

# Andamento dei lipidi e delle transaminasi nelle persone che vivono con infezione da HIV durante il trattamento con doravirina.

Lipid and transaminase elevations in antiretroviral treatment experienced people living with HIV, initiating a doravirine-based regimen.

Gruppo Coordinamento Italiano Studio Allergie e Infezione da HIV

**Autore per la corrispondenza:**

**Addolorata Masiello**  
UOC Malattie Infettive  
Ospedale Sant'Anna  
e San Sebastiano  
Via Palasciano  
81100 - Caserta

dora80@live.it

**Keywords:**

HIV infection, ART-experienced, doravirine, rilpivirine, adverse events, metabolic safety, hepatic safety.

**Potenziali conflitti di interesse:**

nessuno

JHA 2022; 7(4): 72-78

DOI: 10.19198/JHA31543

**Riassunto**

Doravirina (DOR) è un farmaco di nuova approvazione, appartenente alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Il nostro scopo, in questa analisi, era valutare il ruolo dello switch al regime lamivudina (3TC)/tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/DOR a confronto con emtricitabina (FTC)/TDF/rilpivirina (RPV), sulla safety metabolica ed epatica nella *real-life*.

Sono state valutate 381 persone con HIV (PLH) e con precedente esperienza di trattamento antiretrovirale, arruolate nello studio al momento dell'inizio del regime con 3TC/TDF/DOR o FTC/TDF/RPV, e con almeno una visita di controllo dopo l'arruolamento. T0 e T1 rappresentavano il basale e il follow-up a 6 mesi, rispettivamente. Nella coorte RPV erano arruolati 289 soggetti, e 92 in quella DOR.

A T1, il colesterolo totale (CT) e il colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) diminuivano significativamente in entrambi i regimi, mentre il colesterolo lipoproteico ad alta densità (C-HDL) e i trigliceridi restavano inalterati.

Coerentemente, il rapporto CT/C-HDL diminuiva sia nei regimi DOR che in quelli RPV. Tendenze simili si sono osservate anche dopo aver escluso dall'analisi i soggetti che a T0 erano in terapia con ipolipemizzanti. Anche analizzando per classi di età si è visto che i PLH di 50 anni o più giovani mostravano variazioni dei lipidi serici simili a quelle dei più anziani.

La aspartato aminotransferasi (AST) e la alanina aminotransferasi (ALT) mostravano un lieve ma significativo aumento nei PLH che iniziavano un regime con livelli normali a T0, sia analizzando per regime di trattamento che per classe di età. Nessun cambiamento significativo era invece evidente in chi iniziava con livelli di enzimi epatici già alterati a T0. Concludendo, in entrambe le coorti si è osservata la tendenza di CT, C-LDL e del rapporto CT/C-HDL a diminuire. Le transaminasi epatiche aumentavano, invece, da livelli normali. Le interruzioni erano simili per regime, ma più elevate nei soggetti più anziani.

**Abstract**

*Doravirine (DOR) is a newly approved antiretroviral belonging to the class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI). Our aim was to investigate the role of switching to a lamivudine (3TC)/tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/DOR regimen vs an emtricitabine (FTC)/TDF/ rilpivirine (RPV) regimen on metabolic and hepatic safety in a real-life setting.*

*Three hundred and eighty-one experienced people living with HIV (PLWH), enrolled in the study, starting 3TC/TDF/DOR or FTC/TDF/RPV regimens, with at least one visit after enrollment were evaluated.*

*T0 and T1 were defined as the baseline and 6-month follow-up respectively. Two hundred and eighty-nine people were enrolled in the RPV cohort and 92 in the DOR one. At T1, total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) significantly decreased both in DOR and RPV cohort, while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglycerides remained unchanged. Consistently, the TC/HDL-C ratio declined in the DOR and in the RPV cohorts. Similar trends were observed when excluding the study participants on lipid-lowering treatment from the analysis. In the analysis by age class, PLWH aged 50 years or less showed similar variations as those age more than 50. Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) showed a slight but significant increase in PLWH with normal levels at baseline, both by regimen and by age class. No significant changes were observed in those with elevated baseline values.*

*In both cohorts, people showed a trend to reduction in TC, LDL-c, and TC/HDL-c ratio. Liver transaminase increased from normal baseline levels. Interruptions were similar by cohort but more frequent in PLWH aged more than 50 years.*

## Introduzione

Doravirina (DOR) è un antiretrovirale di recente approvazione, che appartiene alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Questo farmaco sembra ben tollerato, sia nelle persone che vivono con HIV (PLH) che sono naïve agli antiretrovirali, sia nei PLH che hanno già ricevuto trattamenti precedenti: nello studio di fase 3 DRIVE-FORWARD, DOR ha dimostrato un profilo lipidico superiore, se confrontato con darunavir/ritonavir, in un trattamento della durata di 48 settimane, in combinazione con 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), in adulti naïve al trattamento (1).

Nello studio di fase 3 DRIVE-AHEAD, DOR in combinazione con lamivudina (3TC) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ha mostrato di causare cambiamenti minimi nelle lipoproteine sia a bassa (colesterolo LDL) che ad alta densità (colesterolo HDL), dopo 48 settimane di trattamento, a confronto con efavirenz (EFV), emtricitabina (FTC) e TDF (2).

Infine, lo studio di fase 3 DRIVE-SHIFT ha valutato lo switch da un regime antiretrovirale (ART) stabile a una compressa giornaliera contenente DOR/3TC/TDF, in adulti con carica virale soppressa da almeno 6 mesi e nessun fallimento virologico precedente. La riduzione dei lipidi ematici a digiuno osservata a 24 settimane dopo lo switch si era mantenuta fino alla settimana 144 (3).

Dati sulla *safety* epatica riportano che durante il trattamento con DOR si possono verificare incrementi della alanina aminotransferasi (ALT) (4), mentre è raro che aumenti la aspartato aminotransferasi (AST). Tuttavia, i risultati emersi da studi *real-life* sono pochi.

Allo scopo di valutare cosa avviene a livello di lipidi serici dopo lo switch a un regime a base di DOR, abbiamo esaminato una coorte di soggetti, con esperienza di trattamento ART, arruolati nello studio SCOLTA (*Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals*) nella coorte DOR, messi a confronto con una coorte di soggetti arruolati nella coorte rilpivirina (RPV), ovvero un altro NNRTI, dello stesso progetto.

## Metodi

Il progetto SCOLTA è uno studio osservazionale multicentrico, prospettico, iniziato nel 2002, che arruola PLH che iniziano un farmaco antiretrovirale di nuova approvazione, per identificare tossicità e eventi avversi in un contesto di vita reale (5).

Il Progetto SCOLTA è un programma di farmacovigilanza che coinvolge circa 25 centri italiani di Malattie Infettive ([www.cisai.it](http://www.cisai.it)). In breve, PLH, sia naïve alla ART che con precedenti trattamenti ART, possono essere arruolati, se hanno più di 18 anni e acconsentono alla partecipazione firmando il consenso informato. Vengono raccolti dati come età, sesso, peso, altezza, etnia, storia clinica della persona, e i dati di laboratorio inclusi nella routine di ciascun centro. Il follow-up viene raccolto ogni 6 mesi e la segnalazione degli eventi avversi quando si verificano. Tutti i dati sono raccolti in forma pseudonimizzata in un database online.

La coorte RPV è stata aperta all'arruolamento da gennaio 2013 a settembre 2017. Il primo partecipante della coorte DOR è stato arruolato nel febbraio 2020, e l'arruolamento è tuttora aperto.

In questa analisi abbiamo confrontato la *safety* metabolica di DOR e RPV. A questo scopo, abbiamo selezionato per l'analisi tutti i PLH con esperienza di trattamenti ART precedenti, in cui erano disponibili i dati almeno per il colesterolo totale o per le ALT al basale (T0) e al primo follow-up (T1) o che hanno interrotto per qualunque motivo prima del primo follow-up programmato.

## Analisi statistica

I dati sono stati descritti come medie e deviazione standard (DS) per le variabili distribuite normalmente, e come mediane e intervallo interquartile (IQR) per quelle distribuite non normalmente. Frequenza e percentuale (%) sono state usate per descrivere le variabili categoriche e ordinali. I cambi medi infragruppo sono stati valutati usando il t-test per dati appaiati, mentre differenze tra le due coorti sono state analizzate usando in modello generale lineare multivariato, che includeva le variabili significativamente diverse tra i due gruppi a T0. Le frequenze di interruzione del trattamento sono state confrontate usando la curva di sopravvivenza Kaplan-Meier e il *log-rank* test, e i motivi per l'interruzione del trattamento sono stati descritti. Il modello dei rischi proporzionali di Cox è stato utilizzato per valutare le variabili associate al rischio di interruzione del trattamento per tutti i motivi, e per gli eventi avversi. Anche questo modello includeva le variabili significativamente diverse all'arruolamento, e utilizzava un criterio di selezione backward per l'esclusione successiva delle variabili che non rispondevano al criterio di selezione. La significatività è stata posta a livello di  $p < 0.05$ .

## Risultati

Per limitare l'effetto di diversi regimi ART, in questa analisi sono inclusi per la coorte DOR solo i pazienti con regime 3TC/TDF/DOR, e per la coorte RPV quelli con regime FTC/TDF/RPV. I risultati presentati sono quindi relativi a 92 soggetti in DOR (su 180 arruolati) e 289 in RPV (su 331 arruolati). La descrittiva completa è in **Tabella 1**, da cui si vede la differenza tra le due coorti, dal momento che i PLH in doravirina erano più vecchi, avevano un indice di massa corporea (body mass index, BMI) più elevato

ed erano meno frequentemente coinfecti con virus dell'epatite C (HCV), avendo di conseguenza livelli di ALT più bassi al basale.

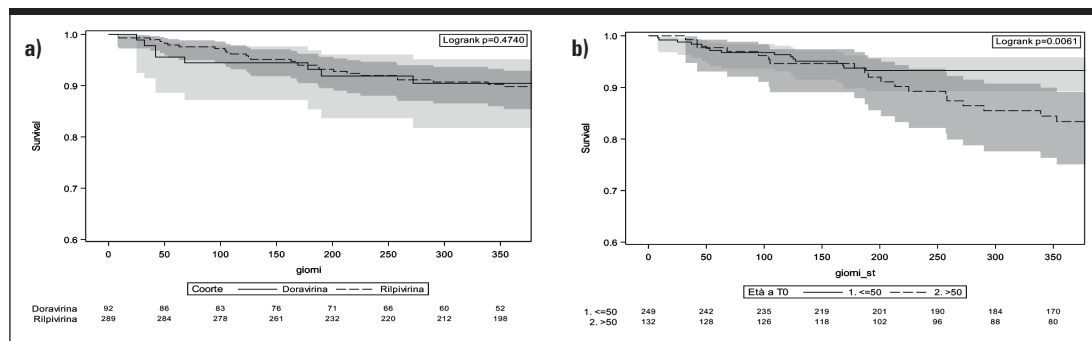
Dal momento che i PLH nella coorte RPV hanno avuto la possibilità di raggiungere un'osservazione più prolungata rispetto a quanti sono stati arruolati in DOR, abbiamo limitato il confronto a quanto avvenuto nel primo anno di trattamento, durante il quale 8 (8.7%, 7 per evento avverso e 1 per morte) PLH in DOR e 27 (9.3%, 9 per evento avverso, 5 per fallimento terapeutico, 5 per potenziali interazioni

Variabili	Doravirina n=92 Media ± SD o n (%) o Mediana (IQR)	Rilpivirina n=289 Media ± SD o n (%) o Mediana (IQR)	P
Età, anni	49.8 ± 11.1	46.0 ± 9.2	0.001
Età > 50 anni	47 (51.1)	85 (29.4)	0.0001
Sesso maschile	67 (72.8%)	214 (74.0%)	0.82
BMI Kg/m <sup>2</sup> (n=453)	26.1 ± 5.6	24.4 ± 3.7	0.0008
Peso, Kg	78.9 ± 18.1	72.2 ± 13.9	0.0002
Caucasico/a	81 (88.0%)	268 (92.7%)	0.16
Fattore di rischio per HIV			
Sessuale	73 (79.4%)	214 (74.1%)	
IDU	11 (12.0%)	55 (19.0%)	0.27
Altro/ND	8 (8.6%)	20 (6.9%)	
HBsAg positivo (n=448)	11 (12.0%)	16 (5.5%)	0.02
HCVAb positivo (n=461)	8 (8.7%)	65 (22.5%)	0.01
HIVRNA ≥50 copie/ml	5 (5.4%)	37 (12.8%)	0.049
ART precedente			
PI	8 (8.7%)	128 (44.3%)	<0.0001
NNRTI	51 (55.4%)	135 (46.7%)	0.11
INI	31 (33.7%)	10 (3.5%)	<0.0001
TDF	34 (37.0%)	236 (81.7%)	<0.0001
CD4, cells/mm <sup>3</sup>	734 (493-926)	625 (451-829)	0.02
Colesterolo totale, mg/dl	200 ± 43	188 ± 41	0.03
Colesterolo HDL, mg/dl	48 ± 13	48 ± 17	0.89
Colesterolo totale /Colesterolo HDL	4.3 (3.6-5.8)	4.1 (3.2-5.0)	0.23
Colesterolo LDL, mg/dl	123 ± 36	112 ± 37	0.02
Trigliceridi, mg/dl	126 (88-169)	120 (84-172)	0.61
In terapia ipolipemizzante	20 (21.7%)	24 (8.3%)	0.0004
AST, UI/L	22 (18-30)	24 (19-32)	0.11
AST >40 UI/L	4 (4.4%)	43 (14.9%)	0.006
ALT, UI/L	25 (18-33)	28 (21-42)	0.001
ALT >40 UI/L	14 (15.2%)	79 (27.3%)	0.01

**Tabella 1.** Caratteristiche dei 381 pazienti arruolati nel Progetto SCOLTA.

**ALT:** alanina aminotransferasi; **ART:** terapia antiretrovirale; **AST:** aspartato aminotransferasi; **HBsAg:** antigene epatite B; **HCV:** virus epatite C; **HDL:** lipoproteine ad alta densità; **IDU:** uso di droghe per endovena; **INI:** inibitori delle integrasi; **IQR:** intervallo interquartile; **LDL:** lipoproteine a bassa densità; **NNRTI:** inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa; **PI:** inibitori delle proteasi; **SD:** deviazione standard.

**Figura 1.** Analisi della sopravvivenza: **a)** interruzioni per qualunque motivo nelle coorti DOR e RPV; **b)** interruzioni per qualunque motivo nei pazienti di età fino a 50 e > a 50 anni. I numeri mostrano il numero di soggetti a rischio nei gruppi.



con altri farmaci, 4 per scarsa aderenza, 2 semplificazioni, 2 morti) in RPV hanno interrotto il regime con cui erano entrati in studio.

Come vediamo in **Figura 1a**, le interruzioni non sono significativamente diverse nelle due coorti, anche se nella coorte DOR sono dovute quasi esclusivamente a eventi avversi.

Al contrario, il confronto per età (**Figura 1b**) mostra che i pazienti più anziani (età > 50 anni) tendono a interrompere più frequentemente dei soggetti di età pari a 50 anni o inferiore. Il dettaglio dei motivi di interruzione è mostrato in **Tabella 2**, sia per coorte di trattamento che per età.

Dei 42 PLH che iniziavano il trattamento con uno dei due NNRTI e avevano carica virale (CV) ≥ 50 copie/ml, il 60% aveva CV < 50 a 6 mesi, e il 70% a 12 mesi. L'ultima CV rilevata nel corso del primo anno di osservazione era <50 copie/ml nel 94% dei PLH in DOR e nel 91% dei PLH in RPV (P=0.76 controllando per

CV iniziale). Controllando per coorte di trattamento e per CV iniziale, anche per classe di età non si ritrovavano differenze (p=0.54).

Le modificazioni dei lipidi serici dal baseline al follow-up dei 6 mesi sono mostrate in **Tabella 3**, sia per coorte che per età. Il profilo lipidico migliora uniformemente sia nel gruppo trattato con DOR che in quello trattato con RPV, e nei soggetti di età inferiore e superiore a 50 anni.

Il colesterolo totale diminuiva, con sostanziale mantenimento del livello della frazione HDL e dei trigliceridi, e una significativa diminuzione della frazione LDL. Questi risultati si ripetevano anche nell'analisi limitata a chi non prendeva statine all'inizio dello studio. Inserendo la presenza di TDF nel regime di provenienza abbiamo riscontrato che le stime della variazione dei lipidi non variavano in maniera sostanziale, mentre la media aggiustata mostrava una diminuzione più marcata in chi non prendeva TDF

Motivo	Doravirina N=92	Rilpivirina N=289	Età ≤50 anni N=249	Età > 50 anni N=132
Tutte le interruzioni	8 (8.7%)	27 (9.4%)	16 (6.4%)	19 (14.4%)
Fallimento terapeutico	0	5	2	3
Interazioni con altri farmaci	0	5	2	3
Scarsa aderenza	0	4	4	0
Semplificazione	0	2	0	2
Tutti gli eventi avversi	8	11	7	12
Tipo di evento avverso				
Artralgia/astenia	3	1	1	3
Gastrointestinale	3	0	0	3
Sistema nervoso centrale	1	5	4	2
Epatico	0	1	0	1
Renale	0	1	0	1
ND	0	1	1	0
Morte	1*	2**	1	2

**Tabella 2.** Interruzione di trattamento per qualunque motivo, durante il primo anno di osservazione.

\* Insufficiente renale cronica, insufficienza respiratoria \*\*eventi cardiovascolari

T1-T0	Doravirina N=92	Rilpivirina N=289	P*	Età ≤50 anni N=249	Età > 50 anni N=132	P*
Peso, Kg	-0.15 (-0.80, 1.11)	0.44 (-0.58, 1.46)	0.51	0.11 (-0.82, 1.05)	0.48 (-0.48, 1.44)	0.26
Colesterolo totale, mg/dl	<b>-18 (-27, -9)</b>	<b>-16 (-26, -6)</b>	0.61	<b>-16 (-25, -7)</b>	<b>-18 (-27, -8)</b>	0.66
Colesterolo HDL, mg/dl	1 (-1, 4)	-0 (-4, 3)	0.17	1 (-2, 4)	-0 (-3, 3)	0.14
Colesterolo totale /Colesterolo HDL	-0.39 (-0.80, 0.03)	-0.17 (-0.62, 0.28)	0.25	-0.25 (-0.66, 0.16)	-0.31 (-0.73, 0.11)	0.16
Colesterolo LDL, mg/dl	<b>-19 (-27, -11)</b>	<b>-14 (-23, -5)</b>	0.18	<b>-16 (-24, -8)</b>	<b>-16 (-25, -8)</b>	0.86
Trigliceridi, mg/dl	-1 (-26, 23)	-5 (-32, 21)	0.74	-3 (-27, 21)	-4 (-28, 21)	0.96
<b>Non in terapia ipolipemizzante</b>						
Colesterolo totale, mg/dl	<b>-20 (-29, -11)</b>	<b>-21 (-30, -12)</b>	0.76	<b>-21 (-29, -12)</b>	<b>-20 (-29, -11)</b>	0.88
Colesterolo HDL, mg/dl	2 (-1, 5)	-1 (-4, 2)	0.04	1 (-2, 4)	-0 (-3, 3)	0.11
Colesterolo totale /Colesterolo HDL	-0.42 (-0.87, 0.02)	-0.19 (-0.64, 0.27)	0.29	-0.30 (-0.71, 0.12)	-0.31 (-0.75, 0.13)	0.93
Colesterolo LDL, mg/dl	<b>-20 (-28, -12)</b>	<b>-17 (-26, -8)</b>	0.48	<b>-19 (-27, -11)</b>	<b>-18 (-26, -10)</b>	0.67
Trigliceridi, mg/dl	-9 (-34, 17)	-15 (-41, 12)	0.64	-13 (-37, 11)	-11 (-37, 14)	0.86
<b>Enzimi epatici</b>						
AST ≤40 UI/L a T0	<b>5 (0, 11)</b>	<b>6 (1, 11)</b>	0.72	<b>5 (0, 10)</b>	<b>6 (1, 11)</b>	0.44
AST >40 UI/L a T0	2 (-46, 50)	16 (-23, 56)	0.58	13 (-23, 50)	5 (-33, 43)	0.51
ALT ≤40 UI/L a T0	8 (-1, 17)	<b>12 (4, 21)</b>	0.08	<b>10 (1, 19)</b>	<b>10 (2, 19)</b>	0.62
ALT >40 UI/L a T0	-6 (-40, 28)	4 (-25, 32)	0.51	1 (-27, 29)	-4 (-34, 27)	0.62

**Tabella 3.** Variazione da T0 a T1 (media, 95% intervallo di confidenza) in gruppi di coorte di trattamento e di età.

**ALT:** alanina aminotransferasi; **AST:** aspartato aminotransferasi; **HDL:** lipoproteine ad alta densità; **LDL:** lipoproteine a bassa densità.

\*analisi della varianza per i lipidi serici in modello multivariato che include età, peso, coinfezione HCV e HBV, uso precedente di inibitori delle proteasi e inibitori delle integrasi, e livello iniziale della variabile.

Nel campione complete è incluso anche l'utilizzo di ipolipemizzanti.

nel regime precedente (-21 mg/dl, 95% CI-30, -12), ma si manteneva anche in chi proveniva da un regime che includeva TDF (-9 mg/dl, 95% CI-19, 2) sia pure in maniera non significativa (p=0.08).

Per quanto riguarda le variazioni di AST e ALT, si nota un incremento significativo di entrambe le transaminasi nei soggetti con livelli normali a T0, osservabile nei diversi gruppi di trattamento e di età. Limitando l'analisi ai PLH con livelli normali a T0, abbiamo visto che a T1 3.4% in DOR vs. 8.1% in RPV avevano AST>40 UI/dl (P=0.13), e i corrispondenti numeri per ALT erano 10.3% vs. 21.4% (p=0.03). I risultati ottenuti limitando l'analisi a chi non aveva coinfezioni epatiche erano simili.

### Discussione

In questo studio abbiamo trovato un'elevata tollerabilità ed efficacia della doravirina in un contesto di vita reale. Nelle due coorti DOR e RPV, le interruzioni durante il primo anno di osservazione erano confrontabili, mentre una differenza era evidente per gruppi

di età. Le caratteristiche dei partecipanti alle due coorti erano diverse all'arruolamento, dal momento che i PLH arruolati in DOR erano più vecchi, con BMI più elevato e più frequentemente trattati con farmaci ipolipemizzanti. Queste differenze potrebbero rispecchiare il fatto che i clinici scelgono di trattare i soggetti che ritengono a maggiore rischio di malattia cardiovascolare con DOR, percepita come un farmaco particolarmente sicuro in questa popolazione.

Al follow-up, i partecipanti mostravano riduzione dei lipidi serici simili nella due coorti, anche quando l'osservazione veniva limitata a quanti non erano in trattamento con farmaci ipolipemizzanti. In particolare, la riduzione era evidente nel colesterolo totale e nella sua frazione LDL, mentre HDL e trigliceridi restavano sostanzialmente invariati, conducendo a un profilo lipidico migliore, con rapporto colesterolo totale/HDL ridotto, anche se in maniera non significativa. Questa riduzione era sicuramente dovuta in parte all'effetto *statin-like* di TDF, ma rimaneva anche nel gruppo di PLH che provenivano da un regime

che già includeva TDF, suggerendo così un ruolo degli NNRTI nel miglioramento del profilo lipidico.

Risultati simili si sono visti in uno studio real-life di Mazzitelli et al.,(7) che riportava una riduzione significativa dei lipidi (sia colesterolo che trigliceridi) in 52 PLH, dopo 24 settimane di osservazione dall'inizio di un regime che includeva DOR.

Abbiamo poi prestato attenzione particolare alla variazione degli enzimi epatici, dal momento che gli NNRTI sono una classe a rischio per l'aumento di AST e ALT.(8)

Mentre gli NNRTI di prima generazione (nevirapina ed efavirenz) sono stati associati a tossicità epatica,(9) quelli di seconda generazione (etravirina, RPV e DOR) sembrano generalmente sicuri, anche in persone con coinfezioni da virus epatici. (8,10–12)

Più recentemente, è stato suggerito che in scenari non associati all'infezione da HIV RPV sia epatoprotettiva, dal momento che esercita un'azione anti-infiammatoria, anti-steatosica e anti-fibrotica, in modelli animali di danno epatico cronico,(13) mentre su DOR, a oggi, sono disponibili pochi dati. Un aumento delle transaminasi seriche è stato riportato nel 13% dei PLH in regimi contenenti DOR, ma aumenti fino a 5 volte il livello normale non sono comuni, verificandosi in meno dell'1% dei trattati. Comunque, non è stata dimostrata associazione tra DOR e casi di epatite acuta, scompenso epatico acuto, o epatite cronica.(14)

Di un certo interesse è l'osservazione che nei soggetti delle nostre due coorti abbiamo rilevato un leggero, ma significativo, rialzo delle AST e delle ALT nei soggetti con valori normali a T0, mentre chi aveva valori alterati al basale non mostrava variazioni di rilievo, anche se il numero estremamente limitato di questi soggetti, in particolare nella coorte DOR, rende difficile una valutazione.

Complessivamente entrambi i regimi sono ben tollerati, senza differenze in termini di interruzioni totali. Le interruzioni sono state invece più frequenti nei PLH di età superiore a 50 anni (14.6% vs. 6.4% nei pazienti di 50 anni o meno), con una frequenza di eventi avversi maggiore, anche se non elevata né significativa. Le interruzioni per eventi a carico del sistema nervoso centrale erano in tutto 6, una in DOR e 5 in RPV, e 4 nei PLH di 50 anni o meno e 2 nei soggetti di età superiore a 50 anni.

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale è un punto critico del trattamento con NNRTI, che

sono la classe di farmaci presenti a oggi sul mercato più comunemente associata a complicanze neuropsichiatriche.(15)

La nostra osservazione conferma che le interruzioni di trattamento dovute a questo genere di tossicità sono un evento infrequente in entrambi i gruppi di trattamento. In conclusione, nelle nostre coorti i lipidi ematici diminuivano, in particolare nella componente colesterolo LDL, mentre un aumento all'apparenza non clinicamente significativo era evidente nei soggetti che entravano in studio con transaminasi normali. Le interruzioni complessive nel primo anno di osservazione erano simili nelle due coorti, e legate all'età piuttosto che al regime di trattamento.

### Approvazione del Comitato Etico e consenso informato

Il Progetto SCOLTA è condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki rivista nel 2013. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico Locale dell'Ospedale Luigi Sacco, Milano, il 18 settembre 2002, emendato il 13 giugno 2013 (protocollo 352/2013), il 20 dicembre 2019 (protocollo 54085/2019) e il 3 marzo 2020 (protocollo 2020/EM/029). Tutti i soggetti inclusi hanno firmato un consenso informato.

### Gruppo CISAI

**Coordinatori:** Paolo Bonfanti (Monza), Antonio Di Biagio (Genova).

**Gestione dati e analisi:** Elena Ricci (Milano).

**Servizi informatici:** L.D. Magnoni, M. Bonetto (Genova, Healthropy); M. Giacomini (Genova, DIBRIS).

**Centri partecipanti:** E. Sarchi, G. Chichino, C. Bolla (Alessandria); A. Saracino, D. Fiordelisi (Bari); L. Calza (Bologna); B. Menzaghi, M. Farinazzo, F. Franzetti (Busto Arsizio); G. Angioni, M. Buffa (Cagliari); P. Maggi, A. Masiello, F. Simeone (Caserta); G. Bruno, B. M. Celesia (Catania); C. Grosso (Cesena); K. Falasca (Chieti); L. Pusterla, G. Chieffo (Como); A. Mastroianni, G. Guadagnino (Cosenza); F. Franzetti, S. Rusconi (Legnano); S. Carradori (Ferrara); F. Vichi, E. Salomoni (Firenze); C.V. Martinelli, F. Lagi (Firenze); A. Di Biagio, C. Dentone, L. Taramasso, M. Bassetti (Genova); E. Pontali, A. Parisini, F. Del Puente (Genova); C. Molteni, A. Pandolfo, S. Piconi (Lecco); S. Rusconi, M. Franzetti (Legnano); G. F. Pellicanò, G. Nunnari (Messina);

L. Valsecchi, L. Cordier, S. Parisini, G. Rizzardini (Milano); F. Conti (Milano); A. Bandera, A. Gori (Milano); D. Motta, M. Merli, M. Puoti (Milano); P. Bonfanti, N. Squillace, M. Rossi, E. Pollastri, N. Corti (Monza); S. Martini (Napoli); M.A. Carleo, V. Esposito (Napoli); O. Bargiacchi, P.L. Garavelli (Novara); A. Cascio, M. Trizzino (Palermo); R. Gulminetti, L.

Pagnucco (Pavia); G. V. De Socio, G. Gamboni, D. Altobelli, D. Francisci (Perugia); E. Mazzotta, G. Parruti (Pescara); S. Cicalini, R. Bellagamba, A. Antinori (Roma); P. Morelli (Humanitas); G. Cenderello (Sanremo); G. Madeddu, M. S. Mameli (Sassari); G. Orofino, M. Guastavigna (Torino); A. Londero, A. Giacinta, C. Tascini (Udine); G. Battagin, V. Manfrin (Vicenza). ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Molina J-M, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. *Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial.* *Lancet HIV* 2018; 5:e211–e220.
2. Orkin C, Squires KE, Molina J-M, Sax PE, Wong W-W, Sussmann O, et al. *Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial.* *Clinical Infectious Diseases* 2019; 68:535–544.
3. Kumar P, Johnson M, Molina J-M, Rizzardini G, Cahn P, Bickel M, et al. *Brief Report: Switching to DOR/3TC/TDF Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through Week 144 in the DRIVE-SHIFT Trial.* *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2021; 87:801–805.
4. European Medicine Agency. *Summary of product characteristics. Pifeltro.* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information_en.pdf). 2018.
5. Bonfanti P, Martinelli C, Ricci E, Carradori S, Parruti G, Armignacco O, et al. *An Italian approach to postmarketing monitoring: Preliminary results from the SCOLTA (Surveillance Cohort Long-term Toxicity Antiretrovirals) project on the safety of lopinavir/ritonavir.* *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) 2005; 39:317–320.
6. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, et al. *The Lipid-Lowering Effect of Tenofovir/Emtricitabine: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* *Clinical Infectious Diseases* 2015; 61:403–408.
7. Mazzitelli M, Antoni MD, Castelli F, Ripamonti D, Zuglian G, Lapadula G, et al. *Real-life use of Doravirine in treatment-experienced people living with HIV: A multicenter Italian study.* *Medicine* 2022; 101:e29855.
8. Benedicto AM, Fuster-Martínez I, Tosca J, Esplugues J v., Blas-García A, Apostolova N. *NNRTI and Liver Damage: Evidence of Their Association and the Mechanisms Involved.* *Cells* 2021; 10:1687.
9. Otto AO, Rivera CG, Zeuli JD, Temesgen Z. *Hepatotoxicity of Contemporary Antiretroviral Drugs: A Review and Evaluation of Published Clinical Data.* *Cells* 2021; 10:1263.
10. Neukam K, Espinosa N, Collado A, Delgado-Fernández M, Jiménez-Aguilar P, Rivero-Juárez A, et al. *Hepatic Safety of Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed-Dose Single-Tablet Regimen in HIV-Infected Patients with Active Hepatitis C Virus Infection: The hEPATic Study.* *PLoS One* 2016; 11:e0155842.
11. Casado J, Mena A, Bañón S, Castro A, Quereda C, Moreno A, et al. *Liver toxicity and risk of discontinuation in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients receiving an etravirine-containing antiretroviral regimen: influence of liver fibrosis.* *HIV Med* 2016; 17:62–67.
12. Bagella P, de Socio GVL, Ricci E, Menzaghi B, Martinelli C, Squillace N, et al. *Durability, safety, and efficacy of rilpivirine in clinical practice: results from the SCOLTA project.* *Infect Drug Resist* 2018; 11. doi:10.2147/IDR.S152090
13. Martí-Rodrigo A, Alegre F, Moragrega ÁB, García-García F, Martí-Rodrigo P, Fernández-Iglesias A, et al. *Rilpivirine attenuates liver fibrosis through selective STAT1-mediated apoptosis in hepatic stellate cells.* *Gut* 2020; 69:920–932.
14. LiverTox. *Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Doravirine; 2019.