



# La terapia anti-HIV nella real practice penitenziaria e reali possibilità di semplificazione

*Elena Rastrelli*

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# HIV treatment and care among Italian inmates: a one-month point survey



R. Monarca<sup>1</sup>, G. Madeddu<sup>2</sup>, R. Ranieri<sup>3</sup>, S. Carbonara<sup>4</sup>, G. Leo<sup>5</sup>, M. Sardo<sup>6</sup>, F. Choroma<sup>7</sup>, S. Casari<sup>8</sup>, D. Marri<sup>9</sup>,  
A. A. Muredda<sup>2</sup>, F. A. Nava<sup>10</sup>, S. Babudieri<sup>2\*</sup> and SIMSPe–SIMIT Group

- Tutti i farmaci antiretrovirali sono accessibili e disponibili negli Istituti Penitenziari italiani
- La prevalenza dell'infezione da HIV è circa 12 volte più elevata rispetto a quella osservata nella popolazione generale
- Esiste una quota significativa di casi «inconsapevoli» di infezione

# Semplificazione della terapia antiretrovirale di combinazione cART

***Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 17 Dicembre 2015***

# 1) Riduzione del numero di componenti del regime di farmaci antiretrovirale LDR

Tabella 1 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione utilizzando duplici terapie.

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 3 farmaci a LPV/r + 3TC	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Efficacia virologica non-inferiore rispetto alla prosecuzione della triplice combinazione.	Possibile incremento tossicità da IP. Aumento compresse/somministrazioni tranne se proveniente da 2NRTI + LPV/r; effetti gastroenterici e metabolici;	[C]	[2]
			rischio cardio-vascolare nel lungo termine.		
Da 3 farmaci a ATV/r + 3TC	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Efficacia virologica non-inferiore o superiore (in caso di switch da ATV/r + TDF/FTC) rispetto alla prosecuzione della triplice combinazione.	Possibile incremento tossicità da IP.	[A]/[B] se tossicità in atto da NRTI diversi da 3TC/FTC, [B] per prevenzione tossicità.  * = solo se proveniente da ATV/r, diversamente BI	[1, 9, 12]

# 1) Riduzione del numero di componenti del regime di farmaci antiretrovirale LDR

*Tabella 1 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione utilizzando duplici terapie.*

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 3 farmaci a IP/r + NNRTI	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Efficacia virologica in soggetti che non hanno le caratteristiche per semplificare a monoterapia.	Sviluppo di resistenze verso la nuova classe introdotta nel caso di fallimento virologico; tossicità da NNRTI (di prima generazione).	[CI]	[3-5]
Da 3 farmaci a DRV/r o LPV/r + RAL	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Efficacia virologica in soggetti che non hanno i requisiti per semplificare a monoterapia.	Sviluppo di resistenze verso inibitori dell'integrasi in caso di fallimento virologico; peggioramento del profilo metabolico.	[BI] se tossicità in atto da NRTI, [CI] per prevenzione tossicità.	[6-8]
Da 3 farmaci a DRV/r + 3TC o FTC	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Efficacia virologica in soggetti che non hanno i requisiti per semplificare a monoterapia.	Possibile incremento tossicità da IP. Assenza dati da studi controllati.	[BII] se tossicità in atto da NRTI diversi da 3TC/FTC, [CII] per prevenzione tossicità.	[10-11]

# 1) Riduzione del numero di componenti del regime di farmaci antiretrovirale LDR

*Tabella 2 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione verso monoterapia.*

TPIO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 2-3 farmaci a LPV/r 400/100 mg BID	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Aumento compresse/somministrazioni tranne se proveniente da 2NRTI + LPV/r; effetti gastroenterici e metabolici; rischio cardio-vascolare nel lungo termine; minore efficacia virologica; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+.	[CI]	[14, 16, 18, 19, 23, 26-32]
Da 2-3 farmaci a DRV/r 800/100 mg QD	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Minore efficacia virologica (non-inferiore in soggetti con nadir T-linfociti CD4+ > 200 cell/ $\mu$ L); controindicato in HBsAg+.	[BI] se tossicità da NRTI in atto; [CI] per prevenzione tossicità.	[14, 16, 20-24, 28]
Da 2-3 farmaci a ATV/r 300/100 mg QD	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Minore efficacia virologica, specie in pazienti con co-infezione da HCV con > 100.000 copie di HIVRNA prima di iniziare la ART; controindicato in HBsAg+.	[CI] se tossicità da NRTI in atto; Non raccomandato per prevenzione tossicità.	[17, 33, 34]

Progetto di Studio Osservazionale  
sulla terapia anti-HIV in ambiente penitenziario. “Semplificazione a  
Dual PI/r based (LP/r + 3TC) in Pazienti Detenuti”

*S.I.M.S.Pe. – onlus*

*Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria*



# **Elenco dei centri che hanno inviato i dati per lo Studio**

**(15 Istituti Penitenziari/20 Istituti Penitenziari con iniziale adesione)**

- |                                   |                               |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| 1. Istituto di Bari               | 11. Istituto di Roma Rebibbia |
| 2. Istituto di Cagliari           | 12. Istituto di Siena         |
| 3. Istituto di Sassari            | 13. Istituto di Rieti         |
| 4. Istituto di Genova Marassi     | 14. Istituto di Torino        |
| 5. Istituto di Milano Opera       | 15. Istituto di Viterbo       |
| 6. Istituto di Milano San Vittore |                               |
| 7. Istituto di Milano Bollate     |                               |
| 8. Istituto di Padova             |                               |
| 9. Istituto di Vigevano           |                               |
| 10. Istituto di Voghera           |                               |

## Analisi dati arruolamento

Pz. arruolati	→	179 [maschi: 159 (83,4%) – Femmine: 29 (16,2%)]
<b>Pz. in terapia</b>	→	<b>168 (93,9%)</b>
Pz. non in terapia	→	11 (6,1%)
<b>Pz. con mutaz resistenza ARV</b>	→	<b>9 (5,4%, in terapia ARV)</b>
<b>Pz. senza notizie tx pregressa</b>	→	<b>79 (47,0%)</b>

# Virus epatitici

**Pz. con HBsAg+: 11 → (6,1%)**

**Pz. con HBV-DNA eseguito: 11 → (100%)**

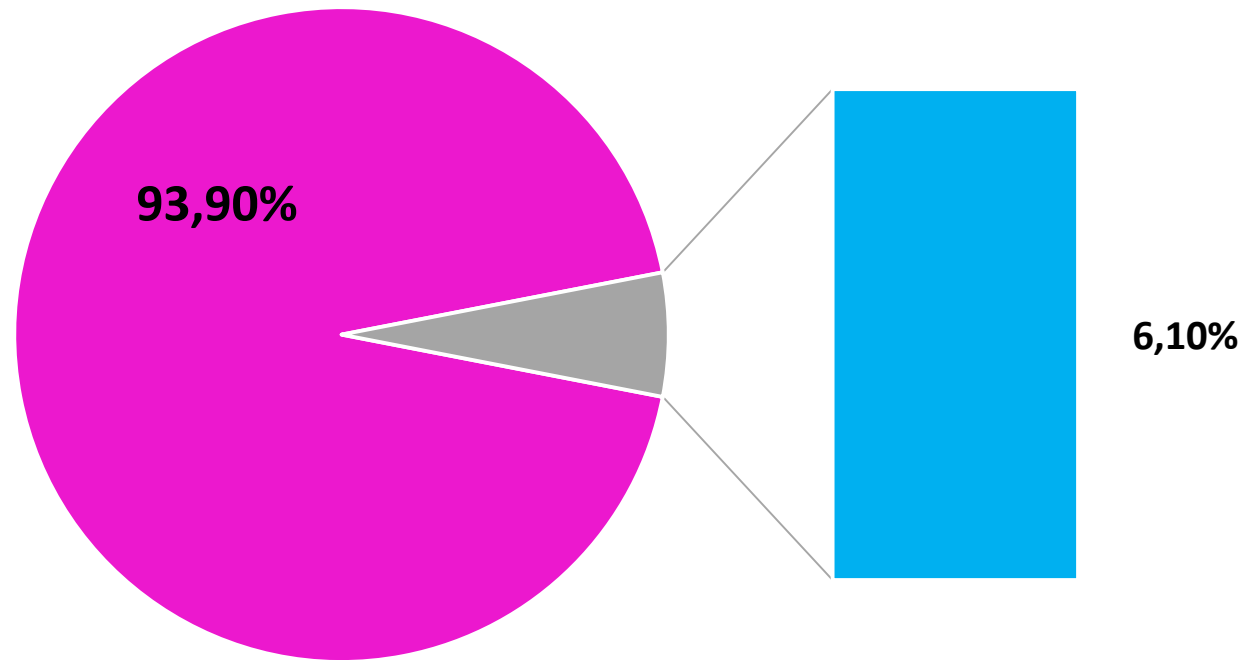
**HBV-DNA rilevabile: 0 → (0,00%)**

**Pz. con HCV +: 117 → (65,4%)**

**Pz. con HCV-RNA eseguito: 86 → (73,5%)**

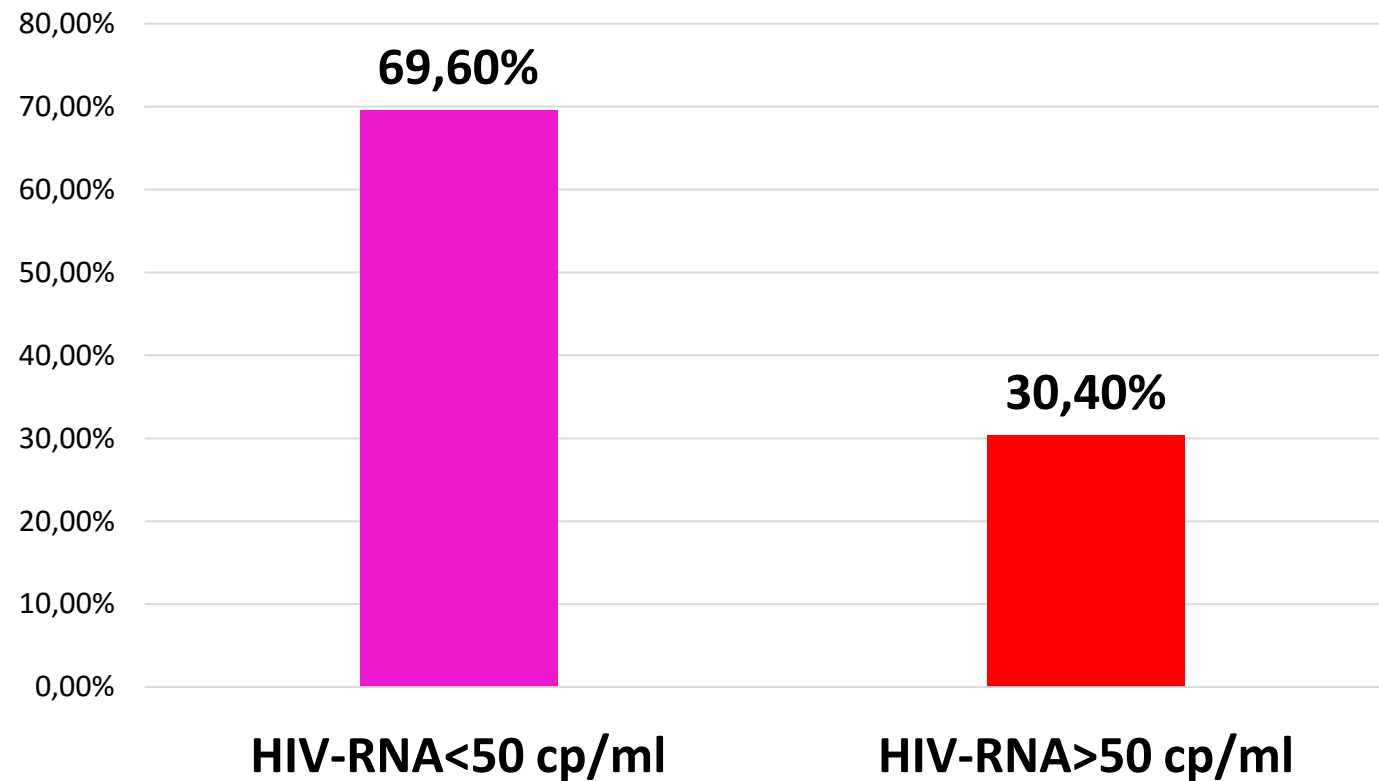
**HCV-RNA rilevabile: 70 → (59,8% degli HCV+; 81,4% dei pz con HCV-RNA eseguito)**

## Pazienti HIV+ in terapia HAART

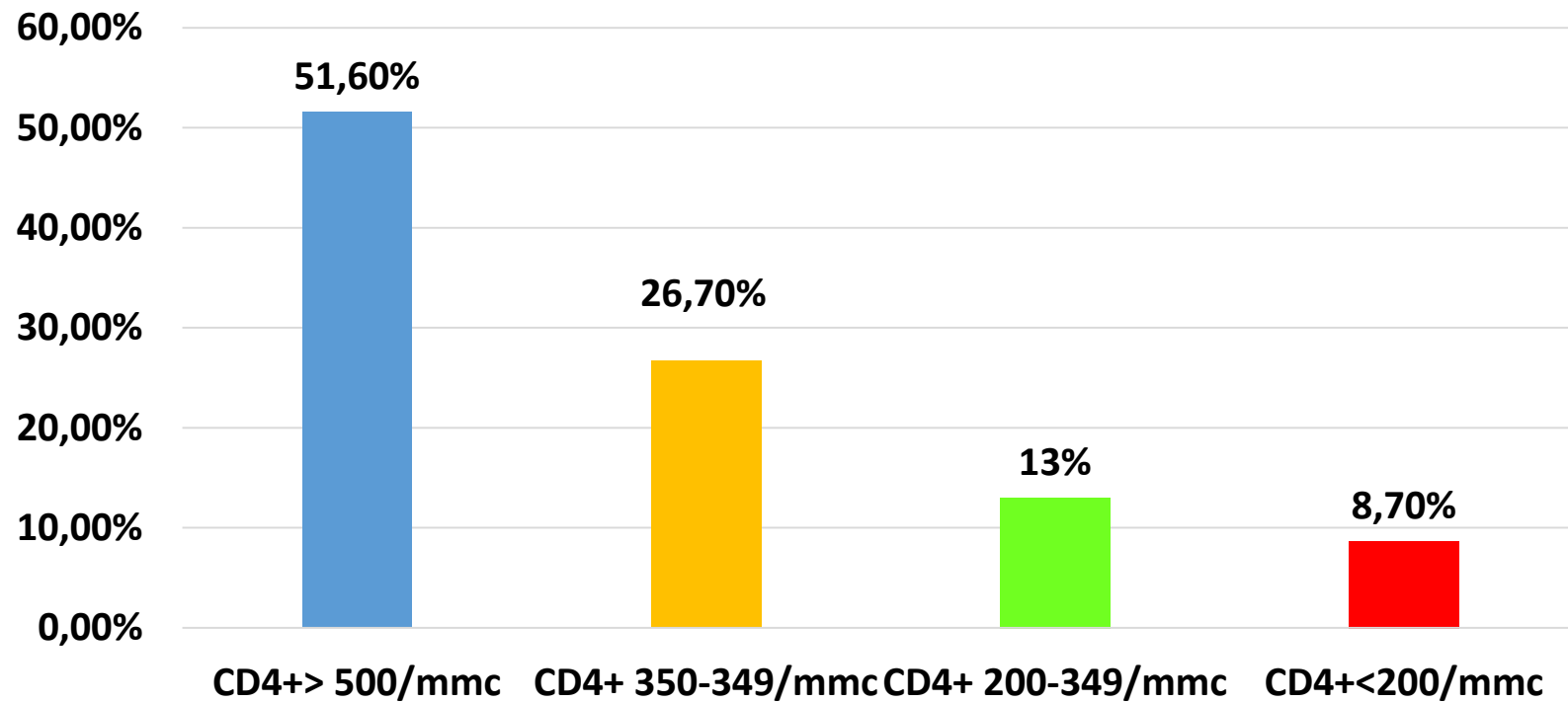


■ pz in HAART/tot    ■ pz no HAART/tot

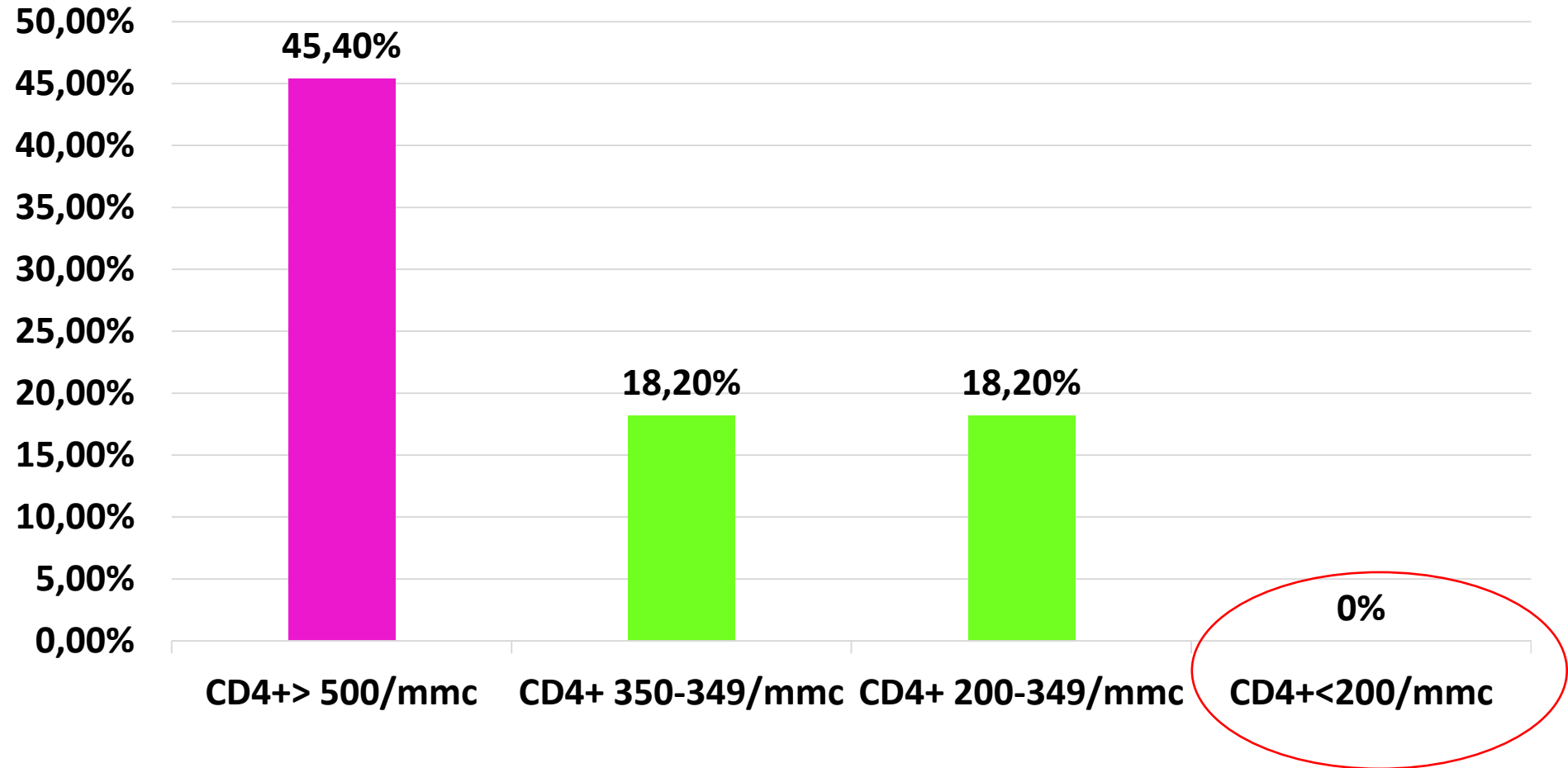
## Controllo viremico in terapia HAART



### Stato immunologico in HAART



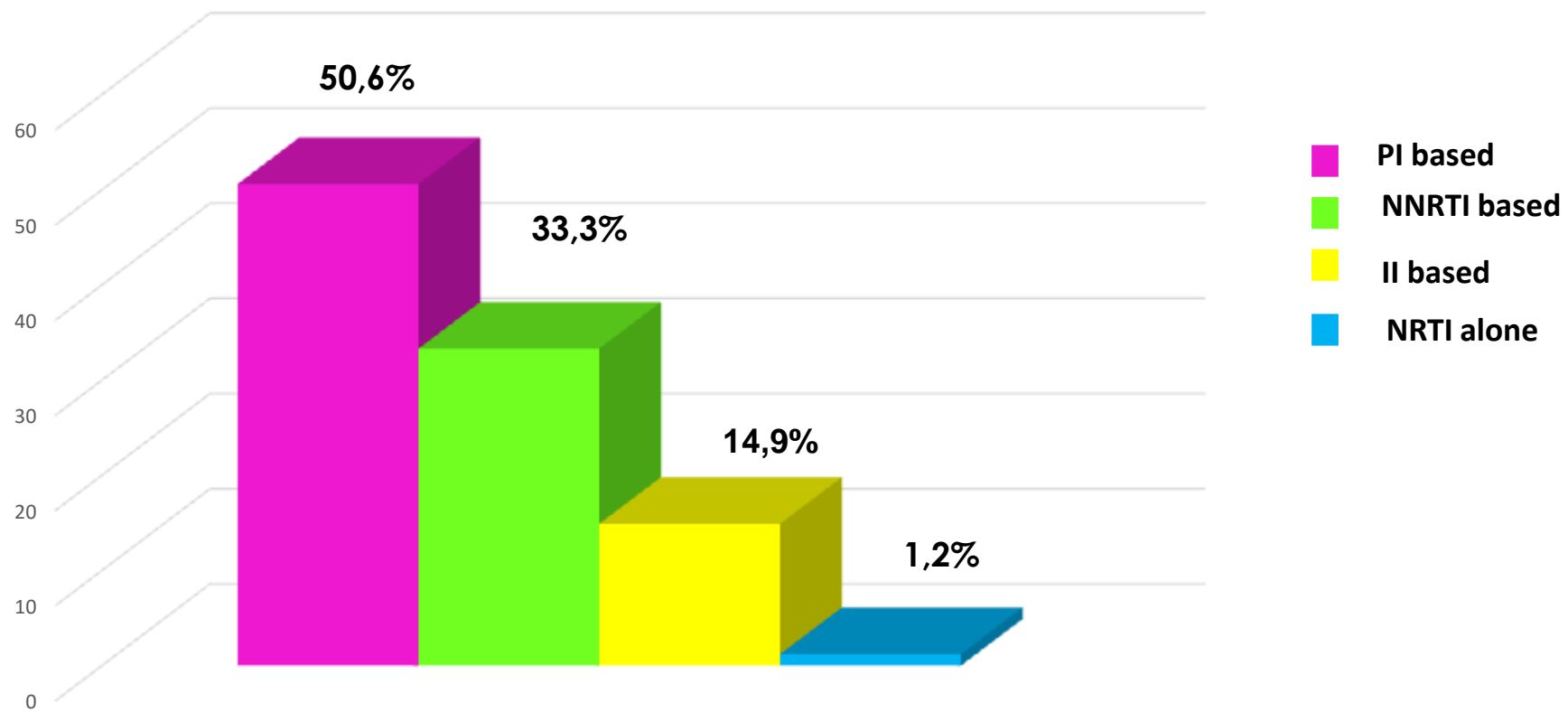
## Stato immunologico no HAART



Rifiuto terapia (54,5%)

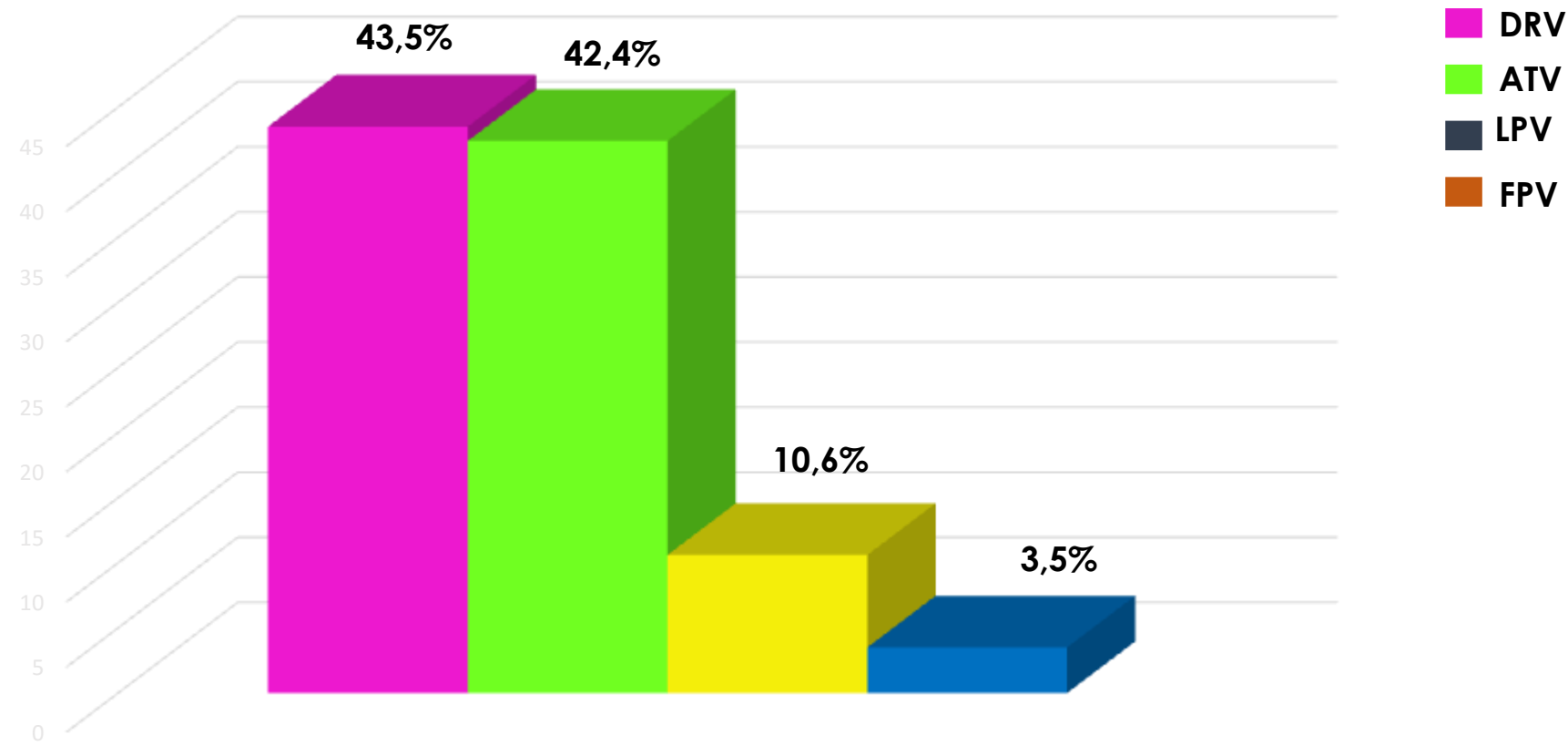
Recente diagnosi controllo immunologico (45,4%)

## Regimi ARV

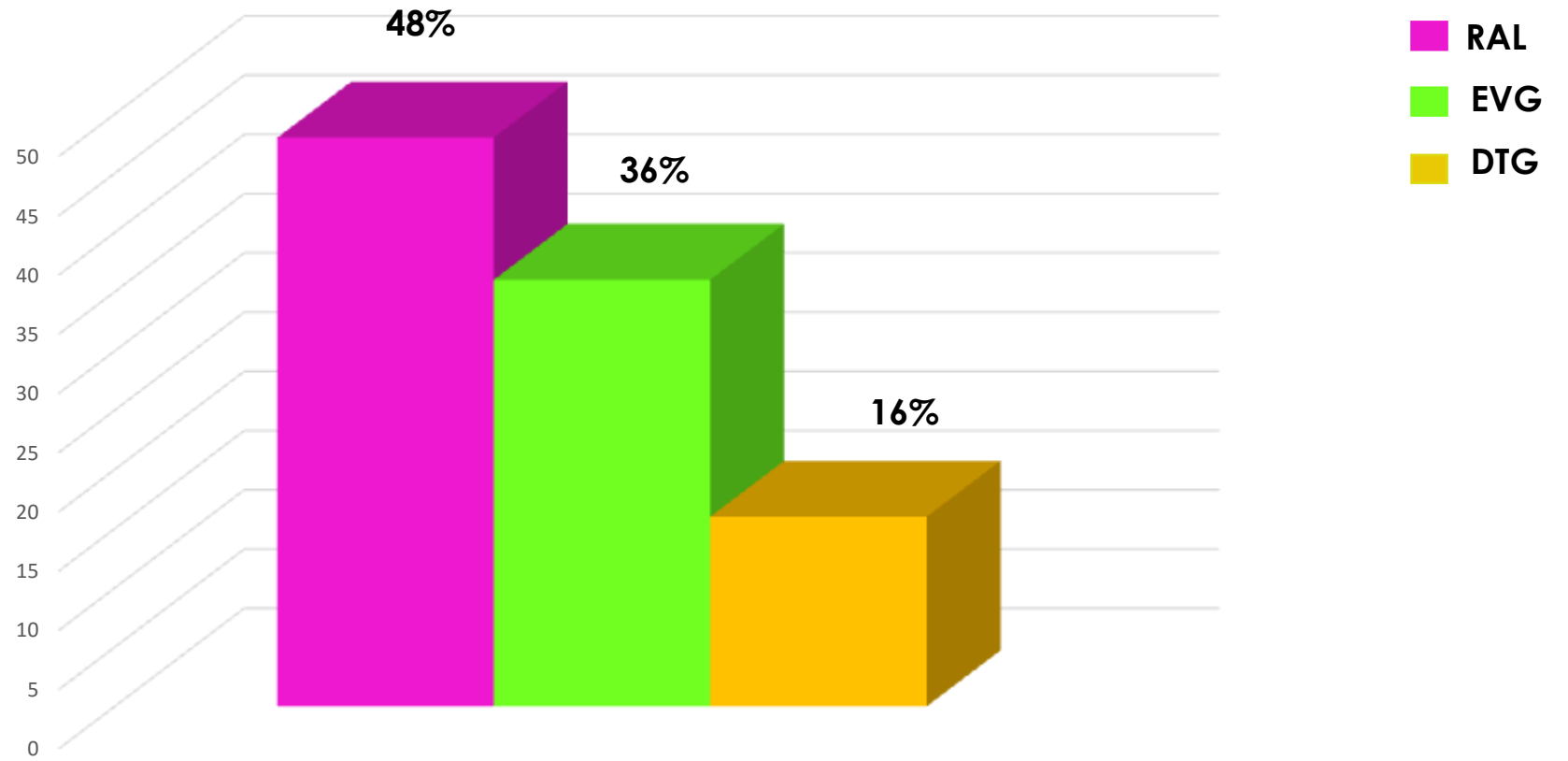




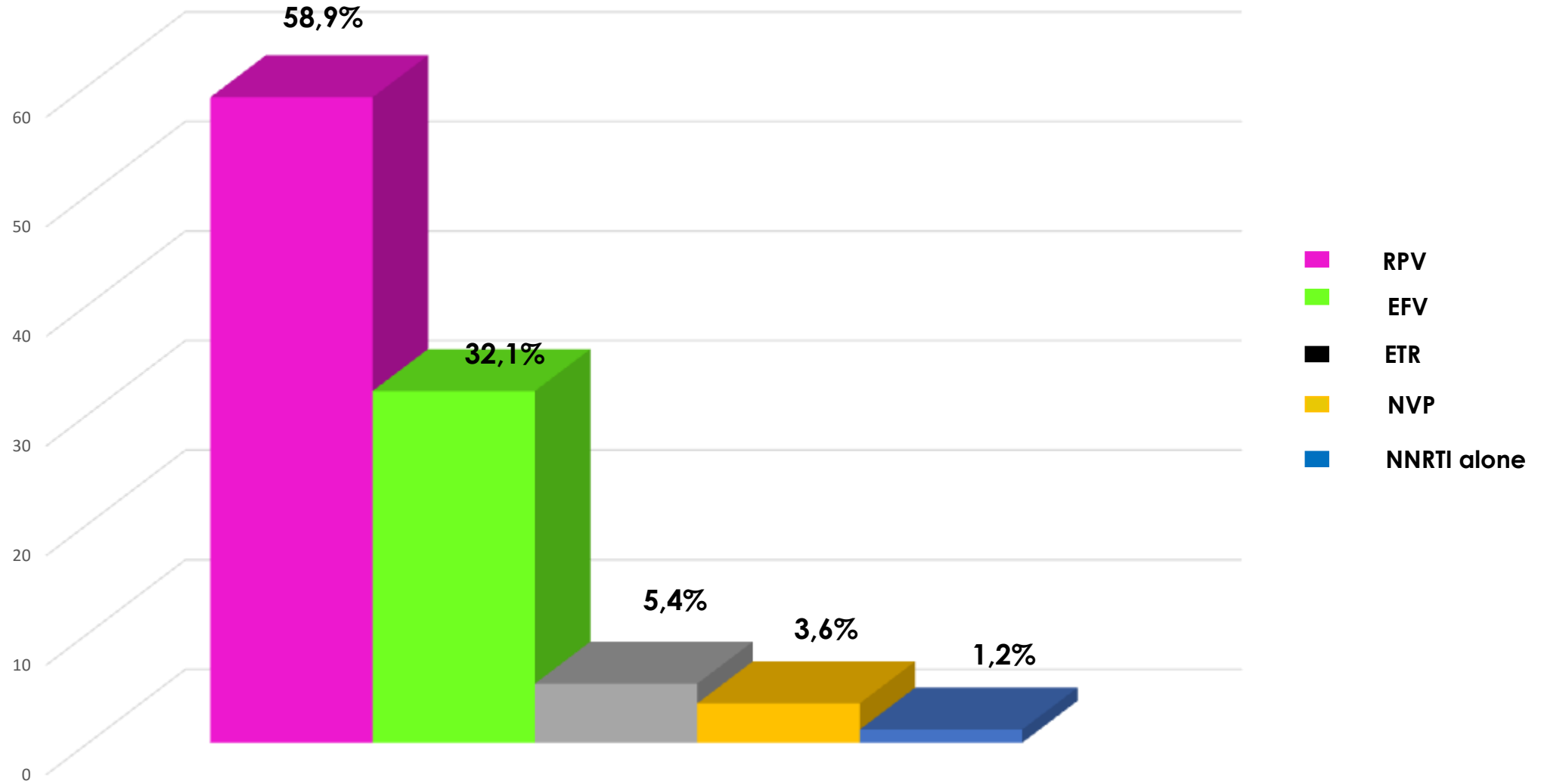
# PI based



## INI based



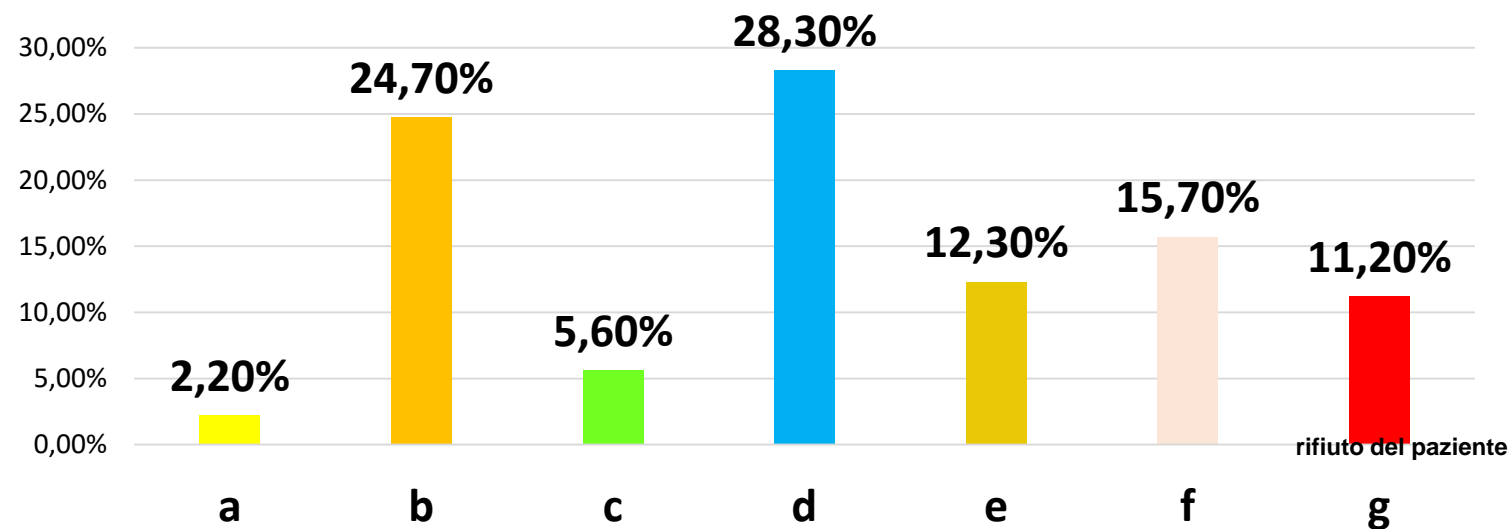
# NNRTI based



**Pazienti identificati semplificabili a DUAL PI/r based regimen → 19/179**  
**(22,4% dei regimi PI)**

**Pazienti semplificati a DUAL PI/r base regimen → 4/179**  
**(21,1% dei semplificabili)**

# Cause di non semplificazione a dual LPV/rit+3TC



## Criteri di Andreoni

- a) assumano terapia anti-retrovirale da almeno dodici mesi,
- b) praticino terapia con Lopinavir/ritonavir da almeno 3 mesi;
- c) non presentino precedenti fallimenti virologici a PI e/o a Lamivudina;
- d) mostrino viremia non rilevabile da oltre nove mesi;
- e) risultino HBsAg negativi;
- f) che siano eleggibili alla semplificazione a giudizio del Clinico curante e non presentino nella propria storia clinica almeno due dei seguenti quattro parametri di predizione negativa al mantenimento della soppressione virale, emersi dagli studi randomizzati e controllati sull'impiego di monoterapie con boosted-PI:
  - CD4 alla data di switch <200/ml da almeno tre mesi
  - CD4 nadir <100/ml (e/AIDS)
  - Emoglobina <11,0 g/dL
  - Coinfezione HIV/HCV (se coinfezti, HCV-RNA soppresso)

# Criticità emerse

- Mancanza di dati sulla storia clinica, sulle resistenze alla terapia nei pazienti già in trattamento (47,0%)
- Ridotto numero degli arruolati (14,3% della popolazione carceraria)
- Numero significativo di pazienti con HIV viremia rilevabile (30,40%)
- Significativo numero di coinfezioni con HCV

# Criticità emerse

- **Lentezza procedure dei comitati etici**
- **Necessità di rafforzare il network di infettivologi in ambito penitenziario**
- **«fluidità» della popolazione carceraria**
- **Incertezza sulla continuità terapeutica**

## 2) Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, sempre ricorrendo ad uno schema di triplice terapia

*Tabella 3 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione verso regimi con meno dosi/somministrazioni (inclusi FDC e regimi STR).*

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da NVP + 2 NRTI a TDF/FTC/RPV FDC (a)	Per miglioramento aderenza	Nessuno	Lieve riduzione eGFR (significato clinico dubbio).	[BII]	[1-3]
Da EFV + 2 NRTI a TDF/FTC/RPV FDC (b)	Per tossicità	Minore impatto metabolico e miglioramento dei disturbi neurologici da EFV.	Lieve riduzione eGFR (significato clinico dubbio) con RPV.	[BII]	[3-5]
Da NNRTI EVG/COBI/FTC/TDF FDC (c)	Per tossicità	Riduzione dei soli eventi avversi legati al SNC, lieve miglioramento metabolico.	Lieve riduzione eGFR (significato clinico dubbio).	[AI]	[6, 7]
Da IP/r a EFV (d)	Per tossicità.	Minor disturbi gastrointestinali, co-formulazione.	Più eventi avversi, in particolare al SNC, minore barriera genetica.	[AI]	[8, 9]
Da IP/r a NVP (d)	Per tossicità.	Minor disturbi gastrointestinali e minor impatto metabolico.	Tossicità cutanea ed epatica nel breve termine, minore barriera genetica.	[AI]	[9, 10]
Da IP/r a TDF/FTC/RPV FDC (e)	Per tossicità.	Minor disturbi gastrointestinali e minor impatto metabolico.	Più bassa barriera genetica.	[AI]	[3, 11]



## 2) Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, sempre ricorrendo ad uno schema di triplice terapia

Tabella 3 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione verso regimi con meno dosi/somministrazioni (inclusi FDC e regimi STR).

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da IP/r a RAL (f)	Per tossicità.	Minor disturbi gastrointestinali e minor impatto metabolico.	Più bassa barriera genetica, non-inferiorità non raggiunta in uno studio, regime comunque BID, non consigliato se precedenti fallimenti a NRTI e da effettuarsi dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica.	[BI]	[12-14]
Da IP/r a EVG/COBI/FTC/TDF FDC (g)	Per tossicità.	Maggiore soppressione virologica, maggiore soddisfazione del paziente, minori effetti collaterali.	Nessuno Più bassa barriera genetica.	[AI]	[15, 16]
Da qualunque regime a DTG/ABC/3TC FDC (h)	Per tossicità.	Miglioramento del grado di soddisfazione del paziente.	Non si può escludere una tossicità cardiovascolare di ABC, maggior numero di eventi avversi.	[BI]	[17]
Da EFV 600 a EFV 300 mg (i)	Per tossicità specifica	Riduzione tossicità neurologica.	Potenziale maggior rischio di fallimento virologico	[CIII]	[18]
Da combinazione fissa EFV/FTC/TDF QD a combinazione fissa EFV/FTC/TDF a giorni alterni (l)	Per tossicità specifica	Riduzione tossicità neurologica.	Potenziale maggior rischio di fallimento virologico	[CI]	[19]

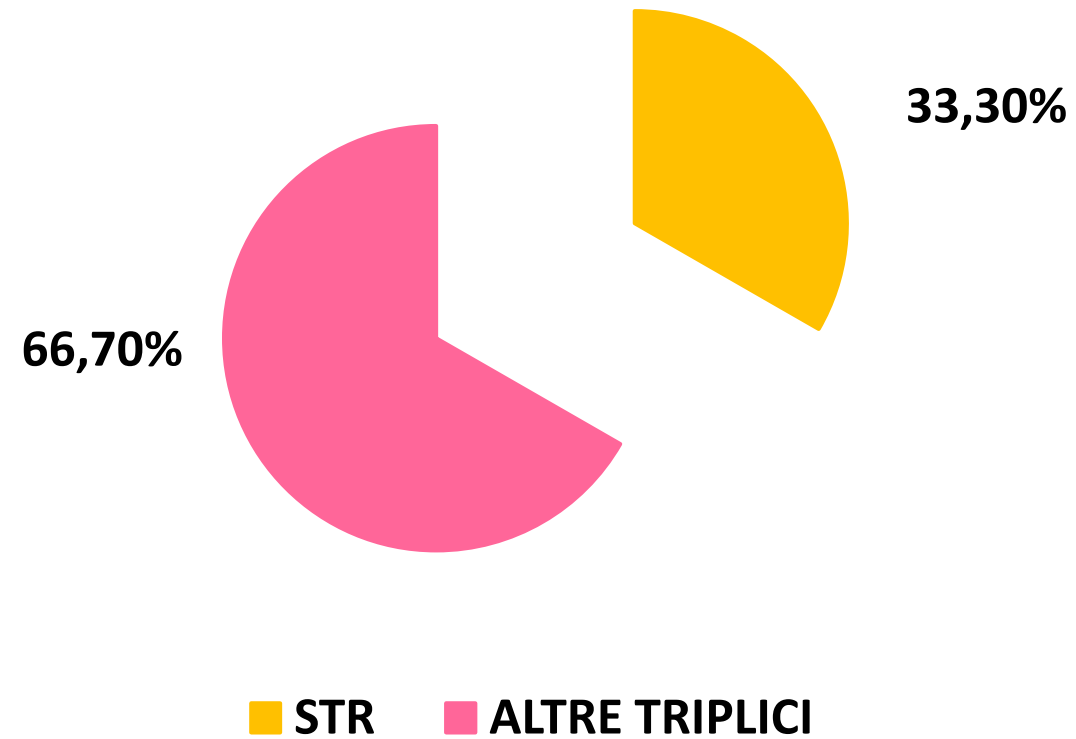
## 2) Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, sempre ricorrendo ad uno schema di triplice terapia

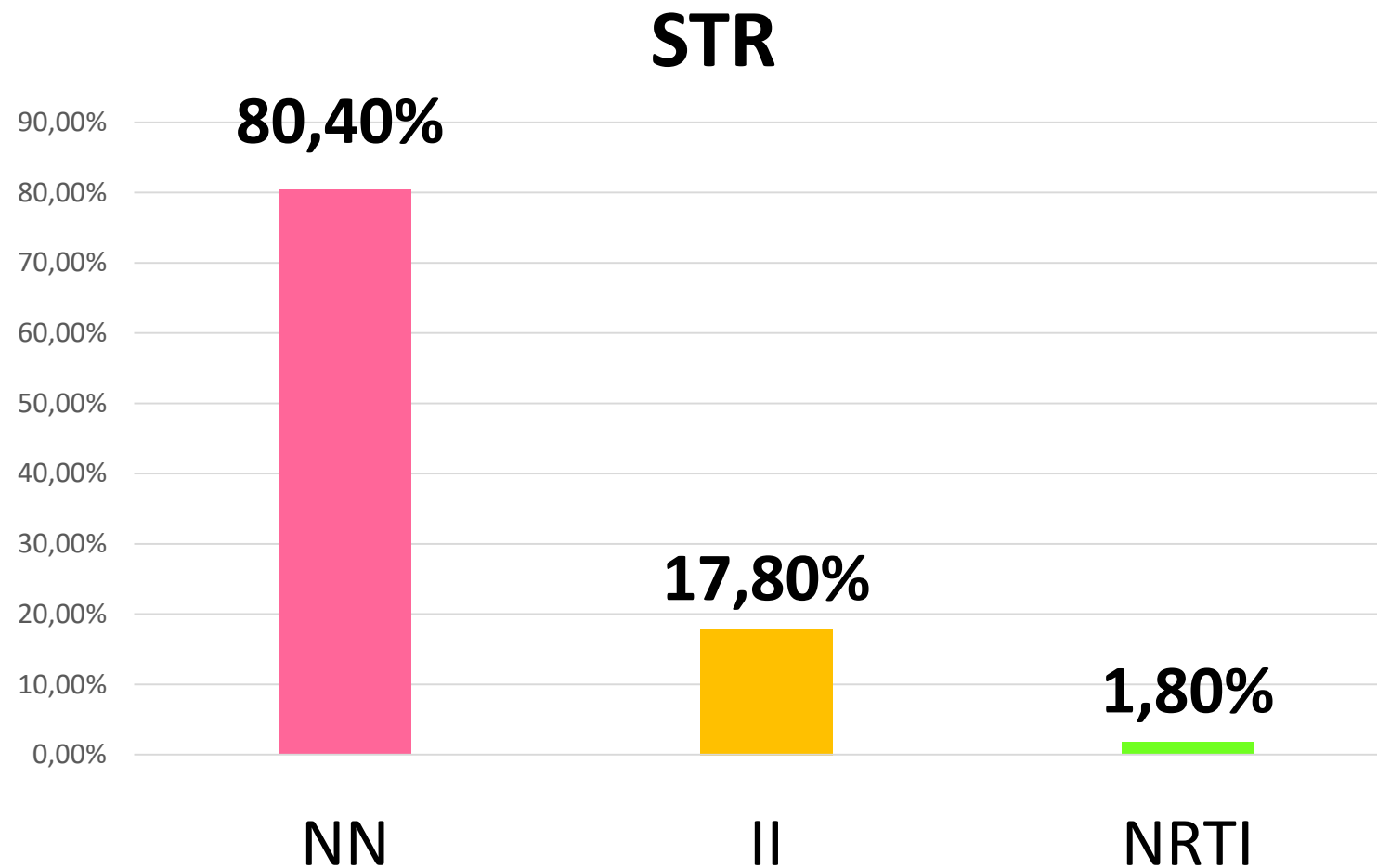
*Tabella 3 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione verso regimi con meno dosi/somministrazioni (inclusi FDC e regimi STR).*

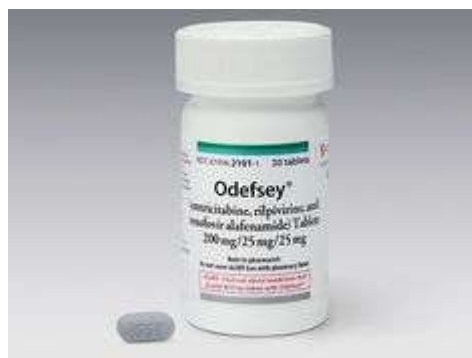
TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da LPV/r a ATV/r o DRV/r QD (m)	Per tossicità specifica.	Minore impatto su lipidi e disturbi gastroenterici; ridotto numero di compresse e somministrazioni.	Mancanza di co-formulazione con RTV; iperbilirunibemia con ATV.	[A]	[20-22]
Da DRV/r BID a QD (n)	Semplificazione.	Ridotto numero di compresse e di somministrazioni e riduzione tossicità lipidica.	Da evitare se mutazioni di resistenza a DRV/r, ma da favorire in assenza di mutazioni di resistenza a DRV/r (anche per ridurre i costi della terapia).	[A]	[23]
Da ATV/r+FTC/TDF a EVG/COBI/FTC/TAF FDC (o)	Per semplificazione o tossicità.	Maggiore successo virologico, minori effetti collaterali. Riduzione proteinuria e miglioramento BMD.	Lieve peggioramento del profilo lipidico, le cui implicazioni cliniche sul lungo termine saranno da definire.	[A]	[24]

(a) = uno studio condotto in un singolo centro inglese in aperto ha mostrato il mantenimento della soppressione virologica in 29 di 32 pazienti semplificati da TDV/FTC +NVP a TDV/FTC/RPV senza fallimenti virologici alla settimana 24; altri dati da studi retrospettivi confermano assenza di fallimenti virologici dopo switch.

## Schemi HAART







# Conclusioni

- Eliminare la quota dei viremici
- Iniziare il trattamento a tutti i soggetti con infezione da HIV
- Promuovere ed attuare misure che riducano il rischio di trasmissione di HIV
- Eradicare HCV nei coinfeetti
- Ridurre la quota di infezioni inconsapevoli

## Goals of Antiretroviral Therapy

- Maintain or restore the health of people living with HIV-1 (PLWHIV) through suppression of HIV-1 replication
- Minimize or eliminate short and long-term adverse effects of the therapy
- Have therapies that are accessible to all PLWHIV
- Prevent transmission of HIV-1 to others via any route of exposure

*From JJ Eron, Jr, MD, at San Francisco, CA: May 6, 2016, IAS-USA.*

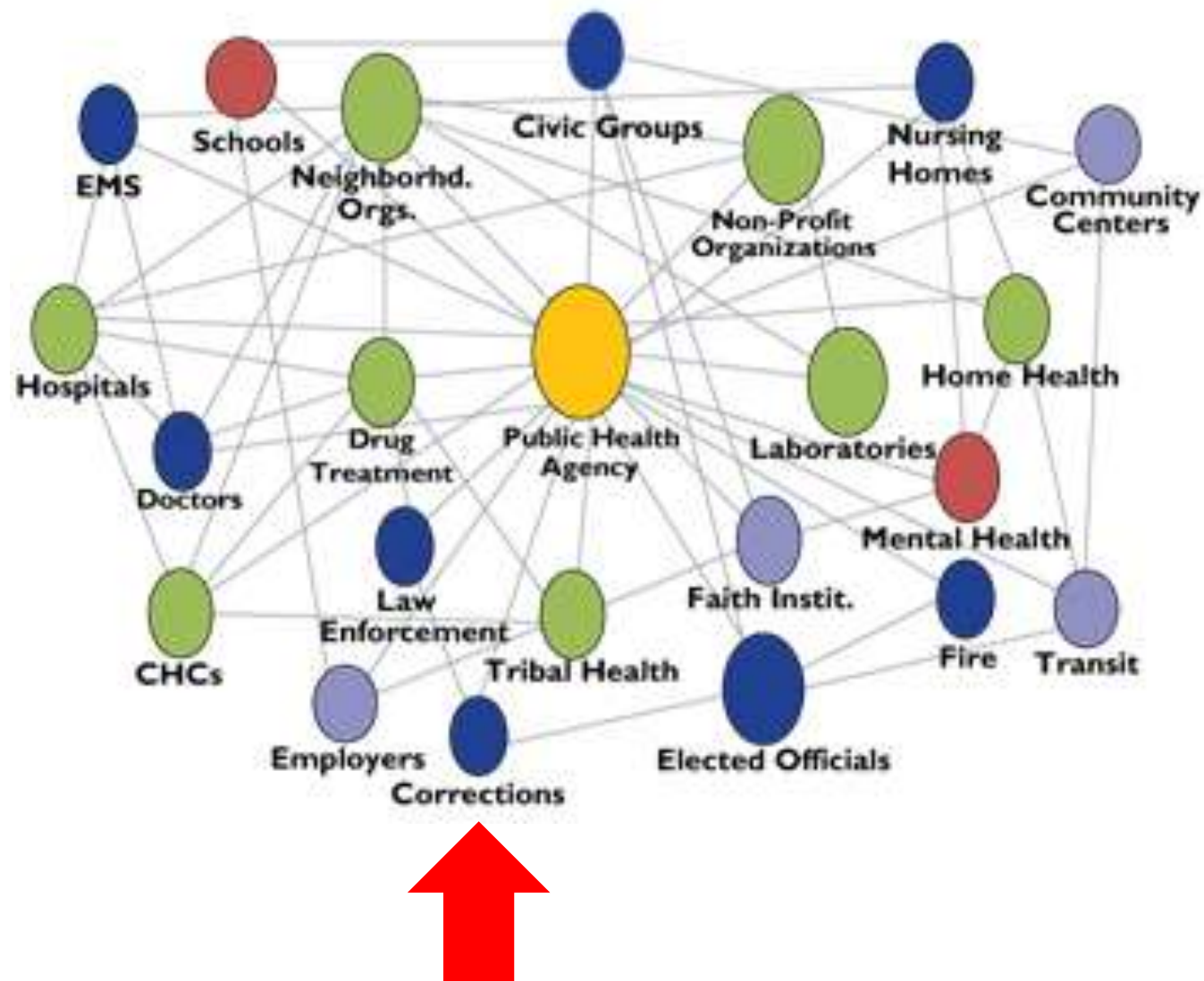
# Conclusioni

## Principles of Switching Therapy in Suppressed Patients

- Essential to get a complete ARV treatment history and resistance tests results
  - Archival HIV DNA resistance testing may be helpful
- Maintain viral load suppression
  - Complex history, missing information, and previous resistance increase risk
- Within class switching likely has lowest risk
  - TDF → TAF, EFV → RPV, RAL → DTG, RTV → COBI
- Cross-class switching or from high to low barrier agents has greater risk
  - b-PI → RPV, DTG → EVG, ETR → RPV (?)

*from clinicaloptions.com*

- Ottimizzare personalizzando la terapia anti-HIV
- Rafforzare il network tra specialisti degli istituti e specialisti del territorio nazionale
- Realizzare una raccolta dati aggiornata sulle nuove infezioni e sui trattamenti
- Fornire i collegamenti per la prosecuzione della presa in carico in regime di libertà



*Grazie*