseline (momento dello switch alla 2DR) fino al FV (definito come 2 viremie consecutive  $\geq 50$  copie/mL o una singola determinazione  $\geq 1000$  copie/mL) o fino al cambiamento di un farmaco qualsiasi del regime in atto (escluso il booster), alla morte o all'ultima visita di follow-up.

**Analisi statistica.** Tramite curve di Kaplan Meier è stata stimata la proporzione di pazienti liberi da FV a 2 anni, mentre un modello di regressione di Cox multivariabile è stato usato per identificare i predittori di FV. Tutte le variabili associate significativamente con l'outcome

di studio (a un livello di  $p \leq 0.05$ ) ad una analisi univariata, così come le variabili associate al FV secondo dati di letteratura, sono state incluse nel modello finale. Una selezione *stepwise backward* delle variabili è stata, quindi, eseguita per strutturare il modello di Cox finale.

I predittori di FV sono stati organizzati in categorie e dei valori di riferimento (mid-point, Wij) sono stati determinati per ogni categoria. Il potere discriminatorio del sistema di punteggio è stato espresso come l'area sotto la curva caratteristica del ricevitore-operatore (ROC-AUC) per outcome "tempo al fallimento" (14).

Infine, per ottenere una cross-validazione della regola di predizione, una seconda ROC-AUC è stata calcolata censurando tutti i pazienti a 2 anni di follow-up e creando un modello di regressione logistica (che includesse, come unica covariata, lo score derivato) per stimare il rischio di FV: una cross-validazione di 10 volte è stata usata per generare una stima più realistica del rischio di FV (15); 703 pazienti rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione e sono stati considerati per l'analisi (217 pazienti sono stati esclusi per mancanza di almeno un genotipo precedente). Le caratteristiche della popolazione sono riassunte nella [tabella 1](#).

### I fattori associati al fallimento virologico

Complessivamente, 58 pazienti in 4345.32 pazienti-anno di follow-up hanno sperimentato FV (1.3 per 100 pazienti-anno di follow-up).

La probabilità stimata di rimanere liberi da FV a 2 anni è stata del 91.9% (IC 95% 89.5%-94.3%). Il modello di regressione completo, aggiustato per potenziali confondenti, ha incluso età, genere, fattore di rischio per HIV, etnia, ART precedente e in corso, ragione di switch ad una 2DR, presenza di anticorpi anti-HCV, nadir dei CD4, zenith della carica virale, presenza di mutazioni di resistenza all'ultimo test di resistenza genotipico, sottotipo virale, anni dalla diagnosi di HIV, mesi di soppressione virologica al baseline. Nel modello finale sono state

**Tab.1 Caratteristiche della popolazione al baseline**

Variabili	N (%) = 703	Variabili	N (%) = 703
Età, anni (mediana, IQR)	50 (42-56)	Tempo dalla diagnosi di HIV (anni):	
Genere maschile	493 (70.1)	0-5	180 (25.6)
Africa Sub-Sahariana	32 (4.6)	>5-10	158 (22.5)
Fattore di rischio per HIV:		>10-15	91 (12.9)
Eterosessuale	287 (40.8)	>15-20	90 (12.8)
MSM	271 (38.5)	>20	184 (26.2)
IDU	120 (17.1)	Anni di esposizione cumulativa ad ARV (mediana, IQR)	8 (4-16)
Altro	25 (3.6)	Mesi di soppressione virologica consecutivi:	
Anti-HCV positivi	143 (20.3)	0-48	531 (75.6)
CDC stadio C	80 (11.4)	>48-96	104 (14.8)
Nadir CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> ):		>96-144	55 (7.8)
≤10 <sup>5</sup>	167 (23.8)	>144	13 (1.8)
101-200	134 (19.1)	Terapia antiretrovirale prima dello switch:	
201-350	305 (43.4)	2NRTI + bPI	298 (42.4)
>350	97 (13.8)	2NRTI + NNRTI	80 (11.4)
Zenith HIV-RNA (copie/mL):		2NRTI + INI	61 (8.7)
≤10 <sup>5</sup>	442 (62.9)	Dual therapy bPI-based	157 (22.3)
10 <sup>5</sup> -5x10 <sup>5</sup>	175 (24.9)	Dual therapy INI-based	19 (2.7)
>5x10 <sup>5</sup>	80 (11.4)	Altra	88 (12.5)
non noto	6 (0.8)	Ragioni di switch:	
Conta baseline dei CD4 (cellule/μL):		Switch proattivo	209 (29.7)
<200	8 (1.1)	Tossicità	248 (35.3)
200-399	94 (13.4)	Interazioni farmacologiche	5 (0.7)
400-600	201 (28.6)	Ragioni non specificate	241 (34.3)
>600	400 (56.9)	Terapia antiretrovirale al baseline	
Sottotipo HIV-1:		3TC + ATV/r	121 (17.2)
B	588 (83.6)	3TC + DRV/r	264 (37.6)
non-B	115 (16.4)	3TC + LPV/r	29 (4.1)
RAMs all'ultimo GRT:		3TC + DTG	289 (41.1)
Nessuna	630 (89.6)	Abbreviazioni: IQR, range interquartile; MSM, males who have sex with males; IDU, injecting drug user; RAMs, mutazioni di resistenza; GRT, test resistenza genotipico; (N)NRTIs, inibitore (non)-nucleosidico della trascrittasi inversa; bPI, inibitore della proteasi boosterato; INI, inibitore dell'integrasi; 3TC, lamivudina; ATV, atazanavir; DRV, darunavir; LPV, lopinavir; DTG, dolutegravir.	
M184V/I soltanto	68 (9.7)		
Altre mutazioni	5 (0.7)		
Viremia residua al baseline (copie/mL):			
0-10	515 (73.3)		
11-20	62 (8.8)		
21-30	36 (5.1)		
31-40	90 (12.8)		

### Lo studio condotto sulla coorte ODOACRE ha analizzato i fattori associati a fallimento virologico nei pazienti viro-soppressi che avevano iniziato una 2DR basata su bPI + 3TC o DTG

incluse 5 variabili indipendentemente associate a FV: viremia residua (per ogni copia/mL in più: aHR 1.03;  $p=0.007$ ), mesi di soppressione virologica al baseline (per ogni mese in più, aHR:

**Tab. 2 Punteggi stimati per ogni categoria di rischio**

Fattore di rischio	Categorie	Valori di riferimento ( $W_{ij}$ )	$\beta_i$	$\beta_i (W_{ij} - W_{REF})$	Punti= $\beta_i (W_{ij} - W_{REF})/B$
HIV-RNA al baseline (copie/mL)	0-10	5= $W_{REF}$	0.027	$W_{REF}$	0
	11-20	15		0.270	1
	21-30	25		0.540	2
	31-40	35		0.810	3
Sottotipo virale	B	0= $W_{REF}$	0.938	$W_{REF}$	0
	non-B	1		0.938	4
Nadir CD4 (cellule/ $\mu$ L)	$\leq 100$	50	0.002	0.2	1
	>100-200	150= $W_{REF}$		$W_{REF}$	0
	>200-350	275		-0.25	-1
	>350	500		-0.7	-3
Tempo dalla diagnosi di HIV (anni)	0-5	2.5	0.068	-0.340	-1
	>5-10	7.5= $W_{REF}$		$W_{REF}$	0
	>10-15	12.5		0.340	1
	>15-20	17.5		0.680	3
	>20	22.5		1.02	4
Mesi di soppressione virologica	0-48	24	0.009	0.432	2
	>48-96	72= $W_{REF}$		$W_{REF}$	0
	>96 - 144	120		-0.432	-2
	>144	168		-0.864	-3

0.99;  $p=0.044$ ), nadir CD4 (per 100 cellule/ $\mu$ L in più, aHR: 0.82;  $p=0.049$ ), sottotipo virale non-B (aHR 2.56;  $p=0.015$ ), tempo dalla diagnosi di HIV (per ogni anno in più, aHR: 1.07;  $p<0.001$ ). La **tabella 2** riporta i diversi punteggi per le varie categorie di rischio.

La ROC-AUC tempo-dipendente per lo score predittivo è risultata pari a 0.74, con cut-off ottimale per massimizzare l'indice di Youden pari

Uno score uguale o maggiore 0 identifica una probabilità di fallimento virologico a 2 anni  $\leq 5\%$ , mentre uno score uguale o maggiore di 9 identifica un rischio  $\geq 52\%$

a 4 (corrispondente a una sensibilità del 62% e specificità del 67%).

Fra i 306 e 357 pazienti che avevano un punteggio totale rispettivamente uguale o maggiore di 4 e inferiore a 4, 40/306 (13.1%) hanno sperimentato FV confrontati con 18/357 (5.0%;  $p=0.002$ ).

Sostituendo i parametri della funzione di regressione di Cox con i diversi valori ottenuti si può ottenere una stima della probabilità di FV a 2 anni per i diversi punteggi dello score (per esempio, uno score uguale o inferiore a 0 identifica un rischio di fallimento uguale o inferiore al 5%, mentre uno score uguale o maggiore di 9 identifica un rischio uguale o superiore al 52%).

Al fine di ottenere una validazione interna del

modello, una seconda ROC AUC è stata calcolata censurando tutti i pazienti a 2 anni di follow-up ( $N=368$ ) e adattando un modello di regressione logistica, come precedentemente spiegato.

La ROC AUC cross-validata è stata di 0.75 (IC 95% 0.66-0.82), confermando un potere discriminatorio complessivo dello score moderato. La performance dello score è stata poi calcolata per differenti soglie, come mostrato nella **tabella 3**.

**Tab.3 Performance dello score di rischio per diversi cut-off**

Punteggio totale	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	LR+	LR-
$\geq -1$	96.5%	10.7%	16.8%	94.3%	1.08	0.32
$\geq 0$	94.8%	13.9%	17.5%	94.4%	1.14	0.31
$\geq 1$	91.4%	31.0%	19.9%	95.0%	1.32	0.28
$\geq 2$	87.9%	43.5%	22.6%	95.1%	1.56	0.28
$\geq 3$	79.3%	52.3%	23.7%	93.1%	1.66	0.40
$\geq 4$	69.0%	64.2%	26.5%	91.7%	1.93	0.48
$\geq 5$	65.5%	73.6%	31.7%	91.9%	2.48	0.47
$\geq 6$	46.6%	84.2%	35.5%	89.4%	2.95	0.64
$\geq 7$	29.3%	91.0%	37.8%	87.3%	3.25	0.78
$\geq 8$	15.5%	97.4%	52.9%	86.0%	6.01	0.87
$\geq 9$	8.6%	99.4%	71.4%	85.3%	13.36	0.92
$\geq 10$	6.9%	99.7%	80.0%	85.1%	21.38	0.93
$\geq 11$	1.7%	100%	100%	84.5%	$+\infty$	0.98

VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negativo; LR+, likelihood ratio per un test positivo; LR-, likelihood ratio per un test negativo



## Un esempio dalla pratica clinica: il caso di un paziente in semplificazione con 2DR

La pratica clinica è spesso diversa dai trial e mette costantemente i clinici di fronte a scelte terapeutiche che non trovano una risposta immediata nelle linee guida. Il paziente di cui esponiamo la storia è un uomo italiano a cui è stata riscontrata la sieropositività per HIV-1 nel 1992, all'età di 27 anni. Rapporti omosessuali sono stati riferiti alla base dell'acquisizione della malattia. Contestualmente alla diagnosi di HIV sono state effettuate le sierologie per HCV e HBV, risultate negative per infezioni acute, e quella per sifilide, risultata invece positiva. Tra le comorbidità si documentavano inoltre una sindrome depressiva, una storia di condilomatosi anale e una storia familiare di dislipidemia. Dopo 3 anni di attesa, in cui non sono sopraggiunti eventi AIDS, a luglio 1995 il paziente ha iniziato la sua prima ART con didanosina (ddI) e zidovudina (AZT), interrotta a gennaio 1997 per tossicità neurologica. Da questo momento fino ad aprile 2008 il paziente ha effettuato vari schemi terapeutici, in particolare:

- zalcitabina (ddC) + AZT (sospeso a ottobre 1997 per FV),
- 3TC + AZT + indinavir (IDV) (sospeso ad aprile 1999 per FV),
- 3TC + stavudina (d4T) + nevirapina (NVP) (nuovamente sospeso a gennaio 2000 per FV),
- 3TC + d4T + nelfinavir (NFV) (sospeso a ottobre 2000 per interruzione strutturata del trattamento),
- ddC + d4T + LPV/r (sospeso volontariamente dal paziente ad aprile 2002),
- 3TC + TDF + ATV/r (iniziato a gennaio 2003 e sospeso volontariamente ad aprile 2005),
- 3TC + TDF + fosamprenavir (FPV) (interrotto volontariamente a gennaio 2006), 3TC/AZT + TDF (sospeso a luglio 2007 per FV),
- 3TC + abacavir (ABC) + TDF + LPV/r, sostituito

### Mancano dati definitivi sull'uso delle 2DR basate su 3TC nei pazienti con multipli fallimenti virologici e mutazioni di resistenza al genotipo storico

ad aprile 2008 con 3TC/AZT + TDF + DRV/r per reazione allergica al precedente trattamento.

Da questo momento il paziente ha presentato carica virale stabilmente soppressa fino a luglio 2013. Da quanto espresso emerge chiaramente che si tratta di un paziente con scarsa compliance alla terapia, da cui si spiegano i multipli fallimenti virologici. Al primo test genotipico di resistenza, effettuato nel 2005, non emergevano ancora mutazioni di rilievo a NRTI o PI; al secondo test, effettuato nel 2007, si evinceva invece la presenza di mutazioni di resistenza ad alto livello per ABC, 3TC (in particolare la M184V), NVP e resistenza intermedia a TDF ed efavirenz (EFV), con potenziale basso livello di resistenza per RPV ed etravirina (ETV). Nessuna resistenza era emersa per i bPI. In questo momento parliamo di un paziente con zenith di viremia pari a 416,240 copie/ml e un nadir di CD4 pari a 242 cellule/mm<sup>3</sup>. Il tempo di soppressione virologica, ovvero il tempo intercorso dall'ultima viremia rilevabile, era di 20 mesi e, a luglio 2013, la viremia residua del paziente era pari a 10 copie/mL.

Il medico curante ha deciso, a questo punto, di semplificare il trattamento passando a uno schema a due farmaci NRTI-reducing: il paziente iniziava quindi una 2DR con 3TC + DRV/r. Tollerando bene la terapia, il paziente ha presentato nei mesi successivi una buona compliance alla terapia, mantenendo una stabile soppressione virologica, nonostante un unico blip viremico dopo inizio della terapia stessa. A questo, tuttavia, si è affiancato

## Nei pazienti con bassa aderenza al trattamento non sempre l'ottimizzazione terapeutica è in grado di mantenere la soppressione virologica

un progressivo peggioramento del quadro dislipidico (ipertrigliceridemia), solo parzialmente responsivo alla terapia ipolipemizzante. Nell'ottica di un'ulteriore ottimizzazione terapeutica, confortato dai primi dati di pratica clinica legati all'uso di 3TC + DTG, il clinico ha quindi proposto al paziente uno switch da bPI a un INI di 2<sup>a</sup> generazione. A maggio 2015, pertanto, il paziente iniziava la nuova terapia con miglioramento del profilo lipidico e buona compliance al trattamento stesso. Dopo circa 11 mesi dall'assunzione, tuttavia, ha iniziato a presentare blip viremici consecutivi inferiori alle 1000 copie/mL, per cui il medico decideva nuovamente di cambiare terapia puntando a un trattamento contenente ATV unboosted bid e DTG bid. Il test genotipico effettuato a questo punto non mostrava resistenze acquisite a INI, per cui

dopo un nuovo raggiungimento della stabile soppressione virologica, il trattamento veniva ulteriormente semplificato a DTG qd + DRV/c.

Secondo lo score precedentemente esposto, sia al momento della prima che della seconda semplificazione terapeutica, si tratterebbe di un paziente con un punteggio pari a 5, ovvero con una probabilità stimata di fallimento virologico a 2 anni pari a circa il 20%: nonostante l'alta potenza virologica sia di DRV che di DTG, l'ottimizzazione terapeutica nel nostro paziente non è stata in grado di mantenere la soppressione virologica, e il clinico ha dovuto fare ricorso a una strategia di trattamento "non convenzionale". Questo esempio, sebbene non costituisca da solo una prova che mantenere un regime a 3 o più farmaci sia fondamentale nel paziente pluritrattato, evidenzia comunque la mancanza di dati definitivi a supporto della semplificazione terapeutica nei pazienti con esperienze di trattamento, multipli fallimenti virologici e mutazioni di resistenza al genotipo storico.

## Ottimizzazione terapeutica: fin dove possiamo ancora spingerci?

Dopo questo sguardo sui possibili rischi connessi all'ottimizzazione terapeutica con regimi a 2 farmaci contenenti 3TC, rimane da chiedersi quanti pazienti potrebbero effettivamente beneficiare di una tale strategia al momento attuale. Per fare questo è stata indagata una coorte di pazienti afferenti a più centri del Lazio, considerando chi di questi potrebbe effettuare in sicurezza uno switch a 2DR. Dalla raccolta di dati da 5 centri clinici si evidenzia che 1.813 pazienti HIV-positivi sono attualmente in terapia con un regime a 3 far-

maci e risultano stabilmente soppressi da almeno un anno (intendendo per soppressione non solo una viremia inferiore a 50 copie/mL ma inferiore al limite di rilevanza della metodica impiegata nel centro clinico). Di questi, 77 risultano essere HBsAg-positivi, mentre 81 non hanno dati relativi alla coinfezione con HBV.

Nella pratica clinica emerge un altro aspetto fondamentale: 527 pazienti potenzialmente in grado di effettuare lo switch a una 2DR non hanno mai effettuato (o non risulta recuperabile) un test

## Uno studio di coorte condotto in 5 centri clinici del Lazio ha indagato la potenziale numerosità dei pazienti che potrebbero beneficiare delle 2DR

genotipico per le resistenze e per la determinazione del sottotipo virale. Ai fini del calcolo dello score, questo costituirebbe un ulteriore limite alla semplificazione terapeutica. Infine altri 10 pazienti mancano di informazioni rilevanti ai fini del calcolo dello score stesso (ad esempio la data di diagnosi o il nadir dei CD4). Nel complesso sono risultati analizzabili 1.118 pazienti su 1.813 (61.7%).

La **tabella 1** mostra le caratteristiche della popolazione in esame. Si tratta fondamentalmente di una coorte relativamente “giovane” di pazienti (mediana di 48 anni di età), principalmente di etnia caucasica e di sesso maschile, che ha come fattore di rischio di acquisizione di HIV rapporti etero o omosessuali nella maggioranza dei casi. La maggior parte dei pazienti si trova in questo momento in terapia con 2NRTI più un INI o più un NNRTI (RPV e, in piccola parte, doravirina, DOR). Circa il 50% della popolazione ha una storia di malattia piuttosto avanzata, ovvero superiore ai 10 anni: un paziente su 5 ha avuto un evento AIDS in passato e ha raggiunto un nadir di CD4 inferiore a 100 cellule/ $\mu$ L. Il 50% dei pazienti ha inoltre uno zenith di carica virale superiore alle 100.000 copie/mL ma, all’ultima determinazione virologica, una viremia residua pari o inferiore a 10 copie/mL. Da notare che, sebbene il sottotipo virale B sia il più frequente, quasi un paziente su 4 possiede sottotipi diversi da questo.

Nonostante le caratteristiche non sempre favorevoli, in apparenza, alla semplificazione, il tempo di soppressione virologica al momento del presente studio è superiore ai 2 anni nel 60% della popolazione. Tutti questi dati presi insieme ci permettono di stimare uno score di fallimento complessivo che, in valore mediano, è pari a 2 (range interquartile: da 0 a 4). In termini pratici, 507 pazienti (45.3%) possiedono uno score inferiore a 2 (valore predittivo negativo per fallimento del 95%) e

**Tab.1 Caratteristiche dei pazienti con soppressione virologica in 5 centri clinici in Lazio**

Variabili	N (%) = 1118	Variabili	N (%) = 1118
Età, anni (mediana, IQR)	48 (40-56)	Viremia residua al baseline (copie/mL):	
Genere maschile	845 (81.2)	0-10	534 (47.8)
Etnia:		11-20	224 (20.0)
Caucaso	991 (88.6)	21-30	235 (21.0)
Africa Sub-Sahariana	50 (4.5)	31-40	125 (11.2)
Sud-America	49 (4.4)	Tempo dalla diagnosi di HIV (anni):	
Altro	17 (1.5)	0-5	215 (19.2)
Ignoto	11 (1.0)	>5-10	334 (29.9)
Fattore di rischio per HIV:		>10-15	226 (20.2)
Eterosessuale	384 (34.3)	>15-20	121 (10.8)
MSM	592 (53.0)	>20	222 (19.9)
IDU	89 (8.0)	Anni di esposizione cumulativa ad ARV (mediana, IQR)	9 (5-14)
Altro	53 (4.7)	Mesi di soppressione virologica consecutivi:	
Anti-HCV positivi	125 (11.2)	0-48	418 (37.4)
CDC stadio C	216 (19.3)	>48-96	379 (33.9)
Nadir CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> ):		>96-144	204 (18.2)
≤ 100	249 (22.3)	>144	117 (10.5)
101-200	191 (17.1)	Terapia antiretrovirale al baseline	
201-350	383 (34.3)	2NRTI + PI	152 (13.6)
>350	295 (26.4)	2NRTI + NNRTI	378 (33.8)
Zenith HIV-RNA (copie/mL) (mediana, IQR)	104.000 (39.036-278.440)	2NRTI + INI	562 (50.3)
Sottotipo HIV-1:		Altre terapie	26 (2.3)
B	853 (76.3)	Punteggio totale (mediana, IQR)	2 (0-4)
non-B	265 (23.7)		
RAMs all'ultimo GRT:			
M184V/I	97 (8.7)		
V32I	11 (1.0)		
R263K	1 (0.1)		

Abbreviazioni: IQR, range interquartile; MSM, males who have sex with males; IDU, injecting drug users; RAMs, mutazioni di resistenza; GRT, test resistenza genotipico; (N)NRTIs, inibitore (non)-nucleosidico della trascrittasi inversa; bPI, inibitore della proteasi boosterato; INI, inibitore dell'integrasi.

potrebbero pertanto effettuare uno switch a 2DR senza particolare timore da parte del clinico. Volendo alzare la soglia dello switch al punteggio di 4 (soglia che ci permetterebbe comunque di avere un valore predittivo negativo di fallimento di quasi il 92%, anche se il rischio stimato secondo formula di Cox è di circa il 16%) il numero dei pazienti semplificabili salirebbe a 869 pazienti (77.7%). Da notare che pochi pazienti (6 nel gruppo con score  $\leq 2$  e 9 nel sottogruppo con score  $\leq 4$ ) possiedono la mutazione V32I all’ultimo genotipo effettuato, che potrebbe in qualche misura ridurre la risposta virologica in un regime contenente DRV. Un solo paziente di questi sottogruppi presenta, invece, la mutazione R263K, che potrebbe inficiare l’attività di DTG, specialmente in un regime a 2 farmaci.

# In quale paziente semplificare?

L'impiego dei regimi a 2 farmaci contenenti 3TC ha ottenuto negli anni il pieno riconoscimento da parte delle linee guida europee e, più recentemente, anche da parte di quelle americane, a fronte del successo virologico e della buona tollerabilità in confronto alle terapie standard a 3 farmaci.

Nonostante i dati dei trial e di quelli, a nostro avviso ugualmente importanti, della pratica clinica, si può ipotizzare un più largo impiego nei prossimi anni dei regimi a 2 farmaci contenenti 3TC, soprattutto in combinazione con DTG. Allo stato attuale, tuttavia, esiste una quota di pazienti con una storia già lunga di malattia e con stabile soppressione virologica che continua a mantenere un regime a 3 farmaci, seppure nella maggior parte rappresentato da farmaci di nuova generazione e con bassa tossicità.

Lo scopo della nostra analisi è stato proprio quello di comprendere la numerosità dei potenziali beneficiari delle terapie 2DR. Di fatto, in soli 5 centri clinici del Lazio, almeno 500 pazienti potrebbero ottimizzare il regime terapeutico senza incorrere in rischio significativo di fallimento. Senza dubbio, peraltro, questo numero è destinato ad accrescersi, soprattutto se strumenti come il test genotipico di resistenza o metodiche di misurazione dell'HIV-RNA più avanzate (in grado di quantificare con precisione la viremia residua) possono essere messi in campo e magari impiegati nella routine.

L'uso dello score di fallimento, eventualmente da validare in futuro su coorti esterne, potrà quindi essere impiegato in maniera abituale

**Esiste una quota non trascurabile di pazienti (ovvero quelli con score superiore a 5) in cui la semplificazione potrebbe in effetti risultare rischiosa**

sia per decidere chi semplificare, ma eventualmente anche per decidere la frequenza dei follow-up una volta che si sia optato per la semplificazione: come già detto, punteggi di score fino a 4 non comporterebbero realmente un rischio per il paziente, specialmente se altre informazioni (compliance e motivazione del paziente al cambiamento terapeutico) possono essere acquisite dal curante ad integrazione dello score stesso.

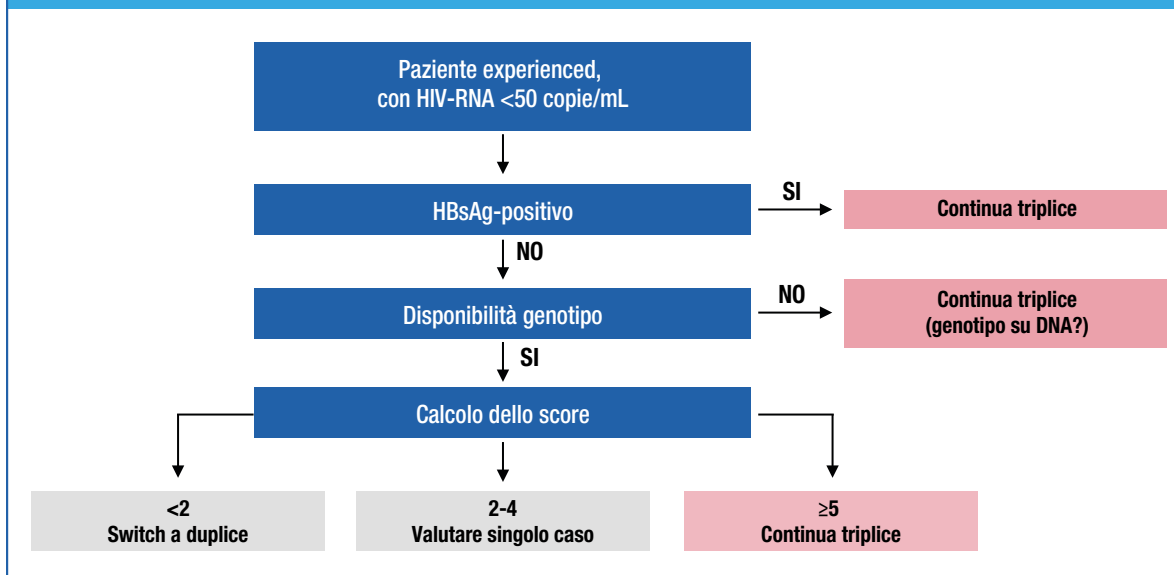
## **Rischi e ostacoli della semplificazione**

Pur in un'ottica di crescita nell'impiego delle 2DR con 3TC, non si possono tuttavia non considerare alcuni concetti. Primo fra questi, il fatto che esista una quota non trascurabile di pazienti (ovvero quelli con score superiore a 5) in cui la semplificazione potrebbe in effetti risultare rischiosa.

Dati di confronto fra 2DR e triplici terapie in questi subset di pazienti sarebbero sicuramente decisivi nella scelta di ottimizzare a chiunque il regime antiretrovirale piuttosto che mantenere il regime corrente. In attesa di queste evidenze rimane a nostro avviso importante raccomandare cautela da parte del clinico al fine di ovviare al rischio di fallimenti terapeutici che potrebbero seriamente compromettere future opzioni terapeutiche.

In secondo luogo è chiaro che gli strumenti a disposizione del clinico, particolarmente il test genotipico, siano oggi ben lungi dall'essere utilizzati costantemente, come dimostra il numero considerevole di pazienti per i quali non si dispone, in questo momento, di un'informazione preziosa al fine di semplificare (o più in generale, per ottimizzare) la strategia terapeutica. Similmente, la mancanza di una sierologia per epatite B nello storico del paziente con HIV non

Fig.1 Algoritmo proposto per la scelta del paziente con soppressione virologica



**Nella semplificazione alla duplice terapia, è fondamentale riuscire ad ottenere dati sul genotipo di HIV e sulla sierologia per HBV, così come valutare la storia pregressa di malattia e l'aderenza alla terapia antiretrovirale**

deve essere trascurata: come altri studi hanno dimostrato, uno dei fattori di rischio per fallimento virologico in corso di 2DR è proprio la sieropositività per HBsAg.

Nonostante le linee guida raccomandino l'impiego di TDF per i pazienti coinfezti, questo dato è a volte scotomizzato nella pratica clinica e può portare, oltre che al rebound virologico, anche alla riattivazione di un'infezione cronica, potenzialmente più grave.

Nell'ambito della pratica clinica, e soprattutto nelle semplificazione a duplice terapia, rimane fondamentale da parte del clinico valutare la storia pregressa di terapia e malattia e l'aderenza del paziente poiché anche con un score idoneo la terapia 2DR potrebbe fallire se non vi

sono i requisiti giusti nella scelta del paziente.

Come mostrato in figura 1, è possibile partire dalla pratica clinica per costruire un algoritmo decisionale per il paziente con soppressione virologica.

Lungi dal fornire una linea-guida sulla scelta del corretto percorso di ottimizzazione nel paziente HIV-positivo, il nostro obiettivo è fornire al clinico uno strumento pratico con cui confrontarsi nell'ambito della personalizzazione terapeutica. Consapevoli della potenziale numerosità dei pazienti che potranno a pieno titolo beneficiare delle terapie a due farmaci, si rendono necessarie ulteriori indagini al fine di rispondere con evidenze sempre più precise a questo importante quesito clinico.

# La semplificazione terapeutica alla triplice terapia: un caso clinico e spunti di riflessione

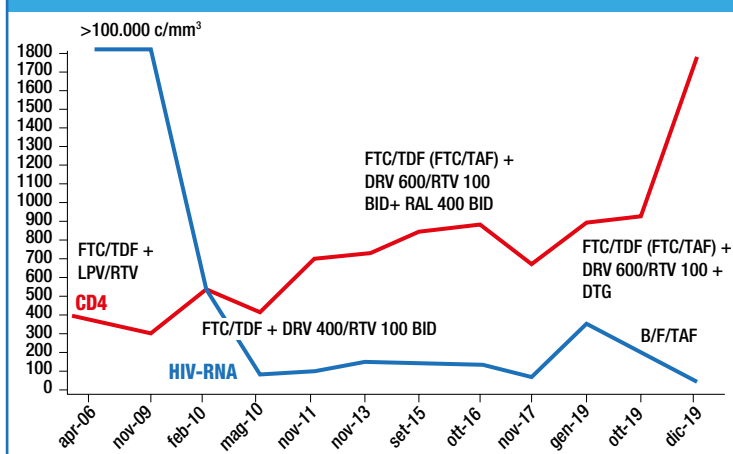
Alessandra Latini

Nonostante il successo della terapia antiretrovirale combinata (cART) e l'introduzione di nuovi e potenti farmaci antivirali, alcuni pazienti sperimentano ancora nella pratica clinica una replicazione virale residua e un rischio di sviluppare nel tempo un fallimento virologico (1). Il paziente che descriviamo è un uomo di nazionalità rumena, di 54 anni, che vive e lavora come operaio in Italia da dieci. Ha ricevuto diagnosi di infezione da HIV nel 2006 durante uno screening effettuato per malattie a trasmissione sessuale (MST). Nessun test HIV eseguito in passato. La prima conta dei CD4 era di 348 cell/mm e la viremia HIV-RNA di 105.000 copie/ml, quadro genotipico wild type, sottotipo F di HIV-1. L'HLA-B57 era negativo. Negativo per altre coinfezioni. Il paziente viene perso al controllo clinico, si ripresenterà per la comparsa di sintomatologia costituzionale tre anni dopo con conta dei CD4 300 cell/mm, HIV-RNA di 277.831 copie/ml. Si pro-

pone l'inizio della cART con emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF) + lopinavir/ritonavir (LPV/RTV). Dopo quattro mesi di terapia nel febbraio 2010, a causa della comparsa di dislipidemia (trigliceridi 750 mg/dl, colesterolo totale 302 mg/dl), si modificava il trattamento con FTC/TDF + darunavir (DRV) 400 bid/ritonavir 100.

Veniva introdotta terapia con statine per il controllo della dislipidemia. Nel novembre 2013 si intensifica la cART con FTC/TDF + DRV 600/RTV bid + raltegravir (RAL) 400 bid, quindi si esegue switch pro-attivo da FTC/TDF a FTC/tenofovir alafenamide (TAF). Nell'aprile 2019 compare la mutazione E138A nella trascrittasi inversa, si modifica perciò la terapia sostituendo RAL con dolutegravir (DTG), quindi nell'ottobre 2019 si tenta lo switch a bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF), che dopo tre mesi porterà alla soppressione virologica (Figura 1).

Fig. 1 Andamento HIV-RNA e conta CD4+



## Spunti di riflessione

Il caso descritto offre spunti di discussione sul vantaggio di B/F/TAF in un paziente poco aderente con precedenti fallimenti virologici, in termini di successo virologico, tollerabilità e aderenza al trattamento. Diversi studi hanno dimostrato che nei pazienti con viremia residua è possibile ipotizzare una minima replicazione

**La semplificazione a B/F/TAF ha permesso il controllo della replicazione virale residua anche grazie ad una pressione farmacologica ottimale**

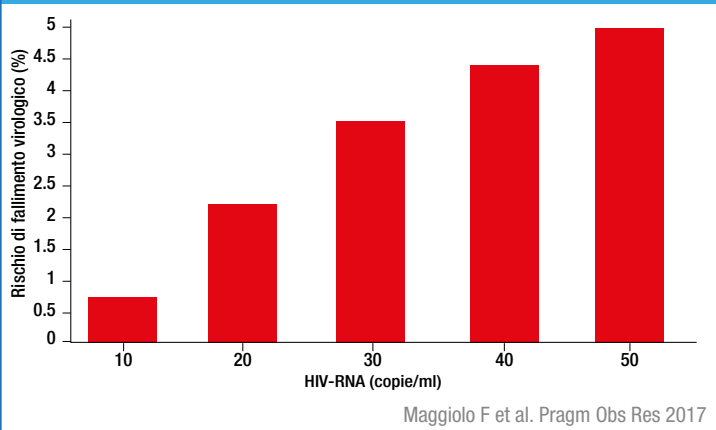
di HIV nelle cellule cronicamente infette per la persistenza di sequenze virali nel plasma e nei reservoir (2). Tali repliche virali nei pazienti molto aderenti possono talora essere associate a minima attività evolutiva di HIV, come dimostrato nel caso descritto dagli effetti irrilevanti sul successo virologico nonostante l'intensificazione del trattamento. In altri casi una incompleta aderenza (Figura 2) può essere alla base della mancanza di soppressione virologica, in quanto una componente di viremia plasmatica residua può derivare da nuovi cicli replicativi di HIV (Figura 3) sfuggiti alla pressione farmacologica, favorendo la persistenza di HIV (3).

La decisione di semplificare la terapia ARV con B/F/TAF nel paziente ha permesso il controllo della replicazione virale residua anche grazie ad una pressione farmacologica ottimale. Il regime in STR con B/F/TAF oltre che potente è risultato ben tollerato dal paziente. Lo studio 1878 aveva dimostrato che lo switch da un regime con PI verso una triplice terapia con B/F/TAF oltre a garantire una elevata barriera genetica (Tabella 1) risultava molto ben tollerato.

La classe degli inibitori dell'integrasi (INI) si è di-

### Nuovi cicli replicativi di HIV, sfuggiti alla pressione farmacologica, possono favorire la persistenza virale

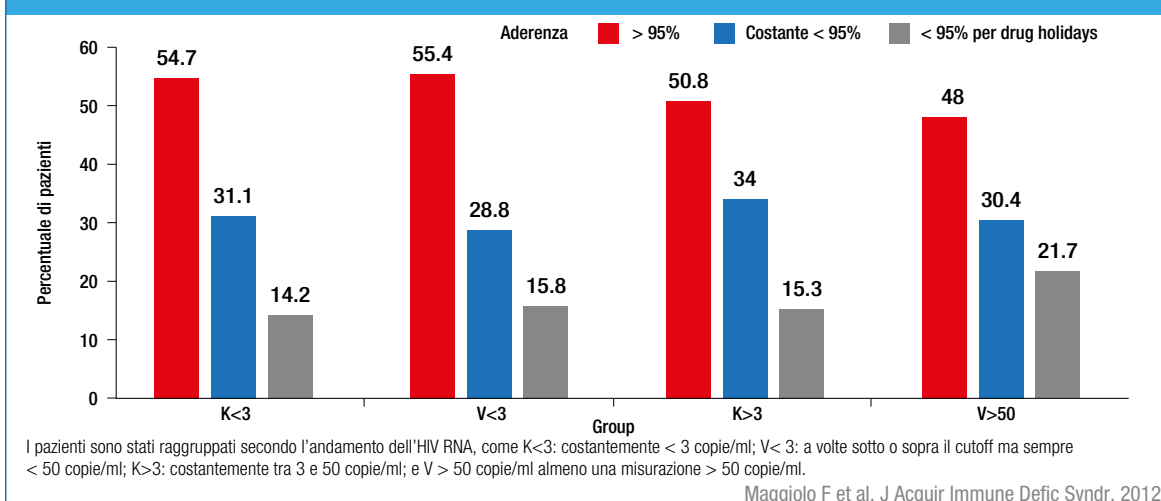
Fig.2 Il rischio di fallimento virologico correla con la mancanza di soppressione virologica negli ultimi 4 mesi di terapia



### Una aderenza incompleta alla ART può essere alla base della mancata soppressione virologica

mostrata neutrale rispetto a quella degli inibitori della proteasi (PI) sul profilo lipidico, risultando pertanto utile nel management dei disturbi del metabolismo dei lipidi (5). Lo switch verso B/F/TAF ha mostrato un significativo miglioramento del profilo lipidico dopo 48 settimane, mentre quello dai PI a DTG non è stato protettivo sul rischio cardiovascolare subclinico (studio NEAT 022) (6). Il breve follow up non ha permesso di confermare un vantaggio sul profilo lipidico, tut-

Fig.3 Il tasso di aderenza correla con l'outcome virologico



Tab.1 Studio 1878: outcome virologico alla settimana 48

	Gruppo bictegavir (n=290)	Gruppo PI/b (n=287)	Differenza (IC 95%) p
HIV-1 RNA $\geq$ 50 copie/ml	5 (2%)	5 (2%)	-0.0% (-2.5 a 2.5); 1.00
HIV-1 RNA $\geq$ 50 copie/ml nella finestra delle 48 settimane	2 (1%)	2 (1%)	-
Interruzione trattamento prima della settimana 48 per perdita di efficacia	1 (<1%)	0	-
Interruzione trattamento prima della settimana 48 per eventi avversi o decesso, con ultimo HIV-RNA disponibile $\geq$ 50 copie/ml	0	0	-
Interruzione trattamento prima della settimana 48 per altre cause* con ultimo HIV-RNA disponibile $\geq$ 50 copie/ml	2 (1%)	3 (1%)	-
Nessun dato virologico disponibile	18 (6%)	27 (9%)	-
Interruzione studio per eventi avversi o decesso, con ultimo HIV-RNA disponibile < 50 copie/ml	3 (1%)	2 (1%)	-
Interruzione studio prima della settimana 48 per altre cause* con ultimo HIV-RNA disponibile < 50 copie/ml	10 (3%)	19 (7%)	-
In studio ma dati mancanti nella finestra delle 48 settimane	5 (2%)	6 (2%)	-
HIV-RNA < 50 copie/ml	267 (92%)	255 (89%)	3.2 (-1.6 a 8.2);0-20
Dati mancanti considerati fallimento terapeutico	269/290 (93%)	261/287 (91%)	1.8 (-2.8 a 6.5);0.45^
Dati mancanti considerati come esclusione del partecipante	269/272 (99%)	261/264 (99%)	0.0% (-2.2 a 2.4);1.00^

Dati come n (%) o n/N (%) se non stabilito diversamente. \*Altre cause includono decisione del ricercatore, del partecipante, perdita al follow up, non compliance al farmaco in studio, violazione del protocollo, interruzione dello studio da parte dello sponsor. ^Dati sono le differenze (IC95%)

Daar ES et al. Lancet HIV 2018

tavia il regime STR ha migliorato l'aderenza del paziente alla terapia con statine.

### Il valore dei regimi STR

I regimi STR, infatti, permettono una aderenza molto elevata e di conseguenza un successo virologico persistente rispetto a quelli a maggior numero di compresse (7,8). Alcuni studi hanno esaminato la relazione tra aderenza e viremia residua (3). Una soppressione virale costante può verificarsi nonostante una aderenza subottimale alla cART, e una ridotta aderenza è associata ad una minima viremia residua, fonte di nuovi cicli replicativi di HIV (4). È stata, inoltre, dimostrata un'associazione tra viremia pre-cART e il rischio di *rebound* virologico dopo il raggiungimento della non rilevabilità virologica, nei pazienti con livelli di viremia pre-cART elevati (9). In questo contesto trattamenti che includono inibitori dell'integrasi sembrano funzionare meglio dei classici regimi a 3 o 4 farmaci basati sui PI sia in termini di risposta virologica

### Per potenza e flessibilità, il regime STR B/F/TAF permette di semplificare regimi complessi anche in pazienti difficili

a breve che a lungo termine (10,11). Gli inibitori dell'integrasi si sono dimostrati estremamente potenti e veloci nell'abbattere la carica virale di HIV e in grado di garantire livelli molto elevati di aderenza grazie alla loro ottima tollerabilità. La gestione dei pazienti con viremia pre-cART molto elevata, infatti, induce ancora qualche preoccupazione nella decisione da parte dei clinici di scegliere un regime terapeutico di prima linea o di semplificazione, tanto più che mancano ancora le raccomandazioni terapeutiche per questa categoria di pazienti, e il problema delle resistenze virali non è stato ancora definitivamente abbattuto (12). La co-formulazione in STR B/F/TAF ha permesso, quindi, di semplificare regimi complessi anche in pazienti difficili (13) grazie alle sue caratteristiche di potenza e flessibilità.



# Bibliografia

## Come rispondere oggi ai bisogni peculiari dei pazienti con HIV

1. **Gueler A, Moser A, Calmy A, et al.** Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS*. 2017;31(3):427–436.
2. **Güerri-Fernández R, Lerma-Chippirraz E, Fernandez Marron A, et al.** Bone density, microarchitecture, and tissue quality after 1 year of treatment with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS*. 2018;32(7):913–920.
3. **Palella FJ Jr, Li X, Gupta SK, et al.** Long-term kidney function, proteinuria, and associated risks among HIV-infected and uninfected men. *AIDS*. 2018;32(10):1247–1256.
4. **Willig AL, Overton ET.** Metabolic complications and glucose metabolism in HIV infection: a review of the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(5):289–296.
5. **Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al.** Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modeling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 810-8.
6. **Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al.** Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1120-6.
7. **Girardi E, D'Arminio Monforte A, Camoni L, et al.** Curare la malattia da HIV: ritorno al paziente?. *Recenti Prog Med* 2016; 107: 535-550.
8. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines for the treatment of HIV-positive adults in Europe. V 10.0, November 2019. [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf)

## Il modello tailoring terapeutico: verso un algoritmo decisionale

1. **Perez-Molina JA1, Pulido F, Di Giambenedetto S, et al.** Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted PI plus lamivudine for maintenance of virological suppression: GeSIDA study 9717. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(11):2927–2935.
2. **Rossetti B, Montagnani F, De Luca A.** Current and emerging two-drug approaches for HIV-1 therapy in ART-naïve and ART-experienced, virologically suppressed patients. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 713–738.
3. **van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al.** Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study (published online ahead of print, 2020 Jan 6). *Clin Infect Dis*. 2020;ciz1243.
4. **Borghetti A, Lombardi F, Gagliardini R, et al.** Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir compared with lamivudine plus boosted PIs in HIV-1 positive individuals with virologic suppression: a retrospective study from the clinical practice. *BMC Infect Dis*. 2019;19 (1):59. Published 2019 Jan 17.
5. **Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al.** Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:785–792.
6. **Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al.** Non-inferiority of dual therapy (DT) with darunavir/ritonavir (DRV/r) plus 3TC versus triple-therapy (TT) with DRV/r plus TDF/FTC or ABC/3TC for maintenance of viral suppression: 48-week results of the DUAL-GESIDA 8014 trial. *International Congress on HIV Drug Therapy* 2016. O331.
7. **Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccirelli N, et al.** Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1955–1964.
8. **Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al.** Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies (published correction appears in *Lancet*. 2018 Feb 1). *Lancet*. 2018;391(10123):839–849.
9. **Capetti AF, Cossu MV, Sterrantino G, et al.** Dolutegravir Plus Rilpivirine as a Switch Option in cART-Experienced Patients: 96-Week Data. *Ann Pharmacother*. 2018;52(8):740–746.
10. **Gagliardini R, Ciccullo A, Borghetti A, et al.** Impact of the M184V resistance mutation on virologi-

cal efficacy and durability of lamivudine-based dual antiretroviral regimens as maintenance therapy in individuals with suppressed HIV-1 RNA: a cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy113.

11. **Baldin G, Ciccullo A, Rusconi S, et al.** Long term data on the efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multi-center cohort of HIV1-infected, virologically suppressed patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 pii: S0924-8579(19)30245-6.
  12. **Doyle T, Smith C, Vitiello P, et al.** Plasma HIV-1 RNA detection below 50 copies/mL and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 724–732.
  13. **Borghetti A, Moschese D, Cingolani A, et al.** Lamivudine-based maintenance antiretroviral therapies in patients living with HIV-1 with suppressed HIV RNA: derivation of a predictive score for virological failure. *HIV Med*. 2019; 20(9):624-627.
  14. **Sullivan LM, Massaro JM, D’Agostino RB Sr.** Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004; 23(10):1631-60.
  15. **Luque-Fernandez MA, Redondo-Sánchez D, Maringe C.** Cvauroc: Command to compute cross validated area under the curve for ROC analysis after predictive modeling for binary outcomes. *The Stata Journal* 2019. 19 (3): 615–625.
- La semplificazione terapeutica alla triplice terapia: un caso clinico e spunti di riflessione**
1. **Armenia D, Di Carlo D, Cozzi-Lepri A.** Very high pre-therapy viral load is a predictor of virological rebound in HIV-1-infected patients starting a modern first-line regimen. *Antivir Ther*. 2019;24(5):321-331.
  2. **Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G.** Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HA-ART-treated patients and risk of virological failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(5):473-82.
  3. **Maggiolo F, Di Filippo E, Comi L et al.** Reduced adherence to antiretroviral therapy is associated with residual low-level viremia. *Pragmat Obs Res*. 2017;8:91-97.
  4. **Daar ES, DeJesus E, Ruane P et al.** Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitegravir, 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, multi-centre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e347-e356.
  5. **Stellbrink HJ, Lazzarin A, Woolley I, Llibre JM.** The potential role of bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) single-tablet regimen in the expanding spectrum of fixed-dose combination therapy for HIV. *HIV Med*. 2020;21 Suppl 1:3-16.
  6. **Gatell JM, Assoumou L, Moyle.** Immediate Versus Deferred Switching From a Boosted Protease Inhibitor-based Regimen to a Dolutegravir-based Regimen in Virologically Suppressed Patients With High Cardiovascular Risk or Age ≥50 Years: Final 96-Week Results of the NEAT022 Study. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):597-606.
  7. **Clay PG, Yuet WC, Moecklinghoff CH et al.** A meta-analysis comparing 48-week treatment outcomes of single and multi-tablet antiretroviral regimens for the treatment of people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2018;15(1):17.
  8. **Altice F, Evuarherhe O, Shina S, Carter G et al.** Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:475-490.
  9. **Santoro MM, Di Carlo D, Armenia D, et al.** Viro-immunological response of drug-naïve HIV-1-infected patients starting a first-line regimen with viraemia >500,000 copies/ml in clinical practice. *Antivir Ther* 2017. <https://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=3197&pid=48>.
  10. **Raffi F, Hanf M, Ferry T, et al.** Impact of baseline plasma HIV-1 RNA and time to virological suppression on virological rebound according to first-line antiretroviral regimen. *J Antimicrob Chemother* 2017; 3: 663–5.
  11. **Geretti AM, Smith C, Haberl A, et al.** Determinants of virological failure after successful viral load suppression in first-line highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2008; 13: 927–36.
  12. **Armenia D, Di Carlo D, Flandre P.** HIV MDR is still a relevant issue despite its dramatic drop over the years. *J Antimicrob Chemother*. 2020. pii: dkz554.
  13. **Pham HT, Mesplède T.** Bicitegravir in a fixed-dose tablet with emtricitabine and tenofovir alafenamide for the treatment of HIV infection: pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(4):385-397.

Quaderno  
di ReAdfiles

**EDITORE**

Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano

[www.readfiles.it](http://www.readfiles.it) - [readfiles@effetti.it](mailto:readfiles@effetti.it)

tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

Direttore Responsabile: F. Tacconi

Coordinamento Scientifico: A. Lazzarin

Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani

Direzione grafica: Effetti srl

Impaginazione: A. Bastida

Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli

Stampa: Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)

**© Effetti srl 2020**

Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Con la sponsorizzazione non condizionante di

