

# Semplificazione terapeutica con Lamivudina più Atazanavir/r, Darunavir/r o Dolutegravir nei pazienti HIV-positivi con soppressione virologica: un confronto

Switch to dual therapy with lamivudine plus either Atazanavir/r, Darunavir/r or Dolutegravir in HIV-infected, virologically-suppressed patients: a comparison experience of an Italian centre

**Alberto Borghetti, Gianmaria Baldin, Arturo Ciccullo, Alessandro D'Avino, Roberta Gagliardini, Chiara Picarelli, Arianna Emiliozzi, Annalisa Mondì, Silvia Lamonica, Ramona De Marco, Annaclelia Brita, Francesca Lombardi, Simone Belmonti, Iuri Fanti, Simona Di Giambenedetto**

Istituto di Clinica delle Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma

## Riassunto

Gli inibitori della proteasi combinati con lamivudina hanno mostrato efficacia nei pazienti HIV-positivi con stabile soppressione virologica. Dati sulla semplificazione a dolutegravir più lamivudina sono ancora mancanti. Abbiamo osservato e comparato le incidenze di fallimenti virologici (FV, singola viremia >1000 copie/mL o due consecutive >50 copie/mL) e fallimenti terapeutici (FT, interruzione del regime per qualsiasi ragione) in tre gruppi di pazienti HIV-positivi con soppressione virologica, che passavano ad un regime contenente lamivudina più uno fra: darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir o dolutegravir. Abbiamo analizzato 329 pazienti: 156 con darunavir/ritonavir, 130 con atazanavir/ritonavir, 43 con dolutegravir. L'età mediana era di 48 anni; il 71.7% della popolazione era costituita da uomini. Il 25.2% aveva un pregresso evento AIDS. I gruppi differivano per: fattore di rischio per HIV, durata mediana di infezione da HIV, anni di terapia antiretrovirale e ragioni per la semplificazione. A sei mesi un solo FV è emerso sia nel gruppo con atazanavir/ritonavir che con darunavir/ritonavir; nessun FV è avvenuto con dolutegravir. La probabilità di rimanere con lo stesso regime è risultata più bassa con darunavir/ritonavir (93.2%) rispetto a atazanavir/ritonavir (96.0%;  $p=0.020$ ) ma non a dolutegravir (94.7%;  $p=0.739$ ).

Dolutegravir con lamivudina rappresenta una strategia di semplificazione efficace e tollerabile, e suggerisce la necessità di studi di confronto con follow-up più lunghi.

## Abstract

*Protease inhibitors plus lamivudine-based dual regimens have already shown high efficacy in HIV-positive, virologically-suppressed patients. Dolutegravir with lamivudine as a simplification strategy has not been assessed so far. We observed and compared the incidence of virological failures (VF, single VL>1000 cp/ml or two consecutive VL>50 cp/mL) and treatment failures (TF) in three groups of HIV-positive, virologically-suppressed patients switching to lamivudine plus either: darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir or dolutegravir. We analyzed 329 patients: 156 were on darunavir/ritonavir, 130 on atazanavir/ritonavir, 43 on dolutegravir. Population median age was 48, with a 71.7% prevalence of men. A previous AIDS event was present in 25.2% of patients. Groups mainly differed for HIV risk factor, median HIV duration, time on antiretroviral therapy and reasons for simplifying treatment. Over a 6 month-period, one VF was detected in atazanavir/ritonavir group and one in darunavir/ritonavir group; no VF occurred with dolutegravir. The probability of remaining on the simplified regimen was slightly lower in darunavir/ritonavir group (93.2%) compared to atazanavir/ritonavir (96.0%,  $p=0.020$ ) but not to dolutegravir (94.7%;  $p=0.739$ ).*

*Dolutegravir combined with lamivudine is an effective and safe simplification strategy and prompts the need for further comparison studies with longer follow-up.*

**Autore per la corrispondenza:**

**Alberto Borghetti**  
Istituto di Clinica delle Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo F. Vito 1, 00168, Roma  
[al.bor86@gmail.com](mailto:al.bor86@gmail.com)

## Keywords:

dual therapy, de-intensification, dolutegravir, atazanavir, darunavir

JHA 2016; 1(3): 46-52

DOI: 10.19198/JHA31412

## Introduzione

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha drasticamente migliorato la prognosi dell'infezione da HIV (1). L'espressione di questo cambiamento è stata la riduzione degli eventi AIDS-relati, ma anche un proporzionale incremento della mortalità legata a patologie non HIV-relate, principalmente patologie cardiovascolari, epatiche, polmonari e tumori non-AIDS definiti (1). Un tempo più lungo di terapia antiretrovirale e valori più alti di linfociti CD4 all'inizio della cART sono risultati, inoltre, associati a una maggiore mortalità per patologie non-AIDS definiti (1). Nonostante i recenti risultati dello studio START (2), a seguito del quale l'inizio della terapia antiretrovirale è stato raccomandato in tutti i pazienti naive a prescindere dai livelli di viremia e dai valori di CD4, il beneficio dell'inizio precoce della cART nel ridurre alcuni eventi non-AIDS relati, come le patologie cardiovascolari, non è stato ancora evidenziato in maniera definitiva (3).

Inoltre, l'esposizione a lungo termine ai farmaci antiretrovirali è stata associata al potenziale sviluppo di tossicità, soprattutto in relazione all'impiego degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs) (4). Per tali ragioni, le linee guida internazionali sull'impiego della terapia antiretrovirale (5,6), nel contesto della soppressione virologica, suggeriscono di semplificare il trattamento antiretrovirale con la finalità di migliorare la tollerabilità e diminuire la tossicità a medio e lungo termine delle terapie stesse. Vari studi hanno esplorato la possibilità di impiegare strategie di semplificazione diverse, basate in genere sull'impiego degli inibitori delle proteasi in monoterapia (7) o in associazione con un inibitore nucleosidico (8) o non nucleosidico (NNRTI) (9) della trascrittasi inversa o con un inibitore dell'integrasi (INI) (10). Allo stato attuale le evidenze più solide suggeriscono, nei pazienti con soppressione virologica da almeno 6 mesi, l'impiego di atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir in combinazione con lamivudina, in assenza di mutazioni di resistenza ai farmaci stessi e in assenza di infezione cronica da HBV (6). L'impiego di darunavir/ritonavir associato alla lamivudina potrebbe rappresentare una valida opzione nello stesso setting di pazienti, anche se le evidenze a supporto di tale strategia derivano per lo più da studi osservazionali (11).

Recentemente, data la grande potenza virologica, l'alta barriera genetica e il buon profilo di tollerabilità dimostrati negli studi registrativi (12-14), è stato ipotizzato che anche l'inibitore delle integrasi dolutegravir possa essere preso in considerazione nel-

le terapie di semplificazione in pazienti virologicamente soppressi. Anche se alcune perplessità sono emerse dai primi studi sulla monoterapia con dolutegravir (15), dati confortanti emergono dall'impiego di dolutegravir nelle terapie di semplificazione con lamivudina (16,17). Oltre al mantenimento della soppressione virologica, infatti, l'impiego dell'inibitore delle integrasi potrebbe rappresentare un vantaggio dal punto di vista metabolico (17).

Scopo dello studio è stato valutare e comparare l'efficacia virologica e il profilo di tollerabilità delle strategie di semplificazione basate sull'impiego di lamivudina in combinazione a darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir o dolutegravir nella pratica clinica.

## Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico, che ha incluso pazienti in terapia antiretrovirale stabile, che semplificavano il trattamento passando a una terapia duplice comprendente lamivudina in combinazione con darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir o dolutegravir (baseline). Criteri di inclusione erano: età superiore a 18 anni, documentata soppressione virologica (HIV-RNA <50 copie/mL) al momento dello switch, firma di un consenso informato per la registrazione dei dati clinici. Criteri di esclusione erano: pregresso fallimento virologico con INI (nei pazienti che iniziavano dolutegravir) o inibitori delle proteasi (nei pazienti che iniziavano atazanavir o darunavir), infezione cronica da HBV (HBsAg positivo da almeno 6 mesi).

Obiettivo primario dello studio è stata l'incidenza di fallimenti virologici (singola determinazione di HIV-RNA >1000 copie/mL o due consecutive determinazioni di HIV/RNA >50 copie/mL) e di fallimenti terapeutici (interruzione del trattamento semplificato per qualunque causa) in un periodo di 6 mesi di follow-up per ogni braccio di trattamento.

Obiettivi secondari dello studio sono stati: la valutazione dei predittori di fallimento virologico e terapeutico e la valutazione dell'andamento dei parametri di funzionalità immunologica, renale, epatica e metabolica per i pazienti con follow-up a 6 mesi all'interno di ogni braccio di trattamento (attraverso test T di Student per campioni appaiati o test non parametrici, come appropriato). Le differenze nei cambiamenti di tali parametri sono state, quindi, confrontate fra i diversi bracci di trattamento (attraverso test T di Student per campioni indipendenti o tramite test non parametrici, come appropriato).

	DRV/r n=156	ATV/r n=130	DTG n=43	p
<b>Sesso maschile</b>	119 (76.3)	86 (66.2)	31 (72.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Età*</b>	48 (39-54)	48 (42-53)	50 (41-57)	0.471
<b>Fattore di rischio per HIV</b>				<b>0.007</b>
Eterosessuali	54 (34.6)	52 (40.0)	16 (37.2)	
MSM	62 (39.7)	33 (25.4)	17 (39.5)	
IDU	7 (4.5)	20 (15.4)	1 (2.3)	
Altro	33 (21.2)	25 (19.2)	9 (20.9)	
<b>Etnia caucasica</b>	148 (94.9)	126 (96.9)	41 (95.3)	0.230
<b>Anti-HCV positivo</b>	17 (10.9)	24 (18.5)	4 (9.3)	0.120
<b>CDC stadio C</b>	41 (26.3)	30 (23.1)	12 (27.9)	0.750
<b>Precedente fallimento virologico (almeno uno)</b>	81 (51.9)	79 (60.8)	22 (51.2)	0.274
<b>Anni dalla diagnosi di HIV*</b>	9 (5-17)	11 (4-17)	13 (9-20)	<b>0.020</b>
<b>Nadir CD4 (cells/mm3)*</b>	221 (62-320)	195 (62-294)	206 (62-27)	0.813
<b>Anni di terapia antiretrovirale*</b>	7 (3-14)	8 (3-13)	10 (6-17)	<b>0.003</b>
<b>Zenith HIV-RNA (log10 copie/mL) *</b>	4.89 (4.18-5.41)	4.97 (4.47-5.32)	4.94 (4.42-5.36)	0.720
<b>Conta CD4 al baseline (cells/mm3) *</b>	599 (473-787)	619 (510-783)	683 (540-929)	0.142
<b>Anni di soppressione virologica*</b>	2 (1-4)	2 (1-4)	1 (1-3)	0.404
<b>Terapia precedente allo switch</b>				<b>&lt;0.001</b>
2 NRTIs+PI/r	74 (47.4)	117 (90.0)	6 (14.0)	
2 NRTIs+ altro 3° agente	44 (28.2)	3 (2.3)	8 (18.6)	
Terapia a due farmaci	47 (17.3)	7 (5.4)	29 (67.4)	
Altro	11 (7.1)	3 (2.3)	0 (0)	
<b>Ragioni per lo switch</b>				<b>&lt;0.001</b>
Semplificazione	87 (55.8)	97 (74.6)	10 (23.3)	
Dislipidemia	8 (5.1)	7 (5.4)	21 (48.8)	
Tossicità gastrointestinale	4 (2.6)	2 (1.5)	2 (4.7)	
Tossicità epatica	10 (6.4)	0 (0)	0 (0)	
Tossicità renale	23 (14.7)	10 (7.7)	2 (4.7)	
Tossicità non meglio precisata	17 (10.9)	4 (3.1)	2 (4.7)	
Altro	7 (4.5)	10 (7.7)	6 (14.0)	

**Tabella 1.** - Caratteristiche della popolazione al baseline (n=329).

I valori fra parentesi sono espressi come percentuali tranne per le variabili continue (\*, range interquartile).

**Note:** MSM, male having sex with male; IDU, intravenous drug user; (N)NRTIs, inibitori (non) nucleosidici della trascrittasi inversa.

## Risultati

Nel complesso, 329 pazienti rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione dello studio e sono stati considerati per le analisi. Di questi, 156 hanno iniziato lamivudina in associazione a darunavir/ritonavir, 130 a atazanavir/ritonavir, 43 a dolutegravir. Al baseline, i tre gruppi differivano per quanto riguarda il numero di partecipanti di sesso maschile, fattore di rischio per HIV, anni dalla diagnosi e anni di terapia antiretrovirale, terapia al momento dello switch e ragioni che hanno portato all'ottimizzazione terapeutica. In *tabella 1* sono riportate le principali ca-

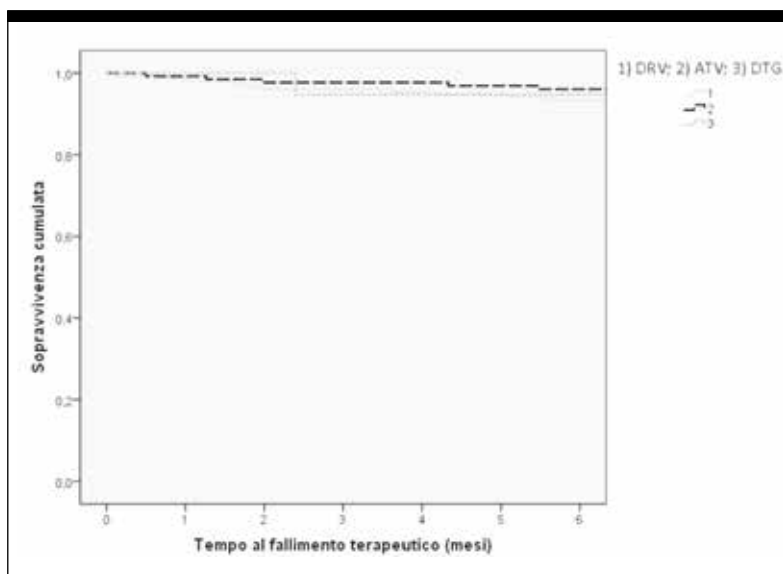
atteristiche della popolazione al baseline.

Sono stati riscontrati due fallimenti virologici: uno nel braccio darunavir/ritonavir in un periodo di 85.7 pazienti-anno di follow-up, uno nel braccio atazanavir/ritonavir in un periodo di 75.4 pazienti-anno di follow-up. Nessun fallimento virologico è emerso nel braccio con dolutegravir in un periodo di 11.1 pazienti-anno di follow-up. Nonostante il diverso tempo di osservazione, non sono emerse differenze statisticamente significative fra i gruppi in termini di fallimenti virologici (p=0.997). Durante il periodo di osservazione, nel braccio darunavir/

Causa di interruzione	DRV/r n=11 (%)	ATV/r n=6 (%)	DTG n=1 (%)
Fallimento virologico o immunologico	1 (9.1)	1 (16.7)	0 (0)
Dislipidemia	2 (18.2)	2 (33.3)	0 (0)
Tossicità GI	0 (0)	0 (0)	1 (100.0)
Tossicità epatica	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tossicità renale	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)
Semplificazione gestionale	5 (45.4)	1 (16.7)	0 (0)
Altro/non specificato	2 (18.2)	2 (33.3)	0 (0)

**Tabella 2.** Cause di fallimento terapeutico.

**Note:** GI, gastro-intestinale.



**Figura 1.** Incidenza cumulativa di fallimento terapeutico (log-rank=0.065).

ritonavir si sono verificati 10 fallimenti terapeutici nei primi 6 mesi; la probabilità di rimanere in trattamento con lo stesso regime è risultata del 93.2% a 6 mesi (intervallo di confidenza, IC, al 95%, 89.1-97.3). Nel braccio atazanavir/ritonavir si sono verificati 5 fallimenti terapeutici entro i primi 6 mesi; la probabilità di rimanere liberi da fallimento è risultata pari a 96.0% (IC 95%, 92.7-99.3). Nel braccio dolutegravir, infine, si è avuto un unico fallimento terapeutico, dopo circa 70 giorni; la probabilità stimata di rimanere con lo stesso regime a 6 mesi è stata del 94.7% (IC 95% 84.7-100). Una maggiore incidenza di fallimenti terapeutici è stata documentata nel braccio darunavir/ritonavir rispetto a quello contenente atazanavir/ritonavir ( $p=0.020$ ) ma non fra i singoli bracci contenenti inibitori delle proteasi e

il braccio contenente dolutegravir ( $p>0.700$ ). Il trend delle interruzioni terapeutiche è mostrato nella *figura 1*. Le cause di fallimento terapeutico a sei mesi sono riassunte nella *tabella 2*. Proseguendo l'osservazione, le cause più frequenti di fallimento terapeutico, nel braccio con darunavir/ritonavir, sono state: dislipidemia (32.6%) e semplificazione gestionale del trattamento (19.6%), mentre nel braccio con atazanavir/ritonavir le cause più frequenti sono state iperbilirubinemia (17.8%) e tossicità renale (15.6%).

All'analisi di regressione di Cox, lo stadio CDC C di malattia (1.93, IC 95% 1.17-3.18;  $p=0.010$ ) e l'impiego di una terapia a due farmaci prima del passaggio all'attuale terapia antiretrovirale (rispetto all'impiego di una terapia con 2NRTIs più inibitore delle proteasi boosterato: 2.82, IC 95% 1.31-6.06;  $p=0.008$ ) sono risultati predittori di fallimento terapeutico, indipendentemente dalla terapia in corso e dagli anni di pregressa terapia con NNRTIs e INIs.

Dopo 6 mesi di follow-up, nel gruppo darunavir/ritonavir ( $n=83$ ), è stato documentato un incremento significativo nel valore assoluto di linfociti T CD4 (+36 cell/mmc;  $p=0.028$ ), senza cambiamenti nel valore percentuale ( $p=0.887$ ). Cambiamenti significativi sono stati evidenziati fra i 3 bracci di trattamento in relazione al profilo lipidico: nel gruppo darunavir/ritonavir si sono evidenziati: un aumento del colesterolo totale (+21 mg/dL;  $p<0.001$ ) e LDL (+15 mg/dL), un aumento significativo del rapporto colesterolo totale su HDL (+0.37;  $p=0.009$ ) e una riduzione del rapporto HDL su LDL (-0.04;  $p=0.026$ ); parimenti è stato documentato un incremento significativo dei trigliceridi (+17 mg/dL;  $p=0.025$ ). Diversamente, nel gruppo atazanavir/ritonavir ( $n=101$ ) si è avuto un incremento del colesterolo totale (+15 mg/dL;  $p<0.001$ ) e delle frazioni HDL (+5 mg/dL;  $p<0.001$ ) e LDL (+10 mg/dL;  $p=0.001$ ), senza cambiamenti nel rapporto fra colesterolo totale su HDL ( $p=0.730$ ) e nel rapporto HDL su LDL (0.444); nessun cambiamento è stato evidenziato nei livelli di trigliceridi ( $p=0.315$ ). Nel gruppo atazanavir/ritonavir, inoltre, è stato documentato un incremento della velocità di filtrazione glomerulare stimata secondo formula MDRD (+3 mL/min;  $p=0.022$ ). Nel braccio con dolutegravir ( $n=10$ ), infine, è emerso un miglioramento dei parametri metabolici, con riduzione del valore di colesterolo totale (-36 mg/dL;  $p=0.027$ ) e del rapporto colesterolo totale su HDL (-0.78;  $p=0.011$ ).

In aggiunta, è stata riscontrata una differenza significativa nel cambiamento del rapporto fra HDL e LDL fra il braccio con dolutegravir e i bracci con atazanavir/ritonavir (+0.22;  $p=0.011$ ) e darunavir/ritonavir (+0.28;  $p=0.002$ ). Fra i bracci con inibitori delle proteasi, la riduzione del rapporto HDL su LDL si è dimostrata significativamente maggiore nel braccio con darunavir/ritonavir (-0.06;  $p=0.028$ ); allo stesso tempo, un maggior aumento nel rapporto fra colesterolo totale e HDL si è evidenziato nel gruppo darunavir/ritonavir rispetto a quello atazanavir/ritonavir, anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa (+0.33;  $p=0.073$ ).

Nessun cambiamento significativo è emerso all'interno dei tre bracci per quanto riguarda i parametri di funzionalità epatica.

## Discussione

Le linee-guida al trattamento antiretrovirale (5,6), nel contesto della stabile soppressione virologica, suggeriscono di ottimizzare la terapia cART al fine di ridurre o prevenire la tossicità farmacologica o di migliorare l'aderenza attraverso la riduzione del numero di compresse. Un ulteriore vantaggio della semplificazione terapeutica può risultare, inoltre, dalla riduzione del costo della terapia. Nell'ambito della semplificazione schematica, le maggiori evidenze (8,18) sottolineano il ruolo della lamivudina in associazione agli inibitori delle proteasi. L'impiego di lopinavir/ritonavir, tuttavia, è gravato da una nota tossicità metabolica che ne limita l'impiego e tale farmaco non è più raccomandato dalle attuali linee-guida (5,6). La strategia di semplificazione con atazanavir/ritonavir e lamivudina rappresenta, al momento, quella migliore in termini di tollerabilità e di efficacia nel mantenimento della soppressione virologica (8); la possibile tossicità renale e, soprattutto, l'impiego di ritonavir come booster, tuttavia, può limitare tale strategia in alcuni setting clinici.

L'introduzione in commercio di dolutegravir, un INI dotato di alta efficacia e alta barriera genetica, sembra poter rappresentare una valida alternativa da affiancare a un secondo farmaco in pazienti con soppressione virologica.

Dal nostro studio emerge chiaramente che le combinazioni di darunavir/ritonavir e atazanavir/ritonavir a lamivudina siano in grado di garantire la completa soppressione virologica anche in pazienti con lunga storia di malattia e con storia di fallimenti virologici pregressi, confermando, in tal modo, nella pratica clinica i risultati degli studi finora condotti su popolazioni selezionate. Tuttavia, frequenti problemi di

tossicità e tollerabilità sembrano limitare l'impiego di tali strategie in questo contesto: la maggior parte dei pazienti in terapia con darunavir e atazanavir interrompe il trattamento a causa di tossicità e, solo in una minor percentuale, per ulteriore ottimizzazione terapeutica. Seppur limitatamente a un più breve periodo di osservazione, dolutegravir sembra rappresentare una valida alternativa da associare a lamivudina in pazienti con controllo virologico ottimale. Al termine del follow-up non è emerso alcun fallimento virologico; solo un paziente, inoltre, ha interrotto la terapia per problemi di tossicità di grado lieve-moderato.

Il limite maggiore alla nostra osservazione rimane il tempo di follow-up, che risulta più limitato nel braccio con dolutegravir. Solo studi con follow-up più lungo possono mettere in evidenza un effettivo vantaggio derivante dall'uso di lamivudina e dolutegravir rispetto a lamivudina e atazanavir o darunavir nelle semplificazioni terapeutiche.

All'analisi di regressione è emerso, infine, che una storia di eventi AIDS-relati e l'essere già in terapia a due farmaci possano rappresentare un fattore di rischio per interruzione del trattamento. Nei pazienti con una storia di malattia più severa e in quelli che cambiano dopo aver già ottimizzato il trattamento (principalmente con altri regimi contenenti lamivudina e un altro inibitore delle proteasi), dunque, la scelta di semplificare la cART potrebbe essere rischiosa e andrebbe evitata, in attesa di dati a lungo termine.

Dal punto di vista della tollerabilità, la scelta di ottimizzare il trattamento antiretrovirale con un inibitore delle proteasi ha comportato, nel nostro studio, un peggioramento nel profilo lipidico, diversamente da quanto mostrato con dolutegravir: l'impiego di un farmaco con un minor impatto metabolico sembra rappresentare un'opzione interessante nell'ambito della riduzione del rischio cardiovascolare e nella prevenzione delle patologie correlate all'ageing. All'interno della classe degli inibitori delle proteasi l'utilizzo di atazanavir/ritonavir si è dimostrato più sicuro sotto il versante metabolico rispetto a darunavir/ritonavir. Inoltre, nonostante alcuni pazienti abbiano sperimentato tossicità renale (principalmente episodi di coliche renali), la semplificazione ad un regime contenente atazanavir/ritonavir ha portato ad un aumento statisticamente significativo, anche se esiguo, della velocità di filtrazione glomerulare dopo sei mesi di terapia. Tale dato sembra conferire una maggiore sicurezza nell'impiego di atazanavir/ritonavir e la-

mivudina nei pazienti più anziani, con ridotta funzionalità renale.

Limitazioni del nostro studio sono rappresentate principalmente dal disegno osservazionale e dai bias intrinseci dello stesso: la diversa numerosità del campione, specialmente per quanto riguarda la popolazione che ha iniziato dolutegravir, e la disomogeneità delle caratteristiche basali, impediscono di trarre conclusioni definitive dalle analisi effettuate. Nonostante i primi dati confortanti sull'impiego di dolutegravir e lamivudina, il breve periodo di follow-up non permette, inoltre, di verificare la robustezza di tale strategia nel lungo termine. Tuttavia si tratta, da quanto ci risulta, del primo studio di confronto delle strategie di semplificazione basate su lamivudina e inibitori delle proteasi o inibitori delle integrasi.

La scelta di includere tutti i pazienti, a prescindere dal tempo di soppressione virologica e dalla storia terapeutica, fornisce, a nostro avviso, una maggiore evidenza a supporto dell'utilizzo di tali strategie di semplificazione nei pazienti con soppressione virologica, specialmente in quelli che necessitano di ridurre la tossicità da NRTIs. Le prime, buone evidenze a supporto dell'impiego di dolutegravir nella pratica clinica (17) sembrano, al momento, confermate.

Ulteriori studi di follow-up su lamivudina e dolutegravir, preferibilmente multicentrici e con follow-up più lunghi, specialmente a confronto con le terapie con lamivudina e atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir, si rendono necessari per poter dare ulteriori conferme a questa nuova promettente strategia di semplificazione.

### Ringraziamenti

Si ringraziano tutti i clinici e il personale infermieristico dell'Istituto di Clinica della Malattie Infettive per il contributo dato nella gestione dei pazienti e nell'opera di raccolta dei dati clinici a supporto del presente lavoro.

### Conflitti di interesse

AB, GB, AC, ADV, RG, CP, AE, AM, SL, EDM, AB, FL e IF non hanno conflitti di interesse da dichiarare. SDG ha ricevuto onorari e supporto per viaggi di lavoro da Gilead, Bristol-Myers Squibb, Abbott, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag e GlaxoSmithKline.

### Finanziamenti

Il presente studio è stato realizzato come parte del nostro lavoro di routine. ■

### BIBLIOGRAFIA

1. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. *Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 27-34.
2. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. *INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. *N Engl J Med*. 2015; 37: 795-807.
3. Longenecker CT, Triant VA. *Initiation of Antiretroviral Therapy at High CD4 Counts: Does it Reduce the Risk of Cardiovascular Disease?* *Curr Opin HIV AIDS*. 2014; 9: 54-62.
4. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. *A review of the toxicity of HIV medications*. *J Med Toxicol* 2014; 10: 26-39.
5. DHHS. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. 2016. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (8/17/2016).
6. European AIDS Clinical Society. *Guidelines Version 8.0*. October 2015. Available at [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8\\_0-english\\_web.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf) (8/17/2016)
7. Arribas JR, Girard PM, Paton N, et al. *Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials*. *HIV Med* 2016; 17: 358-67.
8. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. *Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial*. *Lancet Inf Dis* 2015; 15: 775-84.
9. Latini A, Fabbiani M, Borghi V, et al. *Switching to boosted protease inhibitor plus a second antiretroviral drug (dual therapy) for treatment simplification; a multicenter observational study*. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 401.
10. Van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, et al. *Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71: 538-43.
11. Casado JL, Bañón S, Rodríguez MA, et al. *Efficacy of dual therapy with lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir once daily in HIV-infected patients with nucleoside analogue toxicity*. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 630-2.

- 12.** Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. *Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study.* Lancet HIV 2015; 2: e127-36.
- 13.** Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. *Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial.* J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 70: 515-9.
- 14.** Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. *Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study.* J Infect Dis. 2014; 210: 354-62.
- 15.** Katlama C, Soulié C, Blanc C, et al. *Dolutegravir monotherapy in HIV-infected Patients with Suppressed HIV Viremia.* In: Abstracts of the 15th European AIDS Conference, Barcelone 2015. Oral abstract PS4/4.
- 16.** Reynes J, Meftah N, Montes B. *Dual therapy with dolutegravir and lamivudine maintains virologic suppression in HIV-infected HAART-treated patients: DOLULAM pilot study.* In: Abstracts of the 15th European AIDS Conference, Barcelone 2015. Oral abstract PE8/81.
- 17.** Borghetti A, Baldin G, Ciccullo A, et al. *Virological control and metabolic improvement in HIV-infected, virologically suppressed patients switching to lamivudine/dolutegravir dual therapy.* J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2359-61.
- 18.** 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 randomised, open-label, non-inferiority trial.* Lancet Inf Dis 2015; 15: 785-92.

