

Terapia antiretrovirale nel paziente naive

**Simona Di Giambenedetto,
Universita' Cattolica del Sacro Cuore,
Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma**

Disclosures

- **Grants for educational activities**

- ❖ Janssen-Cilag
- ❖ Merck Sharp and Dohme
- ❖ ViiV Healthcare
- ❖ Gilead

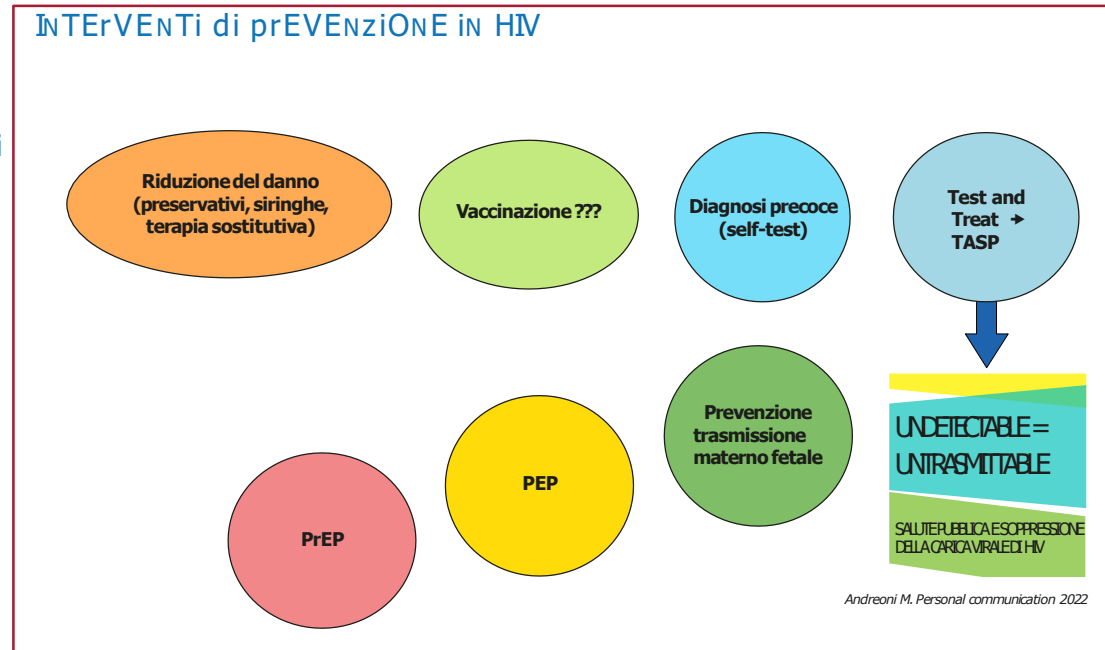
- **Personal fees for advisory boards and speakers bureau**

- ❖ Janssen-Cilag
- ❖ Merck Sharp and Dohme
- ❖ ViiV Healthcare
- ❖ Gilead

LE Tappe dEl succEssO nEl la sfida a HM

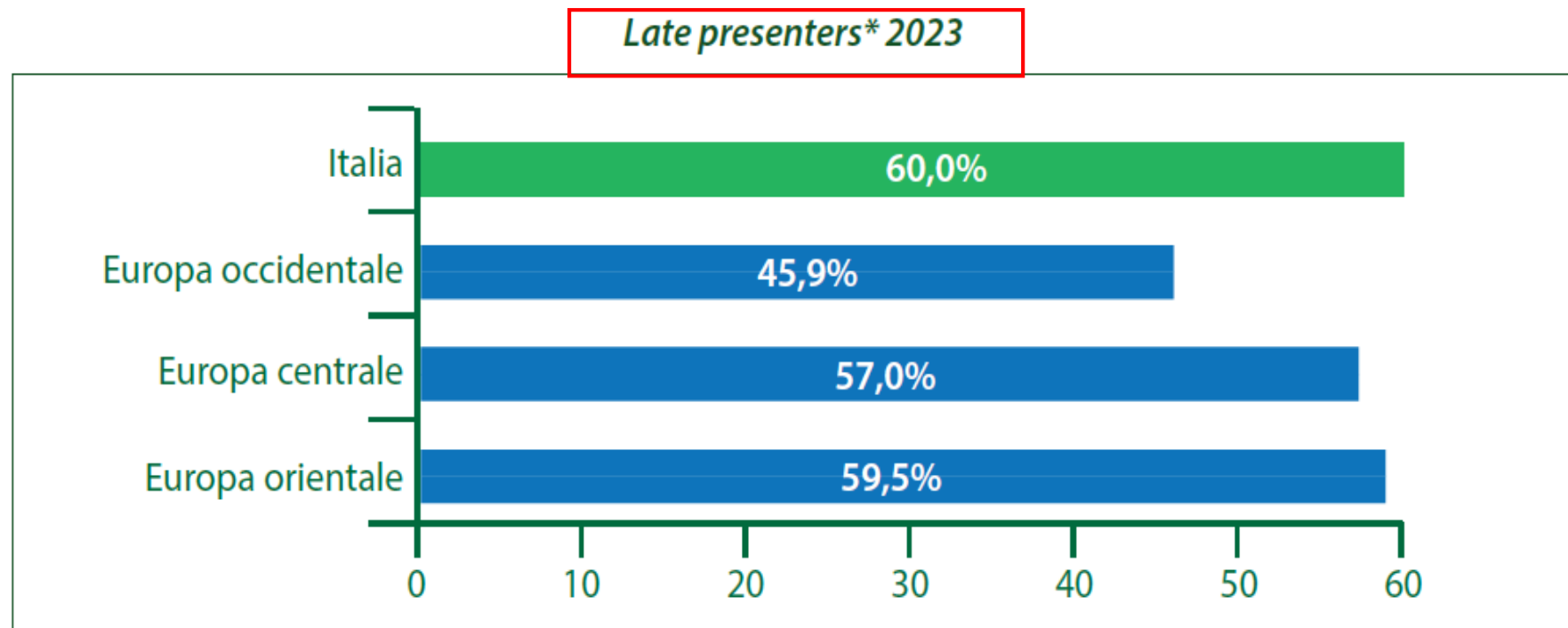
Quarant'anni di lotta a questa malattia rappresentano un fondamentale insegnamento in termini di prevenzione con una forte potenzialità di intervento per molte altre malattie infettive. La riduzione del danno si applica oggi all'HIV ma anche alle epatiti. La diagnosi precoce è un elemento fondamentale per la prevenzione di qualsiasi malattia trasmissibile.

La strategia di *treatment as prevention* (TASP) insegna come il trattamento non sia finalizzato solo alla cura del singolo ma abbia un impatto anche sulla comunità, in termini di riduzione della circolazione del virus. Il concetto di *Undetectable equals*



Untransmittable (U=U), secondo cui un soggetto trattato non trasmette più l'infezione, ha importanti implicazioni non solo sul piano clinico ma anche in termini di salute pubblica e di riduzione dello stigma e della discriminazione.

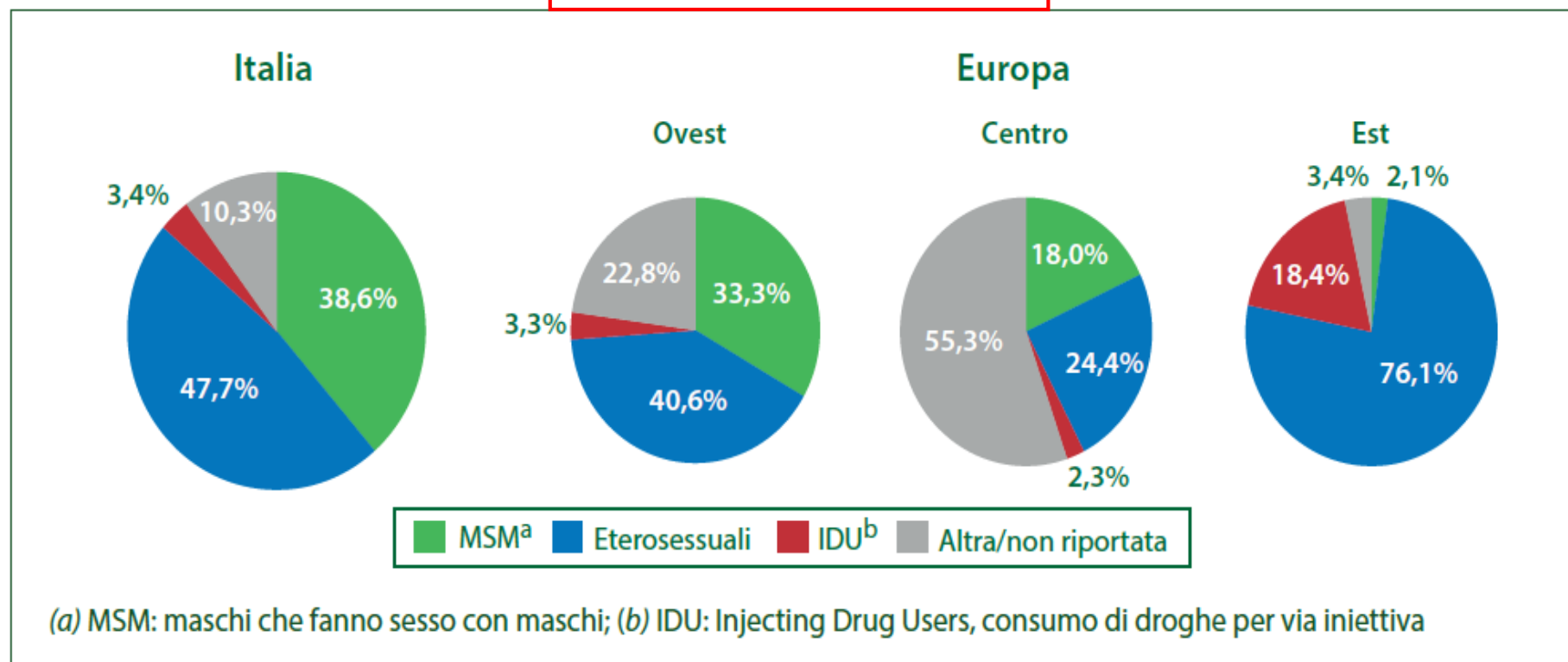
Gli interventi di prevenzione della trasmissione materno-fetale, la profilassi pre-esposizione, la prevenzione post-esposizione: sono tutti argomenti messi in campo nella lotta contro l'infezione da HIV e rappresentano un esempio che può essere di volta in volta riproposto nei confronti di altre infezioni virali.



(*) *Late presenters*: nuove diagnosi di infezione da HIV con numero di linfociti CD4 <350 cell/ μ l.

Fonti: Sistema di Sorveglianza HIV nazionale, ECDC/WHO. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2024-2023 data (1)

Modalità di trasmissione 2023



Distribuzione percentuale delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione 2023.

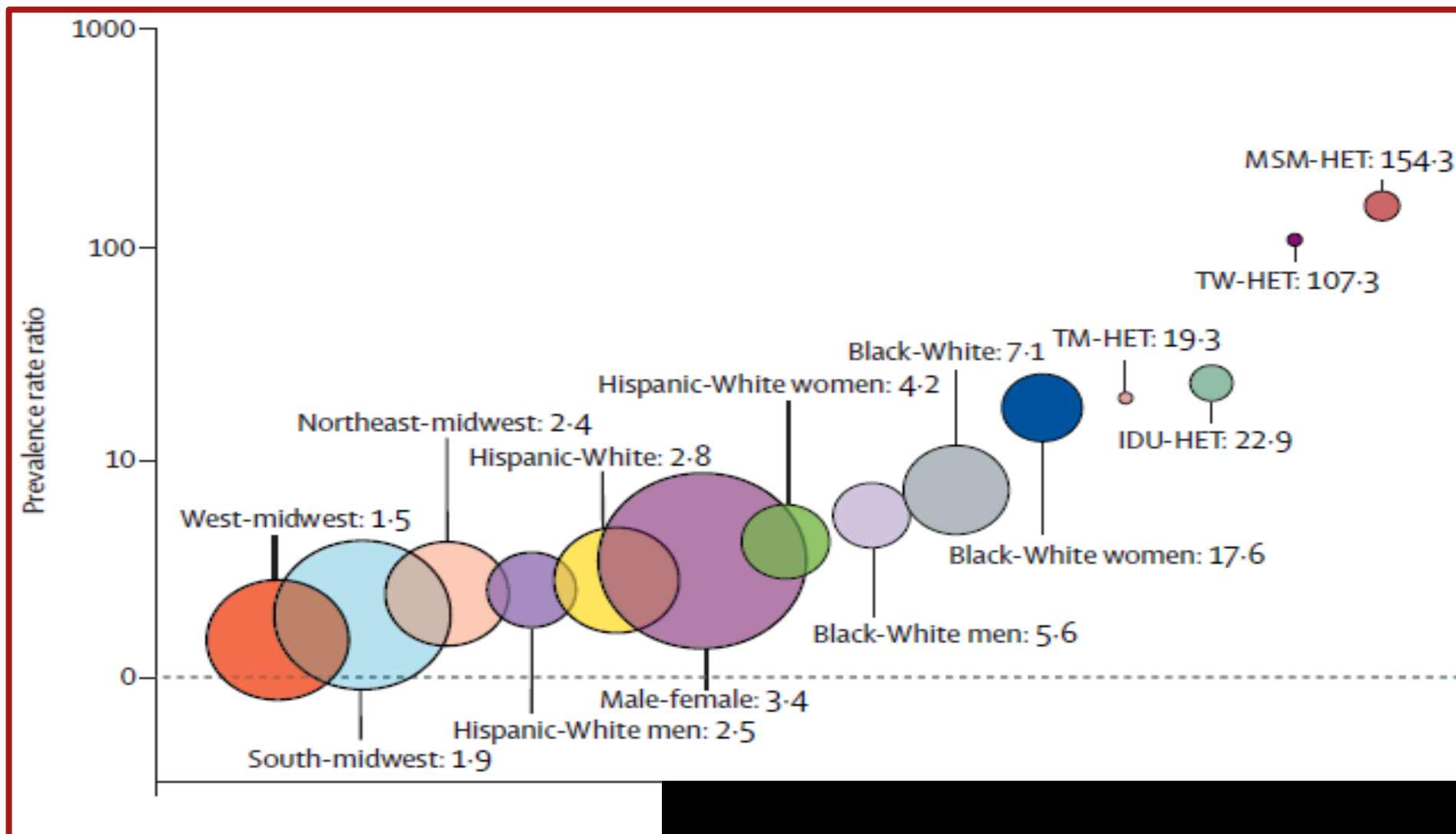
Fonti: Sistema di Sorveglianza HIV nazionale, ECDC/WHO. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2024-2023 data (1)

Strategie per successo della terapia ARV

- Iniziare bene...e presto
- Farmaci con alta efficacia e tollerabilità
- Terapia Personalizzata

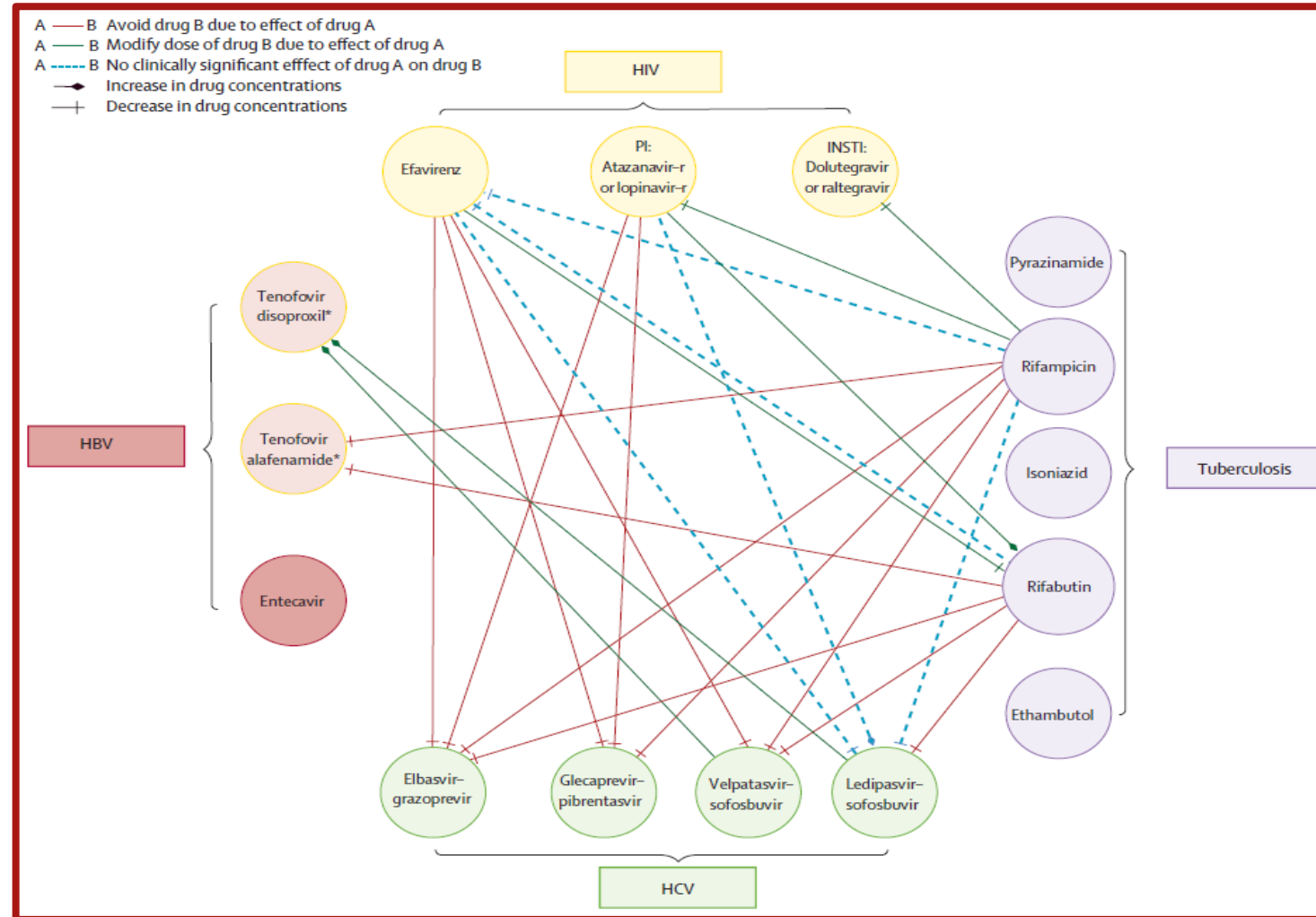
Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG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

Magnitude of disparity in USA



Sullivan, Lancet 2021

Complexities in the treatment of coinfection



Advanced HIV Infection in Treatment-Naïve Individuals: Effectiveness and Persistence of Recommended 3-Drug Regimens

Karam Mounzer,^{1,6} Laurence Brunet,^{2,6} Jennifer S. Fusco,^{2,6} Ian R. McNicholl,³ Helena Díaz Cuervo,⁴ Michael Sension,⁵ Lewis Mccurdy,⁶ and Gregory P. Fusco^{2,6}

¹Philadelphia FIGHT, Philadelphia, Pennsylvania, USA, ²Epidurian, Durham, North Carolina, USA, ³Gilead Sciences, Inc., Foster City, California, USA, ⁴No current affiliation, Barcelona, Spain, ⁵CAN Community Health, Ft. Lauderdale, Florida, USA, and ⁶Atrium Health, Charlotte, North Carolina, USA

- The PWH included in this study were ART-naïve, at least 18 years of age, and had advanced HIV infection, defined as a CD4 cell count <200 cells/ μ L at the time of ART initiation between January 1, 2018, and July 31, 2019.

Study population: 961 PWH

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics

	B/F/TAF n = 416	bDRV n = 106	DTG n = 271	EVG/c n = 168
Age, median (IQR), y	36 (29–46)	35 (27–46)	36 (28–45)	37 (28–47)
Female, No. (%)	85 (20)	19 (18)	46 (17)	34 (20)
Black race, No. (%)	257 (62)	67 (63)	170 (63)	116 (69)
CD4 cell count, median (IQR), cells/ μ L	87 (33–155)	94 (30–151)	93 (38–153)	91 (26–145)
CD4 $\leq$ 50 cells/ μ L, No. (%)	151 (36)	35 (33)	82 (30)	64 (38)
Log ₁₀ viral load, median (IQR), copies/mL	5.3 (4.8–5.7)	5.4 (4.8–5.7)	5.3 (4.7–5.7)	5.2 (4.8–5.7)
Viral load $\geq$ 100 000 copies/mL, No. (%)	257 (62)	72 (68)	178 (66)	100 (60)
Hepatitis B coinfection, No. (%)	19 (5)	10 (9)	19 (7)	19 (11)
Single-tablet regimen, No. (%)	416 (100)	26 (25)	140 (52)	168 (100)
eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m ² , No. (%)	363 (87)	84 (79)	231 (85)	135 (80)

Abbreviations: B/F/TAF, bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide; bDRV, boosted darunavir; DTG, dolutegravir; EVG/c, elvitegravir/cobicistat; IQR, interquartile range.

Advanced HIV Infection in Treatment-Naïve Individuals:
Effectiveness and Persistence of Recommended 3-Drug
Regimens

Karam Mounzer,^{1,2} Laurence Brunet,^{3,4} Jennifer S. Fusco,^{1,5} Ian R. McNicholl,¹ Helena Diaz Cuervo,¹ Michael Sension,¹ Lewis McCurdy,¹ and Gregory P. Fusco^{1,6}

¹Philadelphia FIGHT, Philadelphia, Pennsylvania, USA, ²Epidemiol. Durham, North Carolina, USA, ³Tilad Sciences, Inc., Foster City, California, USA, ⁴No current affiliation, Barcelona, Spain, ⁵CAN Community Health, Ft. Lauderdale, Florida, USA, and ⁶Axiom Health, Charlotte, North Carolina, USA

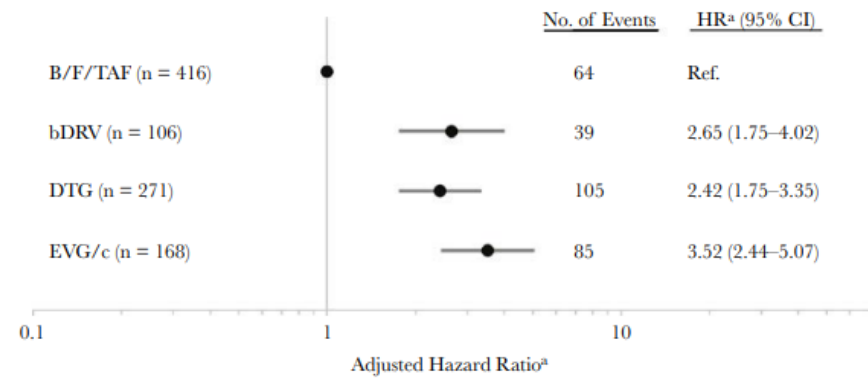


Figure 1. Adjusted^a association between regimen and regimen discontinuation. ^aEstimated with a Cox proportional hazards model with stabilized inverse probability of treatment weights, controlling for baseline sex, Black race, hepatitis B, index year, age, CD4 cell count, and viral load. Abbreviations: B/F/TAF, bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide; bDRV, boosted darunavir; DTG, dolutegravir; EVG/c, elvitegravir/cobicistat; HR, hazard ratio.

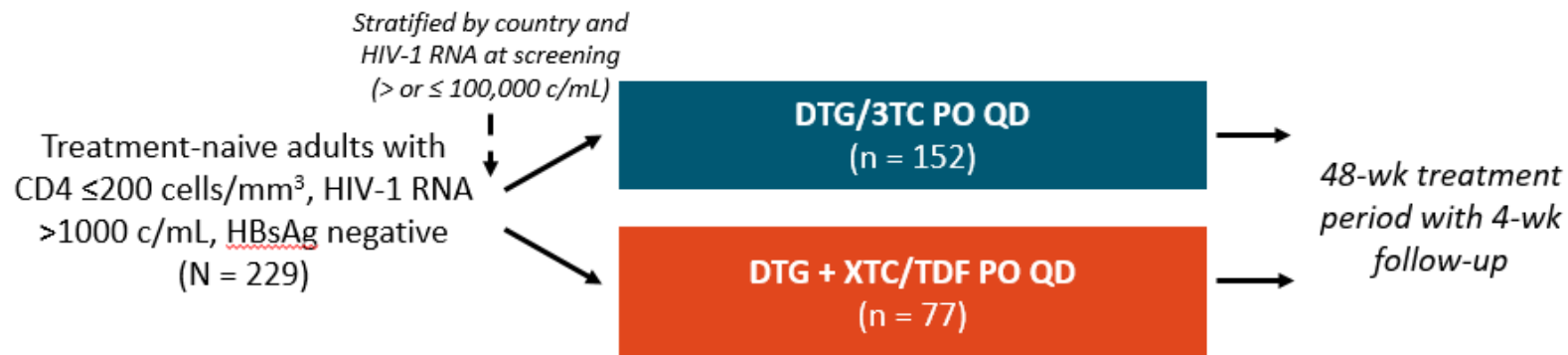
BIC: Out of 64 B/F/TAF discontinuers, no reason for discontinuation could be identified among 56%; a treatment-related reason (ie, unsuppressed at discontinuation or unfavorable event) was identified among 14%; the remaining 30% discontinued for other reasons (drug holiday, provider choice).

DRV: Out of 39 PWH who discontinued bDRV, 23% had no identifiable reason for discontinuation, 41% had a treatment-related reason, and 36% had another reason identified (simplification, drug holiday, patient/provider choice).

DTG: Out of 105 DTG discontinuers, 41% had no identifiable reason, 24% had a treatment-related reason, and 35% had another reason for discontinuation (simplification, access issues, drug holiday, provider choice).

DOLCE: study design

International, exploratory, open-label, randomized phase IV study



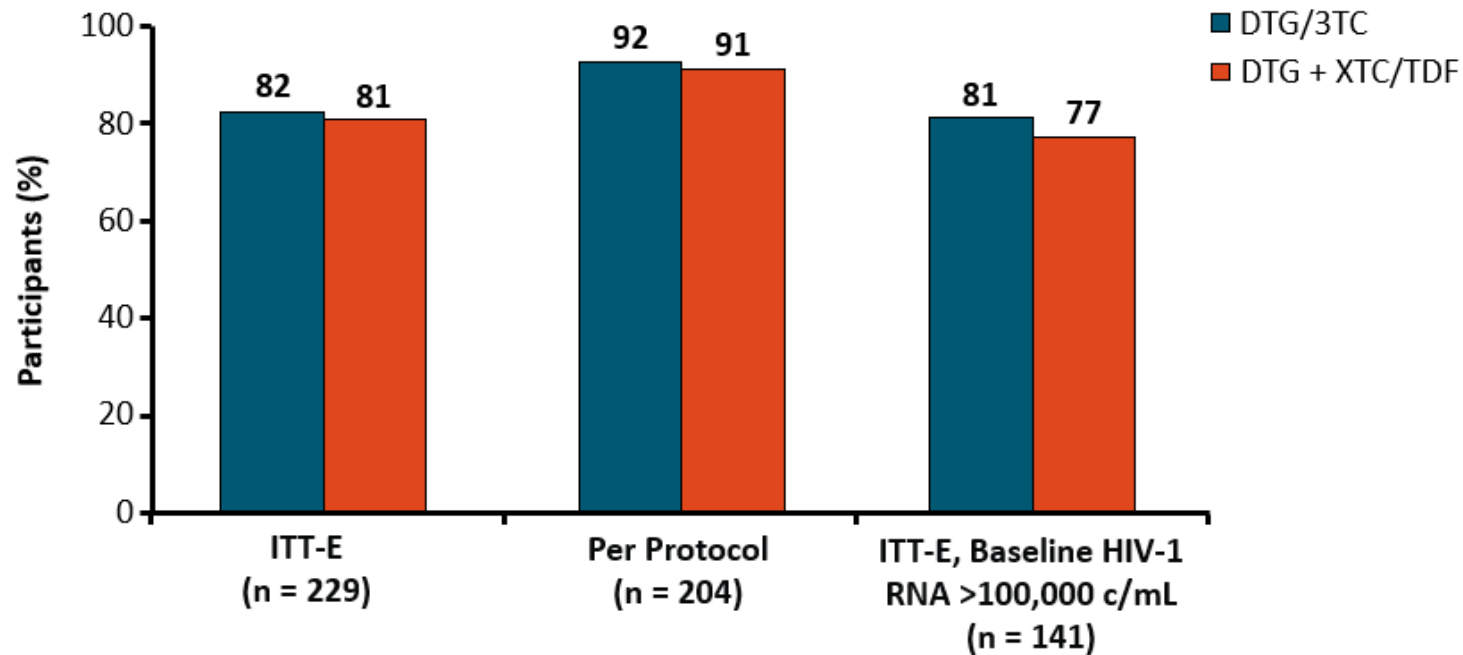
Primary endpoint: proportion of participants in ITT-E population with plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Wk 48 (FDA snapshot analysis)

Key secondary endpoints: safety, changes in CD4+ cell counts

DOLCE: baseline HIV characteristics

Characteristic	DTG/3TC (n = 153)	DTG + XTC/TDF (n = 77)
CDC stage, n (%)		
▪ Category A	53 (34.6)	27 (35.1)
▪ Category B	52 (34.0)	23 (29.9)
▪ Category C	48 (31.4)	27 (35.1)
CD4+ cell count, median cells/mL (IQR)	109 (48.8-177)	128 (58.5-200)
▪ Median % (IQR)	8 (4-12)	10 (4.1-13)
▪ ≤100 cells/mL, n (%)	69 (45.4)	29 (39.2)
HIV-1 RNA, median c/mL (IQR)	180,000 (57,309-468,691)	137,084 (43,901-419,628)
▪ Median log ₁₀ (IQR)	5 (4.8-6)	5 (4.6-6)
▪ >100,000 c/mL, n (%)	94 (61.4)	47 (61.0)
▪ ≥500,000 c/mL, n (%)	35 (22.9)	18 (23.4)
▪ ≥1,000,000 c/mL, n (%)	16 (10.5)	7 (9.1)
Viral subtype, n (%)		
▪ B	92 (60.5)	51 (68.0)
▪ BF	44 (28.9)	18 (24.0)
▪ Other	13 (8.5)	4 (5.3)

DOLCE: virologic response at wk 48



Risk difference % (2-Sided 90% CI):

- ITT-E: 1.7 (-8.3 to 11.7)
- Per protocol: 0.7 (-7.2 to 8.7)
- ITT-E, baseline HIV-1 RNA >100,000 c/mL: 4.2 (-9.5 to 18.0)

DOLCE: virologic failures at wk 48

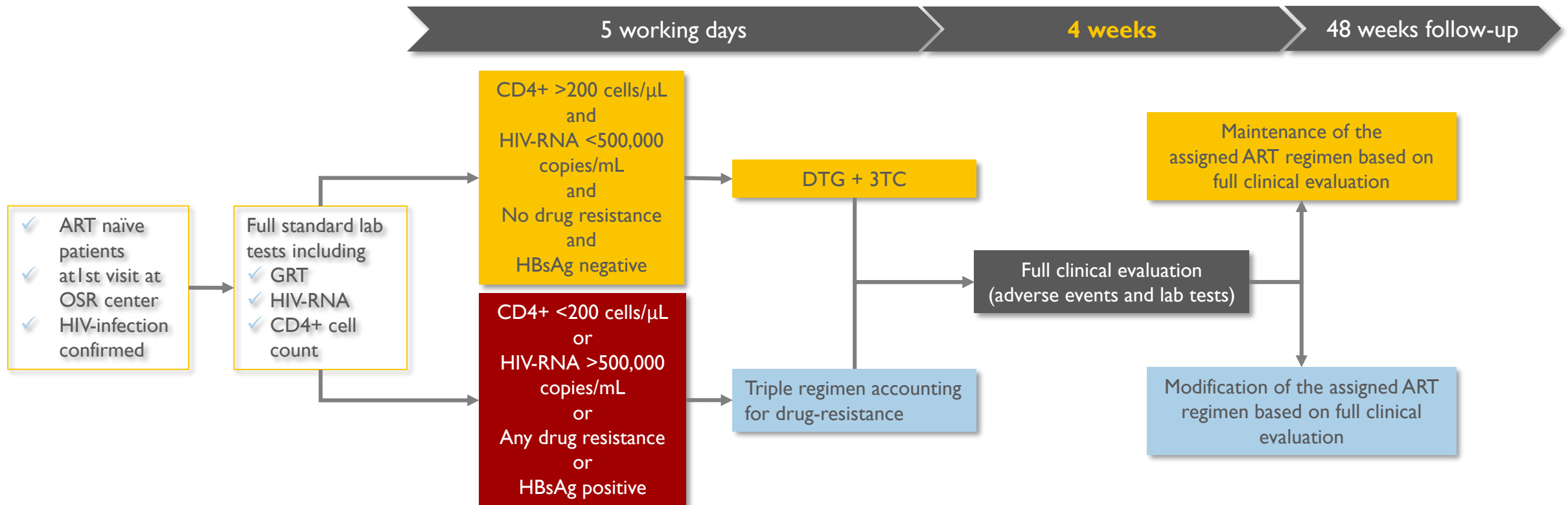
Parameter, n (%)	DTG/3TC (n = 152)	DTG + XTC/TDF (n = 77)
Virologic success (HIV-1 RNA <50 c/mL)	125 (82)	62 (80)
Virologic nonresponse	11 (7)	6 (8)
▪ Data during window not <50 c/mL	11 (7)	6 (8)
▪ Discontinued for other reason while not <50 c/mL	0	0
▪ ART change	0	0
No virologic data	16 (11)	9 (12)
▪ Discontinued due to AE or death	6 (4)	2 (3)
▪ Discontinued for other reasons	6 (4)	4 (5)
▪ Missing data during window but on study	4 (3)	3 (4)

Protocol-Defined Virologic Failure:
Decrease in HIV-1 RNA <1 log₁₀ c/mL by Wk 12 with verification, confirmed HIV-1 RNA ≥200 c/mL from Wk 24 on, or confirmed HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Wk 48

11 PDVF cases successfully amplified (7 cases in DTG/3TC arm, 4 cases in DTG + XTC/TDF arm): **No INSTI or NRTI resistance mutations detected**

TWODAY: Study design/primary endpoint

- Prospective, non-randomized, open label, pilot study



Primary endpoint:

% who need to change ART at week 4 for any reason

TWODAY Study – baseline viro-immunological characteristics

Variable	Overall (n=32)	3DR (n=13)	2DR (n=19)
HIV-RNA (copies/mL)	97.300 (21.150 – 443.500)	544.000 (345.000 – 2.400.000)	28.300 (7.920 – 122.000)
<100.000	16 (50%)	2 (15.4%)	14 (73.7%)
≥100.000	16 (50%)	11 (84.6%)	5 (26.3%)
CD4+ T-lymphocytes (cells/μL)	338 (148-455)	62 (22-200)	445 (367-536)
CD4+/CD8+	0,45 (0,15-0,61)	0,13 (0,04-0,36)	0,53 (0,53-0,4-0,64)

TWODAY Study –outcomes

No regimen modification needed within the first month of treatment.

2DR group (n=19)

- Virological suppression *
 - 94,8%
- CD4+ recovery
 - +221 cells/μL

3DR group (n=13)

- Virological suppression *
 - 67%
- CD4+ recovery
 - +116 cells/μL

**Virologic suppression (VS) was defined as achievement of HIV-RNA <50 copies/mL during the available follow-up*

TWODAY Study – conclusions

- No TDR for DTG or 3TC
- No regimen modification needed within the first month of treatment.
- Starting a 2DR within a few days after HIV diagnosis was feasible, relying upon complete results of the needed laboratory tests (including resistance testing).

Caso Clinico

Donna di 29 anni;

Anamnesi: endometriosi in terapia con estroprogestinici orali;
non ulteriore terapia domiciliare in cronico.

Dicembre 2019: Comparsa di dolore addominale persistente diffuso associato a febbre serotina, diarrea e ascite.

Diagnosi di AIDS con enterite da *Mycobacterium genavense* (*biopsia intestinale*): zenith HIV RNA 87,421 cp/mL,
nadir CD4: 6/mmc;

iniziata terapia con TDF/FTC + DTG (agosto 2020) con buon successo virologico, lenta ripresa immunologica.

Enterite da M. genavense

agosto 2020

terapia con:

- Etambutolo
- Claritromicina
- Rifabutina

febbraio 2021

ripresa della
diarrea;

Esami
microrbiologici
negativi;

Potenziamento
terapia per MAC

febbraio 2022

sospensione della
terapia per MAC

autunno 2022

biopsia duodenale:
«infiltrato
macrofagico/istiocitario
della lamina propria [...]
elementi PAS/Grocott
positivi come da m.
Whipple o infezione da
Histoplasma capsulatum»
Terapia per m. Whipple e
histoplasmosi



Enterite infiammatoria e IRIS

febbraio
2023

Ascite



Biopsia intestinale: «Lembi di mucosa ileale lievemente edematosa ed iperemica in cui si riconoscono rari istiociti nella lamina propria con citoplasma granuloso, come da esiti infettivo-riparativi. [...] Mesenterite infiammatoria»



T. steroidea (alte dosi) e mesalazina



Multiple fratture vertebrali

novembre
2023

Potenziamento terapia HIV:
TDF/FTC + DTG bid (febbraio
2023)



Mega ART

(TAF/FTC+DRV/c+DTG bid)

HIV-RNA non rilevabile su
plasma e su liquido
peritoneale

CD4: 171/mmc

febbraio
2024

Immunosoppressore Steroid-sparing

Letteratura:	Laurent et al. <i>Mycobacterium genavense mesenteritis responsible for refractory chylous ascites despite multiple immunomodulatory therapies in a patient with AIDS.</i>
Team multidisciplinare	Infettivologo, epatologo, gastroenterologo
Terapia	Infliximab 5mg/kg off-label use
Efficacia	Riduzione parziale linfadenopatie mesenteriche con riduzione dell'ascite. Alvo in miglioramento.

BACKGROUND

L'infezione da HIV causa un danno precoce e profondo all'integrità di barriera epiteliale intestinale, mediato dalla **deplezione delle cellule T CD4+ residenti nel GALT** che rappresentano uno dei primi target del virus.

Il **danno di barriera intestinale**, e il conseguente aumento della **traslocazione microbica** e **dell'attivazione immunitaria**, sono stati identificati come substrato predisponente allo sviluppo di comorbidità non AIDS- relate

Appare inoltre che questo danno sia solo in minima parte restorato dall'inizio della terapia antiretrovirale

METODICHE PER LO STUDIO DELL'INTEGRITÀ DI BARRIERA INTESTINALE

- METODICHE INVASIVE

- BIOPSIE INTESTINALI

- METODICHE NON INVASIVE

- SIERO-BIOMARCATORI DI DANNO DI BARRIERA INTESTINALE E TRASLOCAZIONE MICROBICA

Biomarker originating from host gut tissue

- Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP)
- Zonulin
- Regenerating islet-derived protein-3 α (REG3 α)
- Citrulline
- Diamine oxidase (DAO)

Biomarker originating from gut microorganisms

- Lipopolysaccharide (LPS)
- (1,3)- β -D-Glucan (BDG)
- 16S rDNA
- Bacterial flagellin
- D-lactate

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Analizzare le **variazioni dei livelli di biomarcatori sierici (Zonulina, I-FABP e sCD14) in individui con infezione da HIV (people with HIV, PWH) naïve all'ART**
- **Valutare l'impatto dell'ART sulla riparazione della barriera intestinale e sulla variazione dei biomarcatori con focus sul confronto tra regimi di triplice terapia (3DR) e regimi in duplice (2DR)**
- Esplorare le **correlazioni tra biomarcatori intestinali e parametri demografici, clinici, viroimmunologici e metabolici.**
- **Esplorare la potenziale legame con il rischio cardiovascolare con il calcolo del Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) per gli individui elegibili al calcolo**



DISEGNO DELLO STUDIO

Criteri di inclusione e di esclusione

- **Età > 18 anni**
- **Diagnosi confermata di infezione da HIV.**
- **Nessuna terapia ART precedente.**
- **Condizioni AIDS-defining in corso.**
- **Diagnosi di malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) o morbo celiaco**



RISULTATI

Variabili	N = 60
Sesso alla nascita, n (%)	
Maschile	46 (76,7)
Femminile	14 (23,3)
Età, anni, mediana (IQR)	38.7 (34,0-52,2)
Risk Factor, n (%)	
MSM	30 (50,0)
Eterosessuali	28 (46,7)
PWID	2 (3,3)
Etnicità, n (%)	
Caucasica	52 (86,7)
Asiatica	4 (6,7)
Africana	3 (5,0)
Latino-americana	1 (1,7)
Zenith HIV-RNA, log ₁₀ copie/mL, mediana (IQR)	5.16 (4,22-6,07)
Nadir TCD4 cell/mm ³ , mediana (IQR)	250 (144-470)
CD4/CD8 ratio, mediana (IQR)	0.32 (0,16-0,56)
Tempo all'inizio della ART dalla diagnosi di HIV, mesi, mediana (IQR)	0.23 (0,10-0,59)
Tempo alla soppressione virologica, mesi, mediana (IQR)	2.03 (0,95-3,88)

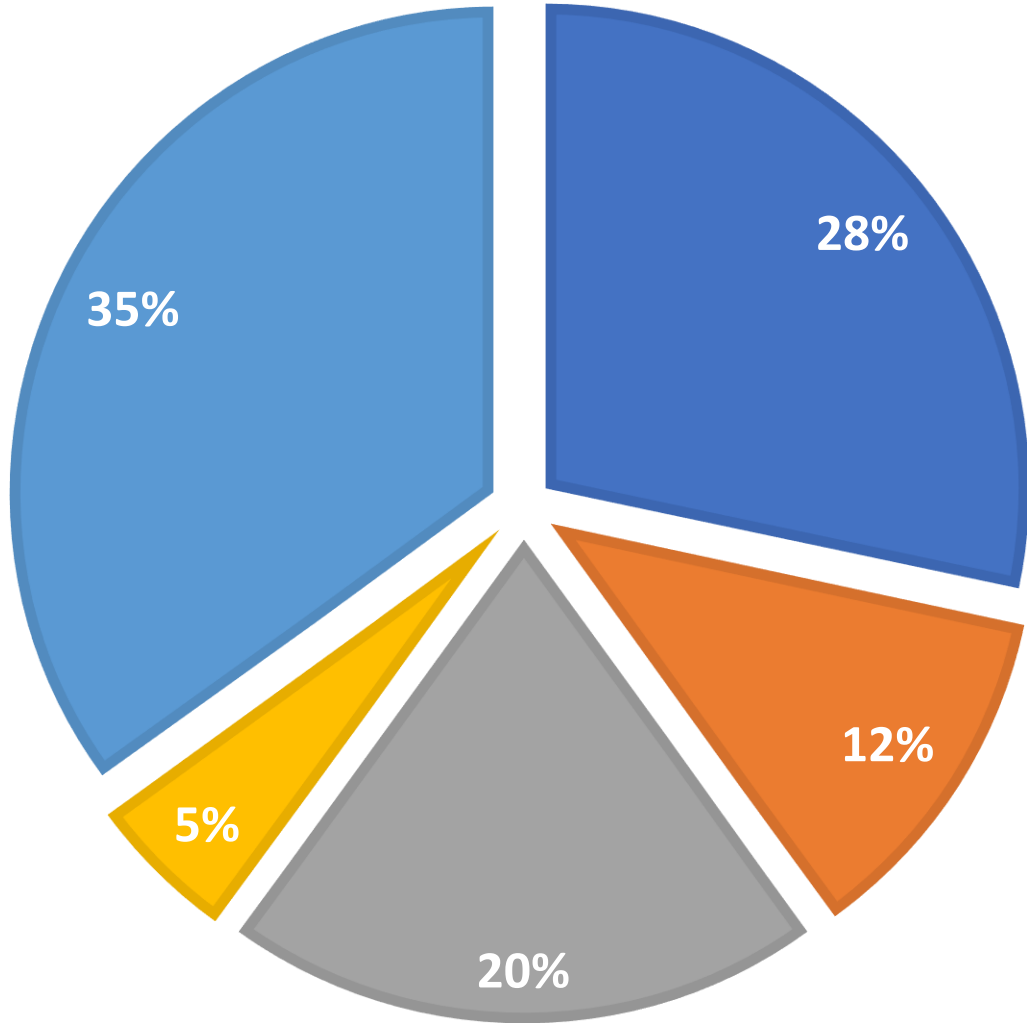
RISULTATI

Primo regime di terapia Antiretrovirale, n (%)	N=60
Triplice terapia TAF-based, n (%)	24 (40,0)
TAF/FTC+DTG	17 (28,33)
TAF/FTC/BIC	7 (11,67)
Triplice terapia TDF-based, (TDF/FTC+DTG)	12 (20,0)
Triplice terapia PI-based (TAF/FTC/DRV/c)	3 (5,0)
Terapia Dual (3TC/DTG)	21 (35,0)
Body Mass Index (BMI), Kg/m², mediana (IQR)	23.5 (22,1-25,6)
SCORE-2, % (n=39) mediana (IQR)	4.4 (2,4-7,1)
Abitudine tabagica, n (%)	31 (51,7)
Abitudine al consumo di alcool, n (%)	13 (21,7)

REGIMI DI TERAPIA ANTIRETROVIRALE INTRAPRESI

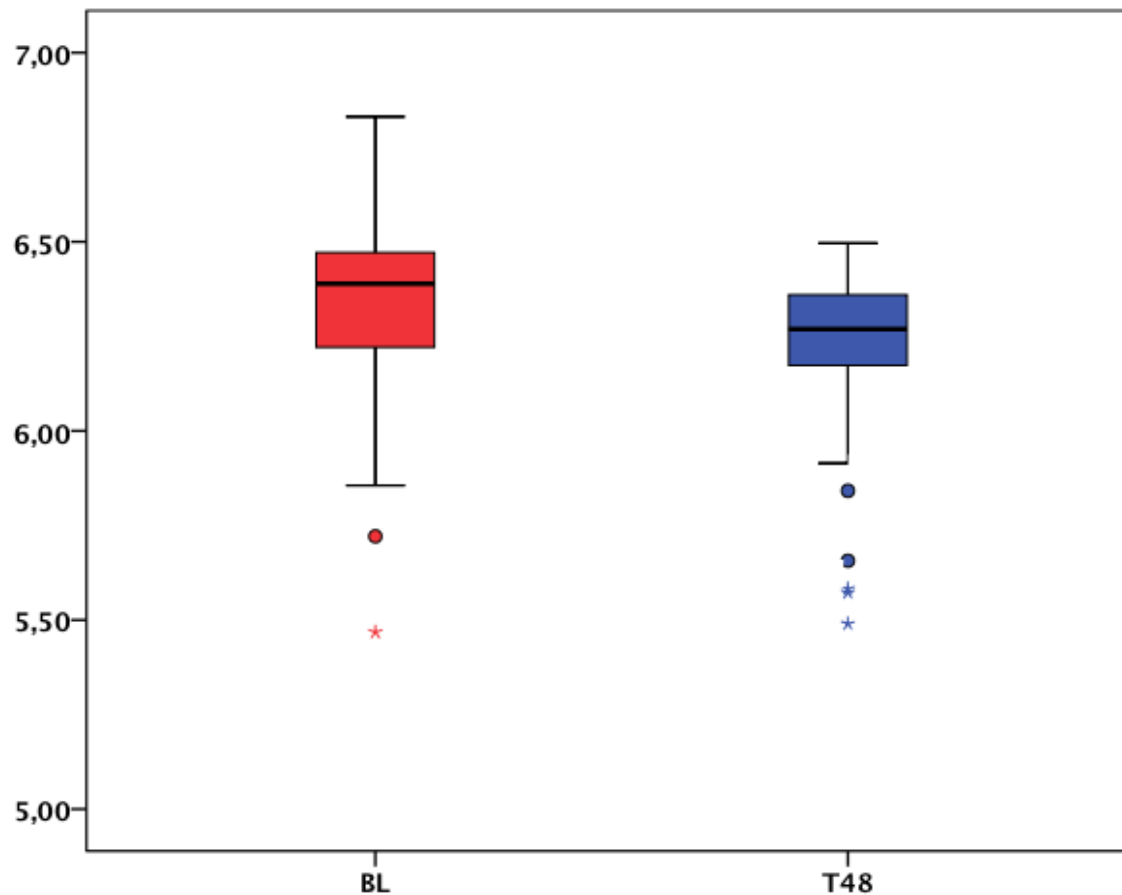
TAF/FTC+DTG TAF/FTC/BIC TDF/FTC+DTG

TAF/FTC/DRV/c 3TC/DTG



RISULTATI- sCD14

(-0,10 IQR -0,29/+0,02, $p=0,002$)



- **All'analisi di regressione:**

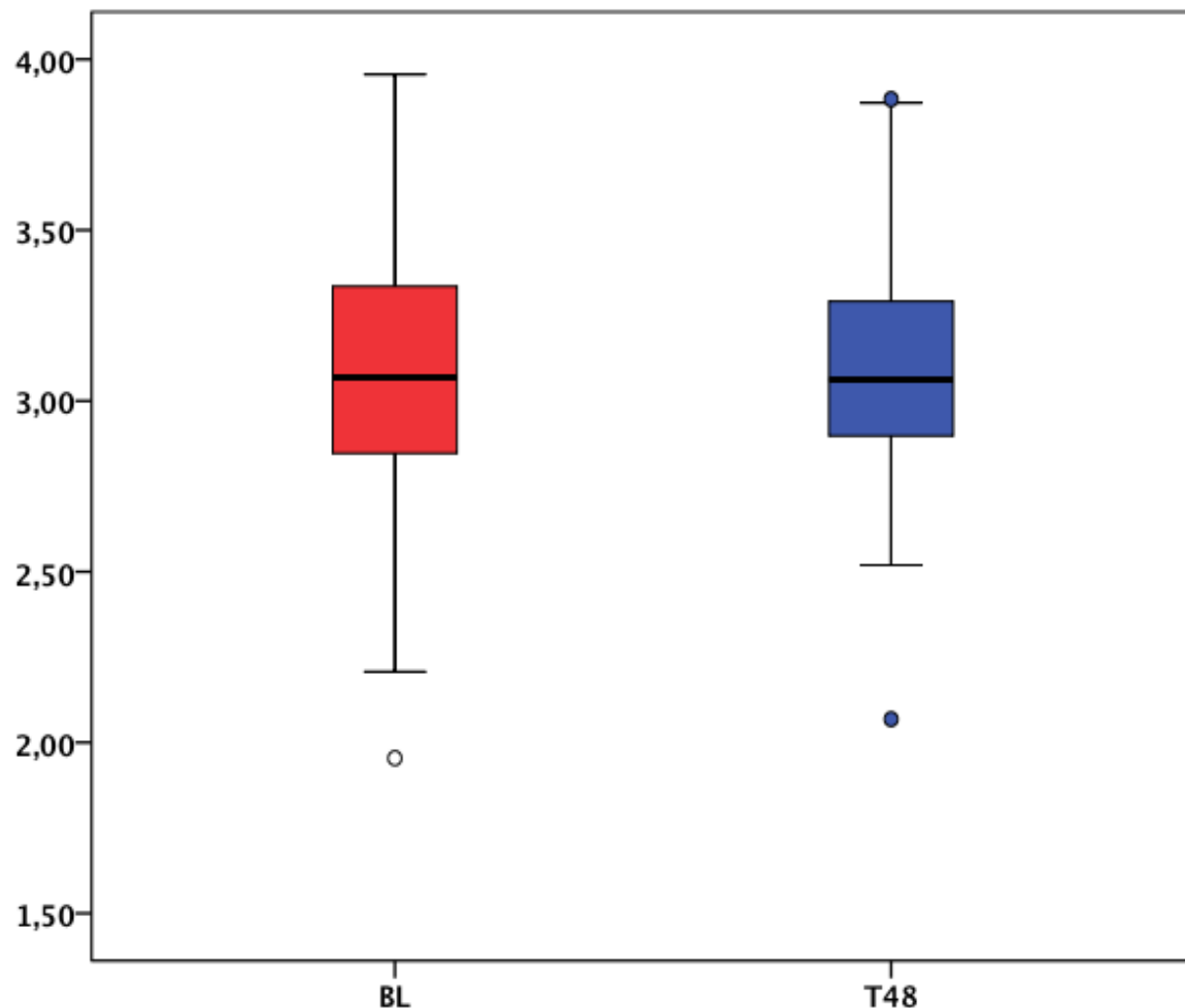
correlazione tra la diminuzione dei valori di sCD14 con il **sexso maschile** rispetto al sesso femminile (-0,15, -0,38/-0,01 VS -0,04, -0,20/0,17), ($p=0,013$).

Nessuna correlazione tra la variazione di sCD14 e **regimi 3DR vs 2DR a T1** (sCD14 in 3DR -0,15 -0,30/0,09 VS 2DR -0,10 -0,30/-0,04) ($p= 0,716$).



RISULTATI- I-FABP

(IQR -0,24/+0,33 pg/mL p=0,675)



- **All'analisi di regressione:**

correlazione statisticamente significativa tra **I-FABP al T1 e l'età (p=0,011)**

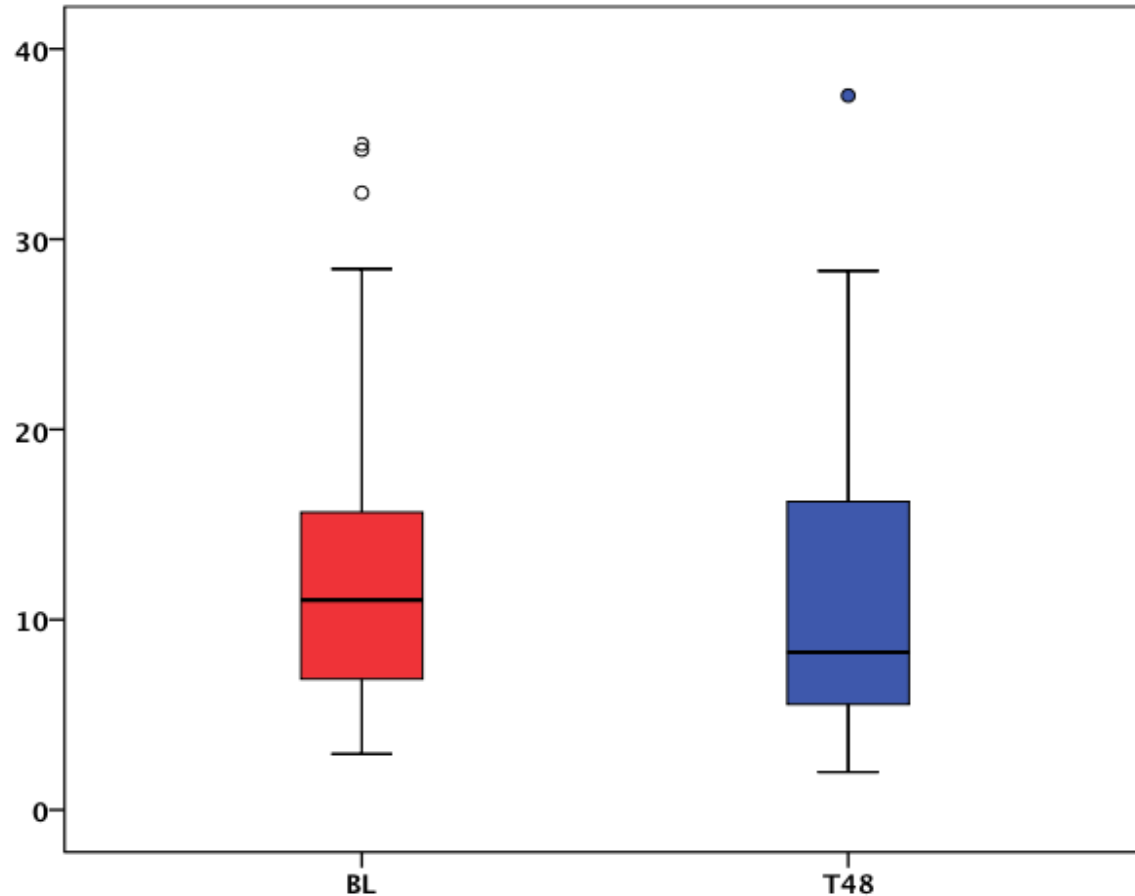
La variazione di I-FABP è stata trovata essere associata, all'assunzione di una 3DR TAF-based rispetto al TDF con un **trend in decremento** (TAF - 0,041, IQR 0,32/+0,19 vs TDF 0,21 IQR -0,05/+0,57) (p=0,056).

Correlazione tra **livelli più elevati di I-FABP al T1 nei PWH che hanno iniziato una terapia triplice con TDF rispetto a chi iniziava una triplice terapia TAF-based** (TDF 0,21 -0,05/0,56 vs TAF 0,01 0,3/0,2 p=0,036).



RISULTATI- Zonulina

(-1,69, IQR -6,04+2,73 ng/mL p=0,200)



All' analisi di regressione

La variazione di questo marcatore, al contrario di sCD14, non ha mostrato una significatività all'analisi.



RISULTATI- profilo immunologico

- 
- al T1 il valore mediano era di 508 cellule/mm³ (IQR 344-780 cell/mm³) rispetto al baseline abbiamo osservato un **marcato incremento dei linfociti TCD4+** (+240 cell/mm³ p<0.001)

- 
- è stato osservato un **incremento del rapporto CD4/CD8 al T1.**
 - BL 0,32 cell/mm³ 0,2/0,6, T1 0,83 cell/mm³ 0,34/1,22, +0,42, p<0,001.

- 
- Una **significativa diminuzione del log₁₀ HIV-DNA/10⁶ CD4**
 - BL **4,28** 3,68/4,7; T1 **3,3** 2,8/3,7, **-1,1 log₁₀**, p<0.001

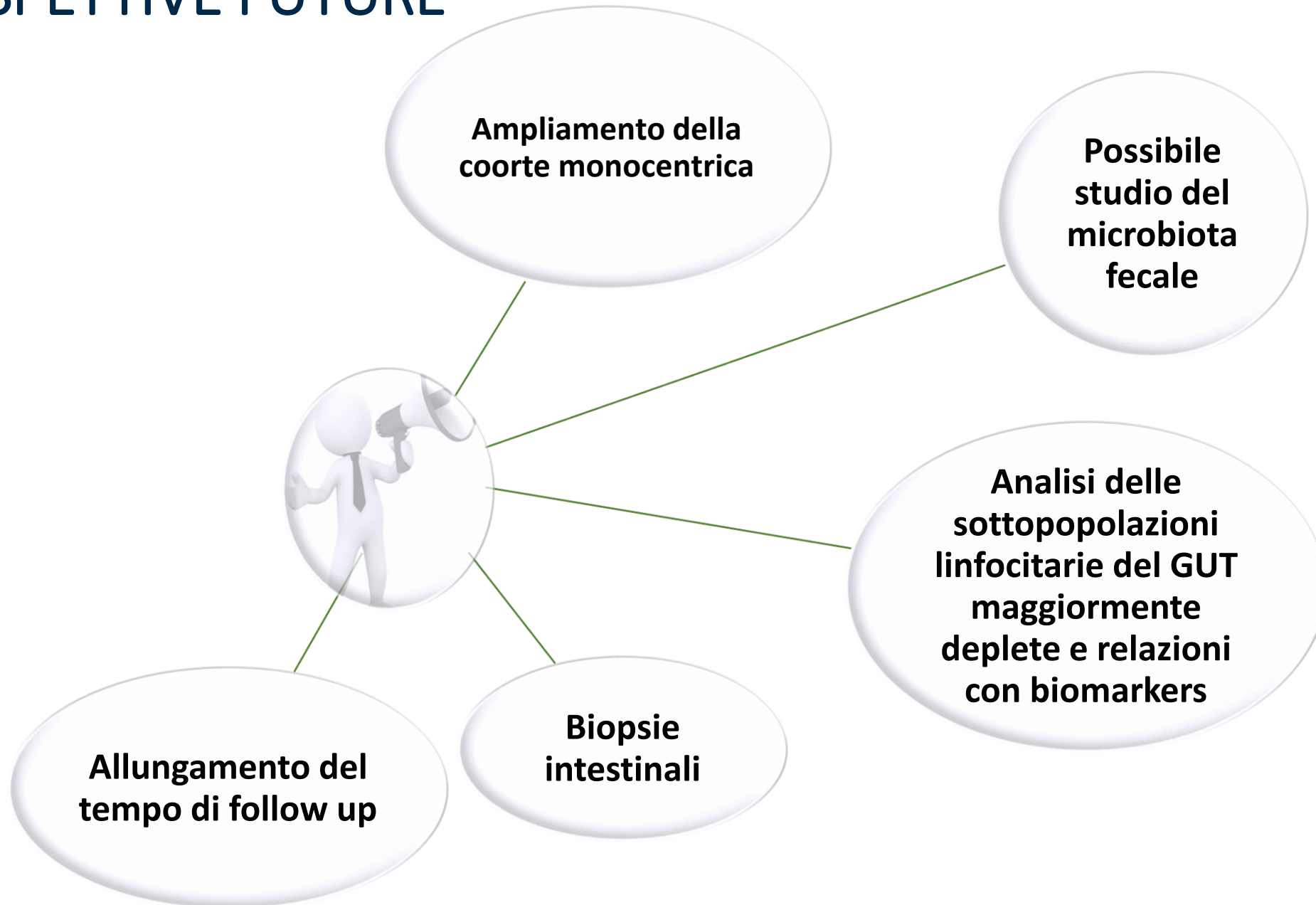
- 
- Non abbiamo osservato una relazione statisticamente significativa tra la variazione dei marcatori e l'aumento dei linfociti TCD4+.

CONCLUSIONI

- I nostri risultati relativi alla riduzione dei livelli di sCD14 nel periodo di follow-up, particolarmente nei pazienti di sesso maschile, ci suggeriscono una **parziale modulazione dell'attivazione immune** nel corso della terapia antiretrovirale, con un effetto più pronunciato negli uomini.
- Tuttavia, in accordo con letteratura scientifica, **la struttura della barriera intestinale nei PWH rimane alterata anche in corso di ART, suggerendo che il danno intestinale potrebbe persistere a lungo, anche in presenza di soppressione virologica.** Questo potrebbe spiegare perché la riduzione di sCD14, pur significativa, non è stata accompagnata da modificazioni altrettanto evidenti nei marcatori come Zonulina e I-FABP, che non hanno mostrato variazioni significative nel nostro studio.



PROSPETTIVE FUTURE



Grazie per l'attenzione