

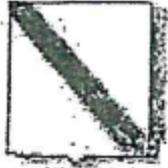
# Il Percorso Diagnostico Terapeutico in HIV

**Nicola Coppola**

University of Campania, Luigi Vanvitelli, Naples, ITALY

Infectious Diseases Unit, AORN of Caserta

[nicola.coppola@unicampania.it](mailto:nicola.coppola@unicampania.it)



**Regione Campania**

**Il Commissario ad Acta per l'attuazione  
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR campano  
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 11/12/2015)**

DECRETO N. 69 DEL 15/7/2016

**OGGETTO : Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente affetto da  
Malattia HIV / AIDS. Approvazione.**

## DECRETA

per tutto quanto sopra esposto in premessa e che qui si intende integralmente riportato:

1. di APPROVARE il documento tecnico *"Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS"* (ALLEGATO A) che allegato al presente provvedimento ne costituisce parte integrante e sostanziale;
2. di STABILIRE che le raccomandazioni riportate nell'allegato documento tecnico vanno considerate come indicazioni rivolte ai medici addetti all'assistenza dei pazienti HIV+ nella Regione Campania e ai Centri di Cura cui essi afferiscono;
3. di INCARICARE il Direttore Generale per la Tutela della Salute, con la costituzione di un Tavolo Tecnico Regionale, di provvedere all'attuazione di quanto previsto nell'allegato documento tecnico ed al Monitoraggio sull'applicazione dell'allegato PDTA ed alla valutazione dei dati sul consumo dei farmaci;
4. di PREVEDERE, altresì, una periodica revisione del PDTA in relazione alla disponibilità di nuove molecole o a variazione del costo di alcuni farmaci o sulla base degli aggiornamenti delle linee guida nazionali e internazionali, avvalendosi della consulenza tecnico-scientifica di un Gruppo di Lavoro composto da Dirigenti Medici Infettivologi nominati dai Direttori Generali delle AA.OO. e delle AA.OO.UU., a cui afferiscono Centri di diagnosi e cura dell'infezione da HIV/AIDS, coordinati dal Responsabile Scientifico del Ce.Rif.A.R.C. ;
5. di PRECISARE che all'attuazione del presente provvedimento si provvede senza oneri aggiunti a carico del bilancio regionale;
6. di TRASMETTERE il presente provvedimento, per quanto di competenza, alle aziende sanitarie regionali, al Capo Gabinetto del Presidente della Giunta regionale, al Capo Dipartimento della Salute e risorse naturali, al Direttore Generale della Direzione Generale Tutela della salute e Coordinamento del S.S.R. ed al BURC per la pubblicazione.



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE (PDTA) DEL PAZIENTE CON  
MALATTIA DA HIV/AIDS  
(aggiornamento anno 2018)**

# Obiettivi del PDTA

Il PDTA dei pazienti con infezione da HIV/AIDS si propone di perseguire i seguenti obiettivi:

- individuare precocemente i soggetti infetti, per ridurre la progressione della malattia e il rischio di trasmissione;
- standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente, per migliorare l'efficacia dei trattamenti disponibili;
- migliorare l'accessibilità dei pazienti ai servizi sanitari;
- razionalizzare l'utilizzo delle risorse impiegate;
- garantire la sostenibilità economica della patologia.

# Strutture per la diagnosi e cura dell'infezione da HIV

1. *AORN Ospedali dei Colli: Ospedale Cotugno*
2. A.O.U. Federico II
3. A.O.U. "Luigi Vanvitelli"
4. A.O. "G.Rummo" Benevento
5. A.O. S.G. Moscati Avellino
6. A.O. Sant'Anna e San Sebastiano Caserta
7. A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona Salerno

# Management del paziente HIV +

	<i>Alla diagnosi di HIV</i>	<i>Inizio della terapia</i>	<i>Frequenza FU</i>	<i>Commento</i>
Storia clinica (diabete, ipertensione, CVD, CKD, terapie concomitanti, comorbidità, vaccinazioni, uso di alcool, fumo, tossicodipendenza, abitudini dietetiche)	+	+	6-12 mesi	
Esame fisico, incluso peso, altezza, BMI, pressione arteriosa, circonferenza addome	+	+	3-6 mesi	
Esami di laboratorio				
• Conferma positività per anti HIV (Western o immunoblotting)	+			
• HIV RNA plasmatico °	+	+	3 mesi	
• CD4 e CD8 (% e valore assoluto) °°	+	+	3-6 mesi	
• Test di resistenza genotipico con determinazione del sottotipo di HIV °°°	+	+/-		
• Emocromo completo, AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma GT, LDH, colinesterasi, calcio, fosfato, glucosio, azotemia, creatinina, eGFR, esame urine	+	+	3-6 mesi	
• HLA B5701	+			
• R5 tropismo (facoltativo) °°°°	+/-			Eseguire se si usano antagonisti CCR5

# Management del paziente HIV +

• Sierologia per toxo, CMV	+			
• Sierologia per sifilide	+		Annuale	più frequentemente in soggetti a rischio
Ricerca di infezioni sessualmente trasmesse	+		6-12 mesi	
• Anti HAV	+		Annuale	Controllare i soggetti a rischio; vaccinare non immuni
• Marcatori per HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb; HBV DNA se HBcAb+)	+	+	Annuale	Se negativo; vaccinare non immuni
• Anti HCV e test di conferma (HCV RNA e genotipo se anti HCV+)	+		Annuale	Se negativo
• HCV RNA	+		Annuale	Se in SVR

# Management del paziente HIV +

• 25 OH Vitamina D, PTH,	+	+	Annuale	
Misurazione del rischio cardiovascolare (Framingham score o DAD), ECG	+	+	Annuale	
PAP test (donne) e visita ginecologica	+		1-3 anni	Donne attive sessualmente
Mammografia			1-3 anni	Donne 50-70 anni
Esame rettale e anoscopia; PAP test			1-3 anni	MSM <i>Facoltativo</i> <i>Beneficio non conosciuto</i>
Ecografia epatica e Alfa FP	+		6 mesi	Pazienti con cirrosi e pazienti HBsAg+
TAC torace			annuale	Fumatori 55-75 anni
Valutazione del rischio di frattura (FRAX nei pazienti >40 anni)	+	+	Annuale	<i>Facoltativo</i>
DEXA della colonna lombare e del collo del femore			Ogni 2 anni	pazienti a rischio <b>(a)</b>
Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi	+	+	Ogni 2 anni (se > 50 anni, ogni anno)	
Test neurocognitivi	+	+	Ogni 2 anni	<i>Facoltativo</i>
Valutazione delle condizioni sociali e psicologiche: supporto psicologico se necessario	+	+	Annuale	
Vaccinazioni <sup>*****</sup>	+			
Rx torace,	+		Annuale	TB, neoplasie
PPD se CD4 >400 o se CD4<400 IGRA in popolazioni ad alto rischio	+			

# Management del paziente HIV +

• 25 OH Vitamina D, PTH,	+	+	Annuale	
Misurazione del rischio cardiovascolare (Framingham score o DAD), ECG	+	+	Annuale	
PAP test (donne) e visita ginecologica	+		1-3 anni	Donne attive sessualmente
Mammografia			1-3 anni	Donne 50-70 anni
Esame rettale e anoscopia; PAP test			1-3 anni	MSM <i>Facoltativo</i> <i>Beneficio non conosciuto</i>
Ecografia epatica e Alfa FP	+		6 mesi	Pazienti con cirrosi e pazienti HBsAg+
TAC torace			annuale	Fumatori 55-75 anni
Valutazione del rischio di frattura (FRAX nei pazienti >40 anni)	+	+	Annuale	<i>Facoltativo</i>
DEXA della colonna lombare e del collo del femore			Ogni 2 anni	pazienti a rischio <b>(a)</b>
Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi	+	+	Ogni 2 anni (se > 50 anni, ogni anno)	
Test neurocognitivi	+	+	Ogni 2 anni	<i>Facoltativo</i>
Valutazione delle condizioni sociali e psicologiche; supporto psicologico se necessario	+	+	Annuale	
Vaccinazioni <sup>*****</sup>	+			
Rx torace,	+		Annuale	TB, neoplasie
PPD se CD4 >400 o se CD4<400 IGRA in popolazioni ad alto rischio	+			



# Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

## PNPV 2017-2019



# Vaccinazioni

## **Vaccini Inattivati**

**anti EPATITE A** raccomandato per le persone HIV+ con condizioni di rischio aumentato, non immuni verso HAV: viaggiatori in aree endemiche, contatti familiari o sessuali di malati, MSM, utilizzatori di sostanze per via iniettiva, esposti per motivi professionali, emofilici, trapiantati di fegato, epatopatici cronici.

**anti EPATITE B:** Raccomandato per tutte le persone con infezione da HIV, non immuni verso HBV.

**antinfluenzale:** La vaccinazione, con vaccino inattivato, contro l'influenza è raccomandata per tutte le persone con infezione da HIV, a maggior ragione se sono presenti fattori di rischio aggiuntivo.

**antipneumococco:** raccomandato in tutti i pazienti HIV positivi : almeno 1 dose di PCV 13 + 1 dose di PPV 23 dopo almeno 8 settimane; se già vaccinato in precedenza con PPV 23, somm. PCV 13 a distanza di 1 anno B: considerare dose di PPV 23 dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23.

**anti-Haemophilus Influenzae. di tipo B:** raccomandato solo in presenza di condizioni aggiuntive di rischio.

**antimeningococco ACWY e B:** raccomandato in tutti i pazienti HIV positivi.

**anti HPV:** raccomandato in tutti i pazienti dai 9 ai 26 anni d'età. In fase di studio la sua efficacia nel prevenire il carcinoma dell'ano.

**antipoliomielite:** raccomandata con virus inattivato (tipo Salk) in caso di viaggio in zone endemiche.

**anti Tetano Difterite e Pertosse (T, Td, Tdap):** raccomandato con le stesse indicazioni della popolazione generale.

# Vaccinazioni

## **Vaccini vivi attenuati**

**Vaccinazione contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) e contro la varicella (HVZ):** raccomandate a tutte le persone HIV+ suscettibili, con  $CD4 \geq 200 \text{ cell}/\mu\text{L}$ .

**Vaccinazione per Gastroenterite da Rotavirus:** indicato nei bambini HIV positivi come nella popolazione generale con  $CD4 \geq 200 \text{ cell}/\mu\text{L}$ .

In caso di contatti a rischio con vaccinati con vaccini vivi se il contatto sviluppasse una varicella post-vaccinale, è raccomandato trattare con acyclovir il soggetto HIV+ esposto. In caso di vaccinazione per Rotavirus è necessario evitare il contatto con le feci di bambini vaccinati per almeno 14 giorni, in particolare dopo la prima dose di vaccino.

**Antitubercolare:** controindicata la vaccinazione con BCG in tutti i pazienti HIV positivi indipendentemente dalla conta dei CD4 per il dimostrato rischio di sviluppare una malattia tubercolare.

## **Vaccinazioni per soggiorni in aree a particolare endemia**

**Febbre gialla:** (virus attenuato). Premesso che i dati di efficacia sono limitati nelle persone HIV+ in particolare per quanto riguarda la durata della protezione. La vaccinazione è controindicata nelle persone HIV+ sintomatiche o se il numero di CD4 è  $< 200 \text{ cell}/\mu\text{L}$ . Per valori compresi tra 200 e 499  $\text{cell}/\mu\text{L}$  è possibile vaccinare previa approfondita valutazione rischio/beneficio. Oltre tale soglia raccomandato per soggiorni in aree endemiche.

**Colera :** consigliato il vaccino inattivato, somministrato per os. Un numero di  $CD4+ > 100 \text{ cell}/\mu\text{L}$  appare sufficiente a determinare una risposta accettabile dopo due dosi di vaccino.

**Encefalite Giapponese:** (virus inattivato) raccomandata per soggiorni in aree endemiche.

**Encefalite da zecche:** (virus inattivato) raccomandato per soggiorni in aree endemiche.

# Monitoraggio della viremia nella gestione del paziente con HIV

- ***Naïve alla cART: ogni 3-4 mesi fino al momento dell'inizio della terapia (AII).***
- ***Inizio della terapia o cambio terapeutico per fallimento virologico: dopo 4 settimane (AII) e ogni 4-8 settimane fino al raggiungimento di viremia non rilevabile (<50 copie/mL) (BII).***
- ***Pazienti in FU sottoposti ad un regime terapeutico stabilizzato e di successo: ogni 3-4 mesi (AII). Se il paziente è in soppressione virologica stabile da almeno 2-3 anni, è possibile, estendere l'intervallo fra le determinazioni della viremia fino a 6 mesi [BIII].***
- ***Cambio di terapia per semplificazione o tossicità: al momento del cambio, dopo 2-4 settimane dal cambio, e poi ogni 3-4 mesi (AIII).***
- ***In caso di mancato raggiungimento della soppressione virologica a 6 mesi dall'inizio della cART, oppure in caso di incremento della viremia dopo iniziale soppressione: un attento monitoraggio della viremia al fine di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da una lenta e graduale riduzione della viremia stessa, oppure da un blip [BII].***
-

# Tempistica nel monitoraggio dei CD4

- *Prima di iniziare la cART - Alla presa in carico del paziente [AI] e se la terapia viene differita ogni 3 mesi [AIII]*
- *Dopo l'inizio della cART o dopo modificazione della cART per fallimento virologico: a 1 ed a 3 mesi dopo l'inizio della terapia [AIII]. Successivamente ogni 3 mesi*
- *Dopo 2 anni di cART (HIV-RNA stabilmente soppresso, T CD4+ stabilmente 350 cellule/ $\mu$ L): Ogni 4-6 mesi [BII]*

# Test di resistenza

## Raccomandazioni

- *La prevalenza di farmaco-resistenze per le tradizionali classi di antivirali (NRTI, NNRTI, PI) in pazienti naive alla terapia antiretrovirale si attesta in Italia intorno al 6-10%.*
- ***Il test di resistenza deve essere effettuato prima del trattamento e utilizzato per guidare la terapia ARV.***
- *La cART può essere iniziata immediatamente, senza aspettare l'esito del test di resistenza, in tutte le condizioni in cui ciò fosse ritenuto necessario da un punto di vista clinico, utilizzando solo combinazioni di farmaci potenti e ad alta barriera genetica. La terapia può essere quindi modificata, se necessario, una volta ottenuti i risultati del test.*

# Test di resistenza

## Trascrittasi inversa e proteasi

- ***Il test di resistenza deve essere effettuato prima del trattamento e utilizzato per guidare la terapia ARV (AI). La cART può essere iniziata immediatamente, se necessario, utilizzando combinazioni di farmaci potenti e ad alta barriera genetica.***
- ***Il test di resistenza deve essere effettuato in caso di incremento della viremia (HIV RNA > 200 copie/mL) (AI). E' essenziale che il test venga eseguito mentre la terapia è ancora in corso, al fine di evitare il rischio di falsi negativi. L'esecuzione del test di resistenza dopo più di 4 settimane dalla Interruzione Terapeutica può portare a falsi negativi***

# Test di resistenza Integrasi

*Il test è consigliato*

- *nei pazienti naïve agli inibitori dell'integrasi (INI) che iniziano tali farmaci in primo regime o in regimi successivi al primo (AII).*
- *al momento del fallimento di regimi contenenti INI per valutare se includere altri INI nei regimi successivi [AI].*
- *In pazienti precedentemente esposti agli INI per i quali si pianifica un nuovo regime contenente tale classe di farmaci [AII]*

# Inizio terapia ARV

- Il test è consigliato nei pazienti naïve agli inibitori dell'integrasi (INI) che iniziano tali farmaci in primo regime o in regimi successivi al primo (AII).*
- *al momento del fallimento di regimi contenenti INI per valutare se includere altri INI nei regimi successivi [AI].*
  - *In pazienti precedentemente esposti agli INI per i quali si pianifica un nuovo regime contenente tale classe di farmaci [AII]*

#### Panel's Recommendations

- Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all individuals with HIV, regardless of CD4 T lymphocyte cell count, to reduce the morbidity and mortality associated with HIV infection (AI).
- ART is also recommended for individuals with HIV to prevent HIV transmission (AI).
- When initiating ART, it is important to educate patients regarding the benefits and considerations of ART, and to address strategies to optimize adherence. On a case-by-case basis, ART may be deferred because of clinical and/or psychosocial factors, but therapy should be initiated as soon as possible.

*Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional*

*Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion*



EACS  
European  
AIDS  
Clinical  
Society

## Recommendations for Initiation of ART in HIV-positive Persons with Chronic Infection without prior ART Exposure

Recommendations take into account the level of evidence, the degree of progression of HIV disease and the presence of, or high risk for, developing various types of (co-morbid) conditions.

ART is recommended in all adults with chronic HIV infection, irrespective of CD4 counts<sup>(1)</sup>

# GUIDELINES



### *Infezione acuta*

***Quesito clinico - In pazienti HIV con infezione acuta c'è un vantaggio all'inizio immediato della ART, prima dei risultati dei test genotipico per HIV e genetico per HLA-B5701?***

***Statement - Nell'infezione acuta da HIV, è raccomandato l'inizio immediato della terapia antiretrovirale senza attendere i risultati dei test genotipici e del test HLA-B\*5701 [AII].***

L'inizio immediato della ART iniziata senza attendere i risultati dei test genotipici e HLA-B\*5701, offre l'opportunità di ridurre significativamente la frequenza delle cellule che contengono il DNA virale. Trattare in fase iperacuta (Fiebig I-III) determina un potenziale vantaggio in termini di riduzione del reservoir virale, misurato in 20 volte maggiore rispetto ai paziente trattati successivamente [2] che condiziona una maggiore probabilità di remissione in assenza di ART [3].

### *Infezione cronica*

***Quesito Clinico - In pazienti HIV naïve con CD4+ > 500 cell/μL, c'è un beneficio a iniziare la ART rispetto ad aspettare di iniziare quando la conta di CD4+ è < 500 cell/μL?***

***Statement - In pazienti HIV naïve con infezione cronica da HIV la terapia antiretrovirale deve essere iniziata in tutti i soggetti, indipendentemente dalla conta di linfociti CD4+ [AI].***

# Quando iniziare

**LINEE GUIDA PER TRATTAMENTO DELL'HIV/AIDS ( Riferimento Linee Guida Italiane - 2017).**

Quando iniziare il trattamento

**Tabella 2- Paziente con infezione acuta o recente (L.G. Italiane 2017)**

CONDIZIONE CLINICA	INDICAZIONE AL TRATTAMENTO	RACCOMANDAZIONE FORZA/EVIDENZA
Paziente asintomatico/ sintomatico con infezione acuta o recente.	Sempre	[AI]

***Nell'infezione acuta da HIV, è raccomandato l'inizio immediato della terapia antiretrovirale senza attendere i risultati dei test genotipici e del test HLA-B\*5701 [AI].***

**Tabella 3- Paziente con infezione cronica (L.G. Italiane 2017)**

CONDIZIONE CLINICA	CONTA DEI LINFOCITI CD4+	INDICAZIONE AL TRATTAMENTO	RACCOMANDAZIONE FORZA/EVIDENZA
Paziente asintomatico/ sintomatico	Qualsiasi valore	Sempre	[AI]

# Quando iniziare

**Tabella 4 - Indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale in soggetti con Infezioni opportunistiche AIDS definenti o con neoplasie AIDS e non-AIDS definenti.**

CONDIZIONE CLINICA	TEMPISTICA DI INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
LMP; Encefalopatia da HIV; WS; <i>Cryptosporidiosi</i> o <i>Microsporidiosi</i>	Immediato.	[AII]
Polmonite da <i>P. jiroveci</i>	Entro 2 settimane dall'inizio della terapia anti PCP.	[AI]
Tubercolosi attiva	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se CD4+ &lt; 50 cellule/<math>\mu</math>L: dopo due settimane dall'inizio della terapia anti-TB.</li><li>• Se T CD4+ &gt; 50 cellule/<math>\mu</math>L: dopo 2-8 settimane dall'inizio della terapia anti-TB.</li></ul>	[AI] [AI]
Meningite tubercolare	Al termine della terapia di induzione per TB	[AI]
Meningite criptococcica	Al termine della terapia di induzione per Criptococco	[AI]
Malattia da micobatteri atipici	Dopo 2 settimane, ma non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia antimicobatterica.	[CIII]
Malattia da CMV	Dopo 2 settimane e non oltre dall'inizio della terapia anti-CMV.	[AIII]
Pazienti affetti da neoplasie	Immediato e concomitante a chemioterapia.	[AII]

# Come iniziare

REGIME	RACCOMANDAZIONE FORZA/EVIDENZA
<b><i>Regimi raccomandati</i></b>	
TDF/FTC+RAL	[A]
TAF/FTC+RAL	[AII]
TAF/FTC/EVG/COBI	[A]
TDF/FTC+DTG	[A]
TAF/FTC+DTG	[AII]
ABC/3TC+DTG oppure ABC/3TG/DTG	[A]
TDF/FTC/RPV (Solo con valori di HIV RNA <100.000 cp/mL e conta di CD4+ > 200 cellule/μL)	[A]
TAF/FTC/RPV (Solo con valori di HIV RNA <100.000 cp/mL e conta di CD4+ > 200 cellule/μL)	[AII]
<b><i>Regimi raccomandati in particolari condizioni</i></b> (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	
TAF/FTC+ATZ/r o TAF/FTC+DRV/r	[AII]
TAF/FTC+ATZ/COBI o TAF/FTC+DRV/COBI o TAF/FTC/DRV/COBI	[AII]

# Come iniziare

**Tabella 7 - Regimi alternativi.** I regimi alternativi sono da considerarsi nel caso in cui i regimi raccomandati non siano utilizzabili per qualunque causa (in particolare resistenza trasmessa, presenza di tossicità, intolleranza).

	<b>REGIME</b>	<b>RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)</b>
<b>Alternativi</b>	<b>TDF/FTC+EFV oppure TDF/FTC/EFV</b>	<b>BI</b>
	<b>TAF/FTC+EFV</b>	<b>BII</b>
	<b>DRV+r + RAL</b> (utilizzabile solo se T CD4+ > 200 cellule/ $\mu$ L; da utilizzare con cautela se HIV-RNA >100.000 c/mL)	<b>BI</b>
	<b>ABC/3TC+DRV/r</b>	<b>BII</b>
	<b>ABC/3TC+DRV/COBI</b>	<b>BIII</b>
	<b>ABC/3TC+RAL</b>	<b>BII</b>

# Strategie di ottimizzazione della terapia antiretrovirale

- *Riduzione del numero di componenti del regime antiretrovirale;*
- *Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, ma sempre ricorrendo a uno schema di triplice terapia;*

# Motivazioni dello switch terapeutico

- - Intolleranza al regime in atto (effetti indesiderati, tossicità, prevenzione di tossicità a lungo termine);
- - Regime in atto che possa aggravare comorbidità presenti;
- - Regime in atto non più raccomandato;
- - Interazioni con altri farmaci, inclusa necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.);
- - Necessità di migliorare l'aderenza alla terapia del paziente;
- - Pianificazione di gravidanza;
- - Richiesta del paziente.

# Switch

**Tabella 8 - Switch a un regime a tre farmaci (STR o non STR)**

Popolazione interessata	Intervento	Livello di raccomandazione
<b>Pazienti in soppressione virologica con terapie con 3 farmaci e pillole multiple, che includono 2 NRTI più NVP o EFV o 2NRTI più PI/r.</b>	Semplificazione da PI/r + 2 NRTI o da EFV+2NRTI a <b>RPV/FTC/TDF STR</b>	[A]
	Semplificazione da regimi contenenti NNRTI o regimi contenenti PI/r a <b>EVG/COBI/FTC/TDF STR</b>	[A]
	Semplificazione da regimi a tre farmaci a <b>DTG/3TC/ABC STR</b>	[A]
	Semplificazione da triplice terapia a <b>DRV/COBI/FTC/TAF STR</b>	[A]
	Semplificazione da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTC/TDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) a <b>EVG/COBI/FTC/TAF STR</b>	[A]
	Semplificazione a regimi STR a 3 farmaci	[BII]

# Switch

**Tabella 9 - Switch a un regime a 2 farmaci**

Popolazione interessata	Intervento	Livello di raccomandazione
<b>Pazienti in terapia con 3 farmaci, con tossicità da ART in atto o potenziale e viremia &lt;50 copie/mL</b>	Riduzione del carico farmacologico da 3 farmaci ad ATV/r o (ATV/c) + 3TC o FTC	[A] per switch da PI con booster, [B] per switch da altri regimi
	Riduzione del carico farmacologico da 3 farmaci a DRV/r (o DRV/c) + 3TC o FTC	[A] per switch da PI con booster, [B] per switch da altri regimi
	Riduzione da 3 farmaci a DRV/r (o DRV/c) + RAL	[C]
	Riduzione da 3 farmaci a DRV/r (o DRV/c) + RPV	[C]
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a DTG + 3TC o FTC	[B]
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a DTG + RPV	[A]
<b>Pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente IP associato a booster o NNRTI</b>	Sostituzione del PI con DTG mantenendo invariato il backbone nucleosidico	A1
	Switch da PI/r a RAL mantenendo invariato il backbone nucleosidico	B1
	Switch da PI/r a MVC, mantenendo invariato il backbone nucleosidico, in pazienti con tropismo R5 (determinato su HIV-DNA)	C1
	Semplificazione da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTC/TDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) a EVG/COBI/FTC/TAF	A1
	Semplificazione da EFV/FTC/TDF a RPV/FTC/TAF	A1

# Switch

**Tabella 10 - Switch a un regime di monoterapia**

Popolazione interessata	Intervento	Livello di raccomandazione
<b>Pazienti in ART stabile, con viremia &lt;50 copie/mL e tossicità in atto (o a rischio di tossicità) da analoghi nucleosidici</b>	Riduzione della terapia da 3 farmaci a DRV/r in monoterapia	Cl
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a ATV/r (o ATV/c) in monoterapia	Non raccomandato
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a dolutegravir in monoterapia	Non raccomandato

# Definizione di fallimento terapeutico e relative azioni

	DEFINIZIONE	AZIONI	MODIFICA cART	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
<b>Fallimento virologico</b>	Mancata soppressione dell'HIV-RNA plasmatico < 50 copie/mL dopo 24 settimane di terapia o incremento dell'HIV RNA , confermato in due determinazioni consecutive in pazienti in soppressione virale completa*.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivalutare l'aderenza;</li> <li>• Rivalutare le interazioni farmacologiche;</li> <li>• Effettuare il test di resistenza per NRTI, NNRTI, IP (per INI se applicabile);</li> <li>• Effettuare la determinazione del tropismo virale</li> </ul>	Sì	<b>[AI]</b>
<b>Fallimento Immunologico</b>	Incapacità a recuperare o mantenere un recupero di linfociti T CD4+ > 350 cellule/ $\mu$ L, pur in presenza di una soppressione virologica.	Indagare la presenza di infezioni opportunistiche e non concomitanti, l'utilizzo di immunomodulanti (es. interferoni), chemioterapici, citostatici, steroidi.	Opzionale	<b>[CI]</b>
<b>Fallimento clinico</b>	Insorgenza di eventi clinici HIV/AIDS correlati pur in presenza di una risposta virologica.	Considerare in diagnosi differenziale l'insorgenza di IRIS e le implicazioni prognostiche e terapeutiche che ne derivano.	Opzionale	<b>[CI]</b>

**Tabella 16 - Regimi raccomandati per l'inizio della cART: confronto tra i costi (SORESA 15.06.2018)**

REGIME	COSTO MESE IVA ESCLUSA	COSTO ANNO IVA ESCLUSA	RACCOMANDAZIONE FORZA/EVIDENZA
<b>Regimi raccomandati</b>			
TDF/FTC*+RAL	369,60	4.496,80	[AI]
TAF/FTC+RAL	667,51	8.121,37	[AII]
TAF/FTC/EVG/COBI	724,00	8.808,00	[AI]
TDF/FTC+DTG	480,77	5.849,44	[AI]
TAF/FTC+DTG	778,69	9.474,01	[AII]
ABC/3TC*+DTG	516,18	6.280,14	[AI]
ABC/3TG/DTG	610,30	7.425,31	[AI]
TDF/FTC/RPV (Solo con valori di HIV RNA <100.000 cp/mL e conta di CD4+ > 200 cellule/ $\mu$ L)	544,35	6.622,92	[AI]
TAF/FTC/RPV (Solo con valori di HIV RNA <100.000 cp/mL e conta di CD4+ > 200 cellule/ $\mu$ L)	544,35	6.622,92	[AII]
<b>Regimi raccomandati in particolari condizioni</b>			
TAF/FTC+ATZ 300/r	652,78	7.942,16	[AII]
TAF/FTC+DRV 800/r	666,24	8.105,92	[AII]
TAF/FTC+ATZ/COBI	670,59	8.158,85	[AII]
TAF/FTC+DRV/COBI	662,63	8.062,00	[AII]
TAF/FTC/DRV/COBI	Non disp.	Non disp.	[AII]

\* Prodotto generico

# Indicatori per il contenimento della spesa

## 1. congruenza delle prescrizioni con il PDTA nel paziente naive

<u>Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive</u> AI/All	> <u>95</u>
N° totale terapie nel naive	100

## 2. utilizzo di STR (single tablet regimen) in prima linea

<u>Trattamento con STR in prima linea</u>	> <u>70</u>
Trattamenti totali di 1° linea	100

## 3. utilizzo di Atazanavir 200 senza booster

<u>N. pazienti in Atazanavir 200 senza Ritonavir</u>	< <u>05</u>
N. trattamenti con IP/r	100

## 4. utilizzo di Maraviroc

Solo in pazienti con presenza di mutazioni ad almeno 2 classi o documentata tossicità a più classi

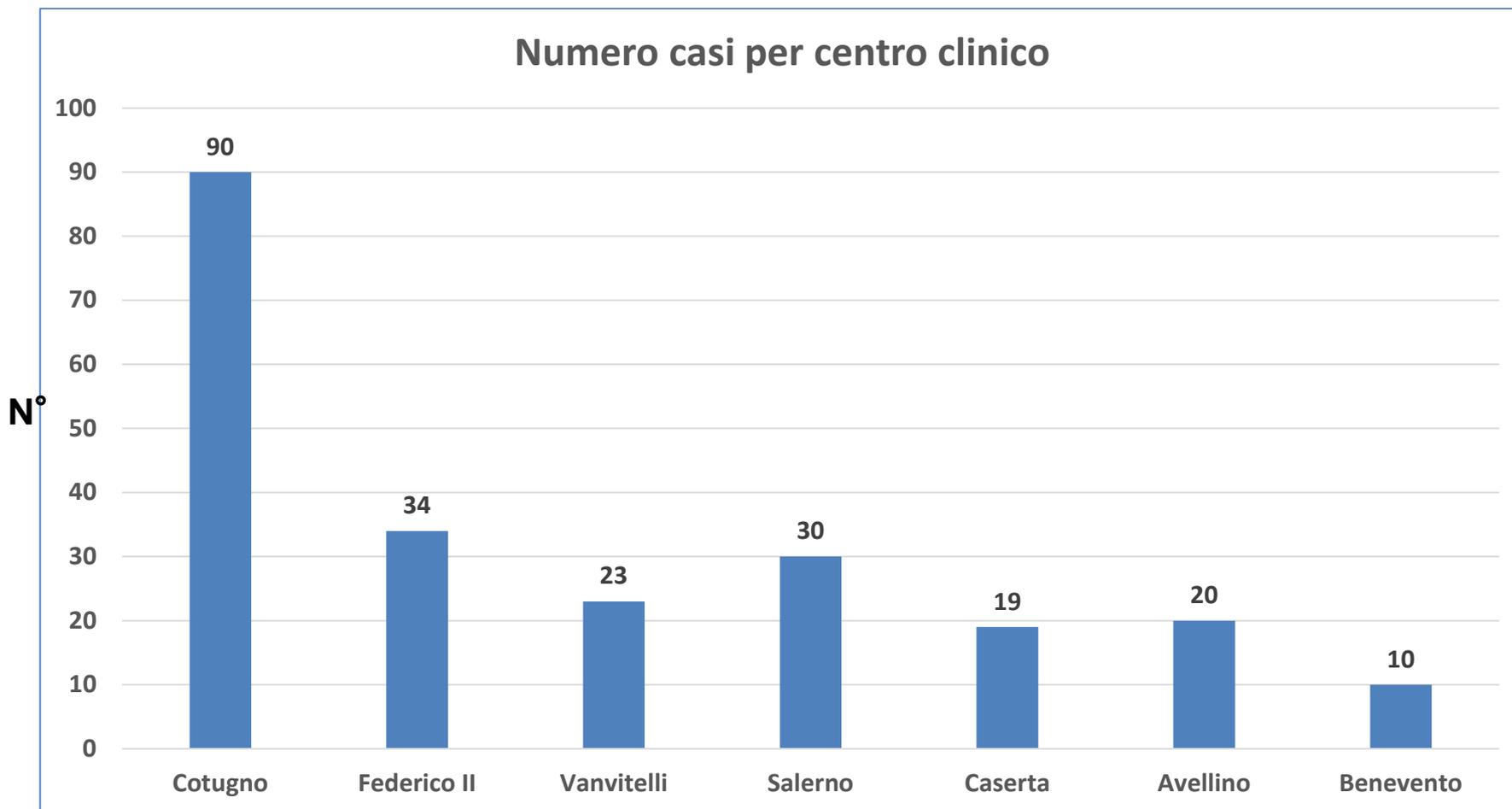
## 5. utilizzo di Prezista 600 mg

Solo in pazienti con presenza di mutazioni a IP o precedentemente trattati e falliti a inibitori delle proteasi

## 6. Mantenimento in cura di almeno l'80% dei pazienti in follow-up presso il centro

## 7. Soppressione virale in almeno l'80% dei pazienti in terapia da almeno 6 mesi

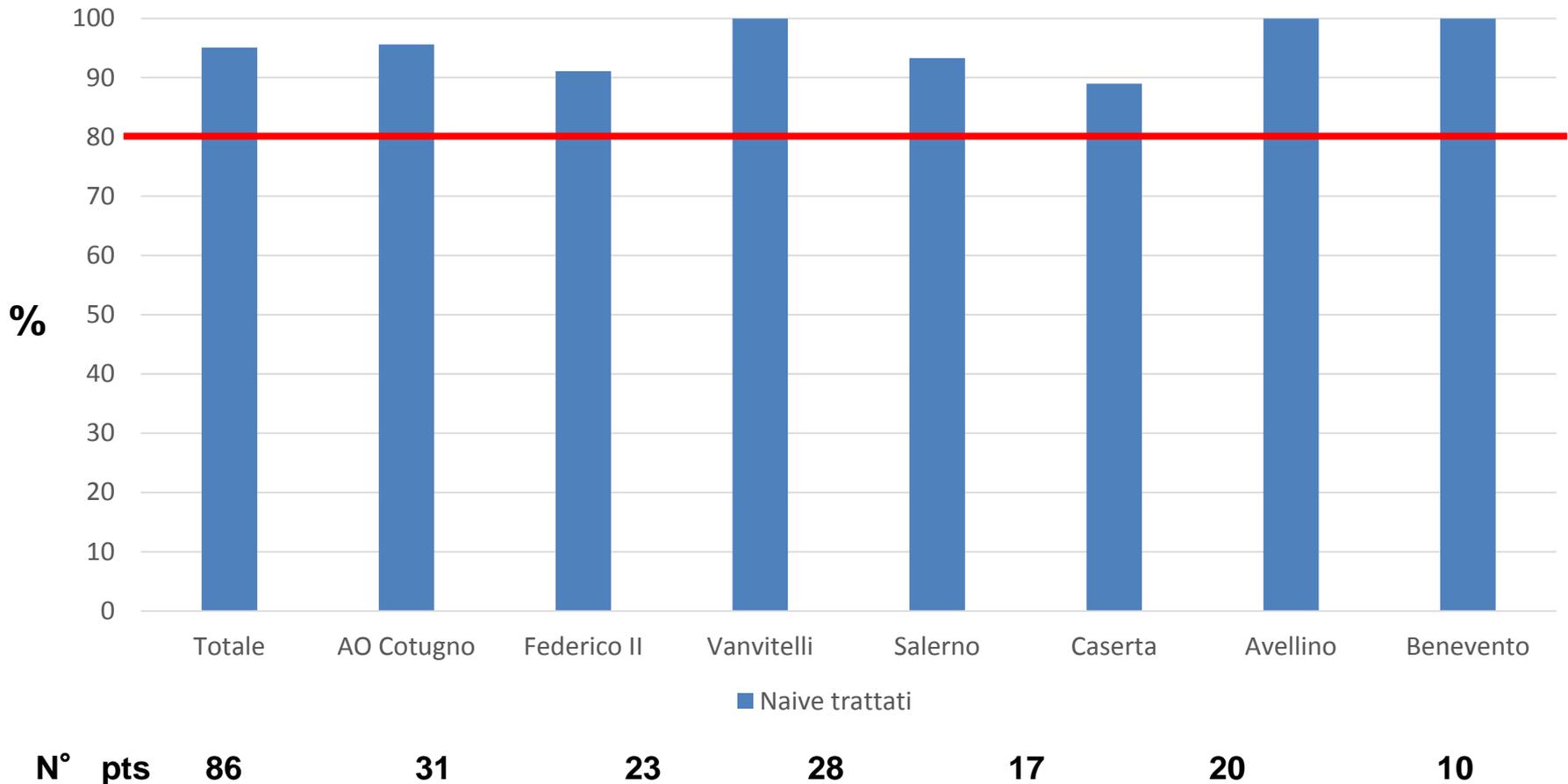
# Nuovi casi HIV in Campania -anno 2017-



# ARV nel paziente naive

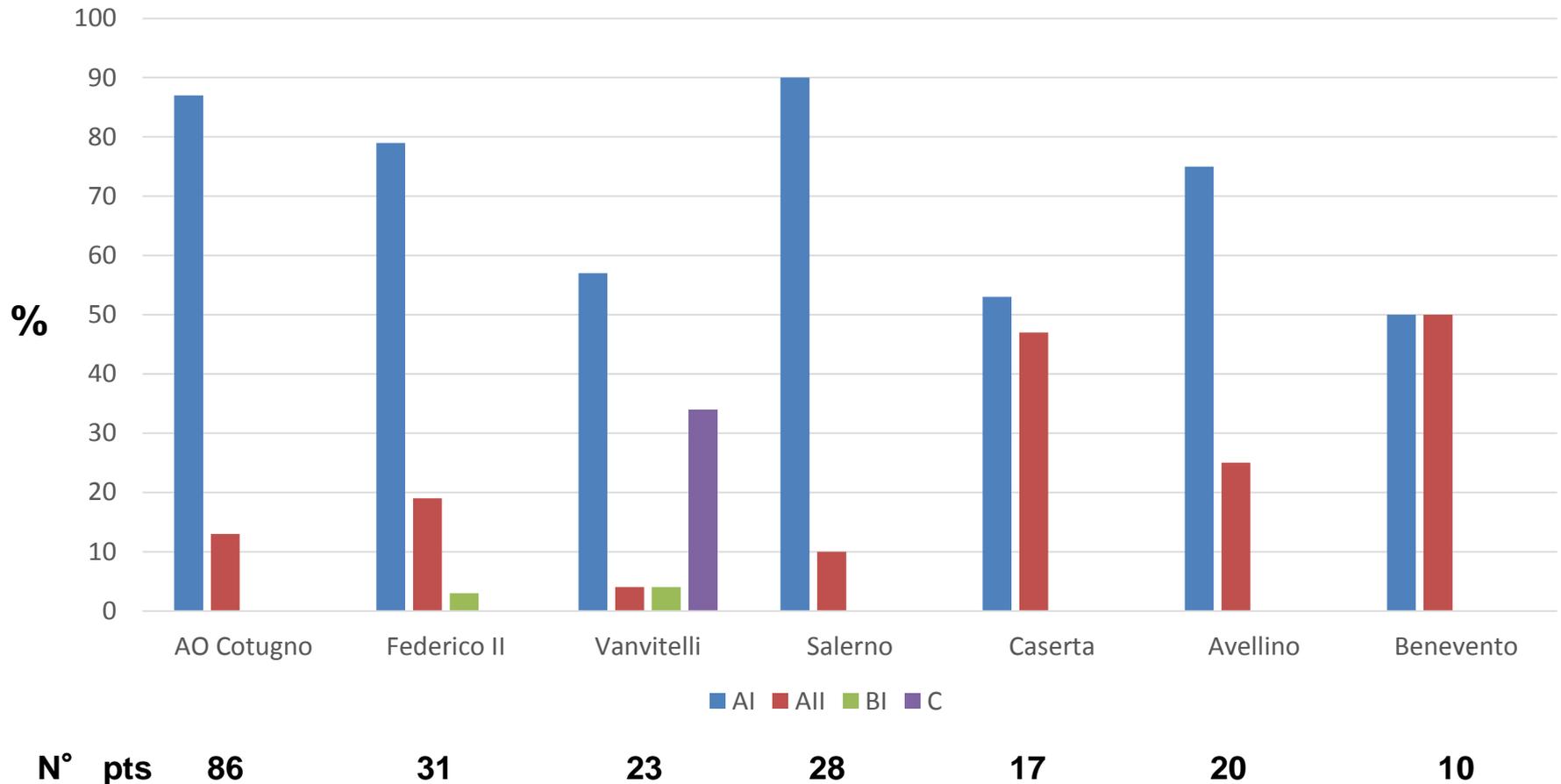
## -anno 2017-

% pazienti naive avviati ad ARV entro 6 mesi



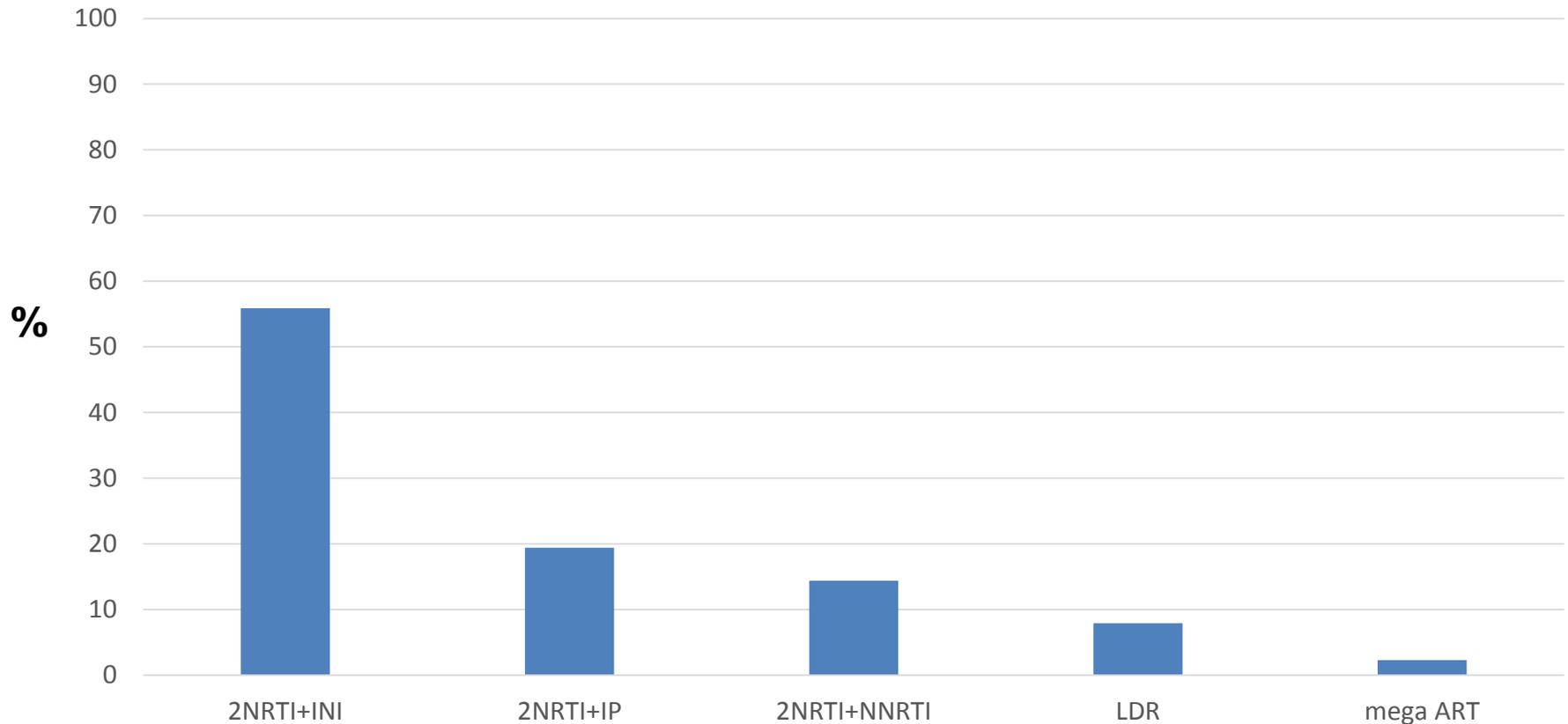
# ARV nel paziente naive -anno 2017-

Tipo di raccomandazione della ARV iniziata nel paziente naive



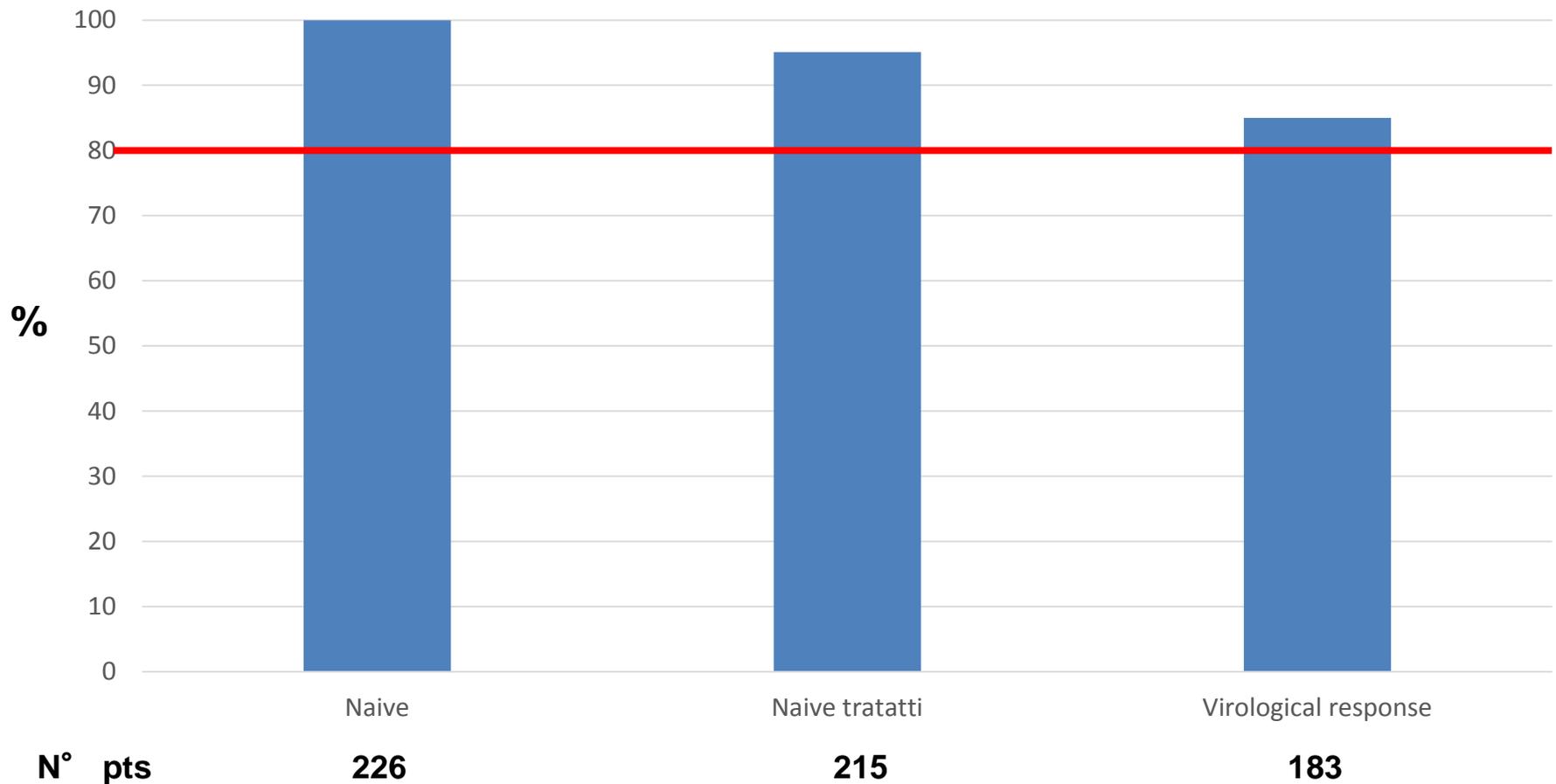
# ARV nel paziente naive -anno 2017-

Tipo di ARV nel paziente naive



# ARV nel paziente naive -anno 2017-

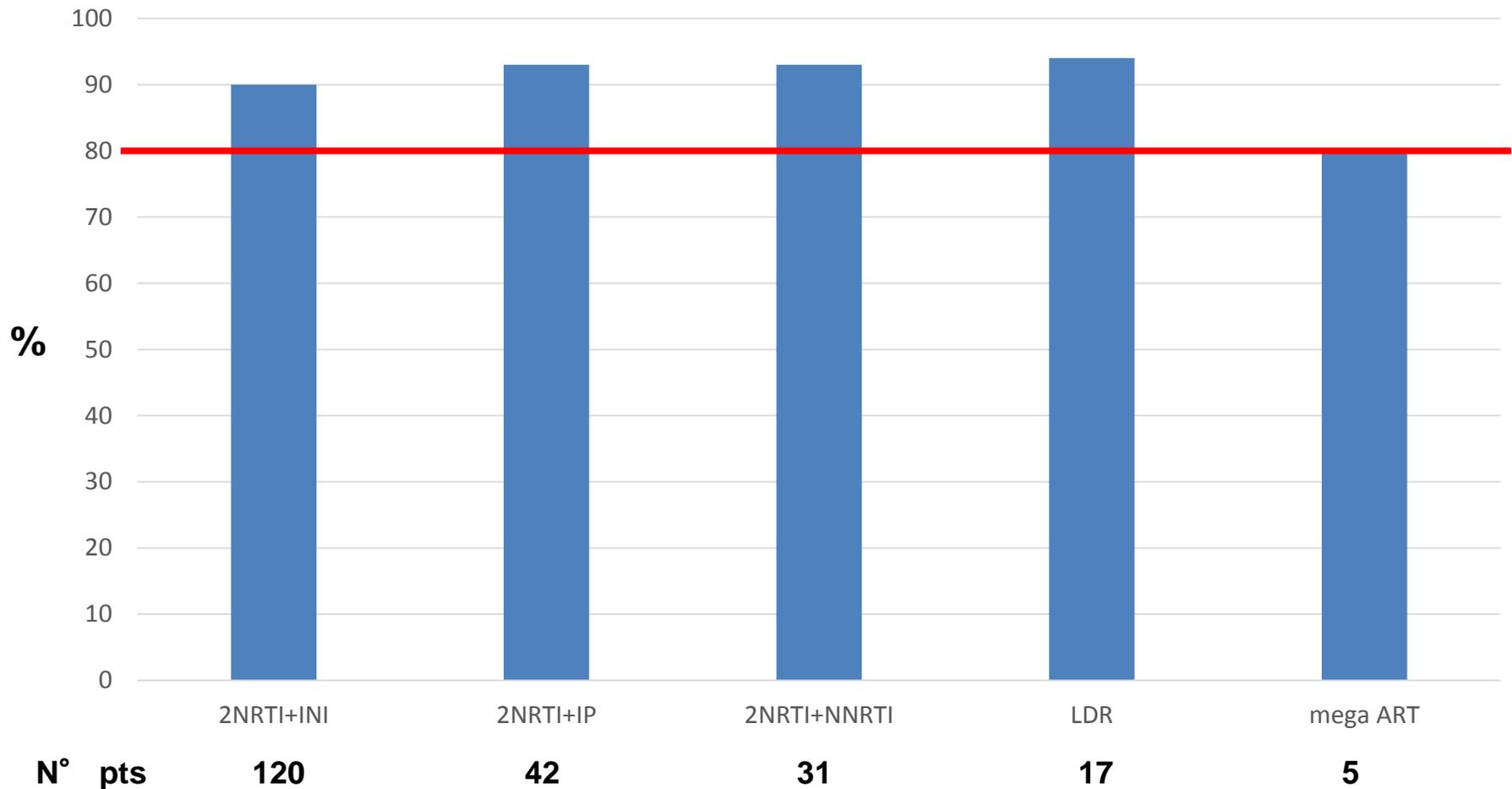
% pazienti naive avviati ad ARV, HIV<50IU/ml entro 6 mesi



# ARV nel paziente naive

## -anno 2017-

% pazienti naive HIV<50IU/ml entro 6 mesi  
a secondo del regime ART



# **DAA treatment in HIV HCV coinfection**

*- Campania experience -*

# DAA treatment in HIV HCV coinfection

*- Campania experience -*

Cotugno Hospital (3 Units)

Federico II Unit

Vanvitelli Unit

Salerno Unit

Caserta Unit

Avellino Unit

Benevento unit



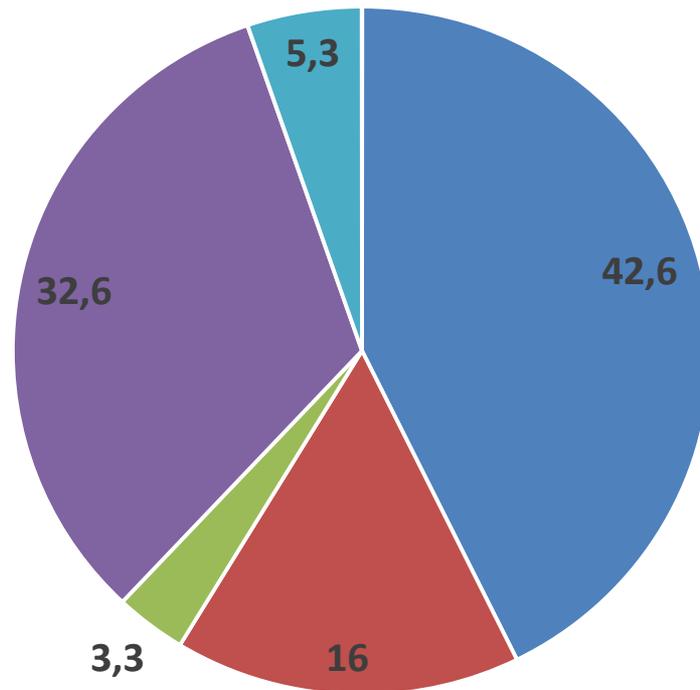
All the 305 HIV-HCV  
coinfected subjects  
treated with DAA  
between April 2015  
and July 2018



150 patients with data  
at 12WPT

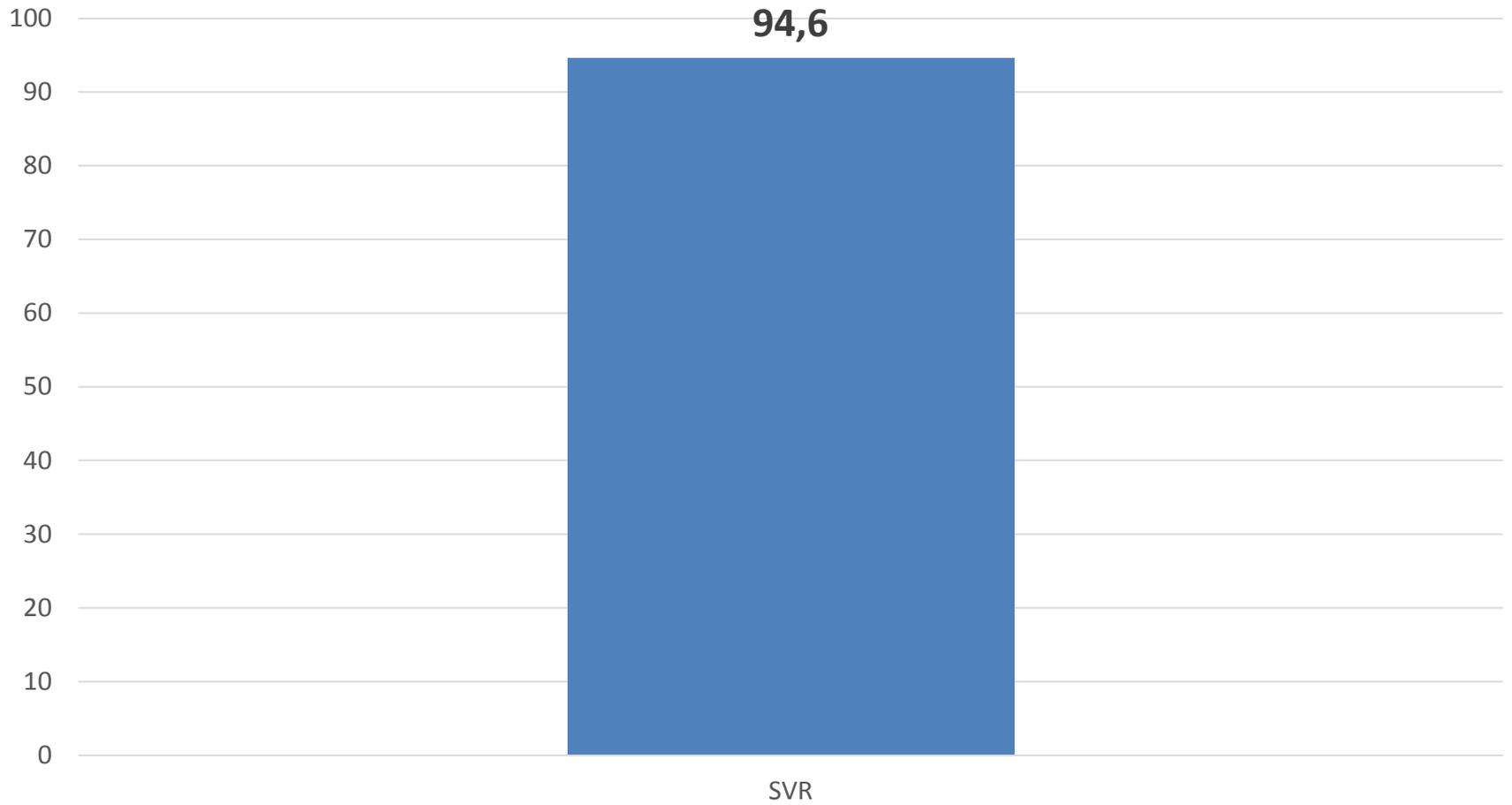
Median age, years (range)	50.5 (25-84)
Males, n° (%)	129(86)
Risk factor for HIV infection, n° (%)	
- PWID	89(59.3)
- Unsafe homosexual intercourse	11(7.3)
- Unsafe heterosexual intercourse	32(21.3)
- other	12(8)
- Not known	0
Years of HIV positivity, median (range)	20 (0-37)
Patients with CDC-C class, n° (%)	29(19.3)
CD4 cell count nadir, mean±SD	236.6 (170.3)
History of CD4 cell count nadir <200 cells/mL, n° (%)	79(52.6)
Patients in ARV therapy at the time of DAA, n° (%)	150(100)
CD4 cell count at the time of DAA, mean±SD	603 ± 295.7
Patients with, n° (%):	
- Diabetes	17(11.3)
- Cardiovascular diseases	42(28)
- Dyslipidemia	33(22)
- Psychiatric diseases	22(14.4)
- Renal diseases	4(2.6)
- Extrahepatic HCV disease	4(2.6)
HCV RNA, mean±SD	1.5E6 ± 1,6E6
Patients with cirrhosis, n° (%)	72(48)
Experience with IFN ± RBV	57(38)

# HCV genotype distribution



■ 1a ■ 1b ■ 2 ■ 3 ■ 4

# SVR



# DAA treatment in HIV HCV coinfection

## - Campania experience -

	SVR	No SVR	p
N° patients	142	8	
Median age, years (range)	51 (25-84)	45.5 (36-58)	
Males, n° (%)	112(78.8)	7(87.5)	0.55
Risk factor for HIV infection, n° (%)			0.04
- PWID	93(65.5)	8(100)	
Years of HIV positivity, median (range)	20 (0-37)	11.5 (1-31)	
Patients with CDC-C class, n° (%)	28(19.7)	1(12.5)	
CD4 cell count nadir, mean $\pm$ SD	233,9 $\pm$ 196.2	285.2 $\pm$ 189	
History of CD4 cell count nadir <200 cells/mL, n° (%)	77(54.2)	3(37.5)	
Patients in ARV therapy at the time of DAA, n° (%)	142(100)	8(100)	
HIV-RNA-negative-patients at the time of DAA, n° (%)	68(47.8)	3(37.5)	0.57
CD4 cell count at the time of DAA, mean $\pm$ SD	608 $\pm$ 296.7	515.1 $\pm$ 279.5	
N° of pts with modification of ARV at the time of DAA	35(24.6)	2(25)	

	SVR	No SVR	
N° patients	142	8	
HCV RNA, mean±SD	16201056,01 ± 165051295,7	4726633,75 ± 8115322,5	
HCV genotype, n° (%)			
- Genotype 1a	61(43)	3(37.5)	
- Genotype 1b	21(14.7)	3(37.5)	
- Genotype 2	5(3.5)	0	
- Genotype 3	47(33.1)	1(12.5)	
- Genotype 4	8(5.6)	0	
MELD	7.24 ± 1.1	7.5 ± 1.5	0.5
Patients with cirrhosis, n° (%)	68(47.8)	4(50)	0.9
Patients with HCC, n° (%)	3(2.1)	0	
N° (%) pts treated with DAA			
- First generation	9(6.3)	1(12.5)	
- Second generation	94(66.1)	5(62.5)	
- Third generation	39 (27.5)	2 (25)	
- RBV-based	34(23.3)	4(50)	
	109(76.7)	4(50)	

# DAA treatment in HIV HCV coinfection

## - Campania experience -

	SVR	No SVR	
<b>N° patients</b>	<b>142</b>	<b>8</b>	
<b>Patients with, n° (%):</b>			
- Diabetes	16(11.3)	1(12.5)	
- Cardiovascular diseases	35(24.6)	0	
- Dyslipidemia	33(23.3)	0	
- <b>Psychiatric diseases</b>	<b>18(12.6)</b>	<b>4(50)</b>	<b>0.04</b>
- Renal diseases	4(2.8)	0	
- Extrahepatic HCV disease	4(2.8)	0	

**Grazie per l'attenzione**

# Considerations When Selecting First-line Antiretroviral Therapy



## Patient/Viral Factors

- Baseline HIV-1 RNA level/CD4+ cell count
- Age and non communicable comorbid conditions (eg, CV risk, CKD, osteoporosis, psychiatric)
- Opportunistic infections (TB) or cancers
- Viral hepatitis coinfections (HCV, HBV)
- Life style/occupation (eg, work schedule)
- Adherence to ARV and to other medications
- Gender
- Plans for pregnancy
- Concurrent medications
- Genetics (eg, HLA-B\*5701)

## Antiretroviral Drug Factors

- Efficacy (overall and in subgroups)
- Baseline drug susceptibility/resistance
- NRTI backbone combining
- Drug tolerability
- Long-term toxicity, metabolic effects
- Drug interactions
- Pill burden/Dosing frequency
- Food effects
- Pharmacokinetics/Forgiveness
- Cost

# Multiple comparisons of 3<sup>rd</sup> drugs in >100K strata of ART-naive trials

	Dolutegravir	Elvitegravir/c	Raltegravir	Atazanavir/r	Darunavir/r	Rilpivirine	Efavirenz
Dolutegravir			DTG>RAL at 96w [1]*	Non-inferior [3]**	DTG>DRV/r#		Non-inferior§
Elvitegravir/c				Non-inferior [6]@			Non-inferior [8]
Raltegravir	DTG>RAL at 96w [1]*			Non-inferior [9]	Non-inferior [9]		Non-inferior [10]
Atazanavir/r	Non-inferior [3]**	Non-inferior [6]@	Non-inferior [9]		Non-inferior [9]		Non-inferior [11]
Darunavir/r	DTG>DRV/r#		Non-inferior [9]	Non-inferior [9]			
Rilpivirine							EFV>RPV [12-13]^
Efavirenz	Non-inferior§	Non-inferior [8]	Non-inferior [10]	Non-inferior [11]		EFV>RPV [12-13]^	

#Non-inferior at 48w (primary end point); investigator choice NRTI backbone (TDF/FTC or ABC/3TC) [2]

\*\*Only-women recruited trial [3]

#Open-label trial; PDFV not different [4]

§ DTG combined with ABC/3TC, EFV with TDF/FTC [5]

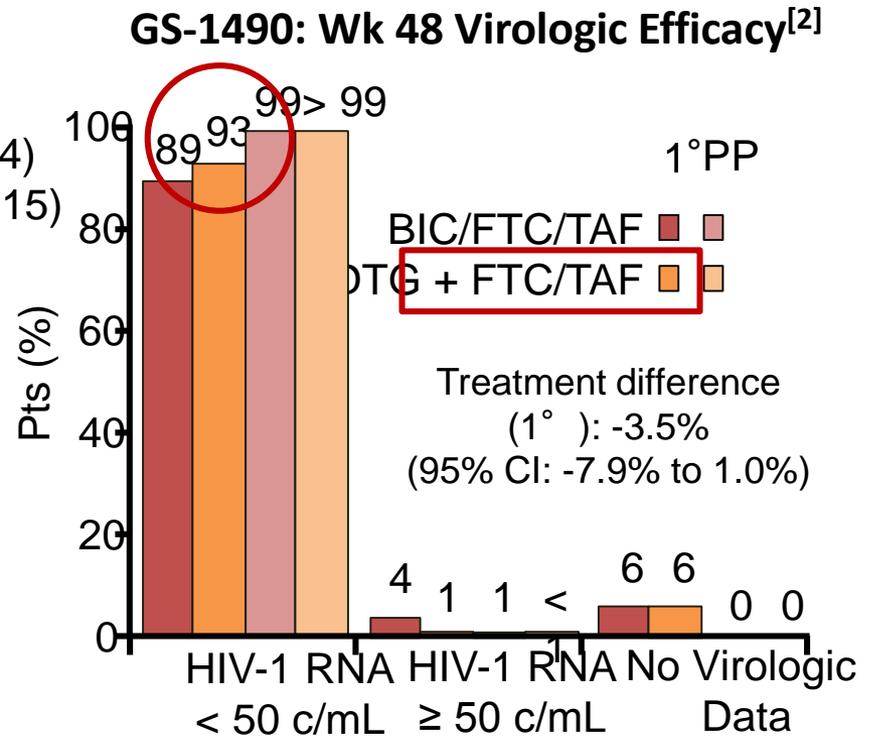
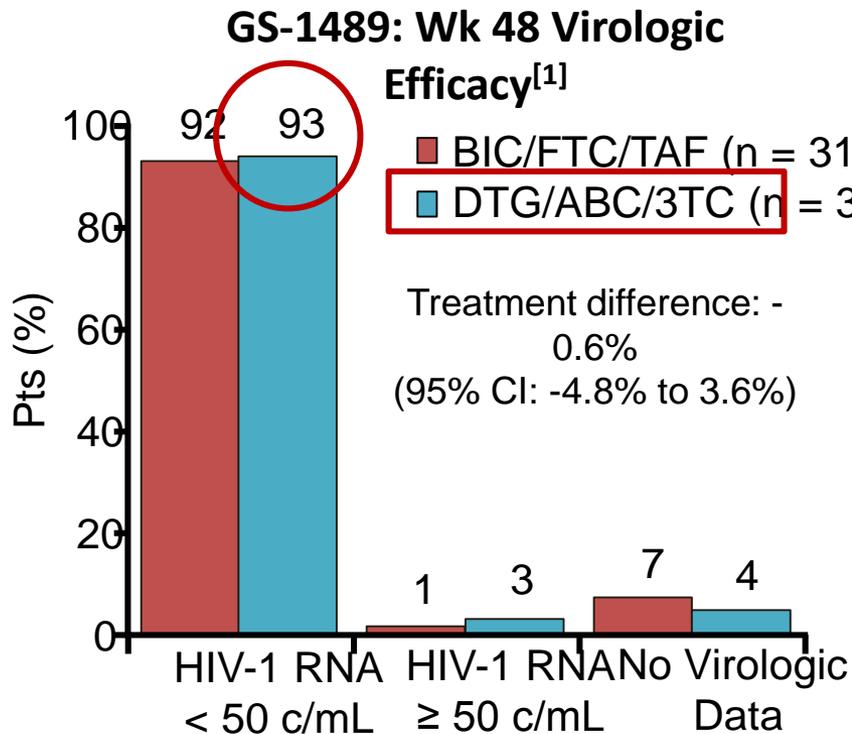
@EVC/c marginally superior to ATV/r in only-women recruited trial [7]

^EFV vs RPV comparison in STR with TDF/FTC (open-label) showed non-inferiority [14]

## References:

1 Raffi F, et al. Lancet Infect Dis, 2013; 2. Raffi F, et al. Lancet, 2013; 3. Orrell C, et al. Lancet HIV, 2017; 4. Clotet B, et al. Lancet, 2014; 5. Walmsley SL, et al. N Engl J Med, 2013; 6. De Jesus E, et al. Lancet, 2012; 7. Squires K, et al. Lancet HIV, 2016; 8. Sax PE, et al. Lancet, 2012; 9. Lennox JL, et al. Ann Intern Med, 2014; 10. Lennox JL, et al. Lancet, 2009; 11. Daar ES, et al. Ann Intern Med, 2011; 12. Molina JM, et al. Lancet, 2011; 13. Cohen CJ, et al. Lancet, 2011; 14. Cohen CJ, et al. AIDS, 2014.

# BIC/FTC/TAF vs DTG-Containing Regimens: Key Efficacy Findings by different NRTI backbone



- No resistance for any regimen components detected for either group

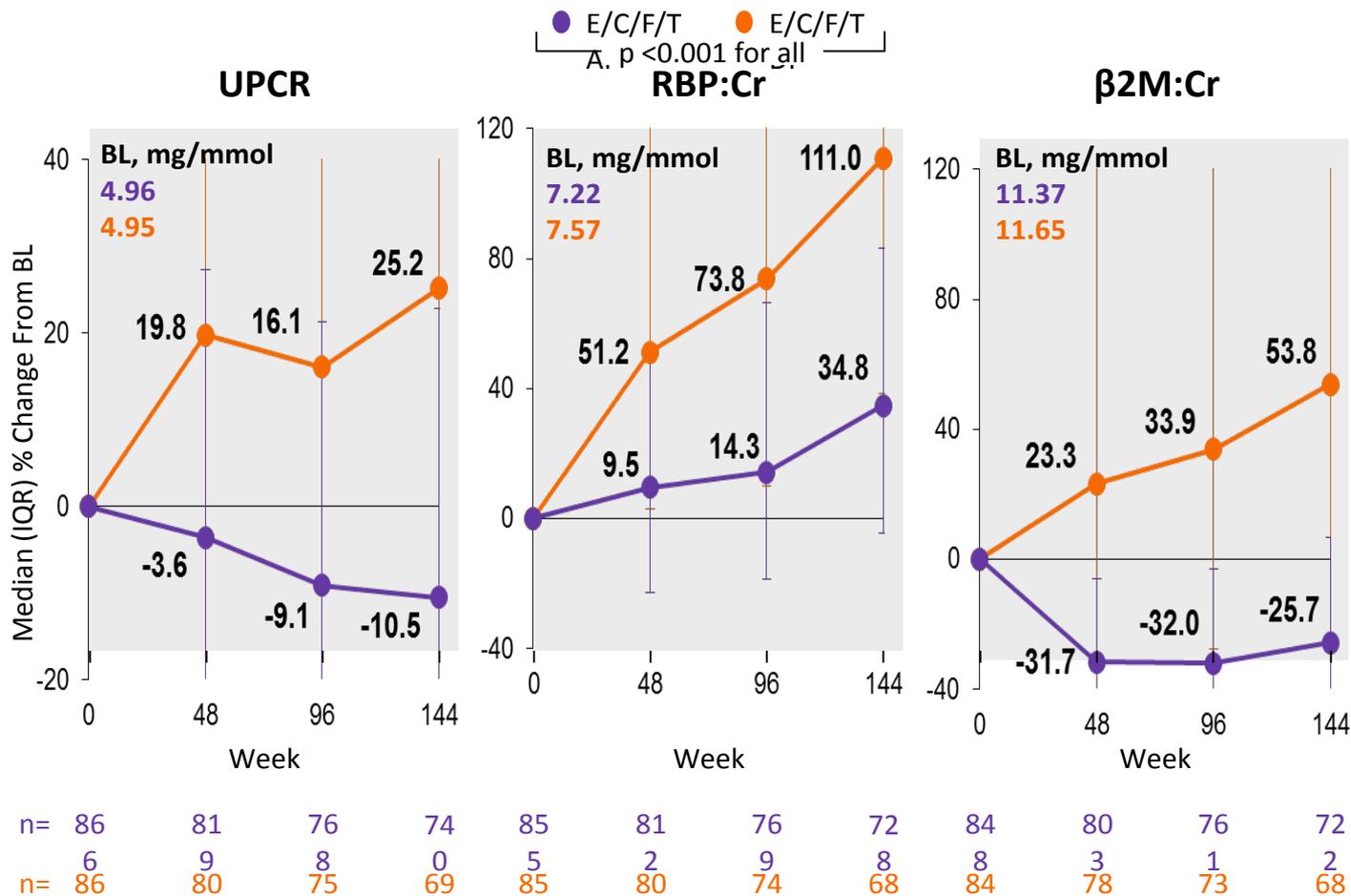
- No resistance for any regimen components detected for either group

# Available Single-Tablet Regimens in EU

Agent	Trade name	Type	Yr of EMA Approval
Efavirenz/tenofovir DF/emtricitabine (EFV/TDF/FTC)	ATRIPLA®	NNRTI + dual NRTI	2007
Rilpivirine/tenofovir DF/emtricitabine (RPV/TDF/FTC)	EVIPLERA®	NNRTI + dual NRTI	2011
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir DF/emtricitabine (EVG/COBI/TDF/FTC)	STRIBILD®	INSTI + booster + dual NRTI	2013
Dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC)	TRIUMEQ®	INSTI + dual NRTI	2014
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine (EVG/COBI/TAF/FTC)	GENVOYA®	INSTI + booster + dual NRTI	2015
Rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine (RPV/TAF/FTC)	ODEFSEY®	NNRTI + dual NRTI	2016
Darunavir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine (DRV/COBI/TAF/FTC)	SYMTUZA®	PI + booster + dual NRTI	2018
Bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine (BIC/TAF/FTC)	-	INSTI + dual NRTI	2018 (?)
Dolutegravir/rilpivirine (DTG/RPV)	-	INSTI + NNRTI	2018 (?)
Dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC)	-	INSTI + mono NRTI	2019 (?)
Doravirine/tenofovir DF/lamivudine	-	NNRTI – dual NRTI	2019 (?)

# Studies 104 and 111: ART-Naïve Adults, Week 144 Combined Analysis

## Renal Parameters through Week 144\*



- At Week 144, median decrease from baseline in eGFR<sub>CG</sub> was significantly smaller with E/C/F/TAF vs E/C/F/TDF (-1.6 vs -7.7 mL/min; p<0.001)

\* p-values calculated using 2-sided Wilcoxon rank-sum test to compare treatment groups  
BL, baseline; β2M, β2 microglobulin; IQR, interquartile range; RBP, retinol binding protein; UPCR, urine protein:Cr ratio.

# Changes in quantitative measures of proteinuria

	B/F/TAF group (n=314)	DTG/ABC/3TC group (n=315)	p value*
<b>Serum creatinine (mg/dL)</b>			
Baseline	0.90 (0.80 to 1.00)	0.91 (0.81 to 0.99)	0.92
Change at week 48	0.11 (0.03 to 0.17)	0.11 (0.03 to 0.18)	0.78
<b>eGFR (mL/min)†</b>			
Baseline	125.9 (107.7 to 146.3)	123.0 (107.0 to 144.3)	0.76
Change at week 48	-10.5 (19.5 to 0.2)	-10.8 (-21.6 to -2.4)	0.20
<b>Urine albumin to creatinine ratio (mg/g)</b>			
Baseline	5.5 (3.7 to 9.2)	5.4 (3.7 to 9.1)	0.72
Percentage change at week 48	0.6% (-32.0 to 48.9)	6.2% (-23.6 to 57.7)	0.11
<b>Urine <math>\beta</math>2-microglobulin to creatinine ratio (<math>\mu</math>g/g)</b>			
Baseline	108.1 (71.7 to 184.4)	109.8 (77.6 to 191.8)	0.92
Percentage change at week 48	-23.0% (-57.2 to 19.8)	-18.1% (-54.2 to 17.4)	0.40
<b>Urine retinol binding protein to creatinine ratio (<math>\mu</math>g/g)</b>			
Baseline	81.0 (58.3 to 122.4)	83.7 (59.8 to 120.4)	0.55
Percentage change at week 48	13.6% (-20.9 to 63.6)	19.9% (-16.0 to 58.9)	0.34

Data are median (IQR), unless otherwise specified. B/F/TAF=bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide. DTG/ABC/3TC=dolutegravir, abacavir, and lamivudine. eGFR=estimated glomerular filtration rate. \*p values for B/F/TAF versus DTG/ABC/3TC from two-sided Wilcoxon rank-sum tests. †Calculated with the Cockcroft-Gault formula.

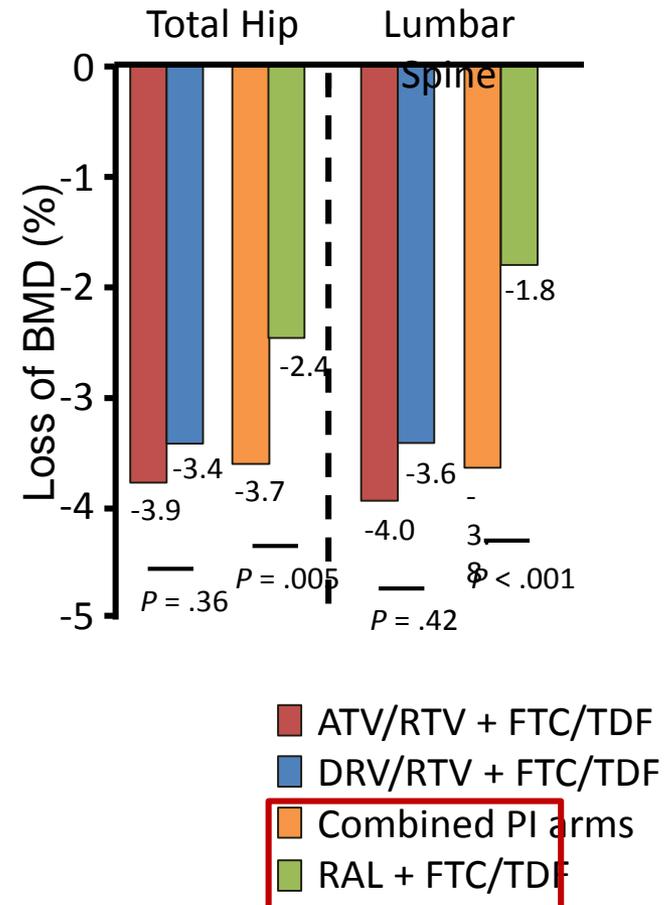
Increases from baseline in median serum creatinine and decreases in eGFR were noted at week 48 for both groups.

At 48 weeks, **percentage changes in quantitative proteinuria** (total urinary albumin to urine creatinine ratio) **and tubular proteinuria** (retinol binding protein and  $\beta$ 2-microglobulin to urine creatinine ratios) **were similar and did not differ significantly between groups.**

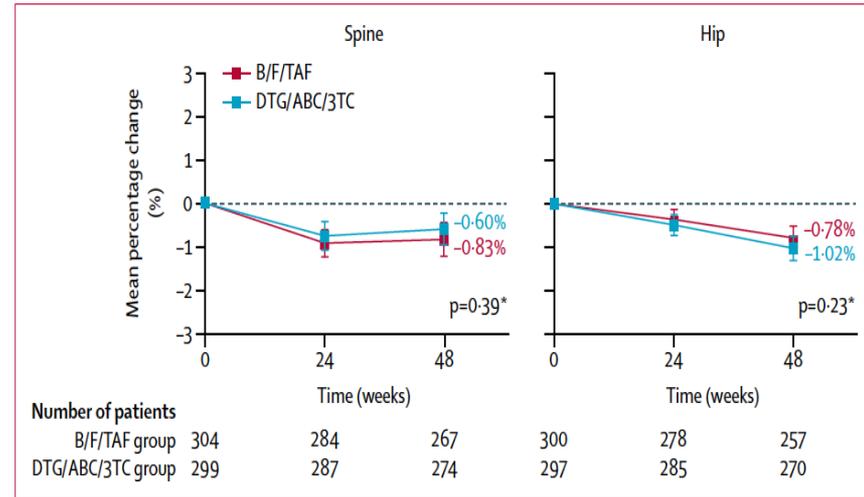
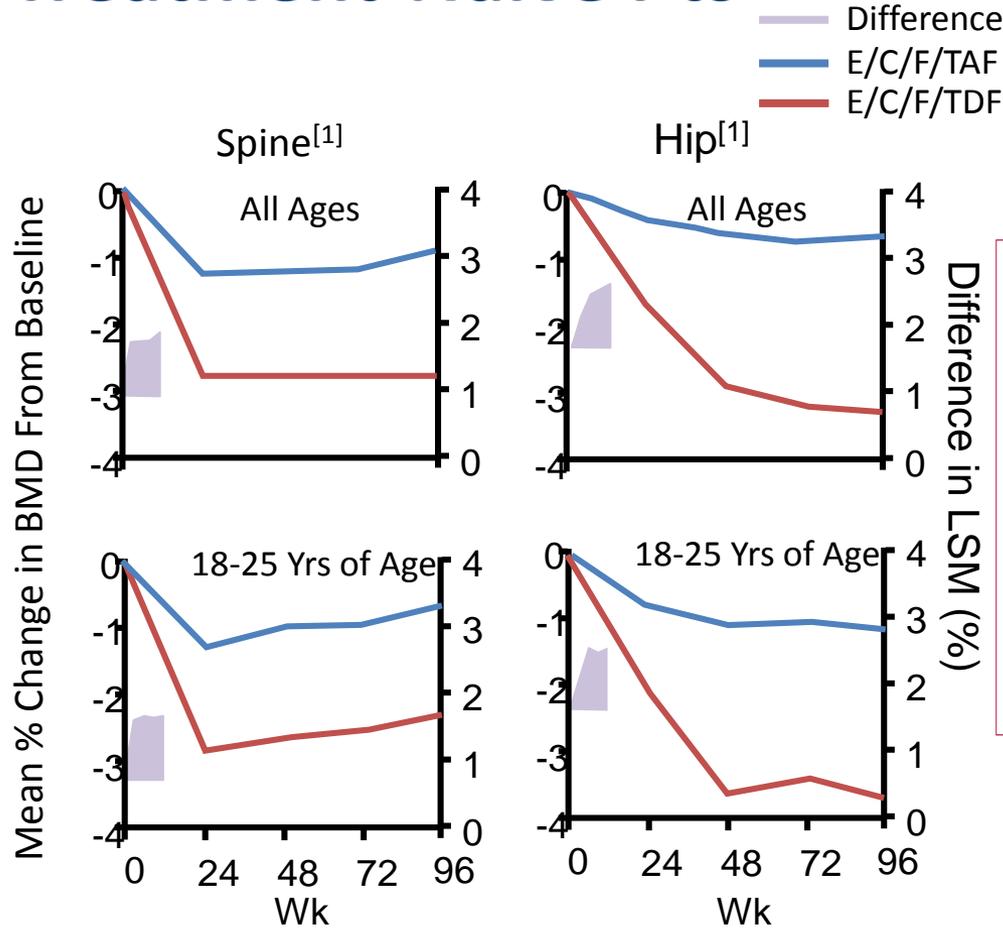
**No cases of proximal tubulopathy or Fanconi syndrome were reported in either group and no participant discontinued because of a renal adverse event.**

# A5260s Substudy of ACTG 5257: BMD Loss With RAL vs Boosted PIs + FTC/TDF

- A5257: phase III trial in which treatment-naive pts with HIV-1 RNA  $\geq$  1000 copies/mL were randomized to:
  - RAL + FTC/TDF (n = 603)
  - ATV/RTV + FTC/TDF (n = 605)
  - DRV/RTV + FTC/TDF (n = 601)
- **In A5260s metabolic substudy (N = 328), all arms associated with significant loss of BMD through Wk 96 ( $P < .001$ )**
- At hip and spine, similar loss of BMD in the PI arms
  - **Significantly greater loss in combined PI arms than in RAL arm**



# TDF vs TAF vs ABC : BMD Changes by Age in Treatment-Naive Pts



**GS-US-380-1489 data:** Mean percentage change from baseline in hip and lumbar spine bone mineral density as determined by dual energy X-ray absorptiometry scan. Error bars represent 95% CIs.

\*B/F/TAF versus DTG/ABC/3TC at week 48 by ANOVA.

- **GS-104/111 Wk 144 data:** persistence of greater spine and hip BMD loss with TDF vs TAF; 6 discontinuations for bone AEs in TDF arm vs 0 in TAF arm<sup>[2]</sup>

1. Wohl D, et al. EACS 2015. Abstract 1091.
2. Arribas JR, et al. CROI 2017. Abstract 453.

# AASLD Guidance on HIV/HCV

## DDIs

	OBV/PTV/RTV + DSV	EBR/GZR	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/V OX
ATV + RTV	√	X	≈	X	X
DRV + RTV	≈	X	≈	X	≈
Tipranavir + RTV	X	X	X	X	X
EFV	X	X	X	X	X
ETR	X	X	X	X	X
RPV	X	√	√	√	√
DTG or RAL	√	√	√	√	√
EVG + COBI	X	X	≈	≈	≈
3TC/ABC	√	√	√	√	√
TAF	√	√	√	√	√
TDF	√	√	≈	√	≈

√ No clinically significant interaction expected

≈ Potential interaction may require adjustment to dosage, timing of administration, or monitoring

X Do not coadminister

# Indicatori per il contenimento della spesa

## 1. congruenza delle prescrizioni con il PDTA nel paziente naive

<u>Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive</u>	> <u>95</u>
N° totale terapie nel naive	100

## 2. utilizzo di STR (single tablet regimen) in prima linea

<u>Trattamento con STR in prima linea</u>	> <u>50</u>
Trattamenti totali di 1° linea	100

# Indicatori per il contenimento della spesa

## 3. utilizzo di Atazanavir 200 senza booster

<u>N. pazienti in Atazanavir 200 senza Ritonavir</u>	<05
N. trattamenti con Atazanavir con Ritonavir	100

## 4. utilizzo di Maraviroc

Solo in pazienti con presenza di mutazioni ad almeno 2 classi o documentata tossicità a più classi

## 5. utilizzo di Prezista 600 mg

Solo in pazienti con presenza di mutazioni a IP o precedentemente trattati e falliti a inibitori delle proteasi

# Indicatori per il contenimento della spesa

- **6. Mantenimento in cura di almeno l'80% dei pazienti in f.u. presso il centro**
- **7. Soppressione virale in almeno l'80% dei pazienti in terapia da almeno 6 mesi**