

JHA

Journal of HIV and Ageing

- Pag 1 | Infezione da HIV: uno sguardo su alcuni problemi ancora in discussione.
| *Tiziana Quirino*
- Pag 3 | Aumento del peso nelle persone che vivono con infezione da HIV: ritorno al benessere o effetto indesiderato della terapia antiretrovirale?
| *Lucia Taramasso*
- Pag 11 | Il linfoma di Hodgkin nei soggetti con infezione da HIV.
| *Marco Franzetti*
- Pag 15 | Naive patients enrolled in the SCOLTA HIV cohorts: reasons for interruption during the first year of treatment.
| *Elena Ricci*
- Pag 21 | Ottimizzazione della terapia antiretrovirale in un piccolo paziente con infezione da HIV a trasmissione verticale: un case report.
| *Antonio Di Biagio*

JHA

Journal of HIV and Ageing

Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Monza
Giuseppe De Socio, Perugia
Antonio Di Biagio, Genova
Giordano Madeddu, Sassari
Paolo Maggi, Napoli

Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania
Canio Martinelli, Firenze
Barbara Menzaghi, Busto Arsizio (VA)
Laura Ambra Nicolini, Genova
Giancarlo Orofino, Torino
Giustino Parruti, Pescara
Nicola Squillace, Monza
Lucia Taramasso, Milano
Francesca Vichi, Firenze

Editorial Committee

Andrea Antinori, Roma
Teresa Bini, Milano
Michele Bombelli, Milano
Stefano Bonora, Torino
Leonardo Calza, Bologna
Anna Maria Cattelan, Padova
Paola Cinque, Milano
Davide Croce, Varese
Simona Di Giambenedetto, Roma
Cristina Gervasoni, Milano
Andrea Gori, Milano
Vincenzo Montinaro, Bari
Stefano Mora, Milano
Giuseppe Nunnari, Catania
Massimo Puoti, Milano
Giuliano Rizzardini, Milano

Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2020 Volume 5 – Numero 1 – marzo 2020

Editor

Fondazione A.S.I.A. Onlus
Via Garibaldi, 13
20090 Buccinasco
tel. +39.02.45701998

Managing Director

Andrea Benzoni

Editorial Coordinator

Tiziana Quirino

Graphic

Concreo Srl, Varese

Printing

AGF Spa, Sesto Ulteriano (MI)



ACID FREE

Pubblicazione registrata
presso il Tribunale di Milano
n. 314 del 17.11.2015
Sped. in abb. Postale 70% - LO/MI

ISSN 2499-3638

Journal of HIV and ageing



 **Dovato**▼
dolutegravir/lamivudina

PER I PAZIENTI HIV+¹

Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.¹ Classe di rimborsabilità: C (nn)* - Prezzo al Pubblico: € 1.400,56 - Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film.

Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)

*C (nn): Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Bibliografia. 1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



Consulta il Riassunto delle
Caratteristiche del Prodotto allegato
alla rivista o attraverso il QR code



Infezione da HIV: uno sguardo su alcuni problemi ancora in discussione.

HIV infection: a glance on some still questioned issues.

Tiziana Quirino

Fondazione A.S.I.A. Onlus

È stato ripetutamente sostenuto che l'infezione da HIV è una patologia in qualche modo "normalizzata". Questo è un messaggio che in parte trova conferma nell'esperienza dei clinici.

Le linee guida nazionali e internazionali sono diventate sempre più precise nel definire le strategie di approccio a questi pazienti per quanto riguarda il trattamento, ma anche per la gestione delle patologie correlate e delle co-morbidità.

Apparentemente gli obiettivi che vengono proposti sono più orientati all'emersione del sommerso da una parte e al miglioramento della qualità di vita dei pazienti con infezione da HIV dall'altra.

Questo numero di JHA raccoglie una serie di contributi apparentemente non omogenei fra loro ma che hanno in comune l'affronto di tematiche su cui è ancora aperto il dibattito fra gli specialisti; questo ci testimonia come l'attenzione dei clinici sia sempre attenta a esplorare problematiche poste dalla pratica clinica.

I temi affrontati sono relativi sia al trattamento che, se pur efficace e standardizzato, presenta ancora interessanti quesiti soprattutto sugli effetti secondari di lungo periodo che ad aspetti clinici che ancora ci interrogano riguardo alla gestione di alcune patologie HIV correlate.

Lucia Taramasso e coll., nel primo articolo di questo numero, concentrano l'attenzione su uno dei principali quesiti clinici attuali in tema di tollerabilità della terapia antivirale: il problema dell'aumento del peso corporeo (1).

La problematica è nota da molto tempo, ma nei primi anni dell'infezione si è discusso soprattutto di redistribuzione del grasso corporeo e della problematica della lipodistrofia.

Questi eventi sono stati attribuiti a differenti categorie di farmaci anche se quelli maggiormente implicati sono stati gli inibitori della proteasi.

Negli anni passati, l'aumento di peso in corso di terapia antiretrovirale è stato considerato un fattore positivo, predittivo di aumentata sopravvivenza. Più recentemente, l'aumento di peso non è più considerato univocamente come un effetto benefico della terapia, ma piuttosto come un evento non desiderato della stessa.

Gli autori ci propongono una revisione della letteratura che riassume i principali studi che hanno valutato l'effetto delle moderne terapie antiretrovirali sull'aumento di peso nei pazienti.

Marco Franzetti e coll. affrontano la problematica dell'impatto del linfoma di nei pazienti HIV positivi in una revisione della casistica di letteratura (2).

È argomento di particolare interesse in quanto, nonostante l'avvento della terapia antiretrovirale abbia ridotto in maniera significativa l'incidenza dei tumori maligni AIDS-definienti, diversi studi recenti hanno riportato un incremento del rischio di tumori non AIDS-definienti; tra questi il linfoma di Hodgkin che nei vari studi sembra avere un andamento non univoco.

Il contributo di Ricci ci aiuta a rivedere l'efficacia e la tollerabilità del trattamento nei pazienti naïve valutando le interruzioni di trattamento in 697 pazienti arruolati negli anni in differenti coorti osservazionali (3). Recentemente lo scenario è molto cambiato ma, pur a fronte di farmaci sempre più efficaci e più tollerati, la tematica degli effetti collaterali inattesi che possono causare sospensione del trattamento resta sempre d'attualità come dimostrato anche dalle considerazioni sulle variazioni del peso corporeo descritte in precedenza.

Complessivamente il dato *durability* migliora negli anni e correla con le condizioni cliniche dei pazienti e con le diverse caratteristiche dei farmaci soprattutto in termini di tollerabilità.

Autore per la corrispondenza:

Tiziana Quirino
Fondazione A.S.I.A. Onlus
Via Garibaldi, 13
Buccinasco (MI)

tiziana.quirino@gmail.com

Keywords:
HIV, terapia antiretrovirale, co-morbidità

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2020; 5(1): 1-2

DOI: 10.19198/JHA31487

Infine, Di Biagio presenta un caso di trasmissione verticale dell'infezione da HIV nel nostro paese in anni recenti (4). È una segnalazione particolarmente interessante in primo luogo perché evidenzia come riguardo alla prevenzione della trasmissione dell'infezione nulla possa essere ancor oggi dato per scontato.

L'altro aspetto in discussione è che il trattamento antiretrovirale, in larghissima parte standardizzato, deve essere, almeno in alcune situazioni, "interpretato" dai medici. In questi casi, solo l'esperienza dello specialista può consentire la scelta più corretta. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Taramasso L, Bozzi G, Muscatello A, Bandera A, Gori G. *Aumento di peso nelle persone che vivono con infezione da HIV: ritorno al benessere o effetto indesiderato della terapia antiretrovirale?* JHA 2020; 5: 3-10
2. Franzetti M, Pandolfo A, Molteni C, Castaldo G, Longoni E, Bonfanti P. *Il linfoma di Hodgkin nei soggetti con infezione da HIV.* JHA 2020; 5: 11-14
3. Ricci E, Quirino T. *Naive patients enrolled in the SCOLTA HIV cohorts: weight gain, blood lipids and reason for interruption during the first year of treatment.* JHA 2020; 5: 15-20
4. Di Biagio A. *Ottimizzazione della terapia antiretrovirale in un piccolo paziente con infezione da HIV a trasmissione verticale: un case report.* JHA 2020; 5: 21-23

Aumento del peso nelle persone che vivono con infezione da HIV: ritorno al benessere o effetto indesiderato della terapia antiretrovirale?

Weight gain in people living with HIV infection: return to health or adverse event of antiretroviral therapy?

Lucia Taramasso^{1,2,3}, Giorgio Bozzi³, Antonio Muscatello³, Alessandra Bandera^{1,2,3}, Andrea Gori^{1,2,3}.

¹ Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy

² Multidisciplinary Research in Health Science (MACH), Milan, Italy

³ Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

Riassunto

L'aumento di peso in corso di terapia antiretrovirale è stato considerato in passato un evento predittivo di aumentata sopravvivenza e migliori outcome a lungo termine nelle persone che vivono con infezione da HIV. In epoca recente, tuttavia, si è assistito ad un incremento della sopravvivenza e ad un aumento dell'invecchiamento e della prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari in questa popolazione, contesto in cui l'aumento di peso non è più considerato univocamente come un effetto benefico della terapia, ma piuttosto come un effetto collaterale non desiderato della stessa. In questa revisione narrativa della letteratura, riassumiamo i principali studi che hanno valutato l'effetto delle moderne terapie antiretrovirali sull'aumento di peso nei pazienti che vivono con infezione da HIV.

Abstract

Weight gain during antiretroviral therapy has been considered a predictive factor for increased survival and improved long-term outcomes in people living with HIV. In recent times, however, there has been an increase in survival, aging and cardiovascular risk in this population, and weight gain is no longer regarded as a beneficial effect of the therapy, but rather considered an undesired side effect. In this narrative review, we summarize the main studies that have assessed the effect of modern antiretroviral therapies on weight gain and discuss its main implications in patients living with HIV infection.

Peso e HIV nella storia

Storicamente, l'aumento di peso nelle persone che vivono con infezione da HIV è stato correlato ad un'aumentata sopravvivenza da tutte le cause e da una ridotta incidenza di complicanze AIDS correlate (1,2). L'effetto benefico dell'aumento di peso era più evidente quando costituiva un recupero da una situazione di deficit nutrizionali e wasting syndrome, spesso associata alle fasi più avanzate dell'infezione e non sempre reversibili, specialmente nei primi anni dell'epidemia, quando le armi terapeutiche contro l'infezione da HIV erano più limitate (3,4). Le terapie che si sono succedute nella pipeline terapeutica degli anni

successivi hanno progressivamente migliorato l'aspettativa di vita delle persone con infezione da HIV, consentendo la sopravvivenza e la risoluzione di molti casi di wasting syndrome, tuttavia con un nuovo effetto collaterale a carico dello sviluppo e della distribuzione del grasso corporeo, noto come lipodistrofia e caratterizzato da un lipoaccumulo centrale, non esente da un contraltare metabolico di aumentato rischio cardiovascolare, e più evidente con i vecchi farmaci antiretrovirali (5).

Le successive più moderne terapie hanno permesso il superamento di questo effetto collaterale, con un progressivo miglioramento dello stato di benessere delle persone che vivono con l'infezione da HIV.

Autore per la corrispondenza:

Lucia Taramasso
Malattie Infettive,
Dipartimento di Medicina
Interna, Fondazione
IRCCS Ca' Granda Ospedale
Maggiore Policlinico,
Via Francesco Sforza 35,
20122 Milano - Italy

taramasso.lucia@gmail.com

Keywords:

HIV, weight gain, adverse events, INSTI, PI, NNRTI

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2020; 5(1): 3-10

DOI: 10.19198/JHA31488

In epoca recente, tuttavia, si è gradualmente registrato un nuovo fenomeno metabolico paradossale in chi vive con l'infezione da HIV, vale a dire un aumento del sovrappeso e dell'obesità, la cui origine sembra essere multifattoriale, ma potenzialmente legata all'invecchiamento della popolazione ed all'utilizzo di alcuni dei nuovi farmaci utilizzati nel trattamento dell'infezione.

Invecchiamento ed aumento del peso nelle persone che vivono con l'infezione da HIV

Grazie al progressivo miglioramento delle terapie antiretrovirali disponibili si sono verificati, nel corso degli anni, un migliorato benessere ed un aumento dell'aspettativa di vita delle persone che vivono con infezione da HIV (6).

L'invecchiamento di per sé costituisce un fattore di rischio per l'aumento di peso, in quanto, nella popolazione generale, un aumento di peso di circa 0.5 kg per anno viene osservato già dalla giovane età, con un progressivo aumento del peso negli anni fino all'età anziana, quando, a causa della perdita di massa magra, la curva del peso tende a invertire il suo andamento declinando (7). Le tempistiche di raggiunta del picco del peso nel corso della vita sono differenti in differenti etnie ed aree geografiche e nel sesso femminile e maschile (8). Nei paesi considerati a maggiore tenore economico, fra cui l'Italia, il sovrappeso e l'obesità sono in aumento progressivo nella popolazione generale, e sono più i maschi delle femmine ad essere sovrappeso o obesi (8), mentre nei paesi in via di sviluppo, anch'essi non esenti da un aumento di sovrappeso e obesità negli ultimi anni, queste condizioni sono più frequenti nel sesso femminile (8). Sulla base dei dati epidemiologici disponibili a livello mondiale, è possibile aspettarsi, nella popolazione generale non infetta da HIV, un picco di sovrappeso ed obesità nei paesi industrializzati attorno ai 55 anni per i maschi ed ai 60 anni per le femmine, mentre nei paesi in via di sviluppo il picco è atteso attorno ai 55 anni per le femmine ed ai 45 anni per i maschi, anche se con tassi inferiori rispetto a quelli osservati nei paesi industrializzati (8). Questi dati vanno sempre considerati quando si assiste ad un aumento di peso nel paziente con infezione da HIV, in quanto non tutti gli aumenti di peso sono attribuibili a fattori virali o terapeutici, ma una certa quota di obesità e sovrappeso è

attesa indipendentemente da essi, in linea con quanto atteso nella popolazione generale.

L'invecchiamento può quindi spiegare, almeno in parte, l'aumento di peso dei pazienti, ma non per questo rende il problema poco rilevante, essendo l'aumento di peso e l'invecchiamento insieme due fattori predisponenti nei confronti dell'insorgenza di problematiche cardiovascolari. Inoltre, recenti studi hanno evidenziato come alcune classi di farmaci, utilizzate nelle moderne terapie antiretrovirali, possano avere un impatto sull'aumento di peso dei pazienti in trattamento.

Aumento di peso e inibitori dell'integrasi (INSTI)

Gli INSTI sono attualmente la classe di farmaci più utilizzata nella terapia di prima linea e nelle strategie di switch, grazie alla loro elevata efficacia e tollerabilità (9,10). Tuttavia recenti report hanno evidenziato la possibilità di un inatteso aumento del peso corporeo in corso del loro utilizzo in terapia (11–15). Le prime segnalazioni si sono verificate in particolare per i pazienti in trattamento con dolutegravir, quando Amélie Menard e colleghi per primi hanno osservato, in una lettera inviata ad AIDS nel 2017 (16), che il 7% delle interruzioni di DTG per eventi avversi nel loro centro era motivata da un eccessivo aumento di peso, compreso fra i 4 e i 12 kg. Da allora le segnalazioni si sono moltiplicate, suggerendo la correlazione fra DTG ad aumento di peso sia nel paziente naive che nell'experienced (13,17–20).

I due studi che più hanno destato scalpore nel paziente naive sono stati i trials NAMSAL ed ADVANCE (18,19). Nel NAMSAL, 310 pazienti posti in terapia di prima linea con DTG incrementavano il proprio peso mediano di 5 kg in un anno, mentre i pazienti in trattamento con efavirenz (EFV, 303 pazienti) avevano un incremento mediano di 3 kg. Nello stesso studio l'incidenza di obesità era del 12% nel primo gruppo di pazienti e del 5% nel secondo (19). Ancora più eclatanti sono stati i risultati dello studio ADVANCE, in cui, dopo 48 settimane, i pazienti in trattamento con DTG associato a tenofovir alafenamide/emtricitabina (TAF/FTC) aumentavano in media di oltre 6 kg (con un picco di oltre 10kg nelle donne incluse nello studio), rispetto ai 3 kg dei pazienti in trattamento con tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/FTC + DTG ed all'incremento inferiore ai 2 kg nei pazienti in TDF/FTC/EFV (18).

Per quanto riguarda i pazienti experienced, invece, i dati sottolineano un incremento di peso più modesto rispetto al naive, con dati non sempre univoci, e, in particolare, con alcuni studi che non confermano un particolare ruolo di dolutegravir nell'aumento di peso nello switch, dopo correzione dell'analisi per potenziali confondenti o sulla base del confronto con altri INSTI (21–23).

Per quanto riguarda gli altri inibitori dell'integrasi approvati e già in uso per il trattamento dell'infezione da HIV, bictegravir (BIC), elvitegravir (EVG) e raltegravir (RAL), i dati sono meno conclusivi. Bictegravir, vero competitor del dolutegravir nelle strategie terapeutiche future grazie alla sue caratteristiche di elevata efficacia e barriera genetica che lo accomunano a DTG, oltre alla disponibilità in un single tablet regimen con ottima tollerabilità, (24) sembrerebbe accomunato al DTG anche dall'effetto collaterale di possibile aumento di peso, almeno secondo una pooled analysis sui trials che esaminano il suo utilizzo in prima linea condotta da Paul Sax (25). In questo lavoro, si evidenziava un incremento di peso a 96 settimane di terapia di circa 4 kg sia nei pazienti in trattamento con BIC che in quelli che assumevano DTG, ed entrambi i gruppi avevano un aumento maggiore rispetto a quello registrato in corso di EVG, che a sua volta era di poco inferiore ai 3 kg (25). Lo stesso EVG è stato esaminato in differenti studi, e rispetto agli altri INSTI sembrerebbe essere il meno gravato dall'effetto sul peso (17,21), tanto che in un recente editoriale Brian Wood ha addirittura provocatoriamente ipotizzato un ruolo protettivo di EVG o di cobicistat (COBI), con cui EVG è sempre coformulato, sull'aumento di peso (26). Tuttavia, nell'unico studio che ha confrontato l'andamento del peso nei pazienti che hanno utilizzato cobicistat o ritonavir come booster (associati entrambi a darunavir), non erano state evidenziate differenze (27). Per quanto riguarda invece EVG non tutti gli studi hanno escluso un suo reale ruolo nell'incremento di peso, ed un recente lavoro ha effettivamente riscontrato un aumento di peso dopo lo switch a EVG (28). In questo lavoro 693 pazienti precedentemente in regimi non contenenti INSTI sviluppavano un significativo incremento di peso nell'anno successivo all'avvio di TAF/FTC/COBI/EVG rispetto al confronto con l'anno precedente (28). Tuttavia, non si può escludere un effetto del TAF su questi risultati.

Infine, anche nei pazienti trattati con raltegravir (RAL) un certo aumento di peso è stato riportato, non dissimile da quello in corso di DTG, (21,22) in studi di switch. Nel naive, nello studio americano condotto nella Vanderbilt Comprehensive Care Clinic cohort, la media aggiustata di incremento di peso corporeo a 18 mesi era di 3.4 Kg, maggiore rispetto a quella dei pazienti trattati con EVG e non significativamente differente da quella dei pazienti in DTG (17). Similarmente, nella coorte NA-ACCORD le proiezioni di incremento corporeo a 2 anni, calcolate su 24.000 pazienti in terapia di prima linea mostravano un incremento maggiore per DTG e RAL (+6kg e + 5 kg) rispetto a EVG (+4 kg), ed, ancora una volta, maggiore incremento del peso in terapia con INSTI rispetto a PI e NNRTI (11). I pazienti in trattamento di prima linea con RAL hanno inoltre dimostrato nello studio ACTG A5260s, dopo 96 settimane di trattamento, un incremento significativo di massa grassa a carico di tronco ed arti, tuttavia non differente da quello riscontrato nei pazienti che iniziavano un inibitore della proteasi (29). Tuttavia, nello switch, il passaggio a terapia con RAL è stato associato a minore incremento di BMI rispetto a quello riscontrato nei pazienti che passavano all'inibitore delle proteasi darunavir (21).

Aumento di peso ed inibitori della proteasi (PI)

Anche se gli INSTI sono i farmaci attualmente più studiati e nell'occhio del ciclone per quanto riguarda l'aumento di peso, un certo incremento del peso corporeo è stato riportato in passato anche per altre classi di farmaci antiretrovirali, fra i quali i PI. In questo caso, peraltro, l'effetto andava sommato alle altre problematiche cardiovascolari legate all'uso dei PI, che, a differenza degli INSTI, sono stati implicati nella genesi dell'ipercolesterolemia, dell'ipertrigliceridemia, nell'insorgenza di resistenza insulinica e nell'ispessimento dell'intima media thickness arteriosa (30–32). In questo contesto l'aumento del peso potrebbe rivestire un ruolo più allarmante rispetto quello osservato in assenza di correlati metabolici. I dati di una coorte italiana di 680 pazienti naive alla terapia antiretrovirale hanno mostrato un aumento di peso non dissimile in chi avviava un regime contenente darunavir rispetto ad inibitori dell'integrasi (33). Similarmente, anche i dati delle coorti nordamericane NA-ACCORD hanno mostrato un aumento di peso nei pazienti

naive apparentemente maggiore in chi assumeva INSTI rispetto ai PI, ma tuttavia in assenza di una significatività statistica consistente nei multipli timepoint considerati, diversamente da quanto osservato nei pazienti in NNRTI, i quali ingrassavano significativamente meno dei pazienti INSTI-treated, durante tutta l'osservazione longitudinale dello studio (11). Anche nei dati recentemente presentati sull'avvio di terapia con doravirina nel naive, l'incremento di peso in chi veniva trattato con questo nuovo NNRTI era statisticamente comparabile con quello osservato nei pazienti in darunavir/ritonavir, così come la proporzione di pazienti che incrementavano il proprio peso di più del 5% rispetto al loro basale (25% in doravirina e 23% in darunavir) a 48 settimane. Al contrario, studi meno recenti e condotti in un'epoca dove l'utilizzo degli inibitori dell'integrasi era sicuramente meno diffuso e la maggior parte dei pazienti in NNRTI assumeva efavirenz, mostravano risultati più sfavorevoli nei confronti dei PI. Ad esempio, in uno studio americano pubblicato nel 2012 e condotto su 681 pazienti naive, i maggiori incrementi di BMI venivano registrati proprio nei pazienti che iniziavano la terapia di prima linea con PI boosterato, in una coorte ove il principale terzo farmaco alternativo al PI era un NNRTI (34). Anche in un altro studio condotto su un'ampia coorte di 9321 pazienti naive, i regimi PI-based erano associati ad un significativo aumento del BMI ad un anno dall'avvio della terapia rispetto gli NNRTI, anche se l'incremento di peso non comportava un eccesso di sovrappeso nello studio in questione, pur correlando con il rischio di insorgenza di diabete (35). Per quanto riguarda lo switch terapeutico in pazienti con carica virale soppressa, il passaggio a terapie con darunavir è stato associato ad un maggiore incremento di BMI rispetto a raltegravir (21), mentre non sembravano esserci differenze nei cambiamenti di peso registrati nei pazienti che effettuavano uno switch a trattamento con darunavir associato a ritonavir o a cobicistat (27). Al contrario, in uno studio americano condotto su 3468 pazienti e presentato alla Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2019, era proprio lo switch a regimi non contenenti PI a costituire un fattore di rischio per un eccessivo incremento di peso rispetto ad altri regimi (23). In conclusione, l'effettivo ruolo dei PI sull'aumento di peso sembrerebbe più significativo nel naive che

non nel paziente experienced, e maggiormente evidente quando confrontato con i vecchi NNRTI, farmaci considerati in genere neutrali sull'effetto "weight gain".

Aumento di peso ed inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)

I farmaci NNRTI vengono considerati generalmente una classe con effetto neutrale sull'aumento di peso e per questo motivo costituiscono il comparator per la maggior parte degli studi sull'argomento. Ad esempio, nello studio ADVANCE, i pazienti in EFV incrementavano il loro peso di circa 1.2 kg in 96 settimane, un aumento significativamente inferiore a quello registrato nello stesso studio nei pazienti in trattamento con DTG nei due gruppi di confronto, vale a dire di 4 e 6 kg a seconda dei backbones di accompagnamento (TDF/FTC o TAF/FTC) (18,36). Un altro celebre studio che ha utilizzato l'EFV come comparator rispetto al DTG è stato lo studio NAMSAL, in cui il gruppo di pazienti in EFV incrementava il proprio peso di 3 kg, rispetto ai 5 kg di incremento registrati nei pazienti in DTG, con incidenza di obesità nel 5 e nel 12 % dei pazienti, rispettivamente (19). In questi studi, nonostante i pazienti in EFV non fossero esenti da un aumento del peso corporeo, la significativa differenza rispetto ad altre classi ha supportato la teoria di un effetto neutro di questo farmaco sul peso (17,19,37). D'altro canto i nuovi NNRTI, rilpivirina (RPV) e doravirina (DOR) sono farmaci molto diversi da EFV dal punto di vista degli effetti collaterali e quanto riscontrato sul piano metabolico per EFV non sembrerebbe automaticamente trasferibile anche a questi nuovi farmaci, almeno per quanto riguarda il profilo lipidico (30,38). Per quanto riguarda i dati sul peso corporeo, i pazienti in RPV e DOR sembrerebbero incrementare maggiormente il loro peso rispetto a quelli in EFV (25,39). In particolare, nelle terapie di prima linea si è osservato nei pazienti in RPV un incremento di circa 3 kg, rispetto agli 1.7 kg di chi iniziava EFV, seppure con un peso finale sovrapponibile nei due gruppi, dopo l'incremento ponderale iniziale più pronunciato in RPV (25). Per quanto riguarda le strategie di switch terapeutico, la RPV non è stata associata a differenze significative nel cambio di BMI rispetto a quanto osservato negli INSTI ed in corso di darunavir in uno studio condotto su 1118

pazienti arruolati nella coorte SCOLTA, ed era l'unico farmaco in studio che non veniva associato ad un aumento significativo del BMI a 48 settimane nell'analisi univariata (21). Tuttavia, in questo studio non era stato effettuato un confronto con altri farmaci della classe degli NNRTI. Per quanto riguarda DOR i dati sono più scarsi e derivati dai soli trial regolatori, recentemente presentati ad EACS 2019 (39). A 96 settimane la variazione mediana del peso corporeo era comparabile in DOR (1.5 Kg, IQR -1.00,4.94) e darunavir (DRV) (0.7 Kg, IQR -1.85, 5.10), ma maggiore in DOR rispetto ad EFV (1.0 Kg, IQR -2.20,4.60, $p=0.002$) (39), così come la frequenza di incremento ponderale $>5\%$ risultava simile in DOR (26%) e DRV (23%), maggiore in DOR rispetto a EFV (20%) a 48 settimane, ma comparabile a 96 settimane. Gli effetti sul BMI risultavano comunque simili con i tre farmaci dello studio (39).

Aumento del peso e backbones

Gli attuali studi focalizzati sulle variazioni del peso corporeo hanno spesso messo in primo piano il ruolo dei farmaci anchor, ma le associazioni in cui essi vengono utilizzati sono molteplici e basate solitamente sull'utilizzo di backbones inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. L'effetto di questi ultimi tuttavia non è sempre adeguatamente investigato negli studi sull'aumento di peso (11,17). In passato abacavir/lamivudina (ABC/3TC) e TDF/FTC venivano ritenuti farmaci con effetto neutrale su peso, BMI e massa magra (41), ma successivamente è stato evidenziato come sia ABC che TDF fossero associati a maggior incremento ponderale rispetto AZT in prima linea (25). D'altro canto, ABC era il backbone prevalentemente utilizzato nei primi pazienti in cui è stato segnalato l'aumento di peso in corso di DTG (16). Nell'analisi recentemente pubblicata da Paul Sax sui dati di sei trial clinici sponsorizzati, a 96 settimane, i pazienti in TDF assumevano circa 2 kg e quelli ABC circa 3 kg, mentre i pazienti in AZT incrementavano di meno di 0.4 kg (25). Nello stesso studio, l'incremento maggiore di peso, superiore ai 4 kg, veniva riscontrato nei pazienti in TAF (25), in linea con quanto riscontrato anche nel trial ADVANCE, dove i pazienti in TAF (associato a DTG) incrementavano di circa 6 kg in 48 settimane (18). Nello stesso studio anche i pazienti in TDF associato a DTG incrementavano il proprio peso, di circa 4 kg (18). Inoltre, veniva riportato un

pronunciato aumento della massa grassa a carico di tronco ed arti nei dati preliminari a 96 settimane dello studio ADVANCE, maggiore nei pazienti in trattamento con TAF rispetto a TDF (36). Nello stesso studio, veniva però evidenziato come una parte consistente dell'aumento di peso in TAF/FTC + DTG fosse attribuibile a un aumento della massa magra, anch'esso più pronunciato in questo gruppo di terapia rispetto a quanto riscontrato nei pazienti in TDF/FTC + DTG, in cui l'aumento di massa magra era comunque presente, e rispetto a TDF/FTC+EFV, in cui l'aumento complessivo di peso, ancorché di molto inferiore a quello registrato negli altri gruppi di terapia e pari a circa 1 kg, era esclusivamente attribuibile ad un aumento della massa grassa, in assenza di variazioni della massa magra (36). Dati su un ruolo di TDF e TAF nell'aumento di peso sono anche stati presentati in un poster del registro SCOLTA ad EACS 2019, ove entrambi, in associazione a DTG, comportavano un rischio di aumento di peso significativo (definito come aumento maggiore del 7%), rispettivamente di due e di quattro volte superiore rispetto al backbone ABC/3TC (41). Tuttavia, in questo studio, l'incremento di peso avveniva prevalentemente nei pazienti naive (41), mentre pochi dati erano disponibili sullo switch. In generale, gli studi di switch sull'effetto dei backbone nell'aumento di peso sono a tutt'oggi carenti, ma qualche dato è stato raccolto su TAF in studi di coorte retrospettivi, che hanno effettivamente confermato un maggior aumento dopo lo switch rispetto a quanto riscontrato nell'anno precedente l'avvio di TAF (42,43). Sulla base di questi dati, se veramente l'aumento di peso fosse causato dall'effetto di uno o più farmaci combinati insieme, ci si potrebbe aspettare un minore aumento di peso nelle terapie duplici, dove un minor burden farmacologico dovrebbe consentire anche un minor burden di effetti collaterali correlati ai farmaci. Tuttavia, nell'unico confronto di peso disponibile fra dual e triplice terapia nel paziente naive ad oggi disponibile, lo studio GEMINI, l'incremento di peso a 96 settimane era di 2 kg nei pazienti in triplice terapia con TDF/3TC+DTG, mentre era di 3 kg nei pazienti in duplice terapia con 3TC+DTG (44); dati sul confronto fra dual e triplici terapie nello switch sono invece stati forniti dallo studio TANGO, dove i pazienti in duplice (3TC+DTG) e in triplice terapia (regimi contenenti TAF), assumevano un peso simile, di circa 0.8 kg in media a 48 settimane, tuttavia con un aumento di peso

che veniva riportato come evento avverso nel 2% dei pazienti in duplice vs. 6% dei pazienti in triplice terapia (45). Anche nel campo dei backbone dunque gli studi non sono ad oggi ancora conclusivi, anche se si conferma un più evidente aumento di peso nei pazienti naive ed un incremento decisamente meno impattante negli switch, indipendentemente dai farmaci in studio. La reale entità dell'effetto nel tempo dovrà essere investigata in futuro, quando follow up più prolungati saranno disponibili per i farmaci e le strategie terapeutiche di più recente ingresso in pratica clinica. Visti dati non del tutto concordi nei diversi studi disponibili si potrebbe ipotizzare che non esista un unico responsabile dell'aumento di peso, ma che molto dipenda dalla popolazione dello studio, l'etnia, l'associazione con anchor drugs ma anche dalla linea terapeutica.

Aumento di peso in corso di ART negli HIV negativi

Pochi studi hanno valutato l'effetto sul peso corporeo dei farmaci antiretrovirali nelle persone non infette da HIV, tuttavia sono disponibili dati raccolti in uno studio di fase 2a sull'utilizzo di cabotegravir ed in studi sull'utilizzo della profilassi pre-esposizione (PREP) con TDF e TAF.

Per quanto riguarda le persone sottoposte a terapia con cabotegravir long-acting, non si è riscontrato in esse un aumento di peso significativo nel tempo rispetto a quelle trattate con placebo; tuttavia, se questo fosse dovuto a differenze farmacologiche di cabotegravir rispetto agli antiretrovirali già in uso, nel tipo di somministrazione parenterale anziché enterale, o semplicemente all'utilizzo in persone HIV negative anziché in pazienti con infezione attiva, deve ancora essere indagato (46). Per quanto riguarda gli studi di PREP, sono disponibili dati che confrontano TDF sia con placebo (iPREX study) che con TAF (DISCOVER) (47,48).

Nello studio iPREX, l'esposizione media a TDF/FTC era di 64 settimane. A 24 settimane veniva registrato un lieve ma significativo decremento del peso corporeo nel gruppo di persone in TDF/FTC legato a una riduzione del grasso corporeo documentata alla DEXA e non presente nei pazienti in placebo, che al contrario aumentavano sensibilmente il grasso corporeo (48). Il motivo di questa differenza non è stato compreso, né si sono riscontrate differenze sulla base o meno di effetti collaterali (nausea) nei pazienti con perdita di peso (48).

In ogni caso, anche in questo studio su soggetti non infetti, l'utilizzo di farmaci antiretrovirali non ha comportato un aumento di peso nei soggetti non-HIV. Infine, i dati dello studio DISCOVER offrono la possibilità di confrontare TDF e TAF in persone non infette da HIV, in assenza di confondenti legati alle terapie antiretrovirali di accompagnamento dei due farmaci e in assenza di confondenti legati all'azione del virus (47). In questo studio, dopo 96 settimane, le persone che assumevano TAF incrementavano il proprio peso di 1.7 Kg, mentre le persone in TDF assumevano in media 0.5 kg. La differenza fra i due gruppi risultava significativa, con $p < 0.001$ (47).

In conclusione, i dati sono ancora scarsi e richiedono ulteriore approfondimento, tuttavia sembrerebbe che gli effetti sul peso corporeo della terapia ART su persone che non hanno subito gli effetti dell'infezione da HIV siano molto inferiori o assenti, rispetto a quelli che sono stati riscontrati in pazienti che vivono con l'infezione da HIV. Questi dati preliminari supporterebbero l'ipotesi dell'aumento di peso come ritorno al benessere in persone che hanno in precedenza subito un'alterazione metabolica a causa dell'infezione da HIV, piuttosto che far pensare ad un effetto collaterale diretto dei farmaci antiretrovirali.

Conclusioni

La questione di come valutare, gestire e forse limitare al meglio l'aumento di peso durante il trattamento dell'HIV potrebbe assumere una sempre maggior rilevanza clinica, soprattutto nell'attuale clima di crescente diffusione dell'uso della ART, di aumento di sovrappeso e obesità, oltre che di crescente carico di malattie metaboliche e cardiovascolari nelle persone affette da HIV. I meccanismi tramite cui la terapia antiretrovirale potrebbe influire sull'aumento di peso sono a tutt'oggi non noti, così come non è noto come riconoscere i casi in cui l'aumento del peso corporeo comporti un incremento del rischio metabolico e quelli in cui al contrario costituisca un ritorno ad una condizione di benessere ottenuto grazie agli effetti favorevoli della terapia.

I dati al momento disponibili, seppur indicativi di un maggior rischio di incremento del peso con i più moderni regimi antiretrovirali rispetto ai vecchi regimi, non sono tali da supportare un ritorno a terapie meno efficaci o meno tollerate, e mancano ad oggi evidenze di correlazioni fra l'aumento del

peso che si osserva con i diversi regimi e l'eventuale il rischio di patologie cardiovascolari e mortalità, outcome invece notoriamente correlati con terapie antiretrovirali subottimali e mancato controllo virologico. Queste considerazioni supportano quindi l'utilizzo di terapie moderne ed efficaci

e danno una spinta alla ricerca delle cause che potrebbero sottendere l'aumento di peso in corso di trattamento. Saranno necessari studi prospettici per caratterizzare ulteriormente il rapporto tra l'aumento di peso durante il trattamento dell'HIV ed i reali eventuali rischi per i pazienti in terapia. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Achhra AC, Sabin C, Ryom L, et al. *Body Mass Index and the Risk of Serious Non-AIDS Events and All-Cause Mortality in Treated HIV-Positive Individuals: D:A:D Cohort Analysis*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 78:10.
2. Yuh B, Tate J, Butt AA, et al. *Weight change after antiretroviral therapy and mortality*. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 1852–9.
3. Madec Y, Szumilin E, Geneviev C, et al. *Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries*. *AIDS*. 2009 Apr 27; 23: 853–61.
4. Koethe JR, Lukusa A, Giganti MJ, et al. *Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53: 507–13.
5. Kumar D, Bohra GK, Agarwal M, Khichar S, Choudhary S, Midha N. *Prediction of Cardiovascular Disease Risk Using Framingham and Data on Adverse Effect of Antiretroviral Drugs Risk Equation in Relation to Lipodystrophy in HIV Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy*. *J Glob Infect Dis*. 2018; 10: 182–7.
6. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies*. *Lancet HIV*. 2017; 4: e349–56.
7. Seidell J, Visscher T. *Body weight and weight change and their health implications for the elderly*. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54: S33–9.
8. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *The Lancet*. 2014; 384: 766–81.
9. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults, and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research, Advisory Council (OARAC). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]*. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf#page=1&zoom=auto,-14,792>
10. Lepik KJ, Yip B, Ulloa AC, et al. *Adverse drug reactions to integrase strand transfer inhibitors*. *AIDS*. 2018; 32: 903–12.
11. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, et al. *Greater weight gain among treatment naive persons starting integrase inhibitors*. CROI Conference 2019; abstract no. 670.
12. Kerchberger AM, Sheth AN, Angert CD, et al. *Weight Gain Associated with Integrase Stand Transfer Inhibitor Use in Women*. *Clin Infect Dis*. 2019; doi: 10.1093/cid/ciz853.
13. Lake JE, Wu K, Erlandson KM, et al. *Risk factors for excess weight gain following switch to integrase inhibitor-based ART*. CROI Conference 2019; abstract no. 669.
14. Palella F, Rayeed N, Li J, et al. *Weight Gain among Virally Suppressed Persons Who Switch to INSTI-Based ART, The HIV Outpatient Study*. CROI Conference 2019; abstract no. 674.
15. Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, et al. *Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors*. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 2177–85.
16. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, et al. *Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect?* *AIDS*. 2017; 31: 1499–500.
17. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, et al. *Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy*. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; doi: 10.1093/cid/ciz407.
18. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. *Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV*. *N Engl J Med*. 2019; 381: 803-15.
19. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, et al. *Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1*. *N Engl J Med*. 2019; 381: 816–26.
20. Norwood J, Turner M, Bo C, et al. *Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 76: 5.
21. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. *Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals*. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017; 4 (4). Doi: 10.1093/ofid/ofx239
22. Burns JE, Stirrup OT, Dunn D, et al. *No overall change in the rate of weight gain after switching to an integrase-inhibitor in virologically suppressed adults with HIV: AIDS*. 2019; 34: 109-14.
23. Mccomsey GA, Eron JJ, Santiago S, et al. *Weight Gain During Treatment Among 3,468 Treatment-Experienced Adults with HIV*. CROI Conference 2019; abstract no. 671.

24. Stellbrink H-J, 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.
25. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. *Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials*. *Clinical Infectious Diseases.* 2019; doi: 10.1093/cid/ciz999
26. Wood BR. *Do Integrase Inhibitors Cause Weight Gain?* *Clin Infect Dis.* 2019; doi: 10.1093/cid/ciz410
27. Taramasso L, Ricci E, Di Biagio; CISAI study group. *Darunavir e incremento del peso corporeo: due diversi booster, stessi risultati*. *JHA.* 2018; 3: 43-48.
28. Kuo P-H, Sun H-Y, Chuang Y-C, Wu P-Y, Liu W-C, Hung C-C. *Weight gain and dyslipidemia among virally suppressed HIV-positive patients switching to coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide*. *Int J Infect Dis.* 2019; 92: 71-7.
29. McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. *Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s*. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 853–62.
30. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, et al. *Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA)*. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 357.
31. Hruz PW. *HIV protease inhibitors and insulin resistance: lessons from in-vitro, rodent and healthy human volunteer models*. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008; 3: 660–5.
32. Maggi P, Bellacosa C, Leone A, et al. *Cardiovascular risk in advanced naïve HIV-infected patients starting antiretroviral therapy: Comparison of three different regimens - PREVALEAT II cohort*. *Atherosclerosis.* 2017; 263: 398-404.
33. Calza L, Colangeli V, Borderi M, et al. *Weight gain in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients starting a regimen including an integrase strand transfer inhibitor or darunavir/ritonavir*. *Infection.* 2019; doi: 10.1007/s15010-019-01376-5
34. Tate T, Willig AL, Willig JH, et al. *HIV infection and obesity: where did all the wasting go?* *Antivir Ther (Lond).* 2012; 17: 1281–9.
35. Achhra A, Mocroft A, Reiss P, et al. *Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study: ART, weight gain and cardiometabolic outcomes*. *HIV Med.* 2016; 17: 255–68.
36. McCann K, Moorhouse M, Sokhela S, et al. *EACS 2019 - Abstract Book. In: The ADVANCE clinical trial: changes from baseline to week 96 in DXA-assessed body composition in TAF/FTC +DTG compared to TDF/FTC+DTG, and TDF/FTC/EFV*. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12814>
37. Norwood J, Turner M, Boffill C, al. *Brief Report: Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens*. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 76: 527–31.
38. Taramasso L, Di Biagio A, Maggiolo F, et al. *First-line antiretroviral therapy with efavirenz plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine or rilpivirine plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: a durability comparison*. *HIV Med.* 2018; doi: 10.1111/hiv.12628
39. Orkin C, Elion R, Thompson M, et al. *EACS 2019-Abstract Book. In: Effect of doravirine on body weight and body mass index in treatment naïve adults with HIV-1*. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12814>
40. Erlandson KM, Kitch D, Tierney C, et al. *Weight and lean body mass change with antiretroviral initiation and impact on bone mineral density*. *AIDS.* 2013; 27: 2069–79.
41. Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, et al. *Predictors of significant weight gain in patients treated with Dolutegravir*. *EACS conference 2019*; Available from: <http://europeanidsconference.eacs.cyim.com/mediateque/media.aspx?mediaId=78196&channel=28172>
42. Gomez M, Seybold U, Roider J, Härter G, Bogner JR. *A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017*. *Infection.* 2019; 47: 95–102.
43. Taramasso L, Berruti M BM, Briano F BF, Di Biagio A DBA. *The switch from TDF to TAF determines weight gain in patients on rilpivirine-based regimen*. *AIDS* 2020; doi: 10.1097/QAD.0000000000002496
44. Cahn P, Sierra Madero J, Arriba J et al. *Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection - 96-week results from the GEMINI studies*. *IAS conference 2019*; Available from: <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4767>
45. Van Wyk J, F. Ajana F, Bishop F, et al. *Switching to DTG+3TC fixed dose combination (FDC) is non-inferior to continuing a TAF-based regimen (TBR) in maintaining virologic suppression through 24 weeks (TANGO Study)*. *IAS conference 2019*; Available from: <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4903>
46. Landovitz RJ, Zangeneh SZ, Chau G, et al. *Cabotegravir is Not Associated with Weight Gain in HIV-uninfected Individuals in HPTN 077*. *Clin Infect Dis.* 2020; 70: 319-22.
47. Ruane P et al. *Phase 3 randomized, controlled DISCOVER study of daily emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) or emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (F/TDF) for HIV pre-exposure prophylaxis: week 96 results*. In Basel; 2019. p. Poster presentation PE3.16.
48. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Anderson PL, Guanira J, Chariyalertsak S, et al. *Metabolic Effects of Preexposure Prophylaxis With Coformulated Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine*. *Clin Infect Dis.* 2018; 67: 411–9.

Il linfoma di Hodgkin nei soggetti con infezione da HIV.

Hodgkin Lymphoma in patients with HIV infection.

Marzo Franzetti, Alessandro Pandolfo, Chiara Molteni, Gioacchino Castaldo, Ernesto Longoni, Paolo Bonfanti

Struttura Complessa di Malattie Infettive, Ospedale Alessandro Manzoni, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Lecco

Riassunto

L'avvento della terapia antiretrovirale combinata (cART) ha ridotto in maniera significativa l'incidenza degli eventi AIDS, inclusi i tumori maligni AIDS-definienti. Ciononostante, diversi studi di coorte condotti nel periodo post cART hanno riportato un aumento del rischio di tumori non AIDS-definienti. Nei pazienti immunosoppressi, il linfoma di Hodgkin (HL) si verifica più frequentemente che nella popolazione generale. HL è associato con il virus di Epstein-Barr nella maggior parte dei pazienti con HIV, ma le osservazioni cliniche sull'effetto dell'immuno-ricostituzione sul suo sviluppo sono contrastanti. Il ruolo della cART concomitante è stato chiaramente dimostrato nel contesto della chemioterapia per HL, con un aumento significativo dei tassi di risposta completa, sopravvivenza complessiva e libera da eventi, quando cART e chemioterapia venivano usate insieme. Nella popolazione HIV, a confronto con la popolazione generale, negli ultimi decenni si è osservato un miglioramento, dovuto soprattutto alla disponibilità di adeguati trattamenti, che ha condotto a tassi di risposta comparabili.

Abstract

The advent of combined antiretroviral therapy (cART) has significantly reduced the incidence of AIDS events, including AIDS-defining malignancies. Nevertheless, several cohort studies conducted in the post cART period have reported an increasing risk of non-AIDS-defining cancers. In immunosuppressed patients, Hodgkin Lymphoma (HL) occurs more frequently than in the general population. HL is associated with Epstein-Barr Virus in most HIV-patients, but inconsistent clinical observations support both a beneficial and detrimental effect of immune restoration on its development. The role of concomitant antiretroviral treatment was clearly demonstrated in the context of HL chemotherapy, with significant improvement in complete response, overall survival and event-free survival rates when cART and chemotherapy were combined. In the HIV population, as compared to the general population, an improvement has been reported over the last decades, mainly thanks to more available and adequate treatment chances, leading to comparable outcomes.

Autore per la corrispondenza:

Marco Franzetti
Struttura Complessa di Malattie Infettive, Ospedale A. Manzoni, ASST Lecco
Via dell'Eremo 9/11
23900 Lecco
Italy

franzetti.marco@gmail.com

Keywords:
HIV infection, Hodgkin Lymphoma, review, epidemiology, risk factors.

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2020; 5(1): 11-14

DOI: 10.19198/JHA31489

Introduzione

Negli ultimi venti anni, l'introduzione della terapia antiretrovirale combinata (cART) ha condotto alla diminuzione dell'incidenza di morbilità e mortalità AIDS-correlate nei soggetti che vivono con l'infezione da HIV nei paesi sviluppati (1). In particolare, studi di coorte riportano l'invecchiamento progressivo dei pazienti HIV e un aumento, in proporzione, delle comorbilità non AIDS-correlate, come l'epatite B e C, le malattie cardiovascolari e neuro-comportamentali, disturbi iatrogeni, e tumori maligni (2,3).

Il peso di questo fenomeno è stato evidente negli ultimi anni, visto il drammatico cambiamento nelle cause di morte. Prima dell'uso della cART, i tumori non-AIDS definienti rappresentavano meno dell'uno per cento delle cause di morte (4,5).

Poco tempo dopo l'introduzione della cART, la proporzione di tumori non AIDS-relati ha iniziato ad aumentare stabilmente nel tempo come causa di morte nei pazienti HIV (6,7), e non sembra influenzata dalla immuno-ricostituzione dovuta alla cART (8-10).

In questa revisione, valutiamo i fattori di rischio e l'incidenza di uno dei tumori che nei pazienti con infezione da HIV risultano più frequenti che nella popolazione generale.

Epidemiologia

Il linfoma di Hodgkin (LH) è una delle patologie neoplastiche più frequenti nella popolazione con infezione da HIV, nell'ambito di uno spettro di tumori che pur non definendo la condizione

di AIDS si presentano con un rischio relativo elevato rispetto alla popolazione generale (11). Tra questi, alcune neoplasie sono maggiormente correlate a coinfezioni virali (carcinoma anale, carcinoma epatocellulare, LH), altre a condizioni epidemiologiche maggiormente rappresentate nei soggetti con infezione da HIV (tumore polmonare) (12). Nei pazienti con infezione da HIV, il LH raggiunge tassi di incidenza che variano nelle casistiche tra 22 e 82 nuovi casi per 100.000 persone all'anno, con un rischio 10-20 volte superiore rispetto alla popolazione generale (11,12).

Per quanto dopo l'introduzione della cART sia stato riscontrato un incremento dell'incidenza di tutte le neoplasie non incluse nella definizione di AIDS (13), il trend dell'incidenza di LH non è chiaro. In buona parte degli studi che hanno valutato l'andamento nel tempo di tale patologia è emerso infatti un incremento di incidenza dopo l'introduzione della cART, in linea con quanto osservato per gli altri tumori nei soggetti con infezione da HIV (13); in altri studi, nonostante non sia stato registrato un incremento di incidenza, l'aumento della popolazione con infezione da HIV ha comportato un incremento nel numero assoluto di casi di linfoma di Hodgkin nella popolazione con infezione da HIV (HIV-HL) (14). Tuttavia, uno studio americano (US HIV/AIDS Cancer Match Study) ha registrato un calo di incidenza del 4% all'anno dal 1996 al 2012 (15) ed un altro studio condotto negli USA in una coorte di veterani con infezione da HIV ha mostrato delle SIR (Standardized Incidence Ratios) di HIV-LH in riduzione con tassi di calo del 3% all'anno dal 1996 (16). Inoltre, la riduzione della carica virale osservata in corso di cART sembrava associata in questo studio ad una minore incidenza di HIV-LH, suggerendo un ruolo benefico del controllo della replicazione virale sull'insorgenza di questa patologia (16).

Fattori di rischio

HIV-LH è associato in più del 90% dei casi ad una coinfezione con Epstein-Barr virus (EBV), a differenza di quanto accade nella popolazione generale, in cui tale prevalenza varia tra il 20% e il 50% a seconda del tipo istologico e dell'età alla diagnosi (17). Inoltre, EBV è frequentemente rilevabile nella sede di HIV-LH, presentandosi in circa l'80% degli esami istologici su biopsia (17). Ciò ha suggerito che EBV possa giocare un ruolo rilevante nella patogenesi del LH.

A questo proposito è stato ipotizzato che l'espressione di una proteina codificata da EBV, LMP1 (latent membrane protein 1), rilevata nella maggior parte di questi pazienti, possa influire sui fisiologici processi cellulari, attivando segnali coinvolti nella promozione dell'attivazione, della crescita e della sopravvivenza cellulare (18).

D'altra parte, non è ancora chiaro il ruolo giocato dalle caratteristiche viro-immunologiche del soggetto con infezione da HIV, come la viremia residua e il deterioramento del sistema immunitario. Contribuiscono a complicare il quadro a tale riguardo alcune peculiarità della patogenesi, come il sequestro dei linfociti nel sito di HIV-LH; inoltre a tale riguardo i dati della letteratura non sono facilmente interpretabili. Se da un lato è emerso un rischio aumentato di HIV-LH in soggetti con basso rapporto CD4/CD8, suggerendo un possibile effetto benefico del ripristino di adeguate condizioni immunologiche (19), dall'altra parte alcuni studi clinici sembrano avallare l'ipotesi che l'attivazione immunitaria ottenuta in corso di cART possa aumentare la stimolazione dei linfociti B, la popolazione di linfociti infettati da EBV e il conseguente rischio di progressione a LH (20). Inoltre, si è osservata una minor frequenza di HIV-LH nei soggetti con grave immunodepressione, attribuita ad una alterazione del milieu cellulare implicato nella proliferazione delle cellule neoplastiche di Reed-Sternberg, che sembrerebbero necessitare di segnali cellulari da parte dei linfociti CD4 e di altre cellule infiammatorie (21).

Le caratteristiche patogenetiche si manifestano in alcune peculiarità cliniche. Infatti, i pazienti con HIV-LH presentano tipicamente la variante istologica a cellularità mista, molto più frequente che nella popolazione generale. Inoltre, la presentazione della patologia sembra prevedere una più frequente diffusione extranodale (soprattutto midollo osseo, fegato e milza) e una maggiore frequenza di sintomi B (22).

Prognosi

La prognosi dell'HIV-LH è determinata dalla differenza di accesso alle cure, sia chemioterapiche sia antiretrovirali, determinata dalle condizioni cliniche ma anche alle peculiarità sociali ed epidemiologiche correlate alla patologia (23). Uno studio americano che ha valutato la somministrazione del trattamento chemioterapico in soggetti con infezione da HIV ha mostrato un

accesso alle cure inferiore in questa popolazione rispetto alla popolazione generale (24); un altro studio ha mostrato che nella popolazione con infezione da HIV gli stadi più avanzati di patologia, l'acquisizione dell'infezione mediante consumo di sostanze per via endovenosa e l'età più elevata risultano correlati ad un minor accesso alle terapie (25).

L'efficacia del trattamento con lo schema standard di prima linea a base di doxorubicina, cleomicina, vinblastina e decarbazina (ABVD) ha mostrato un outcome comparabile a quello ottenuto nei soggetti senza infezione da HIV (26).

Anche il trapianto di cellule staminali è praticato nei soggetti con infezione da HIV con risultati ed effetti collaterali che ne incoraggiano l'utilizzo per il trattamento delle forme non responsive alle chemioterapie di prima linea (27), per quanto con peculiarità determinate dalla preesistente compromissione immunologica, con conseguenze sulla necessità di profilassi e monitoraggio delle possibili infezioni opportunistiche intercorrenti (*P. jirovecii*, *Herpesviridae*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) (27).

Il ruolo della terapia antiretrovirale concomitante è chiaramente dimostrato nel contesto dei soggetti con HIV-LH in corso di chemioterapia. Infatti, la terapia standard secondo schema ABVD in assenza di cART ottiene scarsi risultati in termini di risposta completa (RC) e sopravvivenza (28). Al contrario, la strategia attualmente in uso che combina cART e chemioterapia ha permesso di ottenere un netto miglioramento del tasso di risposta completa e tassi di sopravvivenza senza recidive a 5 anni dell'80% circa (26).

Un'attenzione speciale merita il possibile ruolo di interazione tra farmaci chemioterapici e antiretrovirali, che possono comportare l'incremento di potenziali

tossicità neurologiche e cardiologiche indotte dai farmaci chemioterapici. Per tale ragione occorre in questi pazienti valutare attentamente l'opportunità di switch a farmaci con minori potenziali interazioni e monitorare nel tempo l'eventuale insorgenza di tossicità dose-correlata (29).

Negli ultimi anni si è così giunti ad ottenere dei tassi di sopravvivenza comparabili con quelle osservate nei casi di LH nella popolazione senza infezione da HIV, attraverso una strategia di combinazione tra cART e chemioterapia con o senza radioterapia secondo le linee guida più aggiornate, l'accesso a trattamenti di seconda linea (chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali), strategie per supportare il recupero delle citopenie post-chemioterapia (ad esempio l'impiego di fattori di crescita granulocitaria) e le procedure di profilassi per i comuni agenti opportunistici (30).

Conclusioni

L'importante miglioramento della prognosi dei pazienti con HIV-LH dovrebbe indurre ad incrementare anche in questa popolazione gli sforzi per favorire la diagnosi precoce e l'accesso alle cure, sia di prima sia di seconda linea. In questi campi occorrerebbe anche orientare la ricerca clinica, fra l'altro, a valutare anche nei soggetti con infezione da HIV l'efficacia delle terapie più innovative promettenti secondo quanto riportato da studi effettuati nella popolazione generale affetta da LH (31, 32): si tratta in particolare di farmaci come il brentuximab vedotin in associazione con lo schema ABVD e di approcci immunomodulatori che prevedono l'utilizzo di inibitori del checkpoint mediante agenti anti-PD1. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Fabrice B, Charlotte L, Thierry M, *Malignancy-Related Causes of Death in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy*. Cancer 2004; 101: 317-24.
2. Costagliola D, May M. *Survival in individuals living with HIV*. Curr Opin HIV AIDS 2016; 11: 451-4.
3. Wong C, Gange SJ, Moore RD, et al. *Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States*. Clin Infect Dis 2018; 66: 1230-8.
4. Palella FJ, 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(1): 27-34.
5. Vandentorren S, Mercie' P, Marimoutou C, et al. *Trends in causes of death in the Aquitaine cohort of HIV-infected patients, 1995-1997*. Eur J Epidemiol 2001; 17: 7-10.
6. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA. *The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients*. Clin Infect Dis 2012; 55: 1228-35.

7. Brugnaro P, Morelli E, Cattelan F, *Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies among human immunodeficiency virus positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era.* World J Virol 2015; 4(3): 209-18.
8. Hessel NA, Ma D, Scheer S, et al. *Changing temporal trends in non-AIDS cancer mortality among people diagnosed with AIDS: San Francisco, California, 1996-2013.* Cancer Epidemiol 2018; 52: 20-7.
9. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. *Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration.* Lancet 2014; 384: 241-8.
10. Hessel NA, Whittemore H, Vittinghoff E, et al. *Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985-2013: a population-based, registry linkage study.* Lancet HIV 2018; 5: e647-55.
11. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. *A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals.* Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 52: 611-22.
12. Franceschi S, Lise M, Clifford GM et al. *Changing patterns of cancer incidence in the early and late-HAART periods: The Swiss HIV Cohort Study.* Br J Cancer 2010; 103: 416-22.
13. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. *Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection.* J Clin Oncol. 2009; 27: 884-90.
14. Vaughan J, Perner Y, McAlpine E. *HIV-associated Hodgkin lymphoma involving the bone marrow identifies a very high risk sub-population in the era of widescale Anti-retroviral therapy use in Johannesburg, South Africa.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Jan 3. doi: 10.1097/QAI.0000000000002276.
15. Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. *Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study.* Lancet HIV. 2017; 4: 495-504.
16. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. *Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States.* AIDS. 2014; 28: 881-90.
17. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. *Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS.* Blood 2006; 108: 3786-91.
18. Rezk SA, Weiss LM. *Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders.* Hum Pathol 2007; 38: 1293-304.
19. Clifford GM, Rickenbach M, Lise M et al. *Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study.* Blood 2009; 113: 5737-42.
20. Kowalkowski MA, Mims MP, Amiran ES *Effect of immune reconstitution on the incidence of HIV-related Hodgkin lymphoma.* PLoS One 2013; 8: e77409.
21. Taylor JG, Liapis K, Gribben JG. *The role of the tumor microenvironment in HIV-associated lymphomas.* Biomark Med 2015; 9: 473-82.
22. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. *HIV infection and lymphoma.* J Clin Pathol 2007; 60: 1365-72.
23. Maso LD, Suligoi B, Franceschi S, et al. *Survival after cancer in Italian persons with AIDS, 1986-2005: a population-based estimation.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2014; 66: 428-35.
24. Suneja G, Boyer M, Yehia BR, et al. *Cancer treatment in patients with HIV infection and non-AIDS-defining cancers: a survey of US oncologists.* J Oncol Pract 2015; 11: e380-e7.
25. Suneja G, Shiels MS, Angulo R, et al. *Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the United States.* JCO 2014; 32: 2344-50.
26. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. *HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era.* J Clin Oncol 2012; 30: 4111-6.
27. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y, et al. *Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial.* Blood. 2016; 128: 1050-8.
28. Levine AM, Li P, Cheung T, et al. *Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colonystimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: A prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149).* J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 24: 444-50.
29. Corona G, Vaccher E, Spina M, et al. *Potential hazard drug-drug interaction between boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV patients with Hodgkin's lymphoma.* AIDS 2013; 27: 1033-5.
30. Sorigué M, García O, Tapia G, et al. *HIV-infection has no prognostic impact on advanced-stage Hodgkin lymphoma.* AIDS 2017; 31: 1445-9.
31. Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, et al.; *AIDS Malignancy Consortium (AMC). Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma.* AIDS. 2018; 32: 605-11.
32. Chang E, Rivero G, Patel NR, et al. *HIV-related Refractory Hodgkin Lymphoma: A Case Report of Complete Response to Nivolumab.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018; 18: 143-6.

I pazienti naive delle coorti SCOLTA: motivi di interruzione durante il primo anno di trattamento.

Naive patients enrolled in the SCOLTA HIV cohorts: reasons for interruption during the first year of treatment.

Elena Ricci, Tiziana Quirino

On behalf of CISA Study Group*
Fondazione A.S.I.A. Onlus

Riassunto

Il progetto SCOLTA (Surveillance Cohort Long-term Toxicity Antiretrovirals) è un sistema di sorveglianza online degli eventi avversi dei farmaci antiretrovirali di recente commercializzazione. È uno studio di farmacovigilanza prospettico, multicentrico, che prevede una coorte di pazienti per ciascun nuovo farmaco. In questa analisi, sono stati inclusi tutti i pazienti naive che hanno iniziato un trattamento di prima linea con lopinavir (LPV), atazanavir (ATZ), raltegravir (RTG), darunavir (DRV), rilpivirina (RPV), elvitegravir (EVG), e dolutegravir (DTG). Dal 2002, abbiamo incluso 697 pazienti naive. Le caratteristiche basali dei pazienti erano diverse nelle diverse coorti, in termini sia epidemiologici che di variabili relative all'infezione. Utilizzando DTG come gruppo di riferimento, i pazienti in LPV avevano una probabilità maggiore di interrompere il trattamento durante il primo anno (HR 2.89, 95% CI 1.68-4.98, $p=0.0001$) e quelli in RPV una probabilità inferiore (HR 0.28, 95% CI 0.10-0.83, $p=0.02$). In tutte le coorti, i pazienti presentavano meno interruzioni rispetto a LPV, con differenza significativa per DRV, RPV, EVG e DTG. Colesterolo totale e HDL aumentavano in LPV, EVG e DTG, mentre in DRV oltre al colesterolo totale anche i trigliceridi presentavano un aumento significativo. La variazione del peso era positiva in tutte le coorti. I CD4 aumentavano significativamente in tutti i farmaci in studio, ma la soppressione virale a 6 mesi era meno frequente nelle coorti più vecchie. Questa analisi riflette la storia della terapia antiretrovirale di prima linea degli ultimi 20 anni. Nelle nostre coorti, abbiamo osservato che la durabilità aumenta nel tempo, in concomitanza con l'inizio del trattamento in pazienti con infezione meno avanzata e con la disponibilità di terapie antiretrovirali in combinazione più tollerabili.

Abstract

The SCOLTA project (Surveillance Cohort Long-term Toxicity Antiretrovirals) is a system for online surveying of adverse reactions to recently commercialized antiretroviral drugs. It is a prospective, multicenter, observational pharmacovigilance study involving one cohort of patients for each new drug. In this analysis, all naive patients consecutively starting a first line treatment with lopinavir (LPV), atazanavir (ATZ), raltegravir (RTG), darunavir (DRV), rilpivirine (RPV), elvitegravir (EVG), and dolutegravir (DTG) were included. Since 2002, 697 naive patients were enrolled.

Baseline characteristics of patients were different across cohorts, in term of epidemiologic and HIV infection features. As regards durability, using DTG as the reference group, during the first year of treatment patients on LPV were more likely to interrupt (HR 2.89, 95% CI 1.68-4.98, $p=0.0001$) and RPV less likely (HR 0.28, 95% CI 0.10-0.83, $p=0.02$). As compared to LPV, interruptions were less likely in all cohorts, significantly so in DRV, RPV, EVG and DTG. Both total and HDL-cholesterol increased in LPV, EVG and DTG, total cholesterol and triglycerides in DRV. Weight modification from baseline was positive in all cohorts. CD4 increased significantly on all study drugs, but viral suppression at 6-month visit was achieved less frequently in older cohorts. Our analysis reflects the history of antiretroviral therapy over the last 20 years. In our study cohorts, we observed that durability increased over time, concurrently with starting therapy in patients with less advanced disease, and with availability of more tolerable combination antiretroviral therapy.

Corresponding author:

Elena Ricci
Fondazione A.S.I.A. Onlus
Via Garibaldi, 13
Buccinasco (MI)

ed.ricci@libero.it

Keywords:

Hiv, Naive, First Line Treatment, Interruptions, Adverse Events

Conflict of interest:

none.

JHA 2020; 5(1): 15-20

DOI: 10.19198/JHA31490

Introduction

Introduction of combination antiretroviral therapy (cART) reduced morbidity and mortality among

HIV-infected persons (1). Over time, new drug combinations presented with reduced pill burden and improved toxicity profiles, leading to longer durability.

Among HIV-infected U.S. adults in routine HIV care, durability of first and second cART regimens and the likelihood of prompt virologic suppression increased during 1996–2011, when more tolerable, less complex cART options became available (2). A single-center study of HIV-infected patients initiating cART in 2000–2007 indicated that the median duration of first cART lengthened from about 2.1 years to 2.9 years after the introduction of once-daily, fixed-dose combination regimens in 2004 (3), suggesting improved regimen durability as a result of regimen simplification. A more recent analysis of data from the Multicenter AIDS Cohort Study found that median duration of first cART regimens for antiretroviral-naïve men initiating cART in 2006–2009 was over 3 years, a substantial improvement since earlier years (4). To offer information about Italian situation, we analyzed the characteristics of naïve patients entering the SCOLTA cohort from 2002 to 2018, reasons for interruption during the first year of treatment, and durability by first line cART.

Materials and methods

We analyzed data from SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals) prospective database. The SCOLTA project is a multicenter observational study started in 2002. We follow prospectively HIV-infected people who start to take new antiretroviral drugs, with the aim of identifying toxicities and adverse events in real life setting (5). Both ART naïve and experienced patients can be included in the SCOLTA cohort, if they are more than 18 years old and agree study entry. Clinical data collected include sex, age, ethnicity, weight, height, and history of previous ART, if any. Laboratory data include HIV-RNA, CD4+T cell count, total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL), triglycerides (TG), and fasting blood glucose (BG), and are prospectively collected in anonymous form in a central database every six months.

We performed a query to this prospectively collected database, to select all naïve patients included in lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), raltegravir (RTG), darunavir (DRV), rilpivirine (RPV), elvitegravir (EVG) and dolutegravir (DTG) cohorts, who had at least 1 follow-up.

The absolute change in variables was defined as the difference between each subsequent

measurement and baseline value of the variable. Patients were described using frequency for categorical variables and mean (standard deviation, SD) or median (interquartile range, IQR) for continuous variables. Comparisons of patient demographics and baseline characteristics among different groups was performed using the chi-square test, the analysis of variance and the Mann-Whitney U test respectively.

Change from baseline was described as mean \pm standard error (SE) and assessed throughout paired t-test in the univariate analysis at 6 months of follow-up. A general linear model was run to compare change from baseline among groups, including potential confounders (different between treatment groups).

We also analyzed treatment interruptions during the first year of treatment, using the survival analysis (Kaplan Meier curve).

Treatment interruptions were compared among cohorts, using hazard ratios (HR) and 95% confidence interval (95% CI) according to the Cox proportional hazard regression model.

The study protocol of the SCOLTA Group was approved by local ethical committees and conducted in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki. Written consent was obtained from all participants.

Results

Overall, during the course of the SCOLTA Project, 697 naïve patients started their first line treatment including one of the study drugs.

Naïve subjects represented 21% of patients starting LPV, 5% of those starting ATV, 7% in RTG, 11% in DRV, 27% in RPV, 30% in EVG and 26% in DTG.

Main characteristics of naïve patients at enrolment in one of the SCOLTA cohorts are reported in *Table 1*. Mean age was not significantly different among groups, but for patients starting RPV, that were significantly younger than LPV and in DTG. Gender varied between 14.3% in DRV and 40.9% in ATV cohort. Over time, patients with history of intravenous drug use were less frequent among naïve subjects, whereas sexual transmission increased.

After 12 months of observation, 80 (11.5%) subjects interrupted the cohort drug, with remarkable difference between cohorts (*Table 2*).

	LPV N=134		ATV N=22		RTG N=29		DRV N=49		RPV N=136		EVG N=103		DTG N=224		P
N and %															
Sex															
F	32	23.9	9	40.9	4	13.8	7	14.3	34	25.0	15	14.6	39	17.4	
M	102	76.1	13	59.1	25	86.2	42	85.7	102	75.0	88	85.4	185	82.6	0.03
Ethnicity															
Caucasian	124	92.5	20	90.9	27	93.1	45	91.8	125	91.9	87	84.5	196	87.5	
Latin-American	7	5.2	0	0	0	0	1	2.0	3	2.2	4	3.9	13	5.8	
Black	3	2.2	2	9.1	2	6.9	3	6.1	7	5.1	9	8.7	11	4.9	
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.7	3	2.9	4	1.8	0.42
Risk factor for HIV acquisition															
Heterosexual	66	49.3	11	50.0	12	41.4	20	40.8	59	43.4	32	31.1	80	35.7	
MSM	37	27.6	1	4.5	12	41.4	16	32.7	63	46.3	60	58.3	105	46.9	
IDU	20	14.9	9	40.9	2	6.9	2	4.1	8	5.9	1	1.0	15	6.7	
Other/unknown	11	8.2	1	4.5	3	10.3	11	22.4	6	4.4	10	9.7	24	10.7	<0.0001
HCV positive															
N	106	79.1	12	54.5	28	96.6	43	87.8	123	90.4	101	98.1	209	93.3	
Y	28	20.9	10	45.5	1	3.4	6	12.2	13	9.6	2	1.9	15	6.7	<0.0001
CDC stage															
A	45	33.6	9	40.9	19	65.5	15	30.6	105	77.2	65	63.1	129	57.6	
B	34	25.4	7	31.8	3	10.3	12	24.5	25	18.4	22	21.4	51	22.8	
C	55	41.0	6	27.3	7	24.1	22	44.9	6	4.4	16	15.5	44	19.6	<0.0001
Advanced*															
N	83	61.9	18	81.8	23	79.3	29	59.2	134	98.5	91	88.3	186	83.0	
Y	51	38.1	4	18.2	6	20.7	20	40.8	2	1.5	12	11.7	38	17.0	<0.0001
Mean and standard deviation or median and interquartile range															
Age at enrolment	41.4	9.5	41.8	8.3	42.1	12.5	39.9	12.6	38.0	10.3	39.1	11.9	41.4	11.7	0.07
Weight (Kg)	65.6	10.4	69.0	13.3	71.8	13.7	63.7	22.0	69.9	11.5	70.6	11.3	69.6	12.6	0.0002
CD4 (cells/mm3)	74	41-191	253	92-319	385	174-567	135	30-270	381	299-486	371	189-527	326	125-528	<0.0001
HDL cholesterol (mg/dL)	51	30	43	18	36	10	37	17	41	13	41	13	39	13	<0.0001
Total cholesterol (mg/dL)	165	52	186	53	172	45	153	53	165	35	161	35	162	45	0.14
Blood glucose (mg/dL)	91	11	92	10	91	18	87	14	88	22	90	17	87	14	0.47
Triglycerides (mg/dL)	165	117-218	146	94-171	125	90-171	118	91-138	99	68-135	88	69-116	104	78-142	<0.0001

MSM: male having sex with male; IDU: intravenous drug user; HCV: hepatitis C virus; *CDC stage C and CD4 at starting treatment < 200 cells/mL

Table 1. Main characteristics of 697 naïve patients enrolled in the SCOLTA study by cohort (2002-2019).

	LPV N=134		ATV N=22		RTG N=29		DRV N=49		RPV N=136		EVG N=103		DTG N=224		P
N and %															
Interruption															
N	97	72.4	20	90.9	23	79.3	45	91.8	132	97.1	96	93.2	204	91.1	
Y	37	27.6	2	9.1	6	20.7	4	8.2	4	2.9	7	6.8	20	8.9	<0.0001
Adverse event	15		1		0		1		3		4		11		
Failure	2		1		1		0		1		2		0		
Simplification	8		0		4		1		0		0		6		
Death	1		0		0		1		0		0		1		
Patient's preference	6		0		0		0		0		1		0		
Other	5		0		1		1		0		0		2		

Table 2. Reason for interruptions during the first year of treatment by cohort.

Across cohorts, survival curves significantly differed, as shown in *Figure 1* (log-rank test $p < 0.0001$). Using DTG as the reference group, patients on LPV were more likely to interrupt (HR 2.89, 95% CI 1.68-4.98, $p = 0.0001$) and RPV less likely (HR 0.28, 95% CI 0.10-0.83, $p = 0.02$).

As compared to LPV, interruptions were less likely in all cohorts, significantly so in DRV, RPV, EVG and DTG. *Figure 2* shows rates of interruptions (with 95% CI) during the first year of treatment.

Limiting the analysis to patients enrolled before 1 January 2018, that is those potentially treated for at least 2 years, we found that the median duration of first line treatment was 20 months in LPV, 24 in ATV, 16 in RTG, 18 in DRV, 19 in RPV, 28 in EVG and 30 in DTG ($p < 0.0001$).

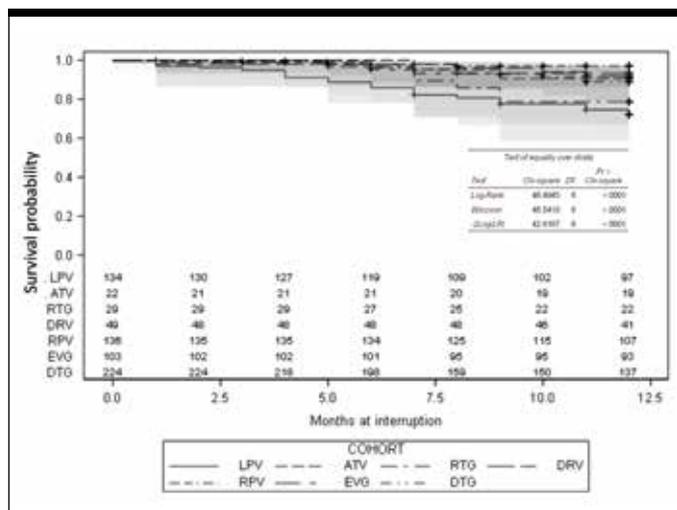


Figure 1. Survival curve over 12-month study period, by cohort.

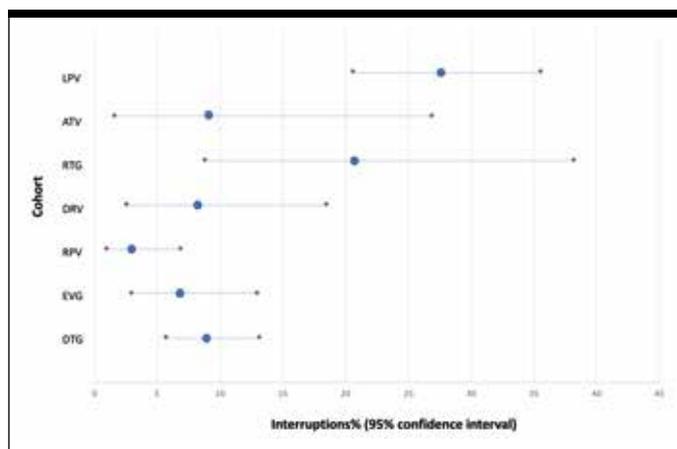


Figure 2. Rate of interruption (%) during the first year of treatment, by cohort.

At 6-month follow-up, blood lipids showed a different trend across cohorts, with significant increase in LPV and INSTI treated patients as regards HDL- and total cholesterol. (*Table 3*)

Median TG were significantly higher than at baseline in patients on DRV and EVG. BG remained stable in all cohorts. As regards weight, it increased in all cohorts, as well as CD4 level. Changes from baseline were significant in all cohorts but ATV and RTG, probably because of the low sample size of these groups. In the multivariate analysis, we found that CDC stage C was significantly associated with higher weight increase (0.7 Kg in stage A, 1.3 Kg in stage B and 3.0 Kg in stage C), with significant difference between A and C ($p < 0.0001$) and B and C ($p = 0.0004$). A strong positive relationship existed between weight gain and percentage CD4 increase (Pearson $r = 0.25$, $p < 0.0001$). As regards HIV-RNA suppression, undetectable 6-month viral load was significantly different among cohort drugs (*Figure 3*).

Discussion

Analyzing our cohorts, we observed marked differences in naive patients entering the study. This was expected, because over time guidelines for starting ART changed and cohort drugs had different indications.

In our cohorts, patients were enrolled when starting treatment with any of the study drugs. Thus, their characteristics were different from naive subjects not undergoing drug treatment, even if they were referring to the centers participating into SCOLTA Project. Furthermore, it must be considered that immediately treating all HIV positive patients is recommended in 2015 Italian Guidelines (6): previously, the choice of starting treatment was affected by CD4 count and diseases progression.

Over the study period, characteristics of newly diagnosed HIV patients changed. Some discrepancies among cohorts are attributable to this variation, mainly due to epidemiology and general conditions of HIV positive subjects. For example, this is the case for risk factors for HIV acquisition, CDC stage and general health status of patients.

We found a different pattern of risk factors for HIV acquisition over the period: proportion of patients with history of intravenous drug use were steadily declining, and this shift was also reflected in a gradual lowering of naive subjects with HCV coinfection. However, the irregular trend in HCV coinfection was also due to different indications for each drug.

Table 3. Change from baseline to 6-month follow-up for selected variables, by cohort.

	LPV N=134		ATV N=22		RTG N=29		DRV N=49		RPV N=136		EVG N=103		DTG N=224	
	Mean ± standard error													
Weight (Kg)	3.0 ± 0.5		1.0 ± 0.5		1.4 ± 0.9		3.2 ± 0.9		0.7 ± 0.3		0.5 ± 0.2		1.2 ± 0.3	
CD4 (cells/mm ³)	139 ± 14		148 ± 36		152 ± 38		167 ± 18		170 ± 16		152 ± 17		199 ± 13	
CD4 % increase	380 ± 66		326 ± 226		88 ± 26		296 ± 52		54 ± 5		83 ± 14		136 ± 13	
HDL cholesterol (mg/dL)	17 ± 4		7 ± 4		6 ± 2		4 ± 3		0 ± 1		5 ± 1		5 ± 1	
Total cholesterol (mg/dL)	34 ± 11		-3 ± 10		14 ± 9		51 ± 8		-5 ± 2		16 ± 3		12 ± 3	
Blood glucose (mg/dL)	-0 ± 2		-2 ± 4		-0 ± 2		0 ± 2		1 ± 1		2 ± 1		1 ± 1	
Triglycerides (mg/dL)	36 ± 28		-74 ± 74		-22 ± 36		40 ± 13		-4 ± 8		18 ± 5		2 ± 4	

Bold: $p < 0.05$

On the same line of reasoning, as regards gender difference among cohorts, the higher frequency of women on ATV (40.9%) was due to the proven safety of this drug during pregnancy (7,8): thus, it was more frequently prescribed in reproductive age women.

LPV was more frequently interrupted than other drugs. This is due to higher number of adverse events, that have a higher number of simplifications as a further consequence. On the same line, EVG and DTG durability is also subsequent to the low rate of adverse events observed in these drugs. Overall, in our cohorts treatment withdrawals are consistent with safety and tolerability of study drugs.

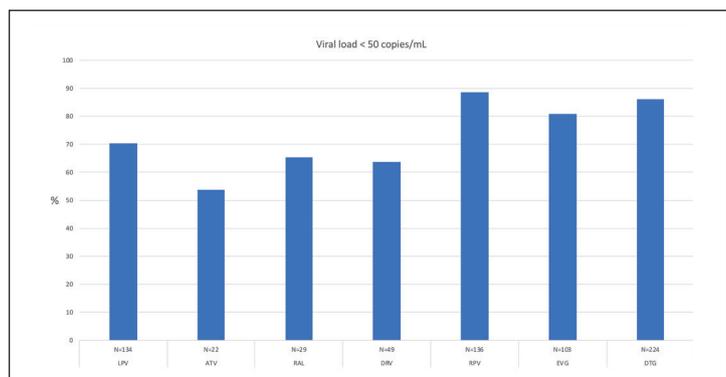
Apart from this, different indications, patient's epidemiology and immunodeficiency degree may also contribute to the observed different durability. As regards mainly most recent drugs, our results are consistent with those of ICONA Cohort (9,10), where naïve patients are enrolled and followed up through all their antiretroviral treatments since 1997.

With respect to metabolic alterations, difference among drugs are expected. LPV causes triglycerides and total cholesterol increase, as well as HDL decrease, more frequently than other protease inhibitors (PI) (i.e. ATV) or drugs from other classes, such as RPV, RTG and DTG (11,12).

Findings about blood glucose are less consistent. In literature, blood glucose increase was observed, mainly during PI treatment (11-14), we did not observe significant modification of glycaemia during the first year of treatment, in any cohorts.

However, it is noteworthy that a recently emerged issue, that is weight gain, was already present in the SCOLTA LPV cohort.

Back then, the impact of weight gain was negligible as compared to other adverse events occurring during

**Figure 3.** Undetectable viral load at 6-month follow-up, by cohort.

LPV treatment, such as metabolic and gastrointestinal events, frequently leading to treatment interruptions. Moreover, patients with advanced disease were more frequent and weight increase was more likely read as a return to health than as an adverse event.

A discussion is currently ongoing about the role of integrase inhibitors in weight gain. Some authors report a significant weight gain in patients starting this class (15,16), although a similar effect could be observed in other classes (17), with differences existing between drugs from the same class.

The effectiveness of cohort drugs in naïve patients, at least during the first year of treatment, was comparable. Only seven failures caused treatment interruption, two in LPV and EVG, and one each in ATV, RTG and RPV. CD4 level increased similarly across cohorts, even if patients had a lower baseline level in some of them (LPV and DRV). Due to this fact, their percentage rise was, on the contrary, higher than in cohort with better absolute increase.

However, viral suppression at 6-month visit was achieved less frequently in older cohorts.

In conclusion, our analysis reflects the history of antiretroviral therapy over the last 20 years. In our study cohorts, we observed that durability increased over time, concurrently with starting therapy in patients with less advanced disease, and with availability of more tolerable cART. Long-term impact of these changes is longer and healthier life expectancy.

CISAI Study group: Bari (C. Bellacosa, P. Maggi); Bologna (L. Calza, E. Magistrelli); Busto Arsizio (B. Menzaghi); Cagliari (M. Garau, G. Angioni); Catania (B.M. Celesia); Cesena (C. Grosso, A. Stagno); Chieti (K. Falasca, J. Vecchiet); Como (D. Santoro); Cuggiono

(P. Viganò); Ferrara (S. Carradori, F. Ghinelli); Firenze (F. Leoncini, C. Martinelli); Firenze (F. Mazzotta, F. Vichi); Genova (G. Penco); Genova (A. Di Biagio); Lecco (P. Bonfanti, C. Molteni, A. Orani); Mantova (A. Scalzini); Messina (G. Nunnari, G. Pellicanò); Milano (A. Cargnel, L. Cordier, L. Valsecchi); Milano (G. Fioni, E. Rosella); Milano (M. Franzetti, S. Rusconi); Milano (L. Carezzi, S. Melzi); Monza (N. Squillace); Napoli (A. Chirianni); Palermo (A. Cascio, D. Lo Porto); Pavia (R. Gulminetti); Perugia (G.V. De Socio); Pescara (G. Parruti); Sanremo (C. Dentone); Sassari (P. Bagella, G. Madeddu, M.S. Mura); Torino (P. Caramello, M. Guastavigna, G. Orofino); Vercelli (G. Cristina); Vicenza (O. Armignacco). ■

REFERENCES

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.* N.Engl.J Med. 1998; 338: 853-60.
2. Sheth AN, Ofotokun I, Buchacz K, et al. *Antiretroviral Regimen Durability and Success in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients by Year of Treatment Initiation, United States, 1996-2011.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 71: 47-56.
3. Willig JH, Abrams S, Westfall AO, et al. *Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy.* AIDS. 2008; 22: 1951-60.
4. Slama L, Li X, Brown T, et al. *Increases in duration of first highly active antiretroviral therapy over time (1996–2009) and associated factors in the Multicenter AIDS Cohort Study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65: 57–64.
5. Bonfanti P, Martinelli C, Ricci E, 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 2005; 39: 317–20.
6. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* - 17 dicembre 2015. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2442 (last access February,23, 2020).
7. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al. *Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer.* AIDS. 2007; 21: 2409-15.
8. Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. *Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review.* Antivir Ther. 2013; 18: 361-75.
9. d'Arminio Monforte A, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A et al. on behalf of the ICona Foundation Study Group. *Durability and tolerability of first-line regimens including two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and raltegravir or ritonavir boosted-atazanavir or darunavir: data from the ICONA Cohort.* HIV Clin Trials. 2018; 19: 52-60.
10. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Di Biagio A et al. On behalf ICONA Foundation Study Group. *Durability of first-line regimens including integrase strand transfer inhibitors (INSTIs): data from a real-life setting.* J Antimicrob 2019; 74: 1363-7.
11. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW et al. *Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2000; 23: 35-43.
12. Shikuma CM, Yang Y, Glesby MJ et al. *Metabolic effects of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens given as initial treatment of HIV-1 Infection (AIDS Clinical Trials Group Study A5095)* J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 44: 540-50.
13. Eastone JA, Decker CF *New-Onset Diabetes Mellitus Associated with Use of Protease Inhibitor* Ann Intern Med 1997; 127: 948.
14. Lien LF, Feinglos MN *Protease inhibitor-induced diabetic complications: incidence, management and prevention.* Drug Saf. 2005; 28: 209-26.
15. Eckard AR, McComsey GA. *Weight gain and integrase inhibitors.* Curr Opin Infect Dis 2020; 33: 10.9.
16. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. *Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials.* Clin Infect Dis 2019; online ahead of print. DOI: 10.1093/cid/ciz999
17. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, Passerini S, Madeddu G, Martinelli CV, De Socio GV, Squillace N, Rusconi S, Bonfanti P, Di Biagio A; CISAI Study Group. *Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals.* Open Forum Infect Dis. 2017; 4: ofx239.

Ottimizzazione della terapia antiretrovirale in un piccolo paziente con infezione da HIV a trasmissione verticale: un case report.

Optimizing antiretroviral therapy in an HIV infected child: a case report.

Antonio Di Biagio

Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova
Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS, Genova

Introduzione

L'ottimizzazione della terapia antiretrovirale rappresenta un passaggio fondamentale per tutte le persone con infezione da HIV (1).

A differenza degli anni passati, dove molto spesso la prima terapia era formata come minimo da due o tre compresse, oggi disponiamo già in prima linea terapeutica di regimi in singola compressa (STR). Questa situazione potrebbe determinare nel futuro un minor ricorso all'ottimizzazione delle terapie per riduzione del *pill burden*. Infatti, se un paziente inizia con una STR è difficile sostituire la terapia antiretrovirale per ridurre il numero di compresse. D'altro canto, però, a questo innovativo sviluppo, che ha riguardato indistintamente tutte le classi, analoghi non nucleosidici (NNRTI), inibitori della integrasi (INSTI) ed Inibitori della proteasi (PI), è seguito un altro fenomeno altrettanto repentino, ovvero l'introduzione nella pratica clinica di regimi a due farmaci: prima basati su un analogo nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) ed un PI, successivamente basati su un INSTI, in particolare dolutegravir.

Proprio queste strategie, basate su dolutegravir in associazione a lamivudina e dolutegravir in associazione a rilpivirina, offrono un'opportunità di riduzione del numero di compresse e del numero di farmaci utilizzati.

È evidente che, come tutte le strategie proposte, STR a tre farmaci piuttosto che dual (STR oppure a due compresse) devono essere valutate con il ragionamento clinico, devono insomma essere scelte durature, con l'obiettivo di migliorare la

qualità della vita delle persone con infezione da HIV. Se tutto questo è vero per il paziente con infezione da HIV in età adulta, poche certezze si hanno nell'età neonatale, pediatrica e adolescenziale. Questa fascia di popolazione sconta diverse problematiche:

- 1) carenza di principi attivi,
- 2) scarsa disponibilità di formulazioni sciroppo,
- 3) scarsa palatabilità dei farmaci,
- 4) scarsa aderenza alle cure proposte (scuole, amici, non consapevolezza, etc). Inoltre, gli studi clinici delle sono carenti per numerosità e spesso propongono schemi di terapia già superati nel paziente adulto (periodi ON-OFF, monoterapia, etc). Certo è che la popolazione neonatale, pediatrica e adolescenziale nella sua globalità è una parte molto ristretta della casistica italiana e dei paesi ricchi. Ma alcuni casi purtroppo continuano a verificarsi anche alle nostre latitudini (2) e purtroppo sono sempre in numero inaccettabile nei paesi in via di sviluppo.

Caso clinico

Il caso clinico si riferisce ad un neonato, nato nel 2013, da un parto cesareo dopo 36 settimane di gestazione. Circa 24 ore dopo il parto, la madre è risultata positiva al test HIV. Il test era stato fatto al travaglio, poiché la madre nei mesi prima e durante la gravidanza non lo aveva mai eseguito.

Il piccolo ha ricevuto immediatamente una terapia antiretrovirale con zidovudina (AZT, alla dose di 2 mg per Kg di peso corporeo ogni 6 ore) e non è stato allattato al seno.

Autore per la corrispondenza:

Antonio Di Biagio
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL),
Università degli Studi di Genova
Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS,
Genova
Largo R. Benzi, 10
16132 Genoa, Italy

adibiagio@gmail.com

Keywords:
HIV, ottimizzazione, terapia antiretrovirale

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2020; 5(1): 21-23

DOI: 10.19198/JHA31491

A 48 ore dalla nascita, è stata quindi eseguita una determinazione dei livelli di HIV-RNA nel neonato che hanno evidenziato una HIV-RNA di oltre 10 milioni di copie per millilitro.

A 96 ore di età il neonato è stato trasferito in una Neonatologia con competenze sui bambini con HIV ed ha iniziato immediatamente una terapia antiretrovirale (ART) con AZT (8 mg/kg ogni 8 ore), lamivudina (3TC, 4 mg/kg due volte al giorno) e lopinavir/ritonavir (LPV/R, 16 mg/kg due volte al giorno).

HIV era un sottotipo B, il test di resistenza genotipica è stato eseguito e ha rivelato solo la presenza di V118I. I livelli di HIV-1 DNA associati alle cellule erano di $1750 \text{ copie}/10^6 \text{ PBMC}$.

A 120 ore dalla nascita la terapia ART è stata intensificata con l'aggiunta di raltegravir (RAL, 6 mg/kg due volte al giorno) dopo aver ottenuto il parere dal comitato etico dell'Azienda Ospedaliera. A 8 giorni di età, il test di screening infantile per l'allele HLA-B 5701 è risultato negativo, quindi l'abacavir (ABC, 8 mg/kg due volte al giorno) ha sostituito l'AZT per prevenire la tossicità ematologica.

La terapia ART è stata poi proseguita con ABC, 3TC e RAL. Non sono stati osservati segni di progressione clinica durante le prime otto settimane di terapia. (3) La carica virale del neonato è scesa a $<200 \text{ copie/ml}$ dopo 6 mesi e a $<50 \text{ copie/ml}$ dopo 12 mesi di ART. A 18 mesi, mentre era sottoposto ad un regime basato su raltegravir 100 mg BID, lamivudina 150 mg BID e abacavir 300 mg BID, ha perso gli anticorpi HIV materni (test non reattivo di quarta generazione HIV-1/2, Vironostika HIVAg/Ab, BioMérieux, e Western blot negativo).

Tale ART è stata portata avanti fino all'età di sei anni. Al raggiungimento del sesto anno di età, il superamento dei 25 Kg e l'inizio della scuola elementare il regime terapeutico è stato modificato con lamivudina 300 QD e Tivicay 25 mg QD (foglietto illustrativo). Tale terapia è tollerata bene dal piccolo paziente senza effetti collaterali. HIV-RNA è costantemente inferiore alle 50 copie/ml ed i linfociti CD4+ sono oltre 1000.

Discussione

Il caso clinico risulta di interesse per diverse ragioni. La prima considerazione è che lo scenario dove si svolge è il Nord industrializzato del nostro Paese e non un villaggio remoto dell'Africa. In Italia nel 2013 una mamma è arrivata al parto senza aver

conoscenza del suo stato sierologico di HIV. In questo caso si tratta di una vera e propria *missed opportunity*, cioè aver perso l'occasione di far nascere il bambino senza infezione da HIV. Si sarebbe potuto somministrare la terapia alla mamma, eventualmente programmare un taglio cesareo e profilassi la madre ed il bambino durante il travaglio ed il post-partum.

La seconda nota è la gestione della terapia antiretrovirale nell'età neonatale pediatrica.

Le formulazioni sciroppo di abacavir (se HLAB5701 negativo) e lamivudina devono costituire l'asse portante, non è a mio avviso consentito in questa fascia di età l'impiego della zidovudina.

Il terzo farmaco della combinazione può essere sicuramente un INSTI, raltegravir per il suo profilo di tollerabilità e per la possibilità di differenziare il dosaggio può essere un valido sostituto della nevirapina.

Raltegravir nella formulazione da 100 mg in formulazione granulato per sospensione orale rappresenta un'ottima scelta in termini di tollerabilità (profilo lipidico, effetti gastro-intestinali) rispetto ai PI.

Se non si evidenziano mutazioni virali trasmesse, lo sciroppo di lopinavir/ritonavir per la sua scarsa palatabilità dovrebbe essere abbandonato, così come tutte le terapie alternative in questa fascia di età per promuovere l'impiego del raltegravir.

Infine, il precoce impiego di dolutegravir (appena età e/o peso lo consentono) e soprattutto la sua combinazione efficace con lamivudina in assenza di mutazioni è una scelta quasi obbligata per ridurre il *pill burden*.

Le motivazioni dell'ottimizzazione verso dolutegravir in associazione a lamivudina sono numerose: in primis le due piccole compresse, che a breve diventeranno una singola, sono molto facili da deglutire anche per il bambino; l'assunzione *once-daily* offre l'opportunità di non impegnare il piccolo con assunzioni durante le attività scolastiche e/o ludiche. L'assunzione serale, durante o dopo la cena, consente per esempio al mattino di andare a scuola senza dover assumere alcun tipo di terapia.

In conclusione, questo caso clinico dimostra la necessità di ottimizzare la terapia antiretrovirale come le pedine in una scacchiera. Ogni mossa deve essere pensata già con l'idea di cosa fare dopo. Ci auguriamo di seguire questo bimbo per molti anni, probabilmente arriveranno nuovi farmaci, forse l'eradicazione, quello che è certo che cercheremo di mantenere sempre la viremia non rilevata offrendogli la miglior terapia per ogni fase della sua vita. ■

REFERENCES

1. Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S, et al. *Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons*. *New Microbiol*. 2018; 41:247–55.
2. Di Biagio A, Taramasso L, Gustinetti G, et al. *Missed opportunities to prevent mother-to-child transmission of HIV in Italy*. *HIV Med*. 2019; 20: 330–6.
3. Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, et al. *Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates*. *J Chemother Florence Italy*. agosto 2016; 28: 337–40.

Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:
redazione@jhamagazine.net

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –
www.jhamagazine.net

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE) Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** s Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (**Riassunto**) che in inglese (**Abstract**).

Stile e formato:

- formato **DOC, DOCX o RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. **Keywords:** 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto:** come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro
Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel
- **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

Lunghezza degli articoli

Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

Minority report, Report da congressi

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Casi clinici

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

Lettere all'Editore:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Bibliografia

Articoli standard:

- fino a sei autori, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- titolo originale. Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- nome della rivista, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity.** AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor.** Clin Ther 2008; 30:1747–65.

Libri e monografie:

- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS.** Springer New York, 2014.

Conference paper:

- come gli articoli standard

Risorse online:

- come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia.** [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).



Juluca

dolutegravir/rilpivirina



Consulta il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code



JULUCA è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e con nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o inibitore dell'integrasi.¹

1. Juluca, Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50mg/25mg; Flacone da 30 compresse rivestite con film

Classe di rimborsabilità: H;

Prezzo al Pubblico: € 1.308,11*;

Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologi (RNRL).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

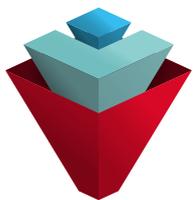
ViiV Healthcare Srl, Via A. Fleming 2, 37135 Verona – Italy

© 2019 ViiV Healthcare group of companies. All rights reserved

Trademarks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

PM-IT-DGR-ADVT-190002 Depositato presso AIFA in data 29/11/2019





BIKTARVY[®] ▼

bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/
tenofovir alafenamide 25 mg cpr

