

LECTIO MAGISTRALIS  
LA STORIA DELL' HIV  
Prof. ENZO RAISE



Direttore Dip. Medicina Clinica 1°  
(in pensione), Venezia-Mestre

Insignito dell' onorificenza di  
Grande Ufficiale della Repubblica Italiana

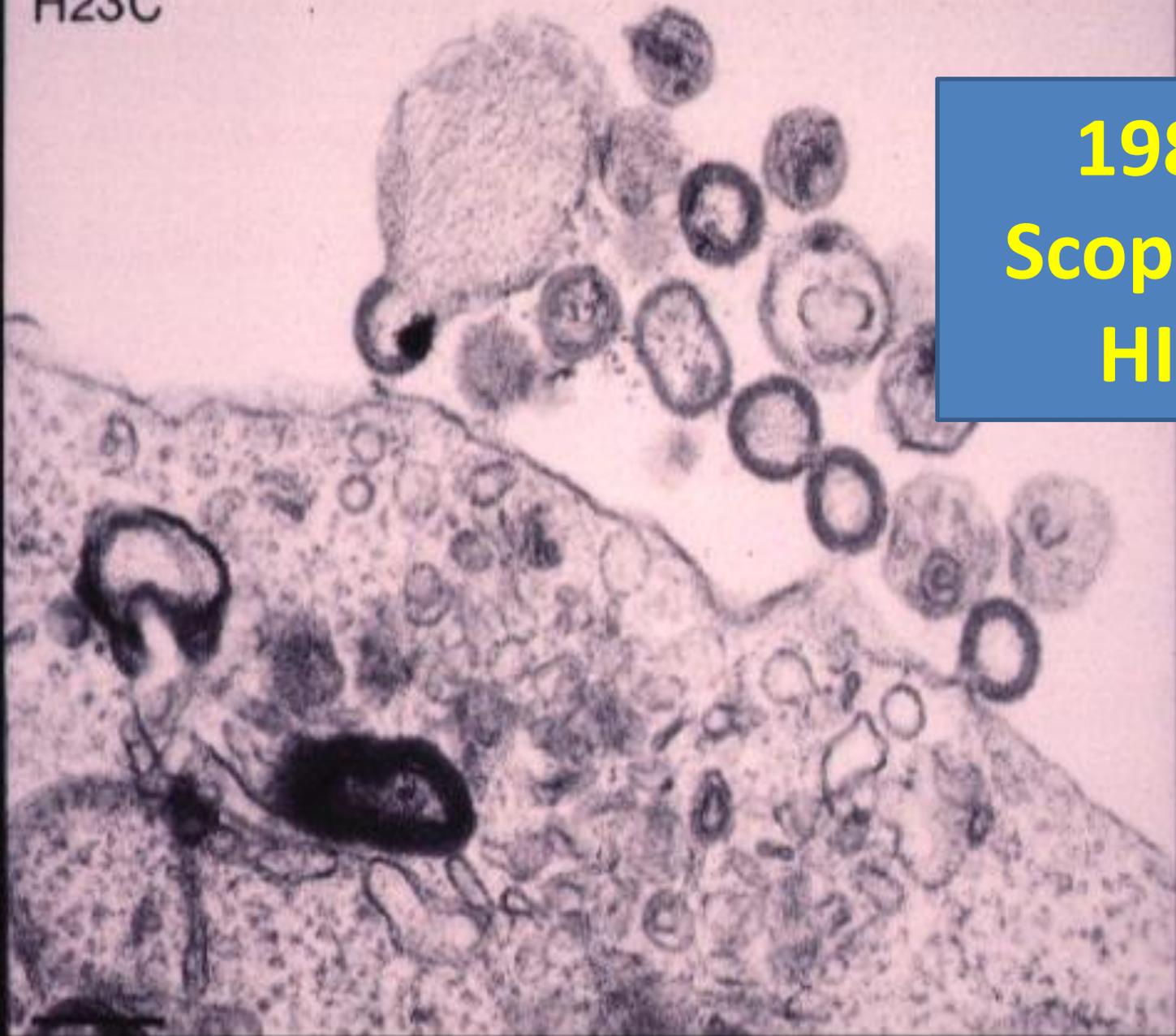
Venezia 23 gennaio 2020

- Nel 1981 fu segnalato il primo caso di PCP e di Sarcoma di Kaposi negli USA
- Definizione di caso di AIDS nel 1982
- Nel 1984 a Milano e Bologna furono identificati i primi casi di AIDS per un totale in Italia di 10 casi.
- Nel 1994-1995 si è raggiunto il picco di diagnosi di AIDS e di decessi 10/100.000 abitanti ( mortalità del 98%)
- Notifica obbligatoria nel 1987

AIDS and Blood transfusion 1985  
E.Raise et all.

**Identificazione dell' HIV 1,  
L. Montagnier. 1983( premio Nobel  
nel 2008), fu reperito in campioni  
ematici del 1959 in Congo, negli  
anni 50 è passato dagli scimpanzè  
all' uomo. HIV1 è entrato ad Haiti  
per la prostituzione e scambi con  
l'Africa**

H23C



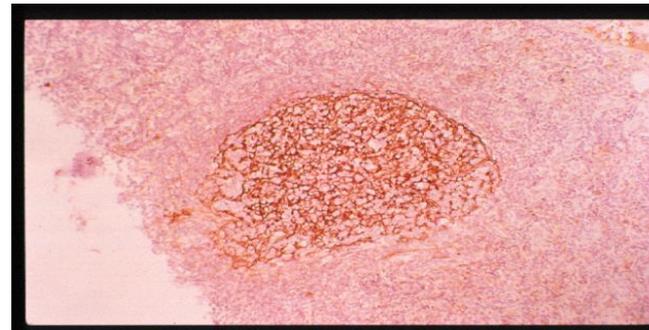
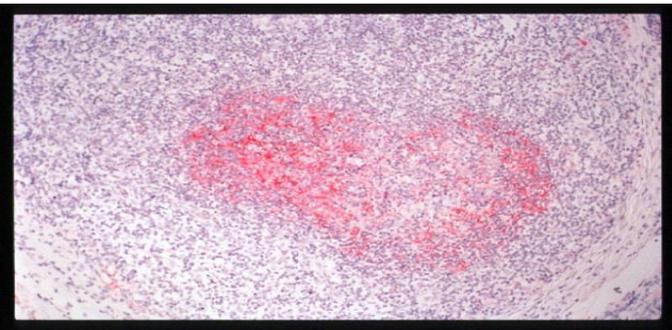
**1983**  
**Scoperta**  
**HIV**

# **Quale impatto ebbe l' HIV sulla Medicina ?**

- 1)Virologia: ricerca delle componenti genetiche del virus attraverso il sequenziamento**
- 2)Immunologia: dai test delle rosette, effettuate con G.R. di montone( si agglutinavano le emazie con conteggio ottico per campo dei T e B linfociti) si passò al citofluorimetro ed a determinare i gates di conteggio**
- 3) Terapia :L' unico antivirale utilizzato era l' Acyclovir e l' Interferone allo stato sperimentale**

# LAS-ARC-AIDS

**Avevamo capito che vi era una Sindrome nei TD definita LAS ma non sapevamo la causa, facemmo numerose biopsie linfonodali trovando iperplasia dei centri germinativi(LAS), collasso dei centri germinativi e distruzione delle cellule dendritiche (ARC)**



**Pileri S., Raine E  
Histopathology  
1986,10,1107-29**

**Teorie negazioniste-P.Duesberg-ci sono costate milioni di infezioni e morti: HIV 1 innocuo....**



**DURBAN 2000**

**HIV da solo non causerebbe AIDS....**

**Necessari altri fattori : Micoplasma**

**Pirum, Citomegalovirus...**

**..malnutrizione....segregazione.....**

**Tubercolosi**

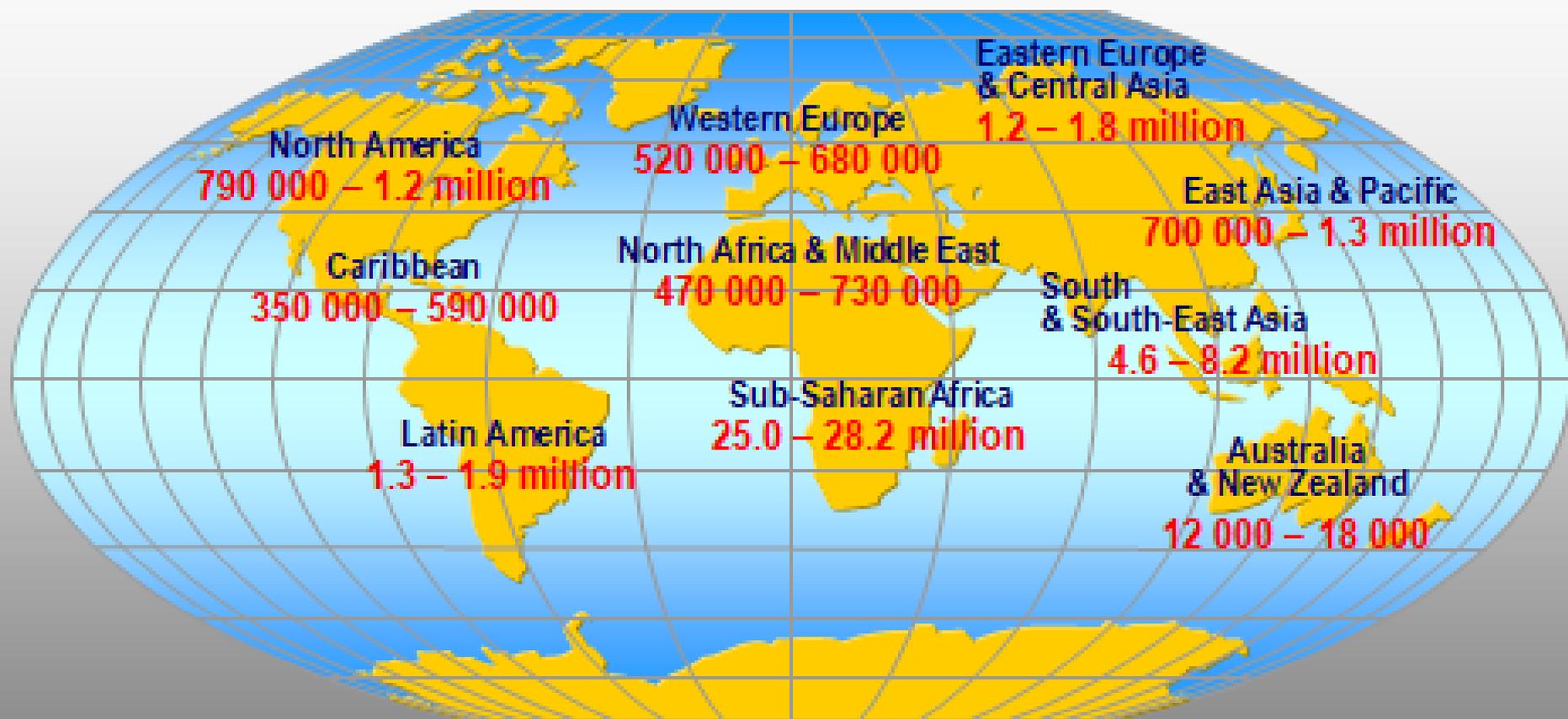
**HIV non ottempera ai postulati di**

**KOCH**

**Nulla di vero, la controinformazione**

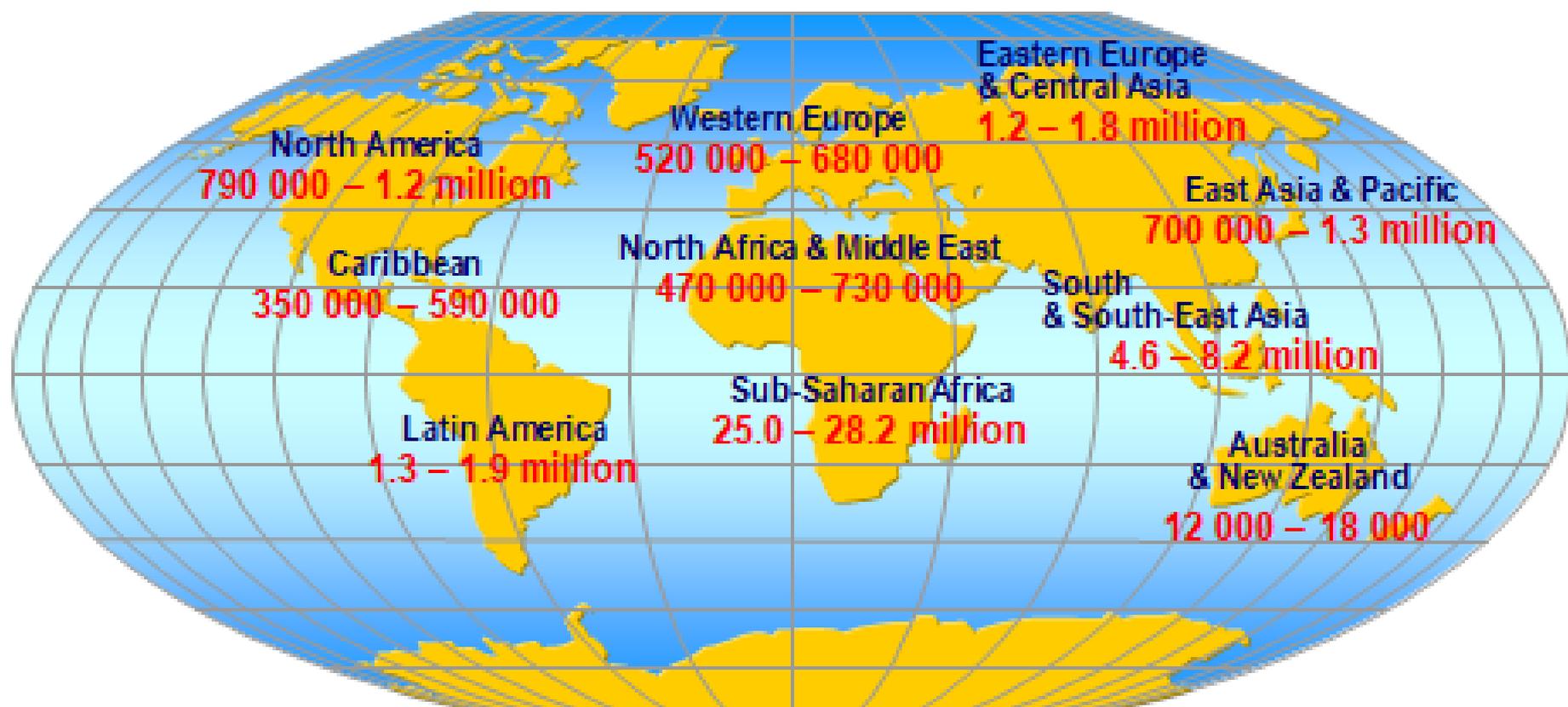
**ha causato un grave danno**

# Adults and children estimated to be living with HIV/AIDS as of end 2003



**Total: 34 – 46 million**

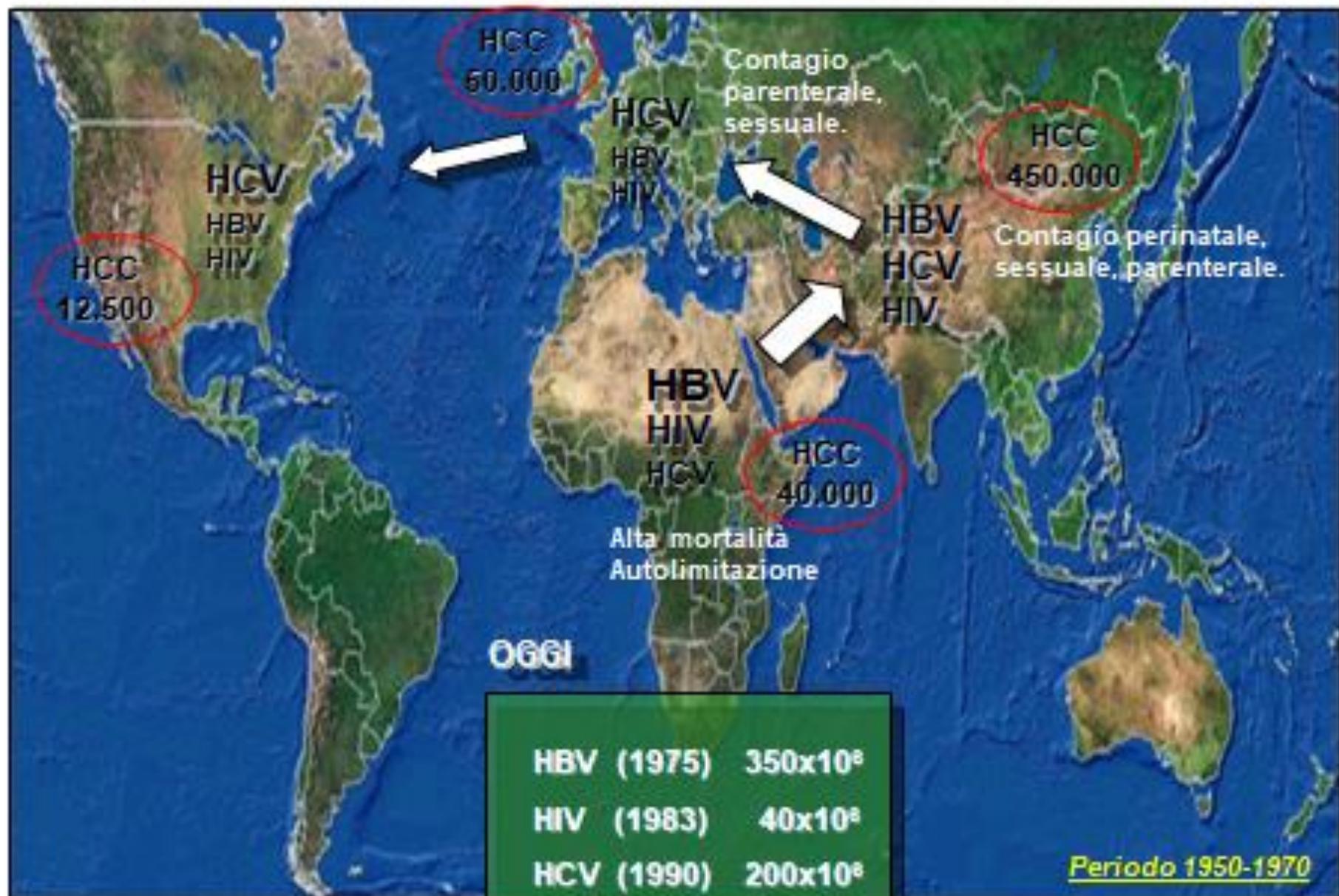
# Stima degli adulti e bambini viventi con HIV/AIDS alla fine del **2015**



**Totale ; 34 – 46 milioni**

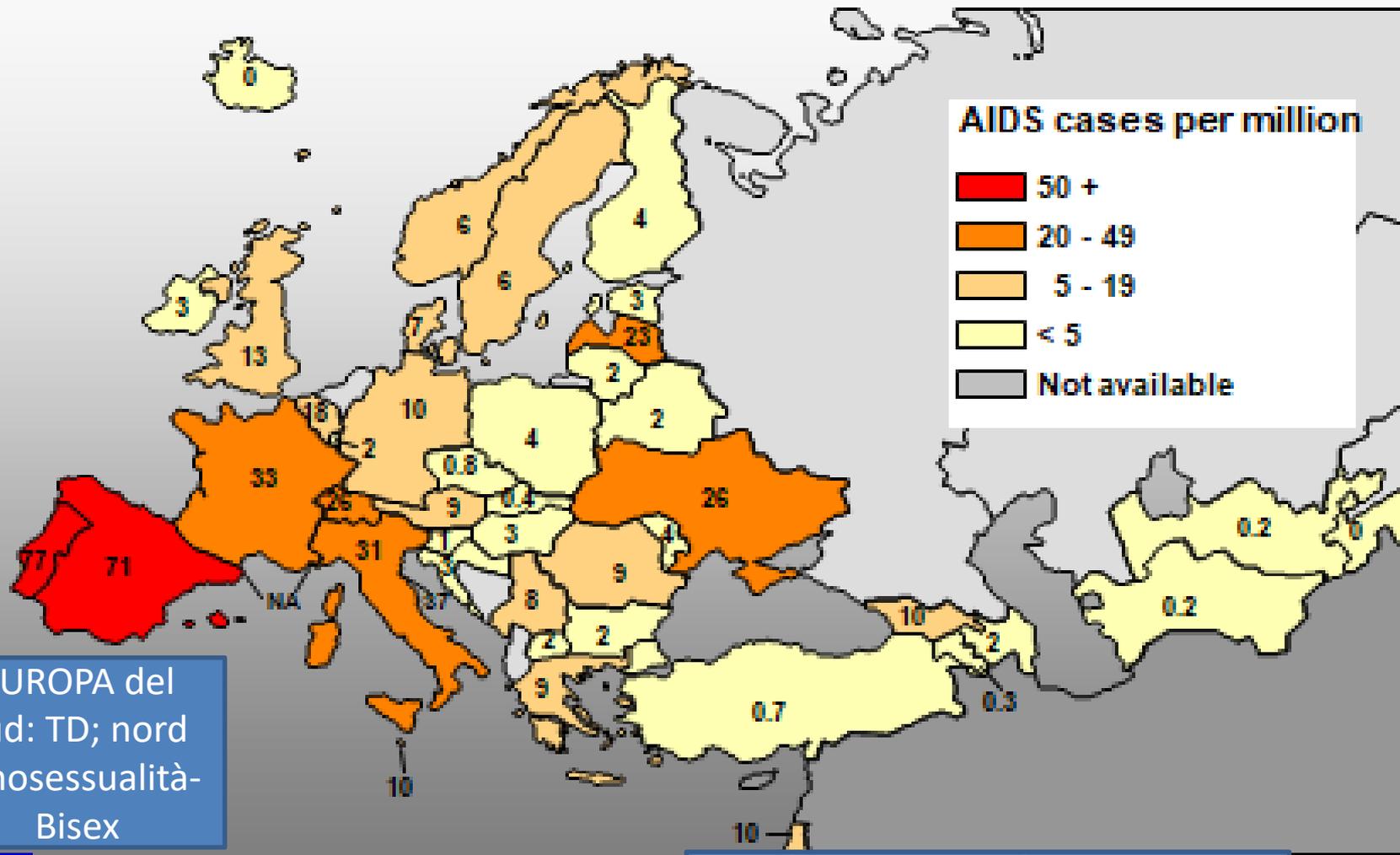


# DIFFUSIONE DELLE PANDEMIE SILENTI DA HBV E HCV NEL MONDO



# AIDS cases diagnosed in 2002 per million population WHO European Region

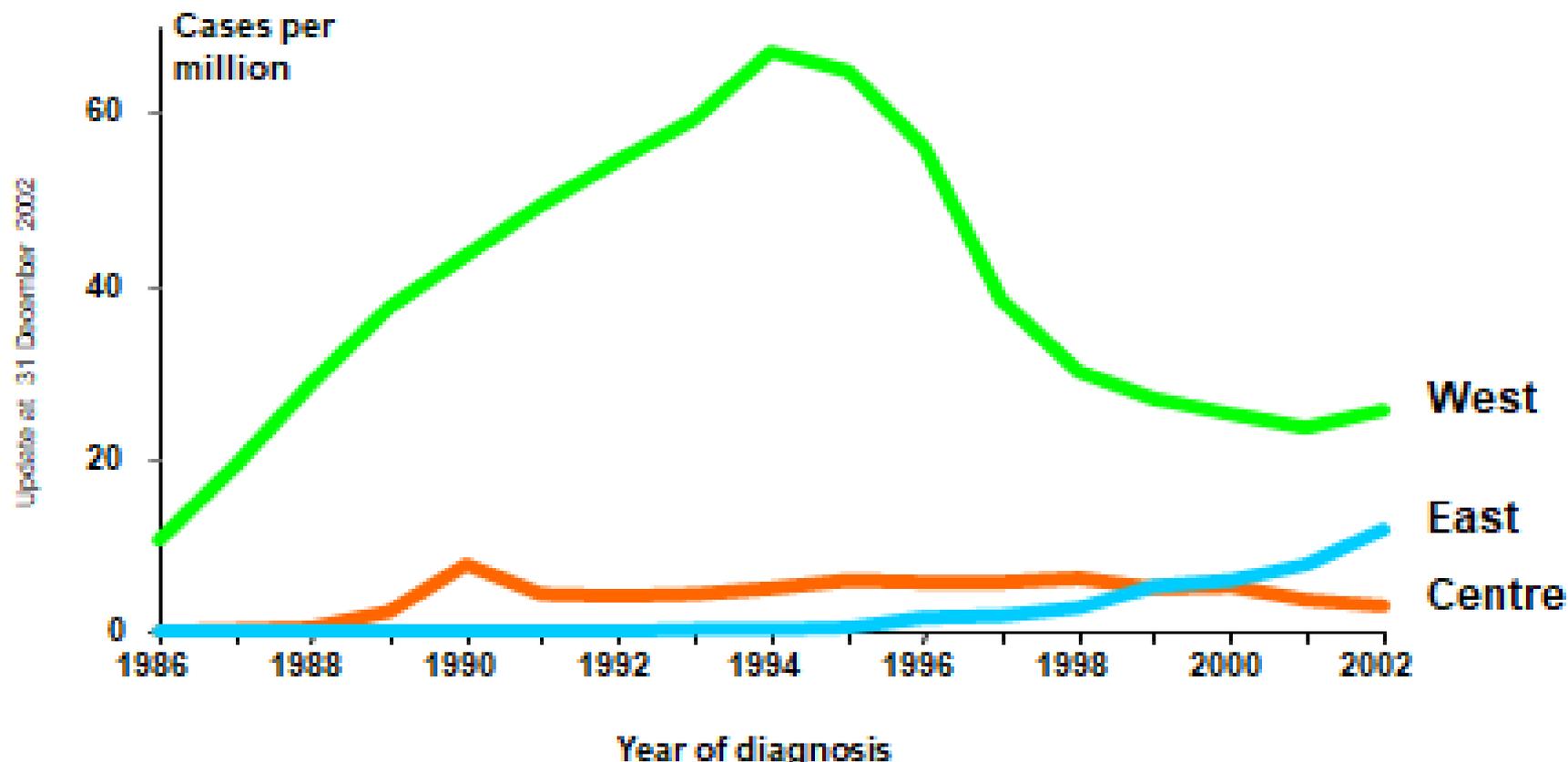
Update at 31 December 2002



EUROPA del sud: TD; nord omosessualità-Bisex

Emofiliaci, emotrasfusi, trapiantati, dializzati etc.

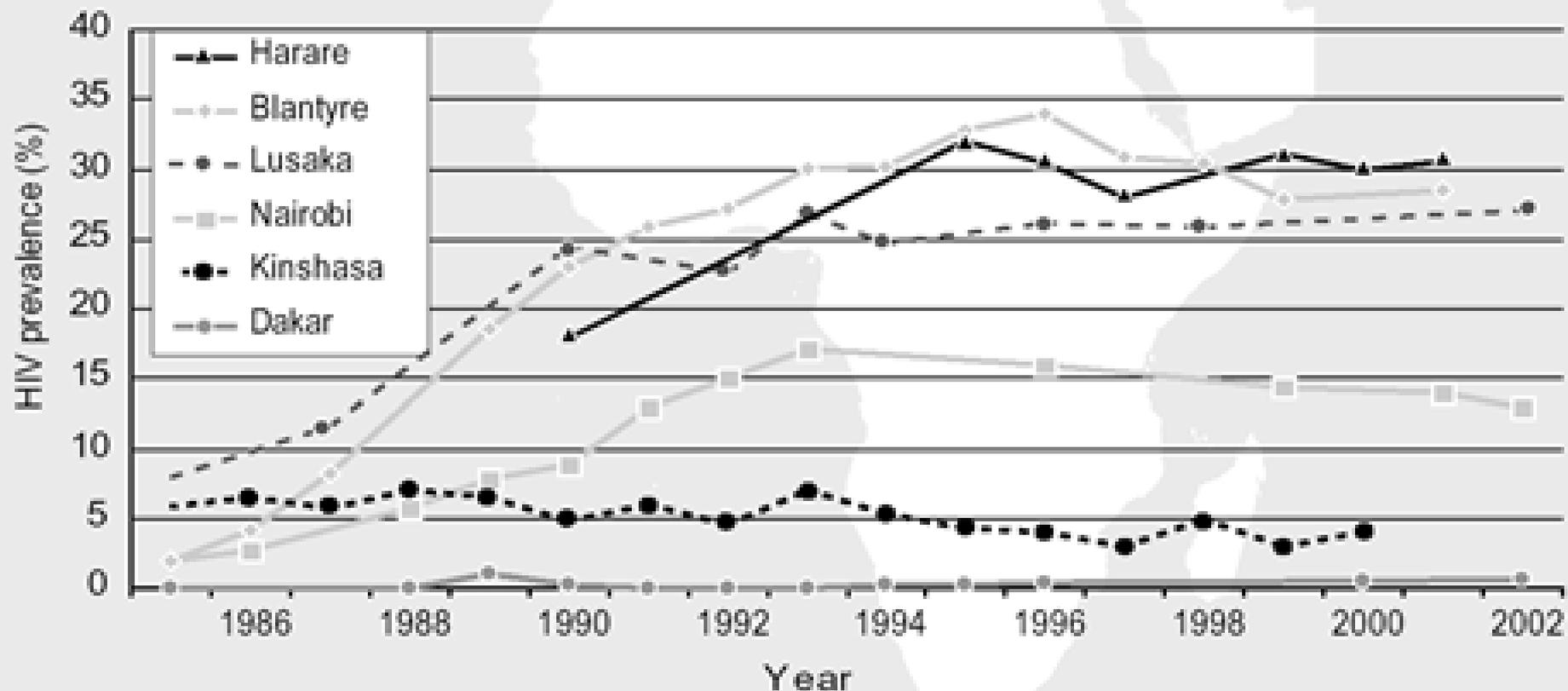
# AIDS incidence per million population, by geographic area, 1986-2002, WHO European Region\*



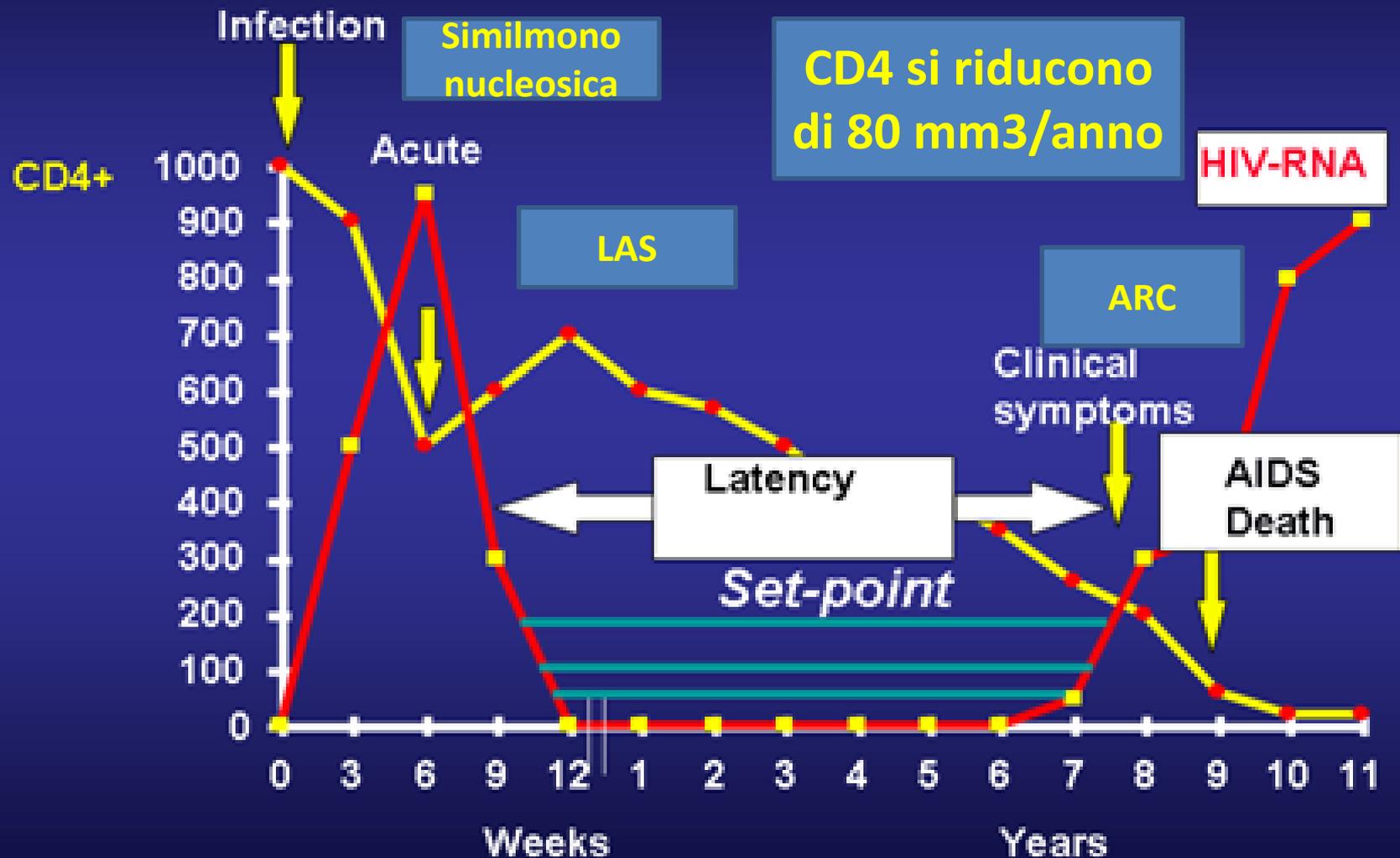
Data adjusted for reporting delays

\* Excluding Netherlands (West), Kazakhstan, Kyrgyzstan, Russian Federation (East); data not available for the whole period

# Stable HIV prevalence among pregnant women in selected urban areas in Africa: 1985–2002



# Schematic of natural history of HIV infection



1987 : evoluzione dell' infezione da HIV.  
 Ruolo delle coinfezioni da HBV, Delta, HCV (dal 1989)

E.Raise  
 modificata

# **COINFEZIONI**

**HIV-HCV**

**HIV-HBV**

**HIV-HBV-HDV**

**Sifilide**

**HPV**

**HSV1**

**HSV2**

**VZV**

**HHV8**

**EBV**

**CMV**

**LAS: sindrome  
da  
Linfoadenopatia  
cronica  
ARC: AIDS  
related complex**

**Applicazione dei criteri  
dello Walter Reed  
national medical  
center per  
determinare lo stadio  
di infezione( valori dei  
CD4 mm<sup>3</sup>(> o < 400),  
LAS (WR2),candidosi  
orale(WR5-ARC-pre-  
AIDS), I.O.(WR6-AIDS  
con CD4< 400)**

**Riattivazione  
di  
tubercolosi,  
leishmaniosi,  
virus JC e BK**

# *HIV evolution: from complete hopelessness to complete realism*

1981-1996: the (almost) deadly disease



### *Pneumocystis* Pneumonia — Los Angeles

In the period October 1980-May 1981, 5 young men, all active homosexuals, were treated for biopsy-confirmed *Pneumocystis carinii* pneumonia at 3 different hospitals in Los Angeles, California. Two of the patients died. All 5 patients had laboratory-confirmed previous or current cytomegalovirus (CMV) infection and candidal mucosal infection. Case reports of these patients follow.

**Patient 1:** A previously healthy 33-year-old man developed *P. carinii* pneumonia and oral mucosal candidiasis in March 1981 after a 2-month history of fever associated with elevated liver enzymes, leukopenia, and CMV viremia. The serum complement-fixation CMV titer in October 1980 was 256; in May 1981 it was 32.\* The patient's condition deteriorated despite courses of trimethoprim-sulfamethoxazole (SMX), pentamidine, and acyclovir. A residual *P. carinii* and CMV pneumonia were documented.

**Patient 2:** A previously healthy 28-year-old man developed *P. carinii* pneumonia in April 1981 after a 5-month history of fever, weight loss, and CMV viremia, and documented serologic evidence of a convalescent-phase titer of 28\* features of his illness included leukopenia, and responded to a course of intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole to have a fever each day.

## Twenty Years of AIDS

### Honoring Those Lost to HIV by Preventing Its Future Spread

A commentary by Helene D. Gayle, M.D., M.P.H.  
Director, National Center for HIV, STD & TB Prevention

We have reached a milestone in the HIV/AIDS epidemic in the United States. This month marks 20 years since the first cases of AIDS were reported. HIV has since claimed the lives of more than 21 million people worldwide. In this nation alone, 400,000 people have died, and more than a million have been infected. Yet, at the same time, countless Americans have been spared from infection through prevention efforts, and thousands of lives have been prolonged through advances in treatment.



# La storia naturale dell'infezione da HIV

Esposizione

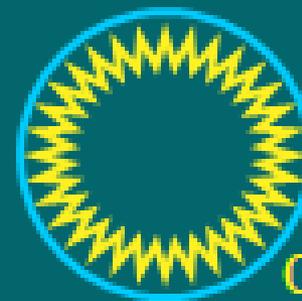
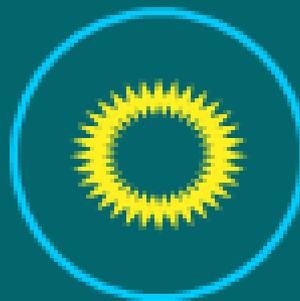
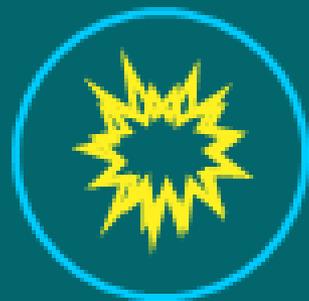
Test

Sintomi minori

AIDS

Decesso

CD4 < 200/ml



Periodo "finestra"

Periodo di incubazione

Sopravvivenza

Tempo



10 anni

## L'EPATOPATIA CRONICA C: SCENARIO VENETO



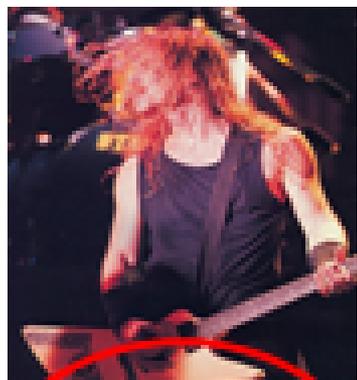
### PROFILO A

Soggetti di età più avanzata (> femmine)  
Progresso rischio trasfusionale  
Genotipo HCV-1b e HCV-2  
Maggior tasso di cirrosi

Probabile  
contagio anni

1960-1980

da giovani  
o adulti



### PROFILO B

Soggetti di età giovane (> maschi)  
Rischio attraverso tossicodipendenza  
Genotipo HCV-1a e HCV-3  
Maggior tasso di epatite cronica

1970-1990

da adolescenti  
o giovani



### PROFILO C

Soggetti di età giovane  
Progresso rischio parenterale  
Genotipo HCV-4  
Maggior tasso di epatite acuta e cirrosi

1970-1990

da bambini,  
adolescenti  
o giovani

# Mortality of Chronic Hepatitis B

For patients with chronic HBV, within 5 years:

- 29% of all infected individuals will die<sup>1</sup>
- 15% of those with cirrhosis will die<sup>2</sup>
- More than 65% of those with decompensated cirrhosis will die<sup>3</sup>

Among Chinese patients with chronic HBV infection, the life-time risk of a liver-related death has been estimated at 40 to 50 percent for men and 15 percent for women<sup>4</sup>

<sup>1</sup> de Jongh PE, Janse JL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. *Gastroenterology* 1992

<sup>2</sup> Neeldi, G, Fattovich, G, Hadziyannis, S, et al, *Journal of Hepatology* 1994

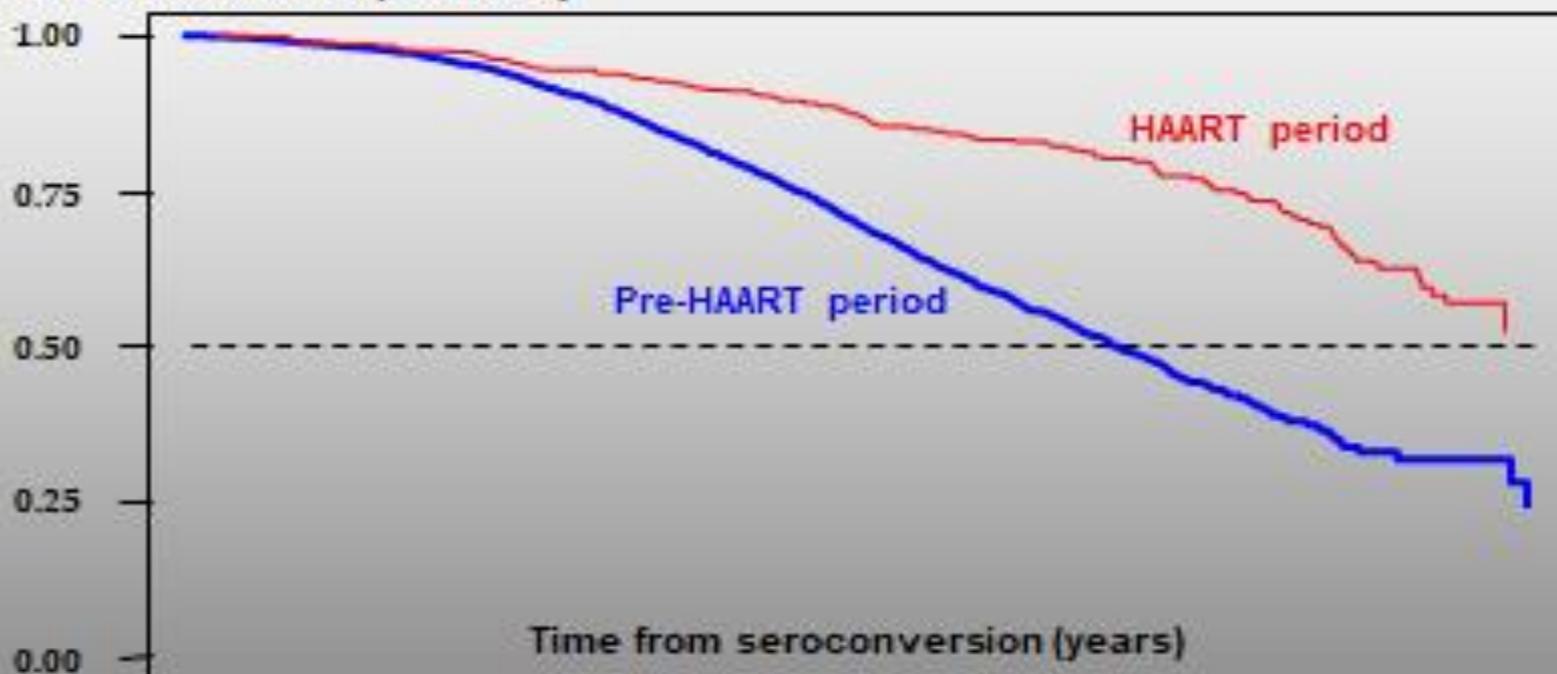
<sup>3</sup> Fattovich, G, Giustina, G, Schalm, SW, et al, *Hepatology* 1995

<sup>4</sup> Bessley, RP. *Hepatology* 1992

# Sopravvivenza in due periodi di calendario

PRE-HAART (1986-1996); HAART (1997-1998)

Cumulative survival probability



Numbers at risk

pre-HAART

3599

3077

934

36

HAART

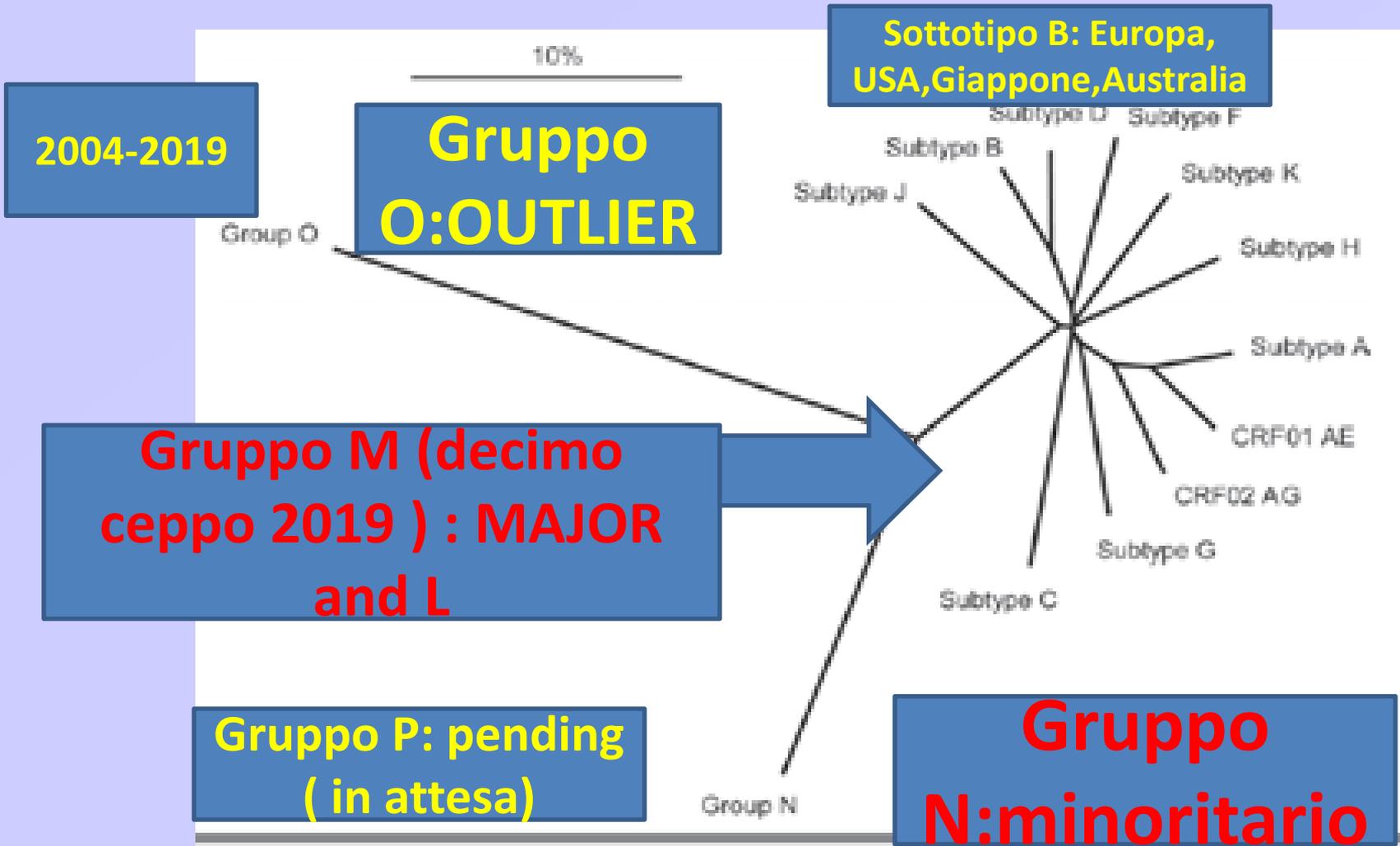
315

266

281

102

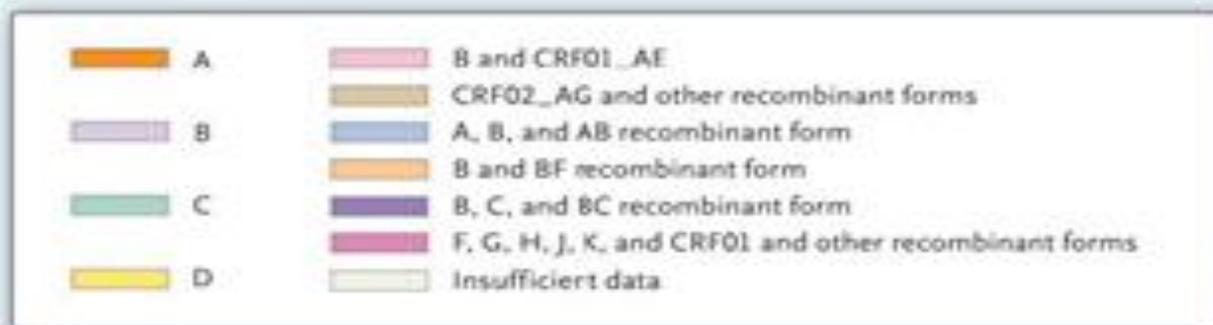
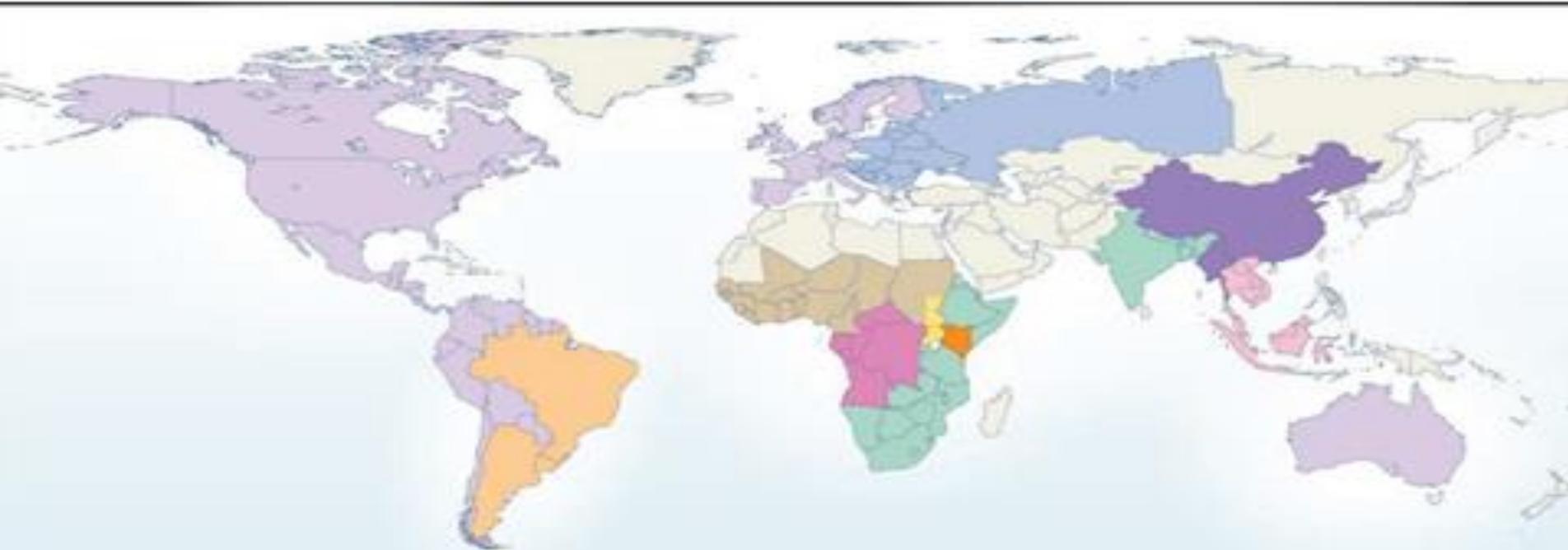
# Phylogenetic relationship between HIV-1 subtypes



Neighbor-joining tree constructed from pol sequences of 13 reference isolates (subtype A isolate U455, CRF01\_AE isolate US4771, CRF02\_AG isolate L29106, subtype B isolate HXB2, subtype C isolate C2220, subtype D isolate NDK, subtype F isolate 93BR020, subtype G isolate SE0165, subtype H isolate 90CR066, subtype J isolate SE0173c, subtype K isolate 97EQTB11C, group N isolate YBF30, group O isolate AZT70C). The scale bar represents a 10% nucleotide difference.

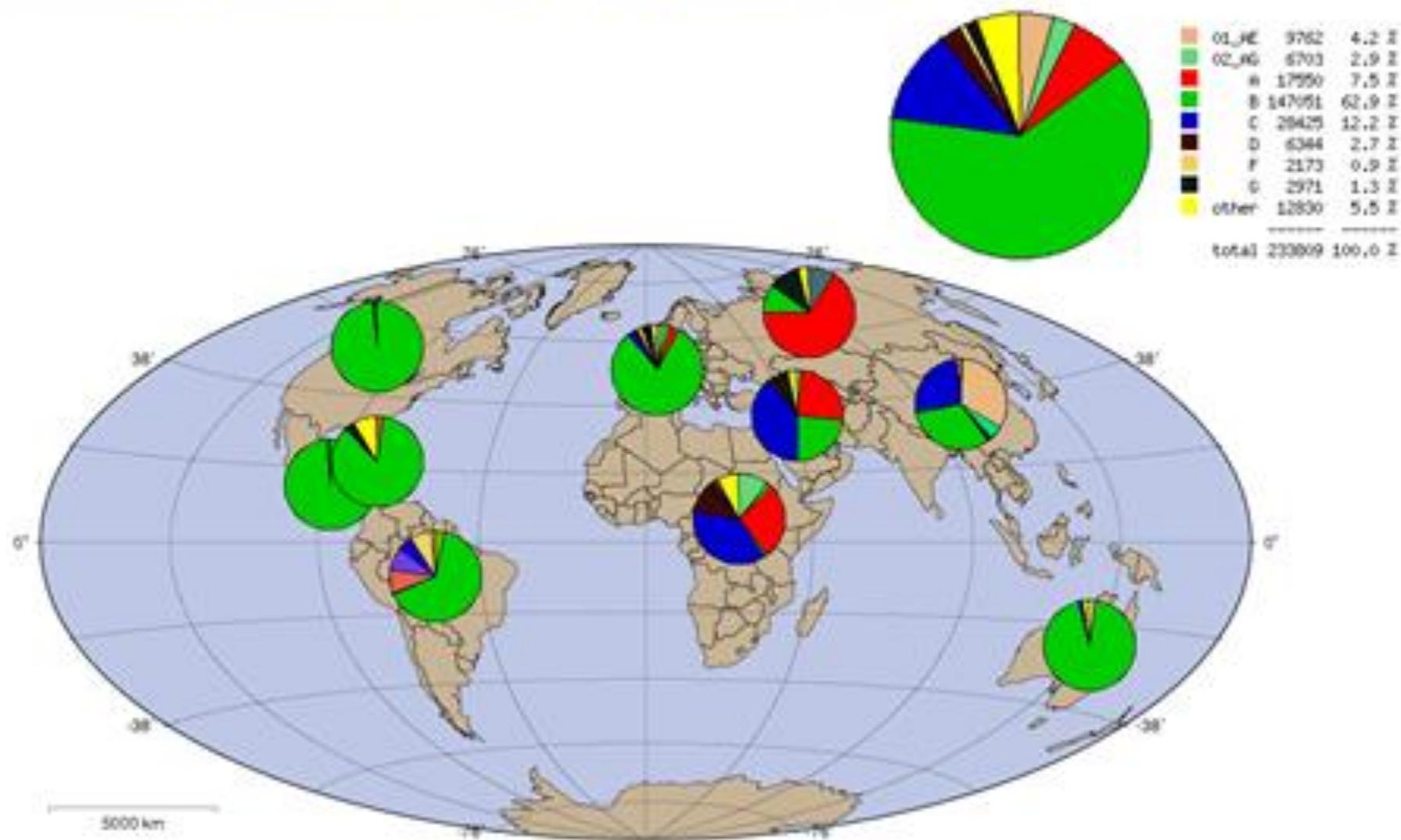
# Diffusione dei sottotipi e ricombinanti nel 2008

Current global distribution of HIV-1 subtypes and recombinant forms (CRFs)



From Taylor et al.,  
*N Engl J Med*, 2008

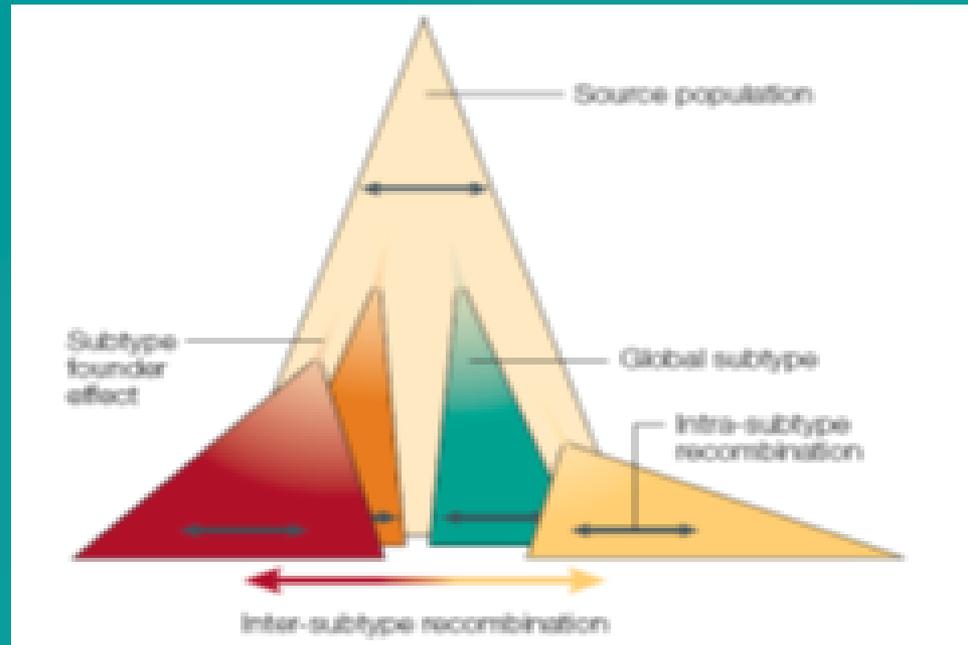
# Subtype distributions in the Los Alamos HIV Sequence Database (and not in the population!!!!)



# HIV FILOGENESI (2004)

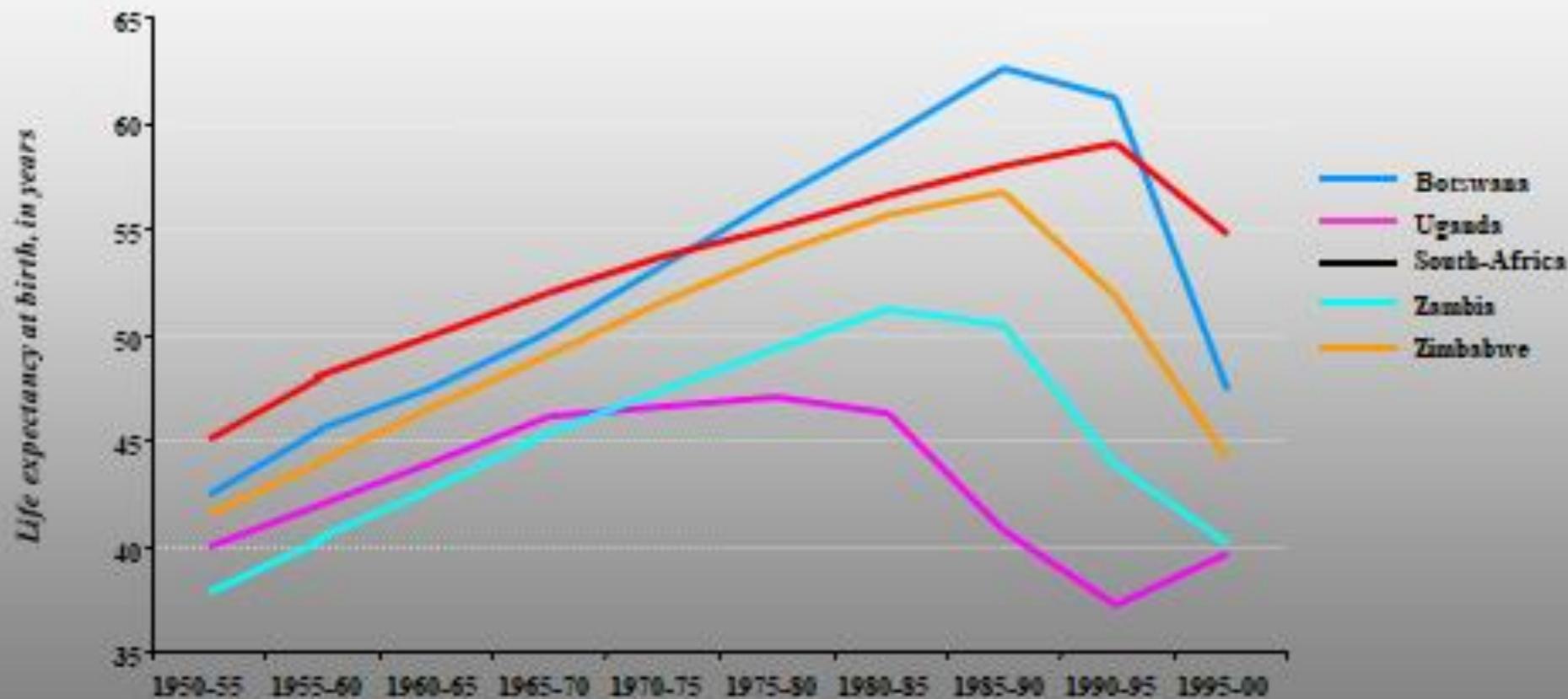
## The phylogenesis of HIV

HIV: quasi specie con elevata mutazione



The current global genetic diversity of HIV-1 group M is the result of several historical events in which geographically isolated epidemics (lower colored triangles) were founded from strains that were present in a source population (large base triangle), most likely in the west of Central Africa

## Changes in life expectancy in selected African countries with high HIV prevalence, 1950 to 2000



Source: United Nations Population Division, 2008

**-1993: il centro europeo differenzia la diagnosi di AIDS vs i CDC: tbc, polmonite ricorrente e carcinoma invasivo della cervice uterina in aggiunta alla definizione del 1982 e del 1985, non concorda nel considerare AIDS tutti coloro che pur senza sintomi avevano i CD4 inferiori a 200/mm<sup>3</sup>.**

**L'epidemia inizia in Italia alla fine degli anni '70 (1978 ?) attraverso il passaggio omosessuali statunitensi-italiani-tossicodipendenti omosessuali dediti alla prostituzione.**

Le donne costituiscono il 47% dei casi di trasmissione, poiché la via eterosessuale è la prevalente. Il tasso di trasmissione dalla madre al nascituro è del 15-20% in Europa di contro al 25-40% in Africa in assenza di interventi di profilassi (differenze dovute essenzialmente allo stadio più avanzato di malattia in Africa ed allattamento al seno). La trasmissione è prevalente durante il travaglio del parto. L'uso combinato della profilassi con AZT,

**ma poi per l' allattamento al seno la trasmissione è stata del 22% nei bambini africani) con comparsa di resistenze ai NNRTI**

**Allo stato attuale la terapia nella gravida identificata HIV positiva deve essere continuata durante la gravidanza qualora non sia tossica per il nascituro altrimenti fare lo switch, fare il parto cesareo ( riduce la trasmissione da solo del 50%) ed allattamento artificiale (riduzione del rischio del 44%-AIDS 2000;14:1017-26)**

**Schema:ZDV+3TC+NVP/NFV/SQV+rtv**

# HIV EXPOSURE

MUCOSAL EPITHELIUM  
LAMINA PROPRIA

MIGRATION TO  
LYMPH NODES

T CELL  
AREA

ICAM-3

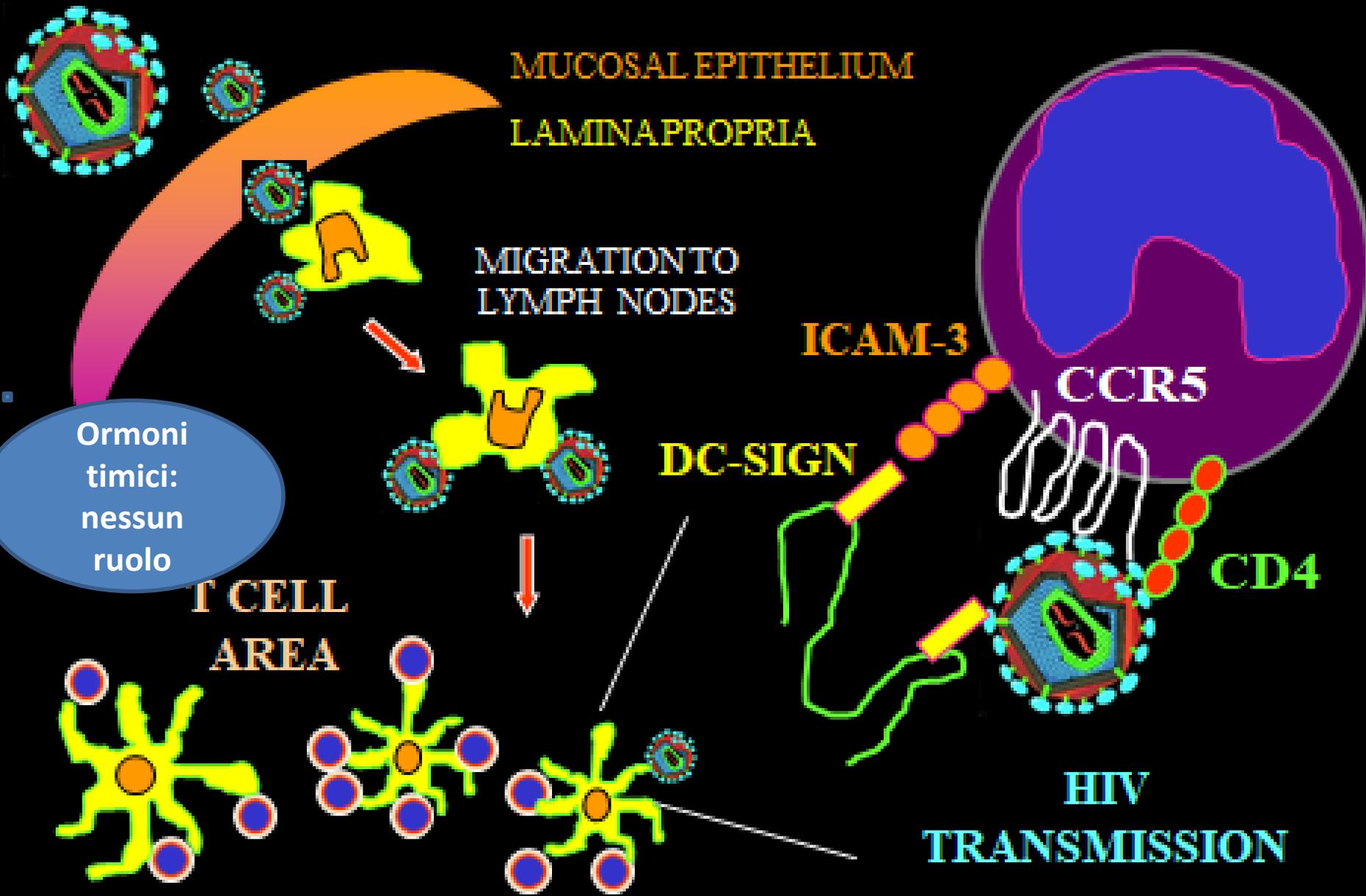
DC-SIGN

CCR5

CD4

HIV  
TRANSMISSION

Ormoni  
timici:  
nessun  
ruolo



# Genetica ed HIV

## MAJOR HISTOCOMPATIBILITY LOCI-ENCODED GENES

### Factor

B35, C4, DR1, DQ1

DR1

DR2, DR5

DR5

Aw23, Bw49

B62

Aw19

A1, A24, C7, B8, DR3

DR4, DQB1\*0302

DR3, DQ1

B\*35

Cw\*04

TAP2.1

DR5

DR5, DR6

Bw4

B13, B27, B51, B57, DQB1\*0302,0303

B\*5701

A26, B38, TAP1.4, TAP2.3

A28, Bw70, Aw69, B18

A32, B4, C2

A11, A32, B13, C2, DQA1\*0301, DQB1\*0302,

DRB1\*0400, DRB4\*0101

Heterozygosity for class I loci (A, B, and C)

Homozygosity for class I loci (A, B, and C)

### Association

Kaposi's sarcoma

Kaposi's sarcoma

Kaposi's sarcoma

Kaposi's sarcoma

Kaposi's sarcoma

Fever, skin rash in primary HIV infection

HIV seropositivity in individuals multiply exposed to HIV

Rapid progression to AIDS

Promotes HIV progression to AIDS

Thrombocytopenia and lymphadenopathy in HIV infection

Diffuse infiltrative CD8+ lymphocytosis with Sjögren-like syndrome in HIV infection

Slow decline in CD4+ T cell count

Protects from progression to AIDS

Strong protection from progression to AIDS

Ability to clear HIV infection in transiently infected seronegative individuals

Protection from HIV infection

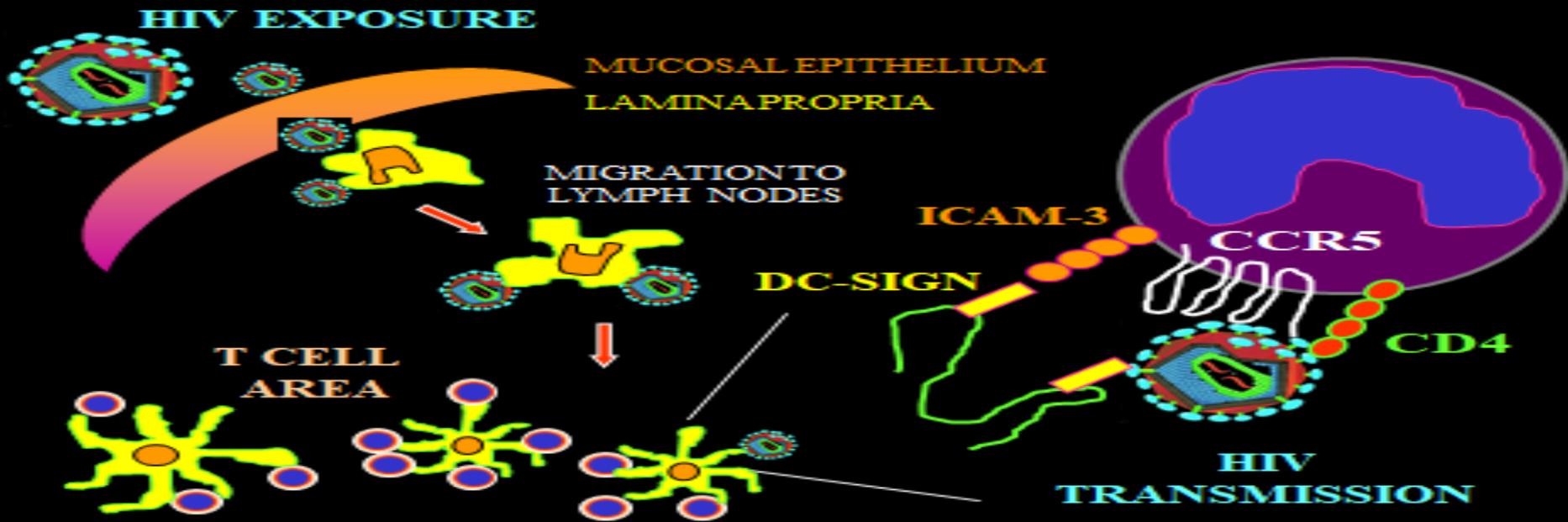
Long-term survival in HIV infection

Long-term survival in HIV infection

Delayed onset to AIDS

Rapid onset to AIDS and death

HLA 5701 per ABC



tropismo co-recettoriale (R5, X4, Dual/Mixed) di HIV-1.

**GP 120 di HIV**



**Recettore CD4**

**E.Raise modificato**

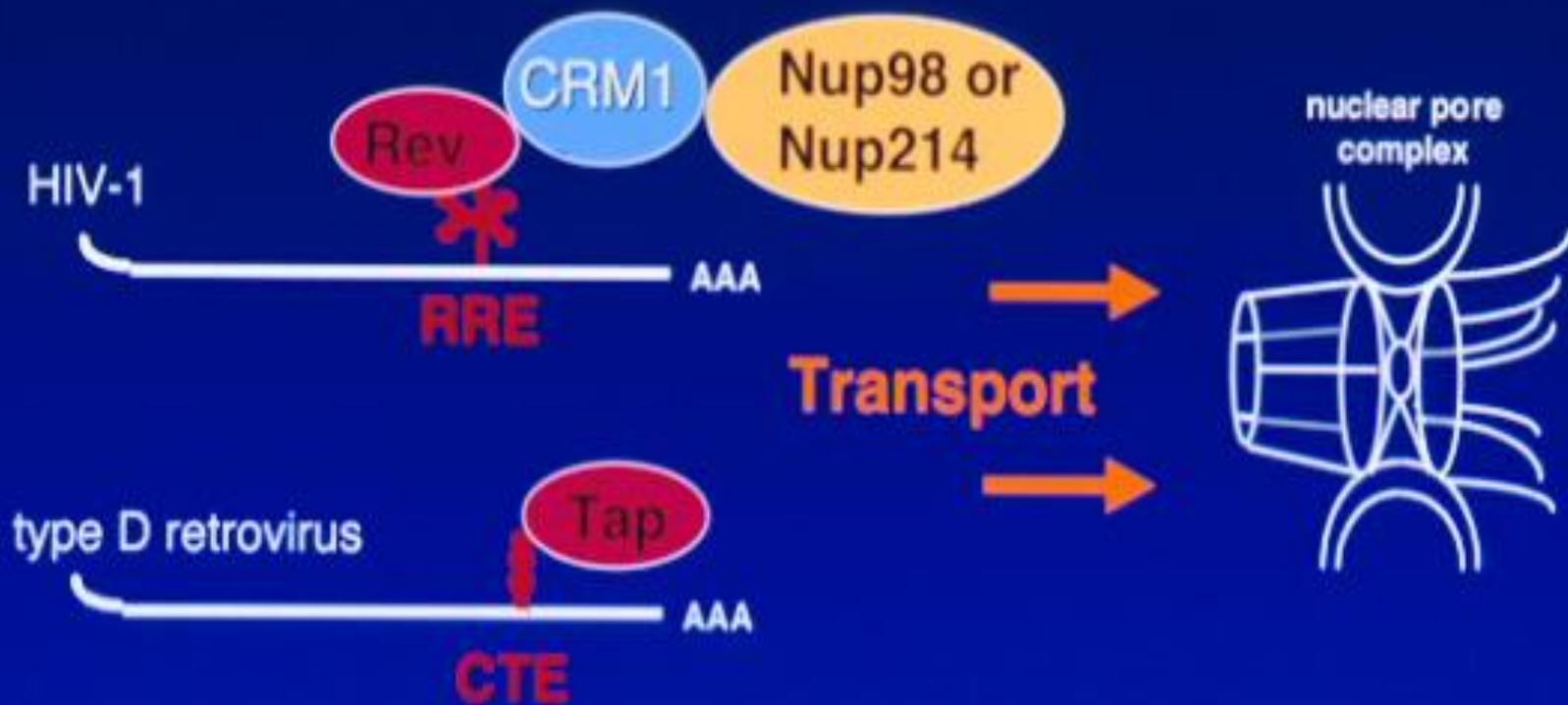


**Legame col secondo recettore CCR5 o CXCR4**



**Seconda subunità gp160, gp41, che inserisce un peptide di fusione nella membrana e si fonde col linfocita CD4**

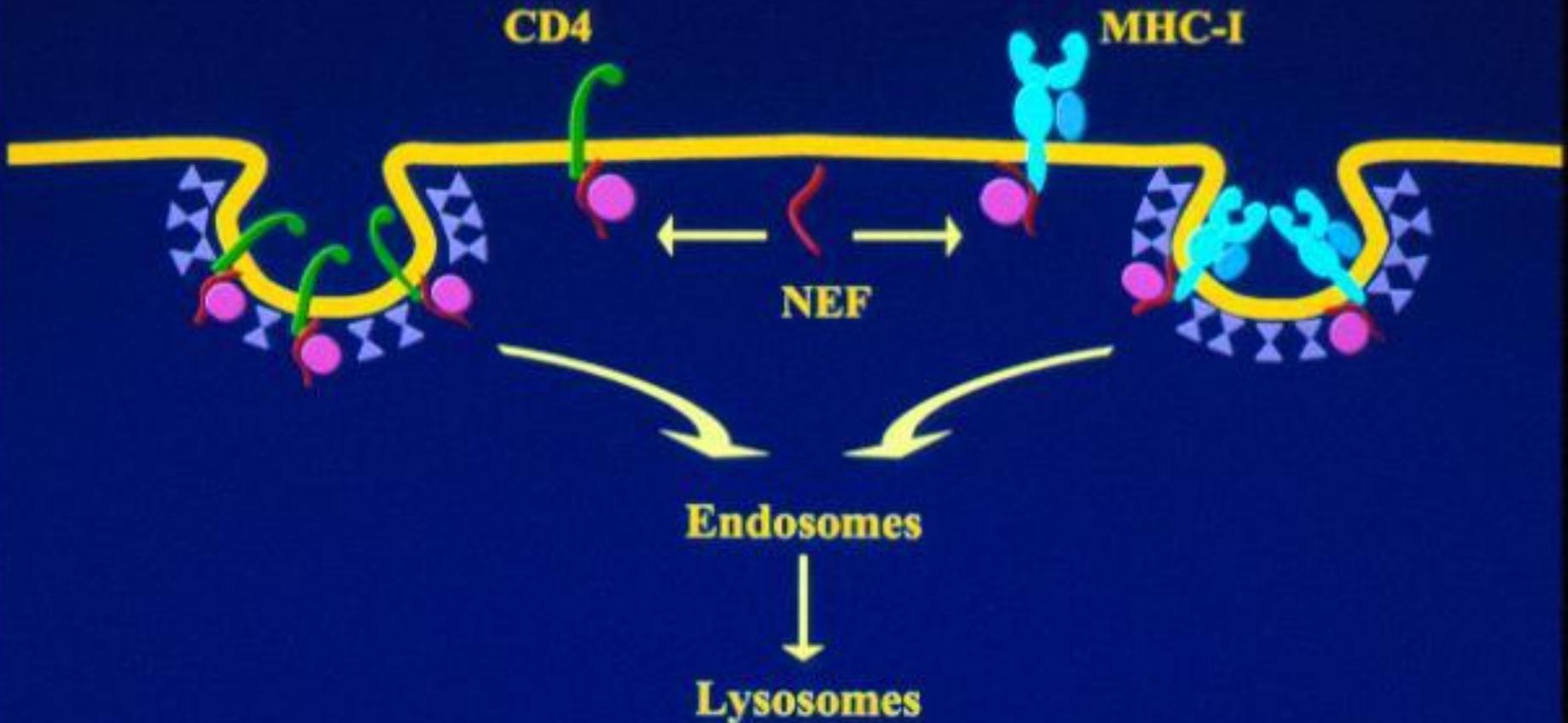
# Comparison of HIV-1 and Type D Retrovirus Posttranscriptional Control



**Specific mRNA export factors define distinct export pathways**

# Capire i meccanismi per trattare ( R.Gallo 1995)

## Nef-induced CD4 and MHC-I downregulation



# HIV1 e recettori CCR5 e CXCR4 (2008)

**Table 2. Features of the HIV-1 Pandemic, According to Subtype or Circulating Recombinant Form (CRF).<sup>a</sup>**

| Subtype or CRF | Location  | Global Prevalence | Tropism and Replication   | Disease Progression  | Response to Therapy   |
|----------------|---|-------------------|---|--|---|
| <b>Subtype</b> |   |                   |   |  |   |
| A              | East and Central Africa, Central Asia, Eastern Europe | 12.3%             | Mostly uses CCR5, even in late infection <sup>40</sup>  | NA   | No significant difference as compared with C and D <sup>41</sup>  |
| B              | Americas, Western Europe, East Asia, Oceania          | 10.2%             | Uses CCR5 early, with increasing use of CXCR4 in late infection <sup>38</sup>   | HLA-B7 associated with poor CTL response and increased viremia <sup>42,43</sup> ; HLA-B57 associated with slow progression <sup>42</sup> ; B strain in Brazil associated with slow progression <sup>44</sup> | NA  |
| C              | India, Eastern and Southern Africa                    | 49.9%             | Mostly uses CCR5, even in late infection <sup>29</sup> ; increased vaginal shedding <sup>30</sup> and mother-to-child transmission <sup>28,45</sup> | HLA-B57 associated with slow progression <sup>42</sup>   | No significant difference as compared with A and D <sup>41</sup> ; differential pathways to resistance <sup>46-49</sup> |
| D              | East Africa   | 2.5%              | Uses CXCR4 in early infection <sup>27</sup>   | Progression more rapid than A in Uganda, Kenya, and Tanzania <sup>27-29</sup>  | NA  |
| G              | West Africa   | 6.3%              | NA  | NA   | NA  |
| F, H, J, and K | Various   | Each < 1.0%       | NA  | NA   | NA  |
| <b>CRF</b>     |   |                   |   |  |   |
| CRF01_AE       | Southeast Asia  | 4.7%              | May have higher initial viral load than B but subtype may be a confounder <sup>30</sup>   | Possibly accelerated progression as compared with B <sup>38</sup>  | NA  |
| CRF02_AG       | West Africa   | 4.8%              | Higher rate of replication in vitro than B <sup>51</sup>  | NA   | NA  |
| Other          | Various   | Each < 0.1%       | NA  | NA   | NA  |

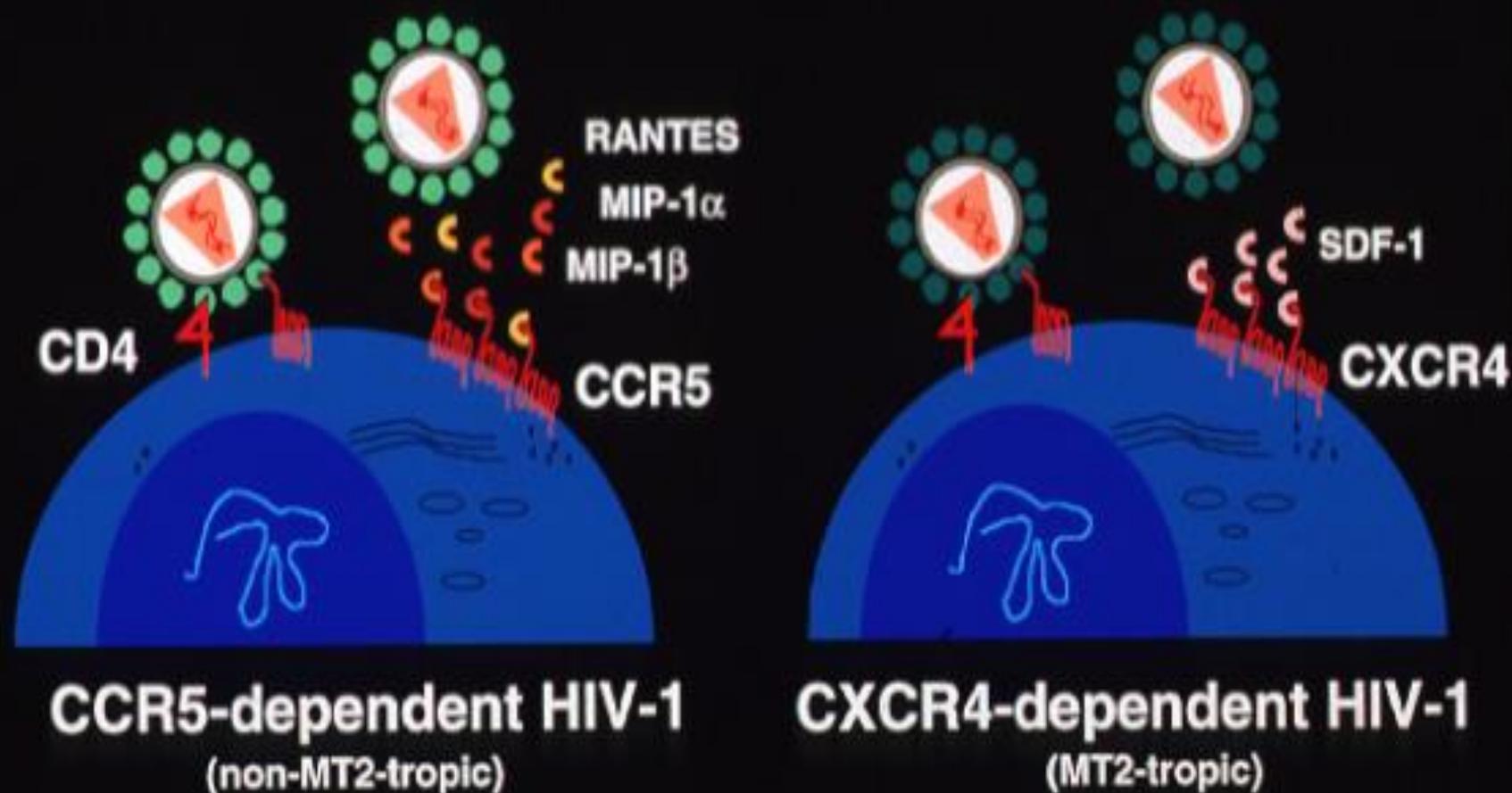
<sup>a</sup> Location and prevalence data are from Hemelaar et al.<sup>30</sup> Other CRFs include CRF03 through CRF43, and this category is expanding. CTL denotes cytotoxic T lymphocyte, and NA not available.

Maggiore espressione di CCR5 più entrata di virus HIV1 nei CD4 : sviluppare gli anti CCR5

## Th1/Th2 Differentiation Favors the Replication of R5 vs X4 HIVs



# HIV-1 CO-RECEPTORS

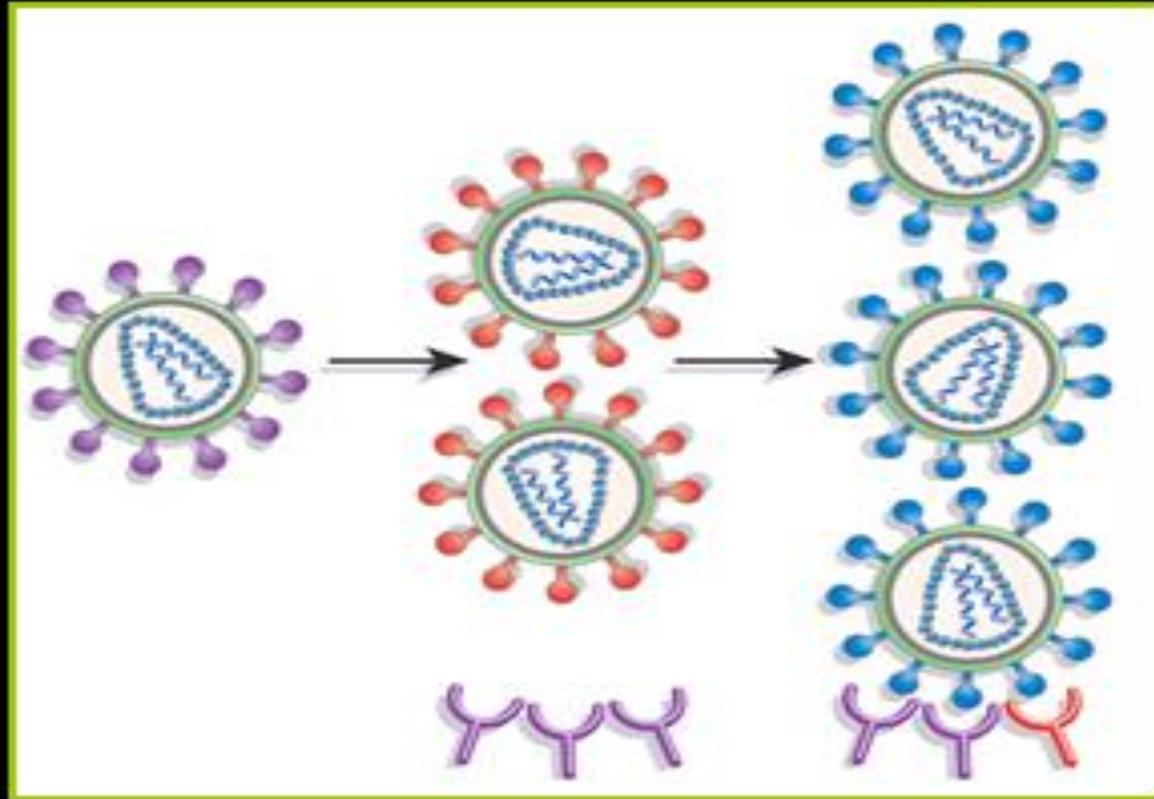


# Genetica e HIV

## OTHER GENES

| <b>Factor</b>                       | <b>Association</b>  |
|-------------------------------------|---|
| <b>IL-4 gene</b>                    | SNP IL-4-589T causes higher levels of IL-4 production in vivo, resulting in downregulation of CCR5. The presence of SNP IL-4-589T is modestly associated with protection from acquisition of HIV-1 by heterosexual contact. This SNP also correlates with slower disease progression and decreased viral load early in infection. |
| <b>IL-1ra gene</b>                  | Homozygosity IL-1ra gene*2 correlates with significantly lower viral loads.   |
| <b>TNF-<math>\alpha</math> gene</b> | SNP TNF- $\alpha$ -238A, but not the -308A allele correlates with a higher frequency of lipodystrophy.  |
| <b>IL-6 gene</b>                    | Among HIV-positive men, homozygosity for SNP IL-6-174G carries an increased risk of development of Kaposi sarcoma; men with homozygosity for SNP IL-6-174C were less likely to develop Kaposi sarcoma.  |
| <b>MDR-1</b> →                      | <b>Pharmacogenomics</b>   |
| <b>Fas and FasL</b> →               | <b>Apoptosis</b>  |

# Ab neutralizzanti e virus mutante



## Escape from neutralizing antibody responses.

After acute infection, virus-specific neutralizing antibodies are slow to develop and type-specific, and exert selection pressure. The virus rapidly escapes by generating new variants that are not recognized by the initial antibodies. As antibodies to the emerging variants develop, the virus mutates further and thus continues to evade neutralizing antibodies.

# Meccanismo del danno CD4

1

**Direct cytopathic effect of the vires on infected cells.**

Triggering of apoptosis to avoid further damages to the organism.

Apoptosis can be considered a sort of “altruistic” suicide.

CD8+ HIV-specific cytotoxic T lymphocytes  
can recognize and kill CD4+ T cells that  
produce viral antigens

Note that cells where the virus is not produced  
cannot be recognized nor killed  
by the immune system

Linfociti CD4+ definibili come “spettatori innocenti” possono essere uccisi a causa di fenomeni che causano la loro attivazione parziale, innescando la cosiddetta “morte cellulare per attivazione” (activation-induced cell death, AICD).

E' questo un processo molto particolare, che inizia quando i linfociti ricevono un primo stimolo quale quello dato, ad esempio, da citochine proinfiammatorie (come il TNF- $\alpha$ ), prodotte a seguito della massiva attivazione immunitaria presente in varie fasi dell'infezione.

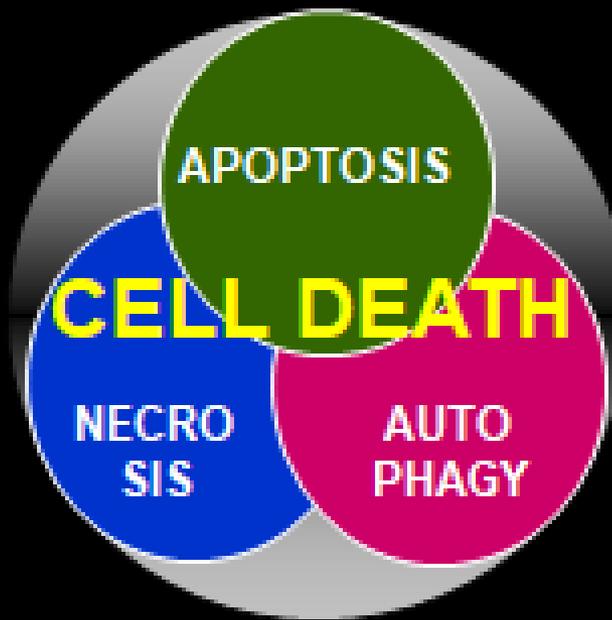
Dopo il legame della citochina al suo recettore specifico, però, i linfociti non ricevono nessun altro segnale attivatorio (ad esempio, quello che potrebbe arrivare dall'antigene, presentato da molecole MHC al recettore dei linfociti T), e non sono in grado di essere attivati completamente ed iniziare la loro attività (proliferare e/o produrre a loro volta citochine).

**L'attivazione parziale o abortiva porta quindi alla morte della cellula coinvolta.**

# HIV

- Viral proteins directly inducing cell death such as Vpr, Vpu, Vif, Nef, Tat, gp120, gp160, protease
- Direct activation of mitochondrial pathways of effector caspases
- Killing of innocent bystanders via gp120
- Triggering of antibody dependent cytotoxicity
- Budding from plasma membrane
- Intracellular accumulation of DNA or RNA

Serum antibodies to human thymus epithelial cells in HIV  
Cassani F, Raise E  
1988



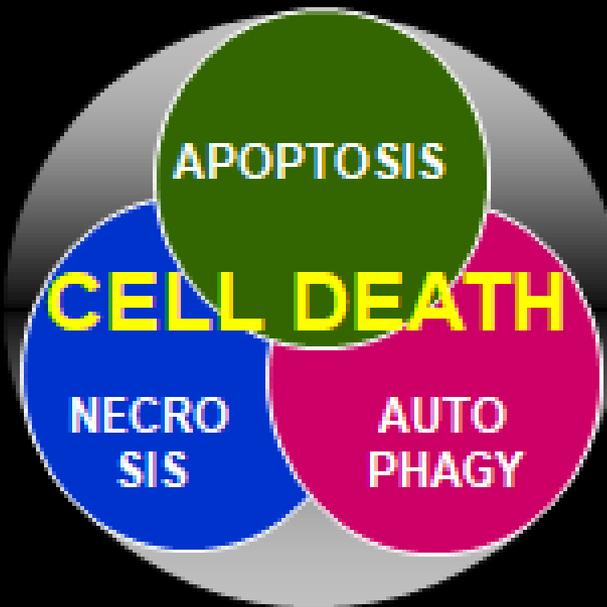
# HOST

- Age, sex, activity of the thymus
- Other pathologies (infections)
- Degree of immune activation during primary and chronic infection
- Recognition molecules, including production of antibodies and T cell receptor, and their repertoire
- Antigen-presenting molecules, including HLA
- Genetic polymorphisms of apoptosis-related molecules
- Production and utilization of proinflammatory or anti-apoptotic cytokines
- Chemokine receptors

A. COSSARIZZA  
et al

## HIV

- Viral proteins directly inducing cell death such as Vpr, Vpu, Vif, Nef, Tat, gp120, gp160, protease
- Direct activation of mitochondrial pathways of effector caspases
- Killing of innocent bystanders via gp120
- Triggering of antibody dependent cytotoxicity
- Budding from plasma membrane
- Intracellular accumulation of DNA or RNA



## HOST

- Age, sex, activity of the thymus
- Other pathologies (infections)
- Degree of immune activation during primary and chronic infection
- Recognition molecules, including production of antibodies and T cell receptor, and their repertoire
- Antigen-presenting molecules, including HLA
- Genetic polymorphisms of apoptosis-related molecules
- Production and utilization of proinflammatory or anti-apoptotic

## THERAPY

- Direct inhibition of viral protease
- Reduction of viral production and T cell activation
- Protection of mitochondria through maintenance of their  $\Delta\psi$
- Pharmacogenomics
- Polymorphisms of genes important for the immune reconstitution

PI: azione antiapoptosi

| <b>Receptor</b>          | <b>Ligands</b>   | <b>HIV Variants</b>                   |
|--------------------------|--|---------------------------------------|
| <b>CCR5</b>              | <b>RANTES,<br/>MIP-1<math>\alpha</math>, MIP-1<math>\beta</math></b> | <b>Most primary<br/>isolates</b>      |
| <b>CXCR4</b>             | <b>SDF-1</b>   | <b>MT2-positive</b>                   |
| <b>CCR3</b>              | <b>Eotaxin, MCP-3,<br/>MCP-4, RANTES</b>                             | <b>MT2-positive<br/>and -negative</b> |
| <b>CCR8</b>              | <b>I-309</b>   | <b>MT2-positive<br/>and -negative</b> |
| <b>CX<sub>3</sub>CR1</b> | <b>Fractalkine</b>   | <b>MT2-positive</b>                   |
| <b>CCR2b</b>             | <b>MCP-1, -2, -3</b>   | <b>MT2-positive<br/>and -negative</b> |

**STORDITI dalle conoscenze virologiche ma con scarse  
armi terapeutiche**

- Test sierologico per HIV :1984-1985 (Elisa-alta sensibilità, bassa specificità), attualmente elevata sensibilità, elevata specificità; test di controllo :western blot
- Ag p24: bassa sensibilità e specificità, non è più utilizzato se non per le colture virali.
- PCR RNA qualitativo e quantitativo (> 400 o 200 copie/ml o > 50 copie/ml)
- PCR sul DNA provirale :utilizzato scarsamente

# **MARKERS SURROGATI infezione da HIV**

**Ag p24**

**CD4**

**Viremia PCR RNA**

**( 1993)**

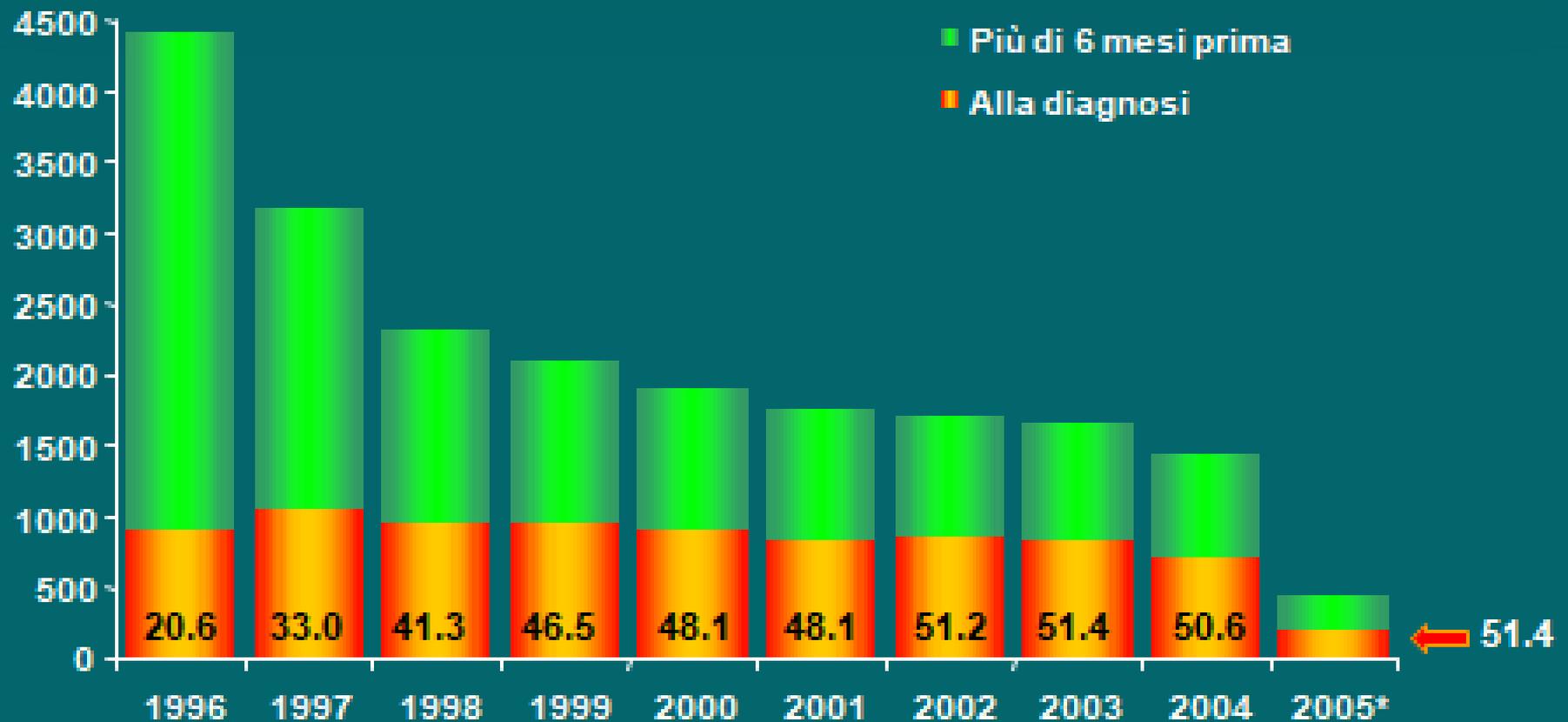
**Resistenze virali HIV su siero**

**Resistenze su Linfociti**

**( DNA pro-virale)**

**Test combinati di IV gen. Agp24 e AB  
pos:>=20 giorni, p. finestra 40g(ultimo  
rischio)**

# Tempo tra 1° test HIV+ e diagnosi di AIDS: 1996-2005\*

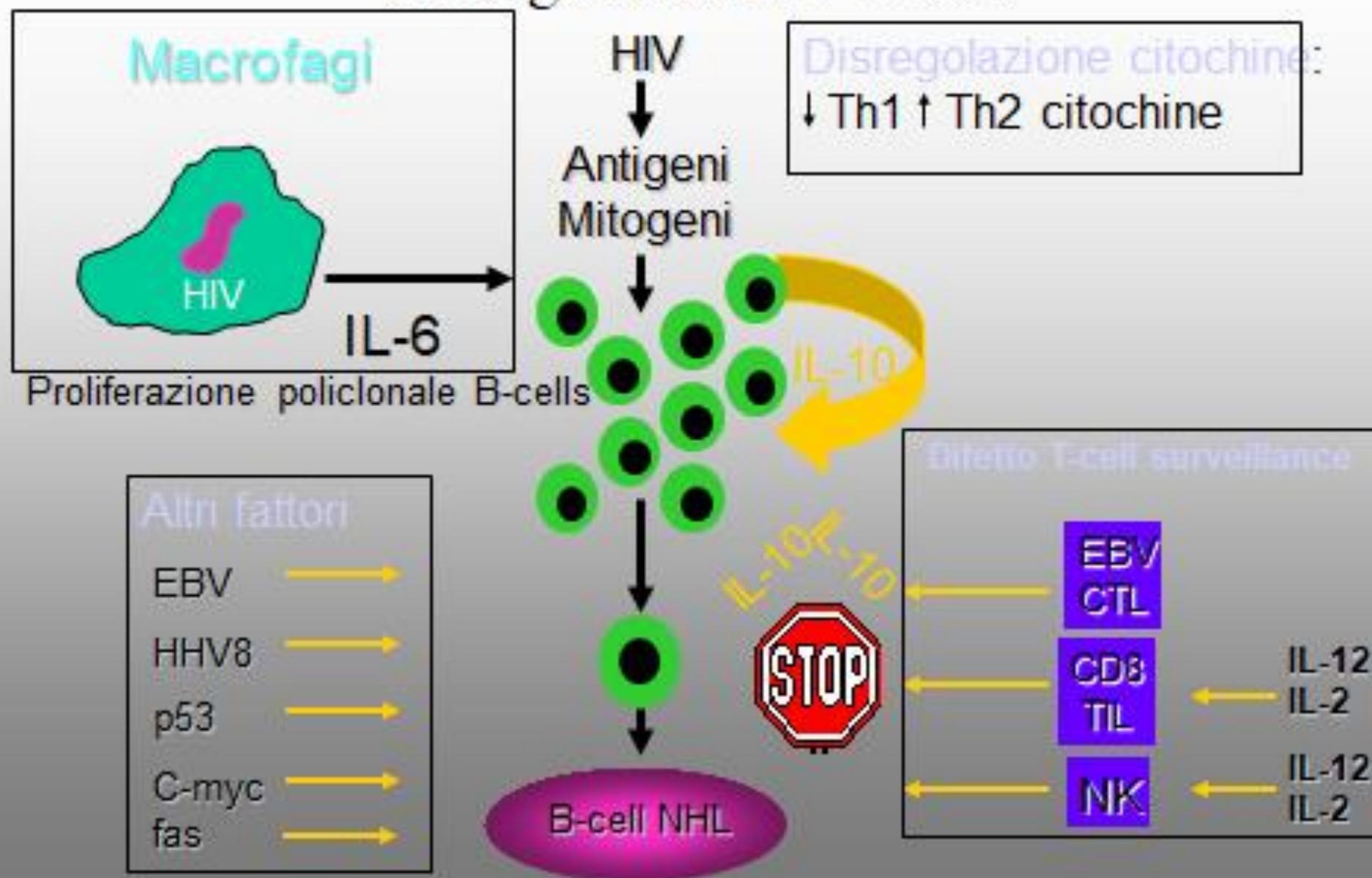


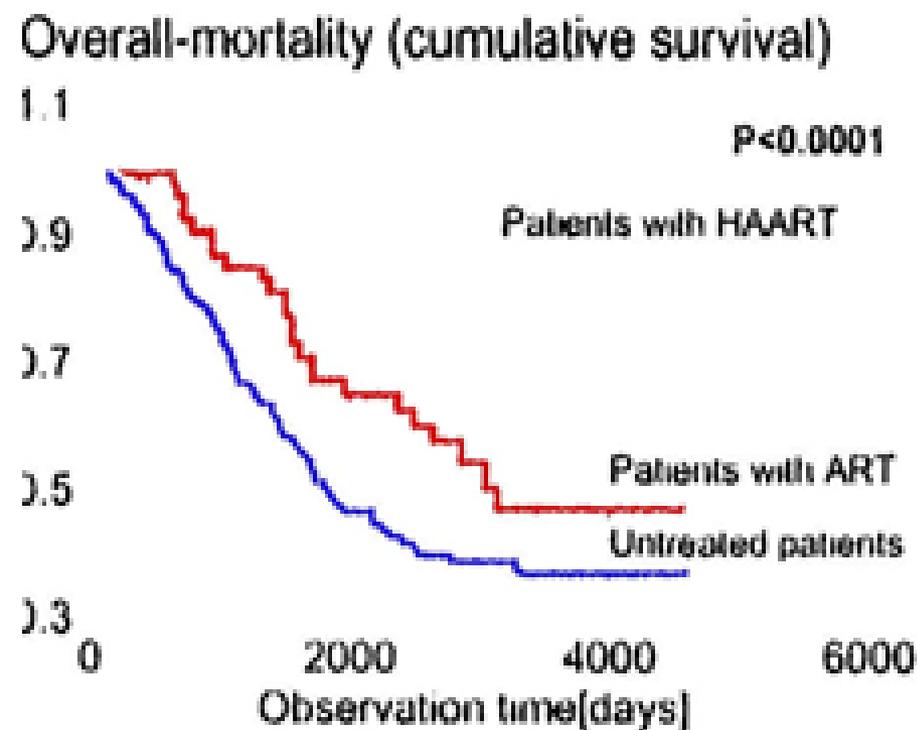
COA \*Dati a giugno 2005

AIDS e TUMORI: vi è correlazione tra deficit immunitario e sviluppo di tumori con un rischio complessivo 2-3 volte maggiore rispetto alla popolazione in generale data anche l'evidenza che HPV oncogeni, HHV8, EBV sono causa di neoplasie.

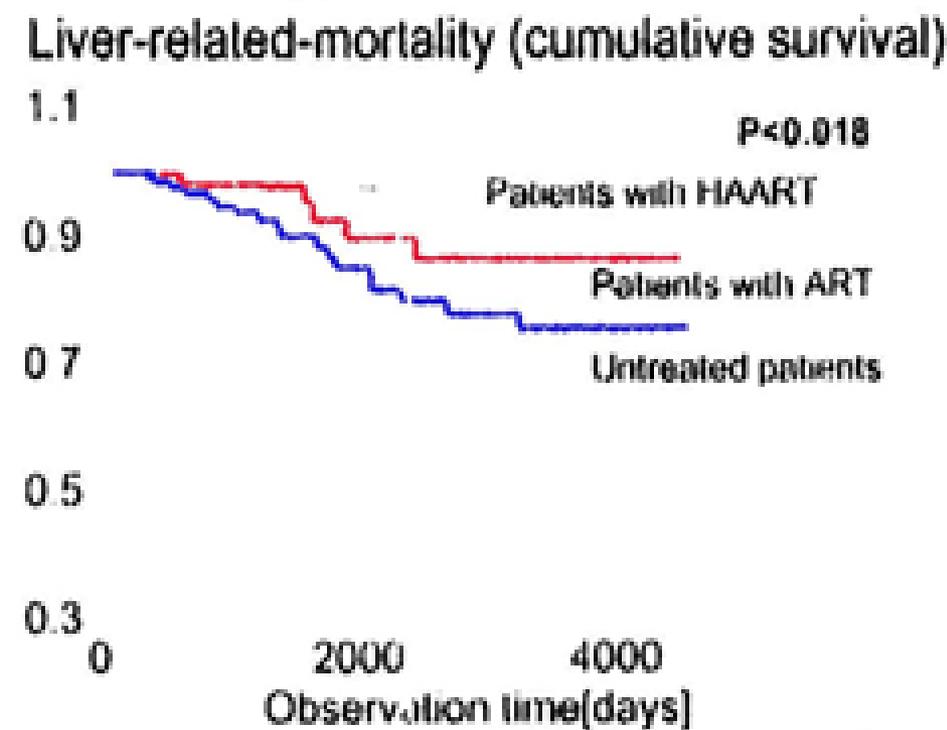
Il rischio di sviluppare il LNH è 5 volte > nei trapiantati e fino a 80 volte > negli HIV; Ca invasivo della cervice uterina è fino a 20 volte più frequente negli HIV pos., la neoplasia della mammella non ha tassi di prevalenza differenti, mentre è in aumento il LH (>16 volte) il carcinoma anale (>34%), polmonare (>2,4%), colon-rettale, laringeo. Il S. di Kaposi a seguito dell' HAART è in riduzione ( mortalità ridotta dell' 80%) per l' attività antiangiogenetica degli IP (Andrè-Liang, Blood, 2001) (TH1-IFN  $\gamma$ -IL1-HHV8-bFGF-VEGF-TAT-spindle cells-inib.metalloproteasi)

# Patogenesi HIV-NHL





| Patients under observation: |     |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-----|----|----|----|----|----|
| HAART-group                 | 41  | 79 | 11 | -  | -  | -  |
| ART-group                   | 55  | 46 | 30 | 15 | 9  | 1  |
| untreated-group             | 117 | 94 | 49 | 17 | 12 | 27 |

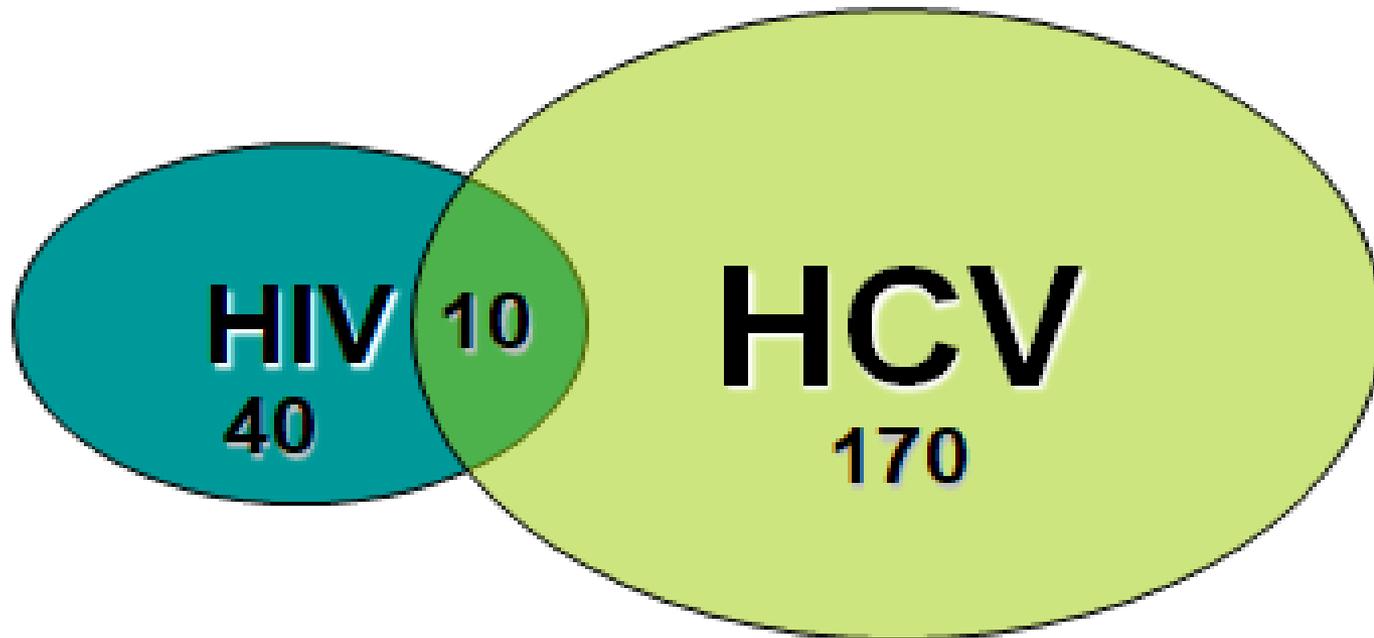


| Patients under observation: |     |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-----|----|----|----|----|----|
| HAART-group                 | 41  | 79 | 11 | -  | -  | -  |
| ART-group                   | 55  | 46 | 30 | 15 | 9  | 1  |
| Untreated-group             | 117 | 94 | 49 | 17 | 12 | 27 |

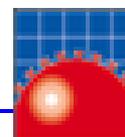
Figure 2: Kaplan Meier Analysis of Overall and Liver-related mortality in HepC coinfecting HIV patients.

**HCV: 52% dei paz. HIV pos.(60.000 paz)**  
**Carcinoma epatico (HCC): il 25% dei paz**  
**deceduti per cirrosi HCV-HIV coinfecti**  
**presentava un HCC diagnosticato o**  
**misconosciuto. GICAT “profilo**  
**coinfezione con HCC”:TD, 22 aa di**  
**infezione, CD4 in media 267 mm<sup>3</sup>,**  
**(61%>250 CD4 mm<sup>3</sup>), HIV copie/ml**  
**<10.000,abuso di alcool nel 31%,alfa 1**  
**fetoproteina>400 , invasione portale alla**  
**diagnosi 32%,metastasi extraep. 15%**  
**HIV-HBV : 12,1%**  
**Coinfezione HIV,HCV,HBV : 5,1%**

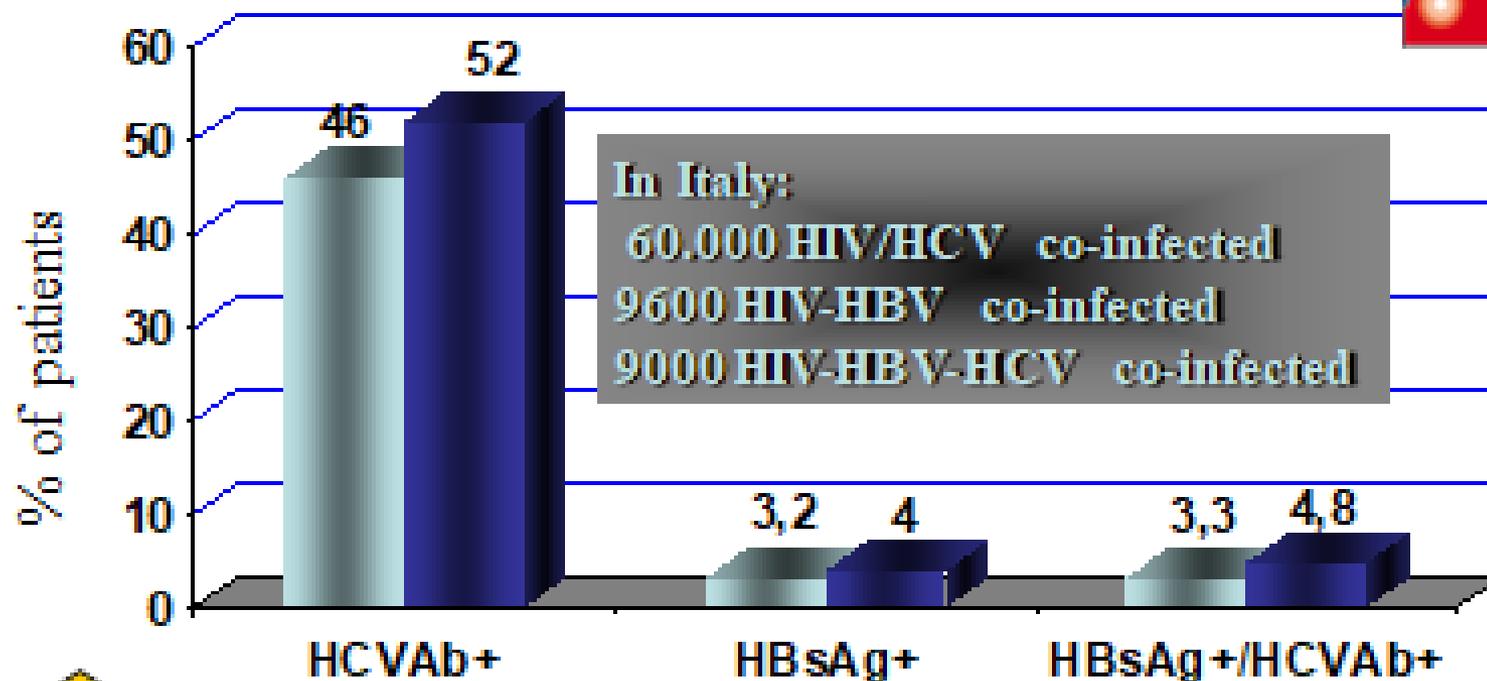
# World Distribution (millions of people)



# HBV infection in Italian HIV+ from cohort and observational databases



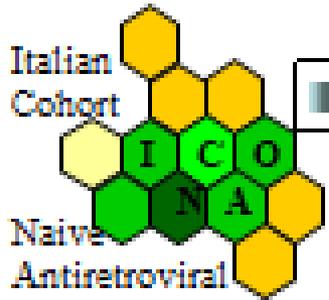
**MASTER PROJECT**  
Standardized management  
of antiretroviral therapy



In Italy:  
60.000 HIV/HCV co-infected  
9600 HIV-HBV co-infected  
9000 HIV-HBV-HCV co-infected

- Bergamo
- Brescia1-2
- Busto
- Cremona
- Ferrara
- Firenze
- Lecco
- Pavia
- P. Ligure
- Verbania

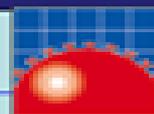
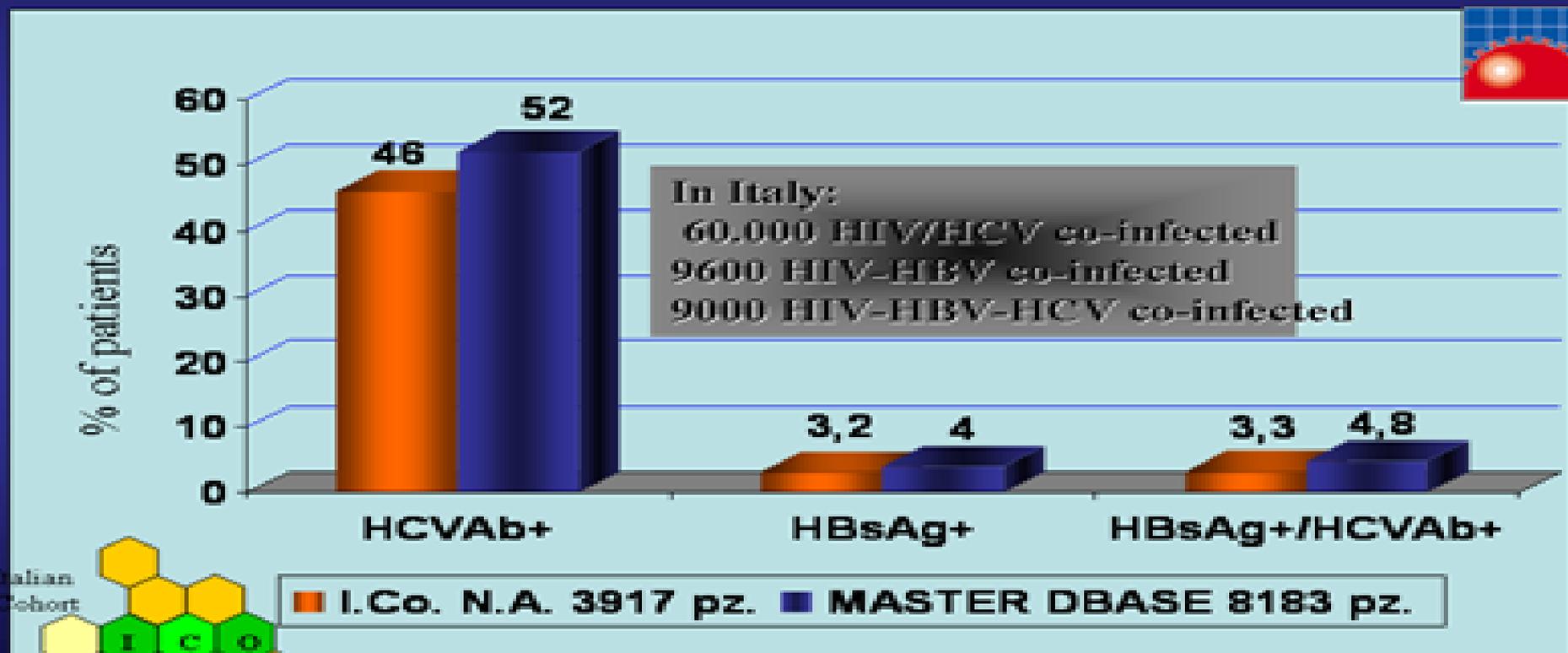
■ I.Co. N.A. 3917 pz. ■ MASTER DBASE 8183 pz.



ICONA, Bari 12-13 giugno 2002

# HCV e HBV coinfezioni

**Prevalence of HCV and HBV co-infection  
Italian HIV+  
from cohort and observational databases**



*ICONA, Bari 12-13 giugno 2002*

Naive Antiretroviral

## HIV-HBV

ELEVATI LIVELLI DI HBV DNA  
SONO FREQUENTI NEI CO-  
INFETTI E GLI ENZIMI EPATICI  
SONO INFERIORI ALLE  
MONOINFEZIONI, IL DANNO  
ISTOLOGICO PROGREDISCE  
PIU' RAPIDAMENTE VERSO LA  
CIRROSI (AIDS, 2005, VOL. 19, N°3  
221-240)

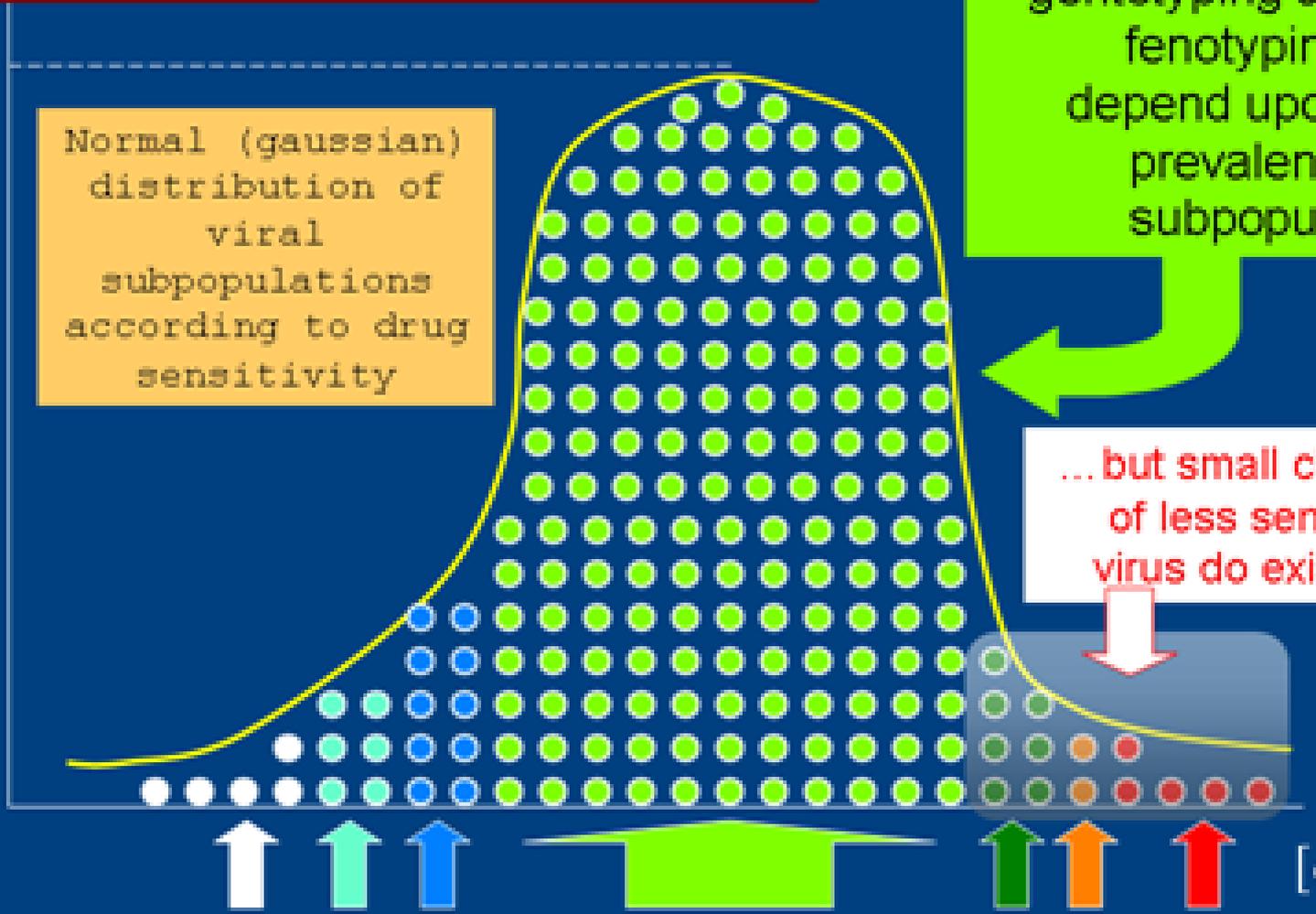
# Proportion of viral "quasispecies" according to drug sensitivity

90%

Normal (gaussian) distribution of viral subpopulations according to drug sensitivity

Drug sensitivity testing according to genotyping and/or phenotyping will depend upon the prevalent viral subpopulation

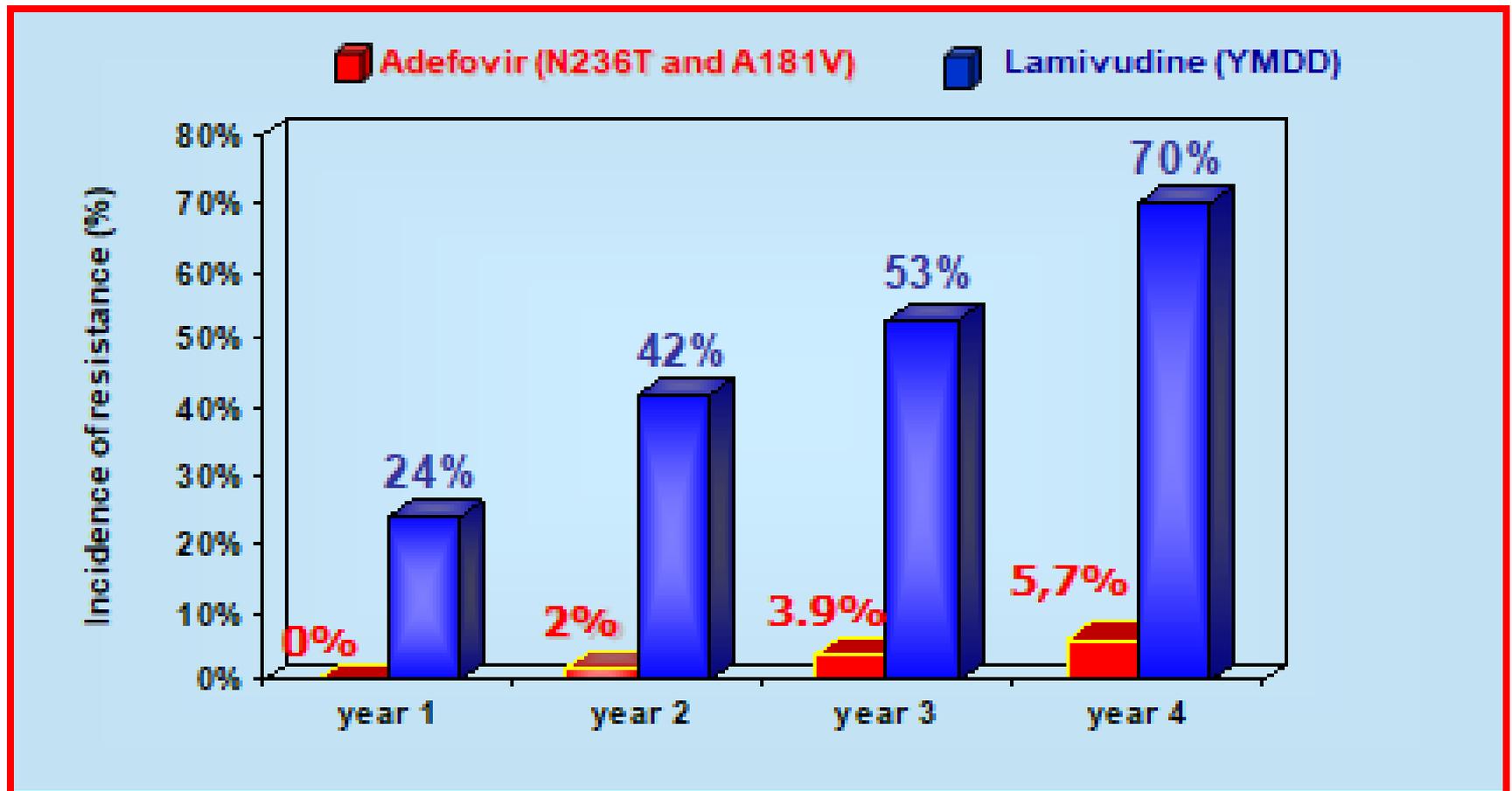
... but small clones of less sensitive virus do exist.....



Drug [c] corresponding to the MEC (minimal effective concentration)

# Treatment of Chronic HBV Hepatitis

## Drug-Induced Resistance

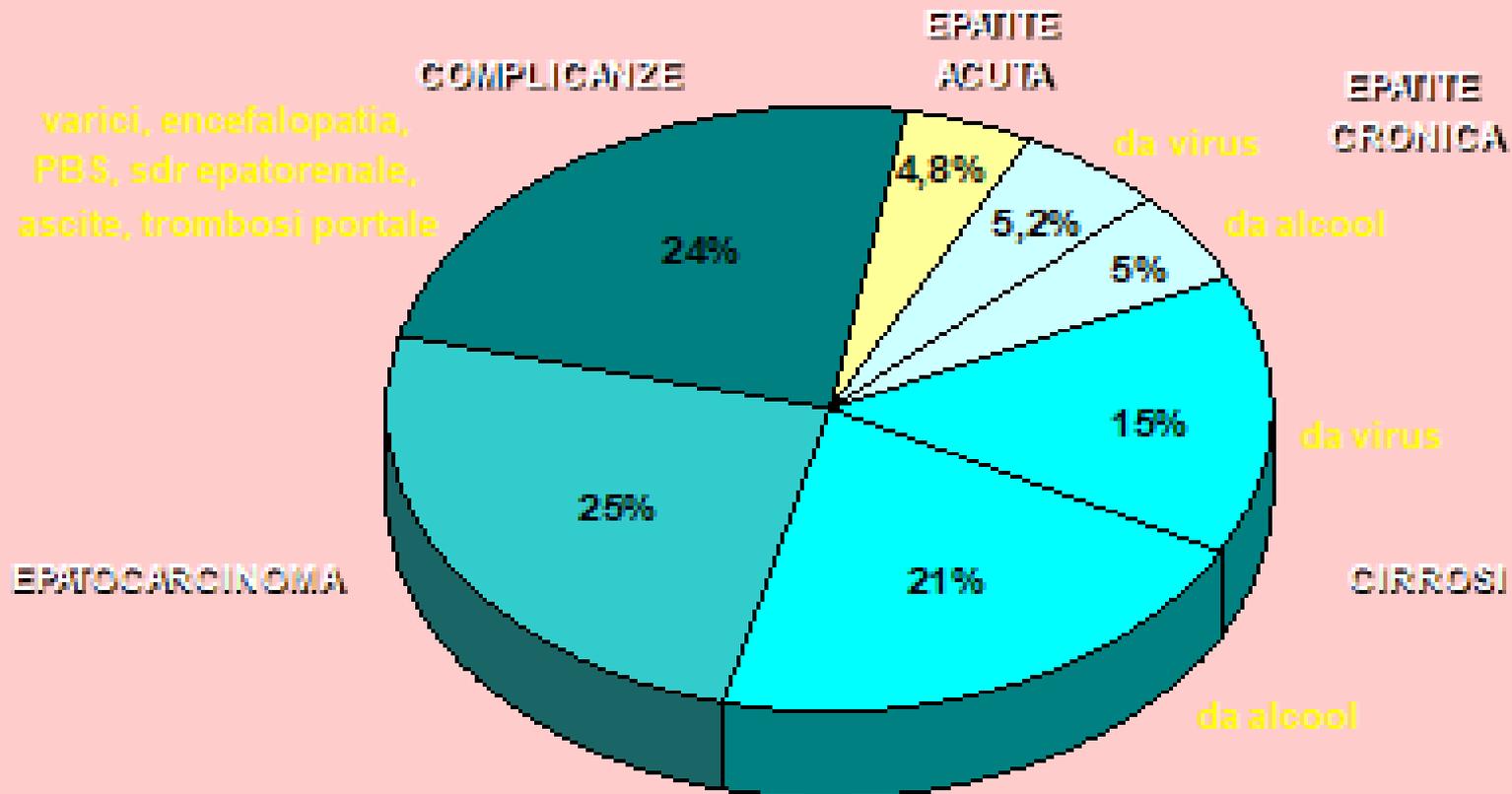


Angus P et al, 2003  
Lai CL et al, 2003  
Westland CE et al, 2003

# DISTRIBUZIONE PER DIAGNOSI SU 1599 PAZIENTI CON EPATOPATIA OSPEDALIZZATI

*Dati Osservatorio Regionale Epatopatie Croniche e Complicanze*

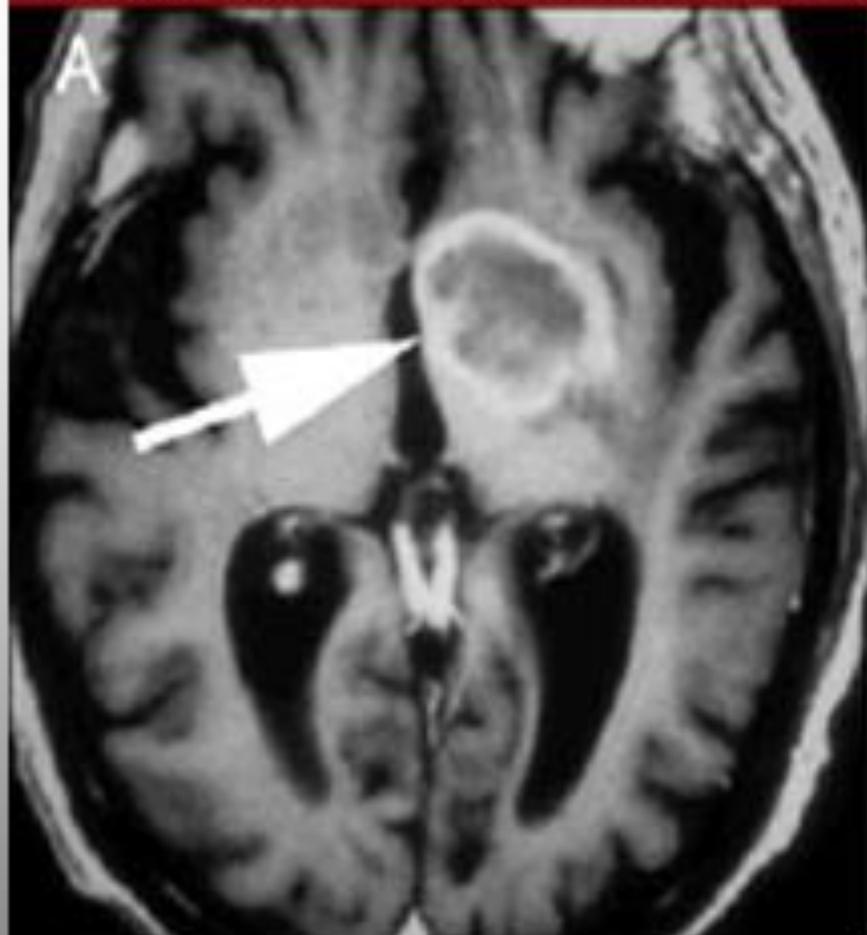
Periodo Giugno 2000-2005



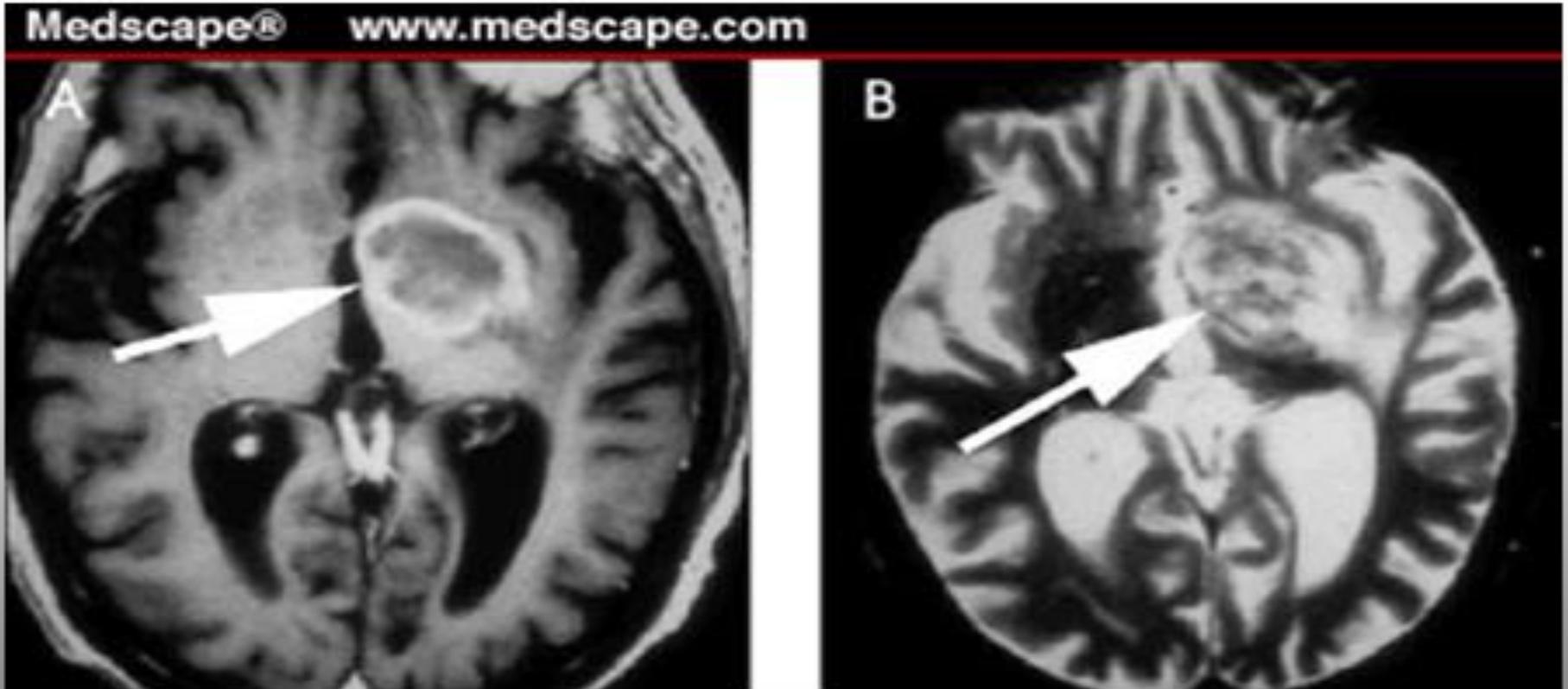
**MORTALITÀ INTRAOSPEDALIERA = 12%**

# LNH

Medscape® [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

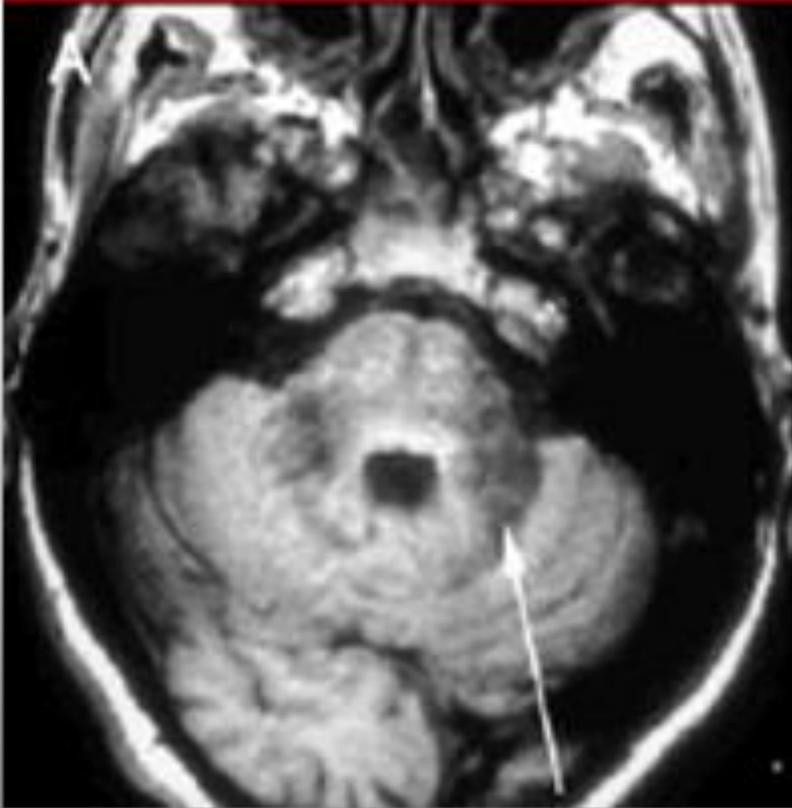


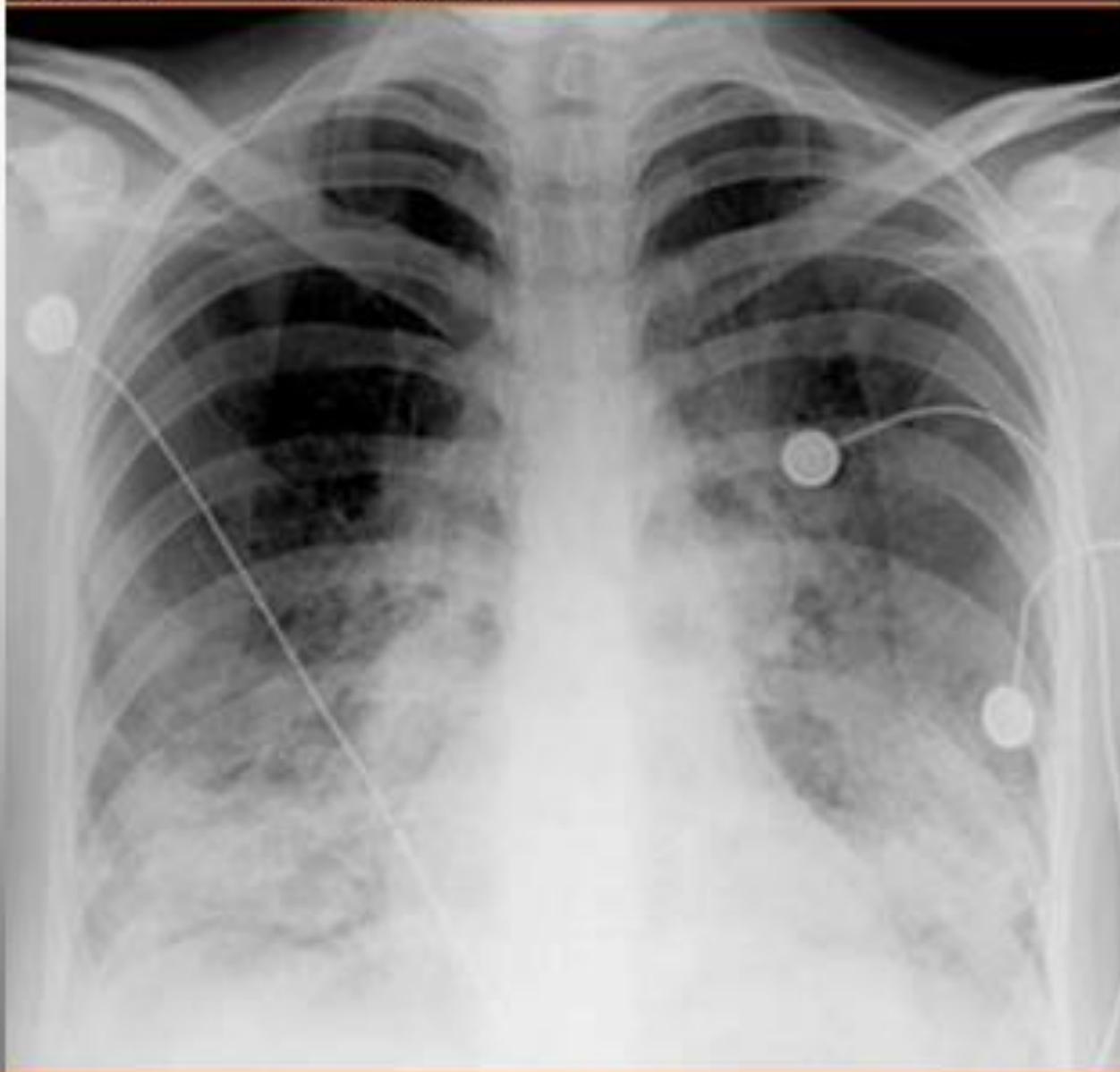
# LNH



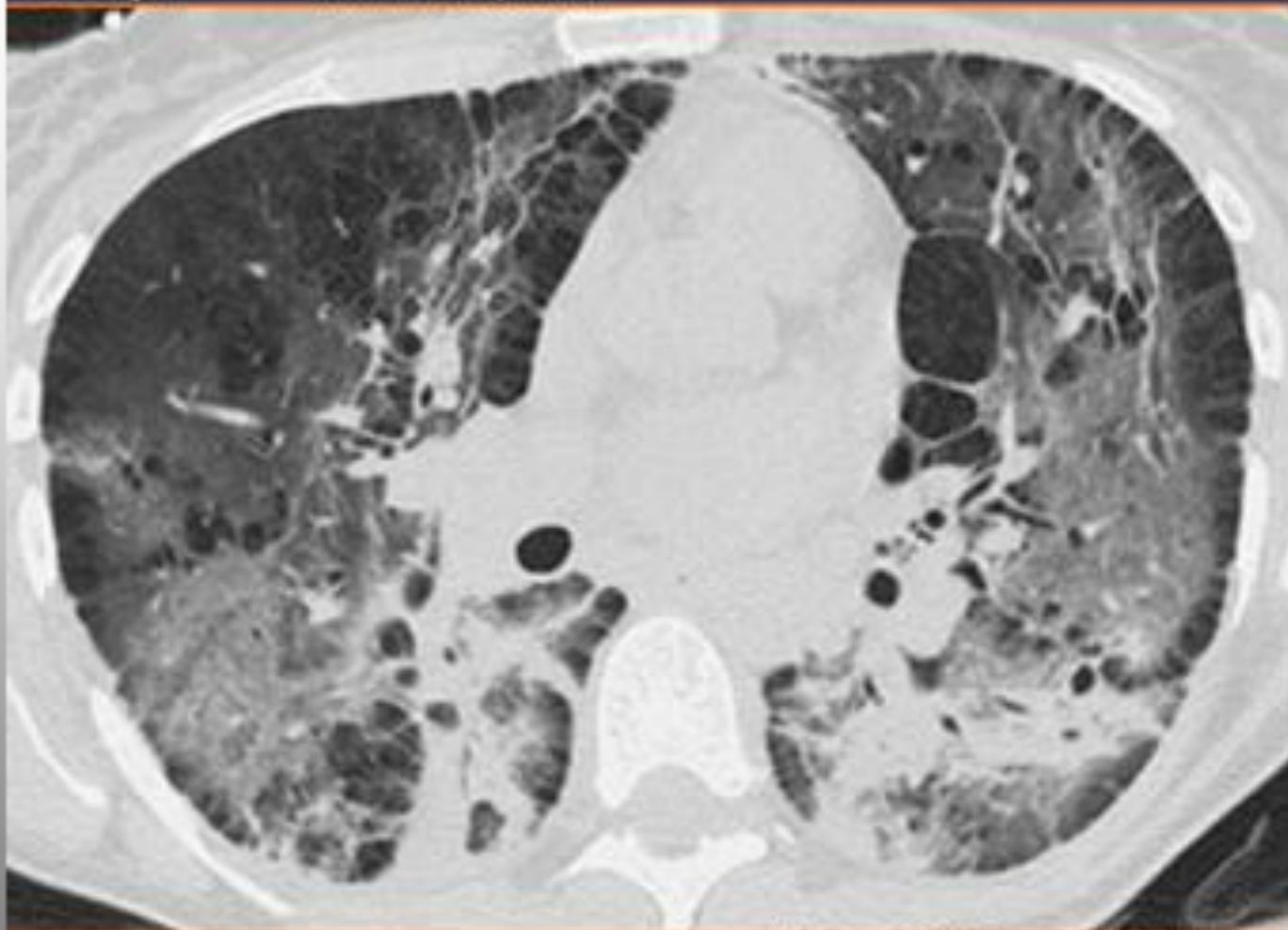
# PML

Medscape® [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

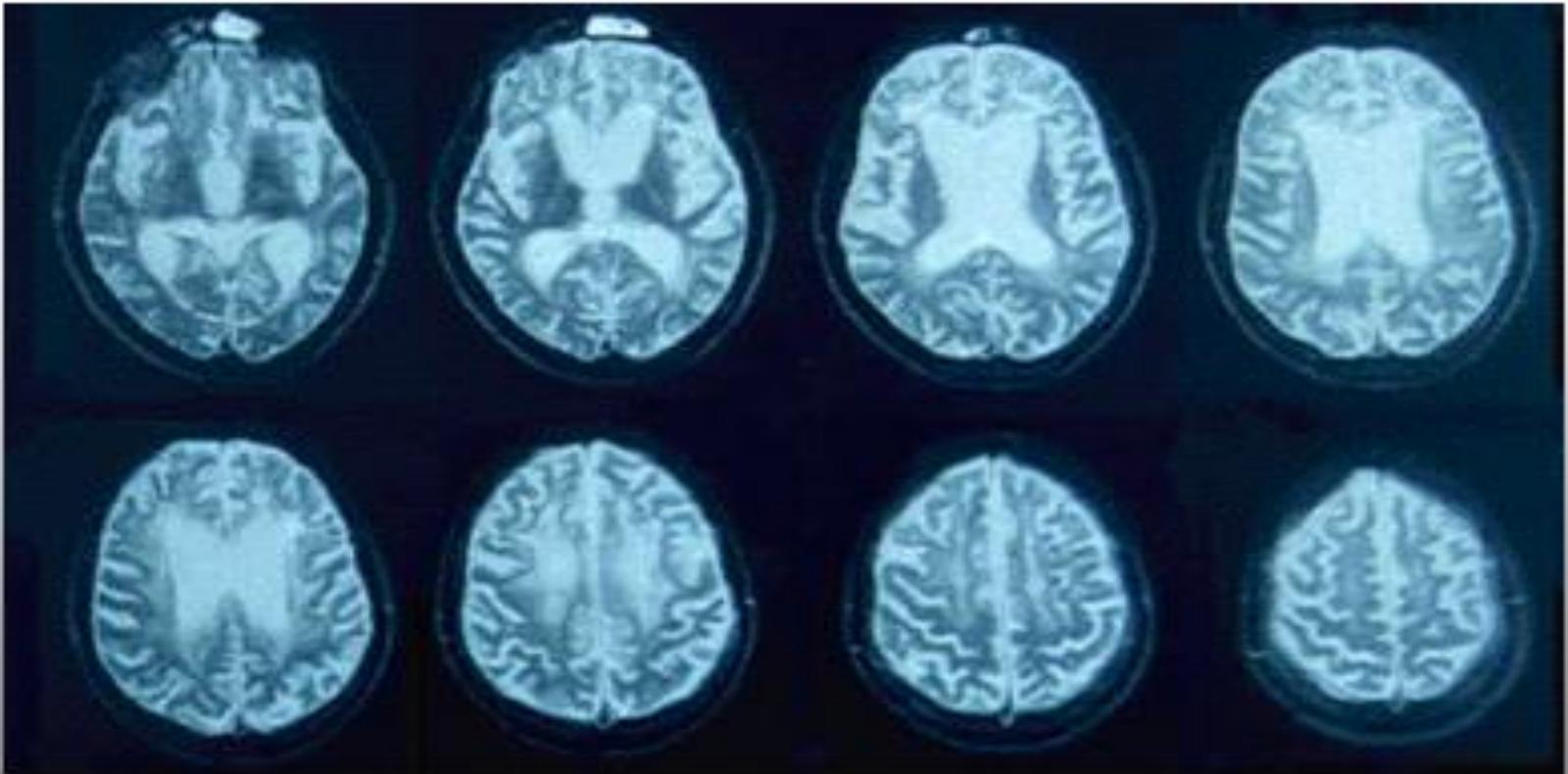




PCP

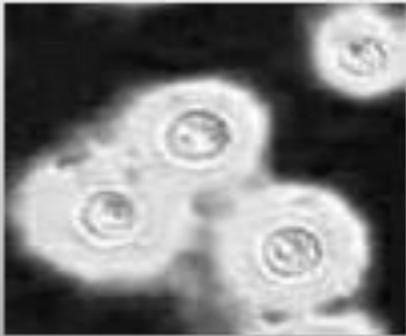


# AIDS DEMENTIA COMPLEX



Reperti sierici e liquorali in HIV con o  
senza sintomi..A.Cirelli, E. Raine AIDS  
1987

# Lesioni cutanee da Criptococcus N.



# Angiomatosi bacillare



Angiomatosi bacillare



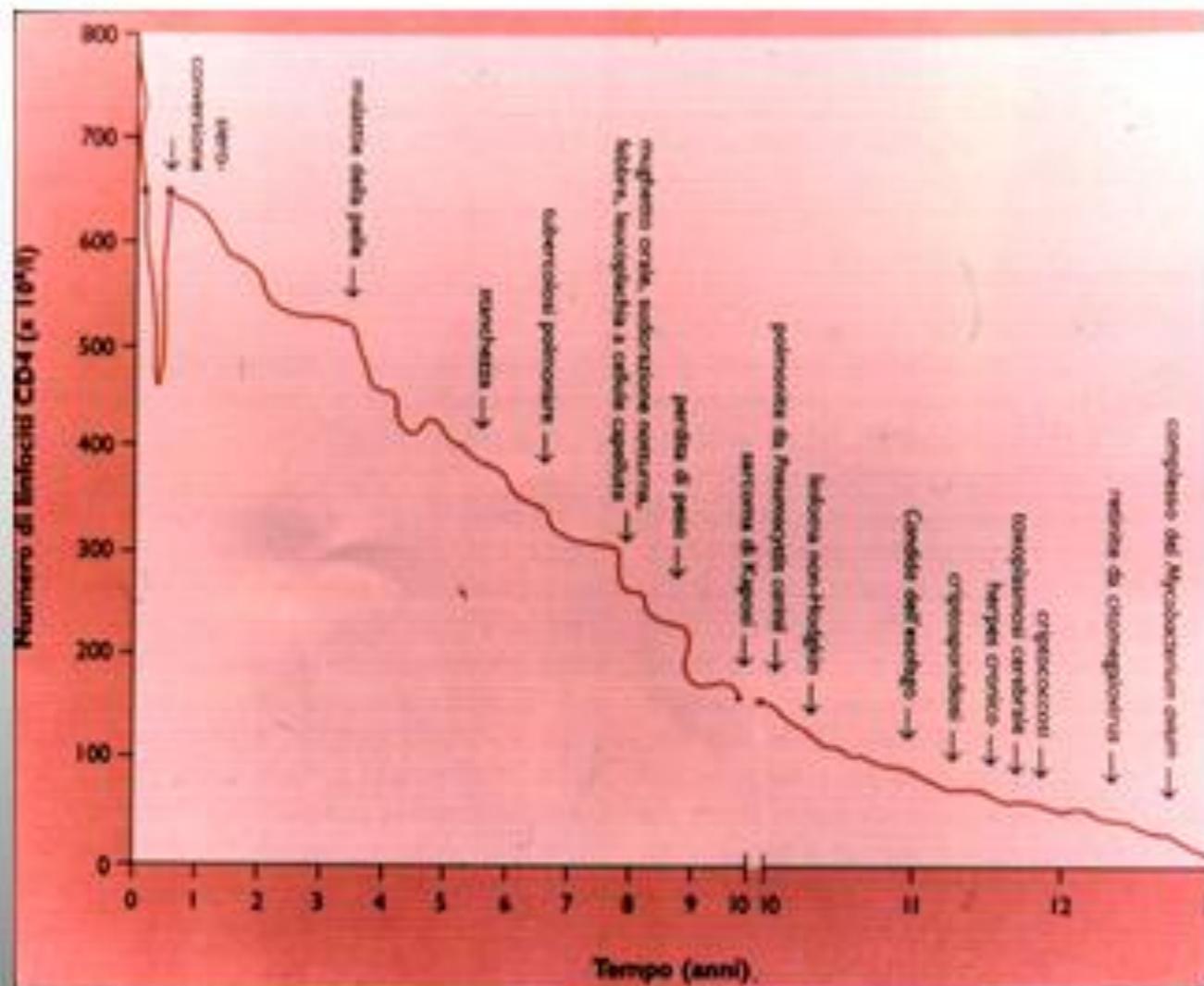
Herpes simplex

Herpes megalovirus



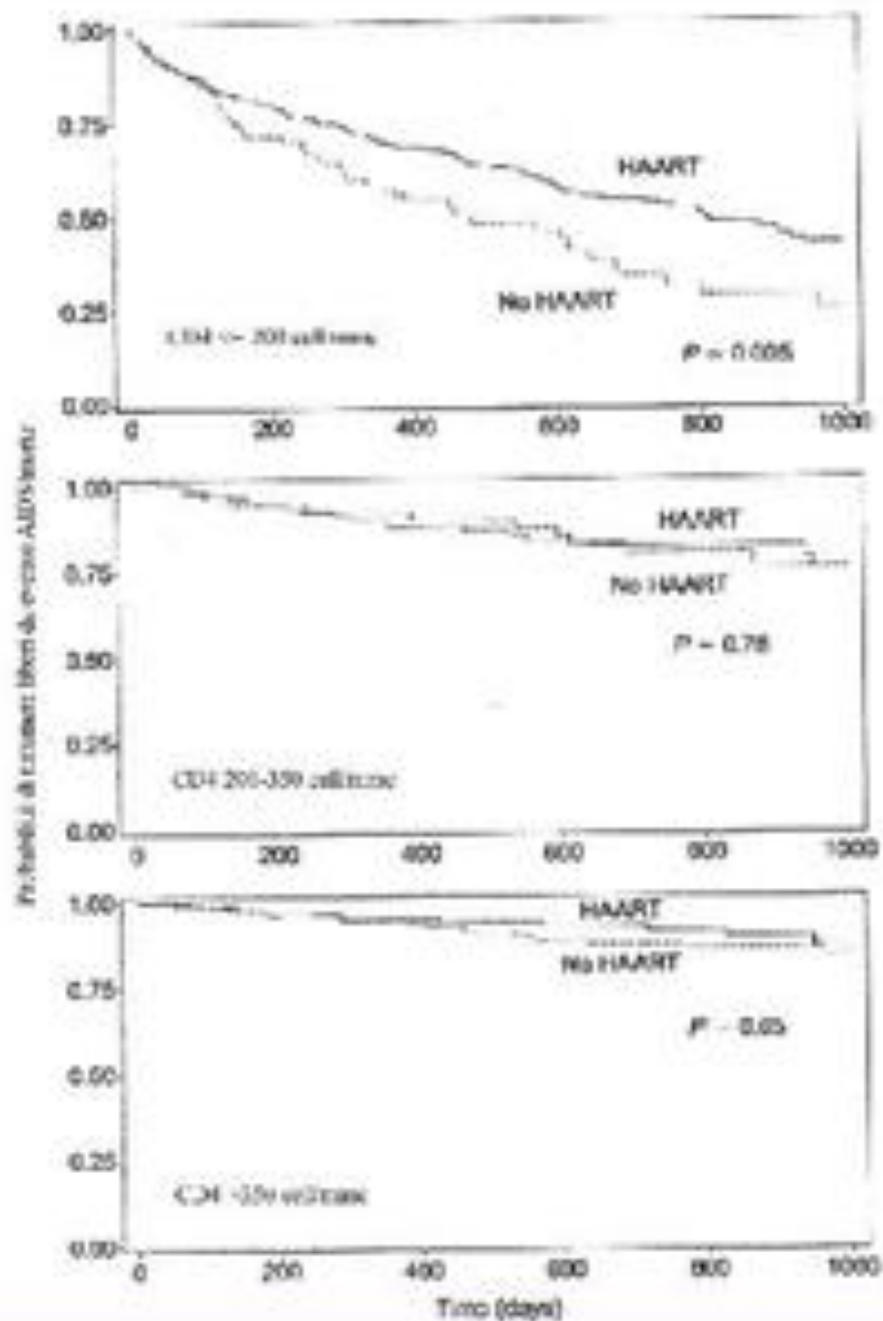


Syndrome



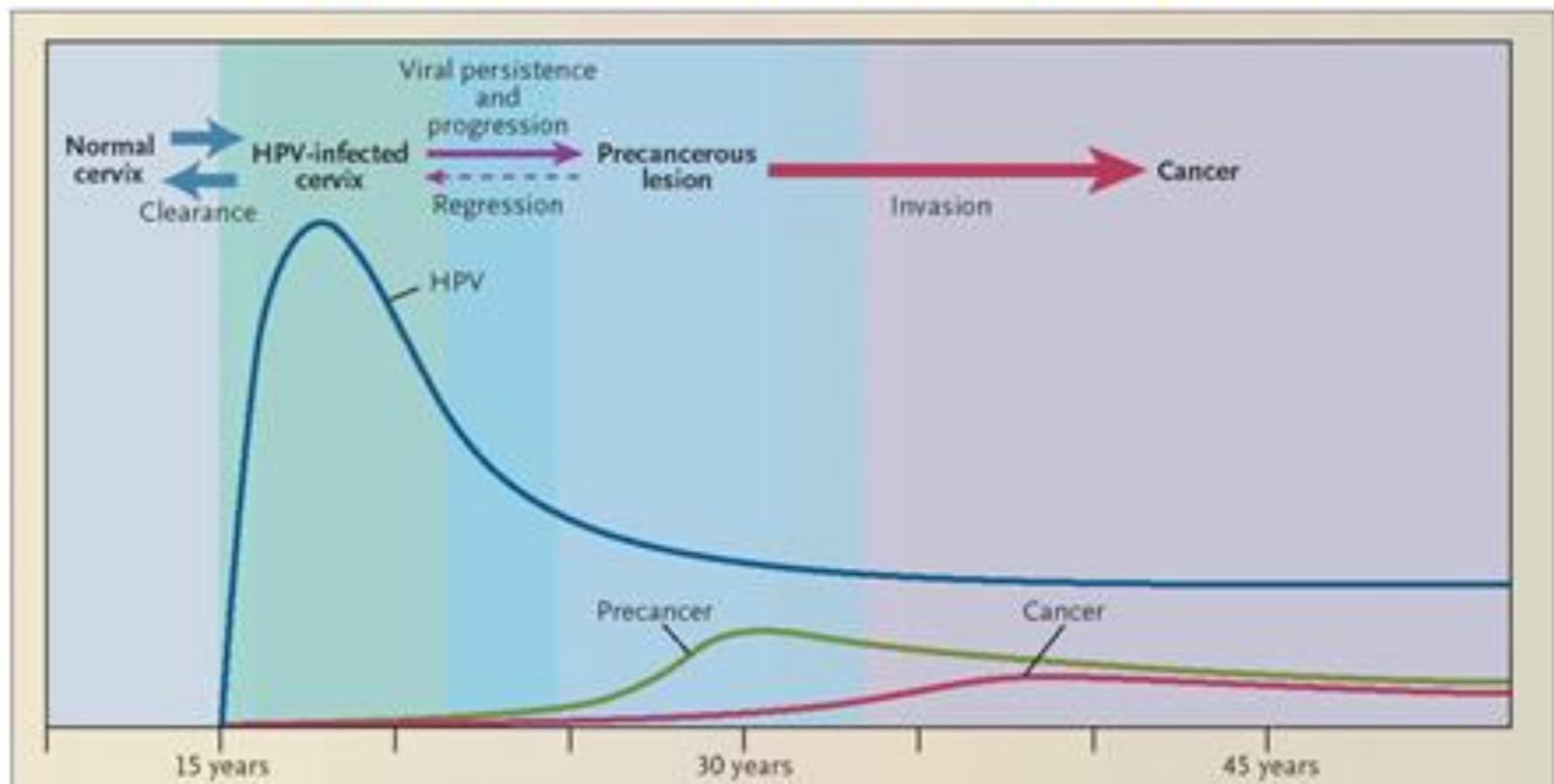
Comparsa di malattie opportunistiche in funzione dei CD4:

# Rischio stimato di nuovi eventi AIDS/morte in base al livello di CD4



Johns Hopkins  
Hospital HIV Clinic

## STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HPV



- le infezioni genitali da HPV sono molto più frequenti intorno ai 20 anni
- la grande maggioranza delle infezioni si risolve (= test HPV negativo) entro uno-due anni
- solo in una piccola percentuale di donne l'infezione persiste e si associa a lesioni, e anche queste possono regredire spontaneamente → **concetto di persistenza (stesso tipo)**
- la storia naturale è legata soprattutto al tipo di HPV e allo stato immunitario

# GICAT: tumori in HIV

## Elenco Centri partecipanti

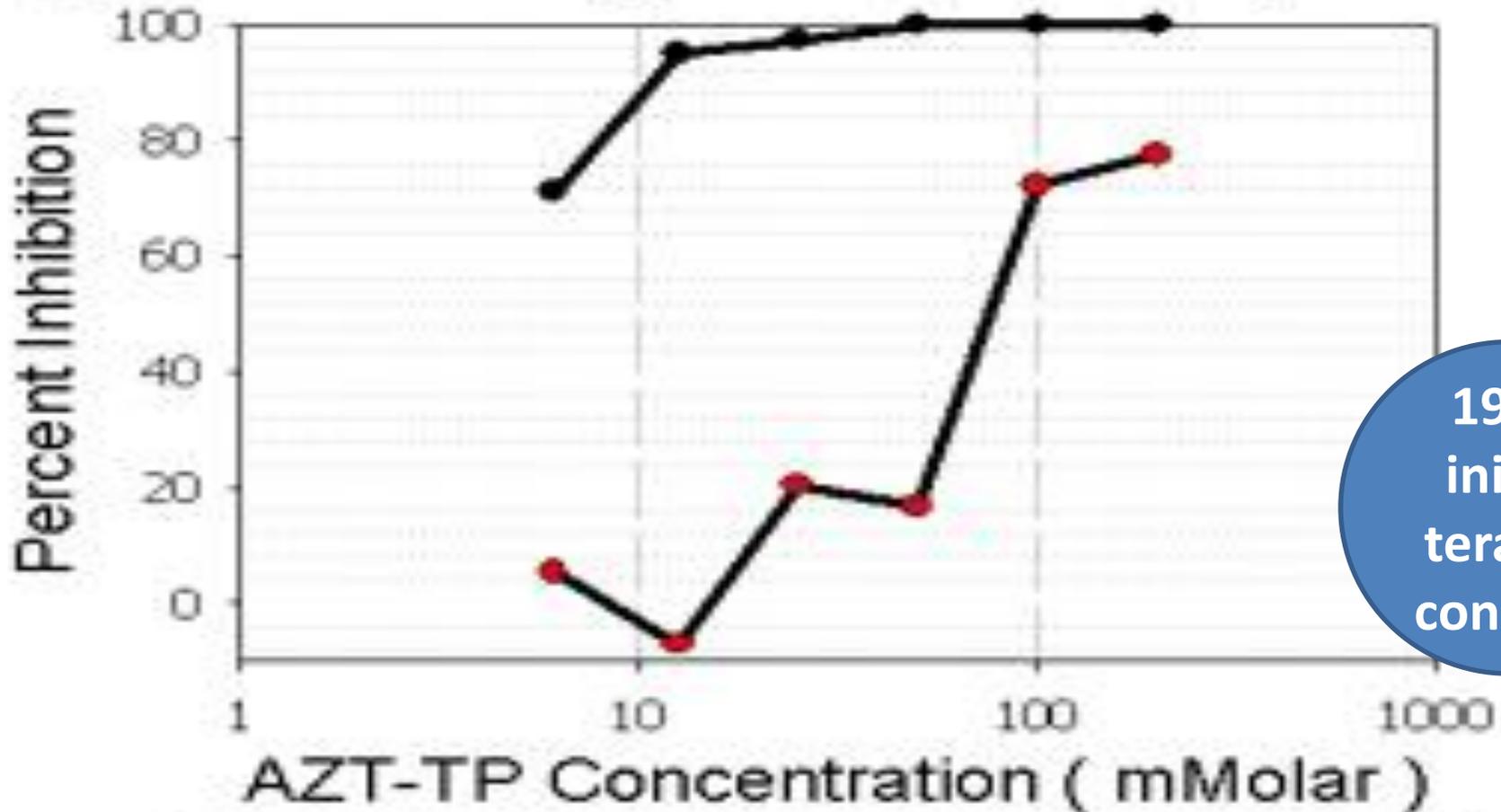
| <u>Centro</u>                  | <u>Città</u> | <u>Riferimento</u> |
|--------------------------------|--------------|--------------------|
| Dip. Onc. Med                  | Aviano       | Berretta           |
| M.I. Gemelli                   | Roma         | Izzi               |
| M.I. Osp. A. Savoia            | Torino       | Lipani             |
| M.I. Osp. SS. Giovanni e Paolo | Venezia      | Raise              |
| M.I. Osp. Niguarda             | Milano       | Schiantarelli      |
| M.I. Osp. Galliera             | Genova       | Torresin           |
| M.I. Policlinico               | Verona       | Lanzafame          |
| M.I. Policlinico               | Modena       | Guaraldi           |
| M.I. Osp. Riuniti              | Trieste      | Giacomazzi         |
| M.I. ASL 6                     | Livorno      | Cinelli            |
| M.I. A.O.                      | Perugia      | Malincarne         |
| M.I. Osp. Garibaldi            | Catania      | Nunnari            |
| Polo Oncol.                    | Biella       | Perfetti           |
| M.I. Osp. Infermi              | Rimini       | Ortolani           |
| M.I. Cotugno                   | Napoli       | Montesarchio       |
| M.I. Policlinico               | Padova       | Rinaldi            |
| M.I. Policlinico               | Bologna      | Chiodo             |
| M.I. Policlinico               | Bari         | Pierri             |
| M.I. Osp. S. Anna              | Ferrara      | Grinelli           |
| M.I. Osp S. Chiara             | Trento       | Guella             |



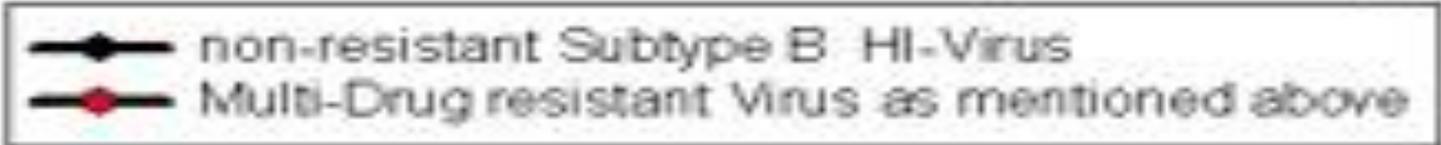
Palella F et al, HOPS Study

# AZT :1987

Figure 1: Phenotypic resistance against AZT

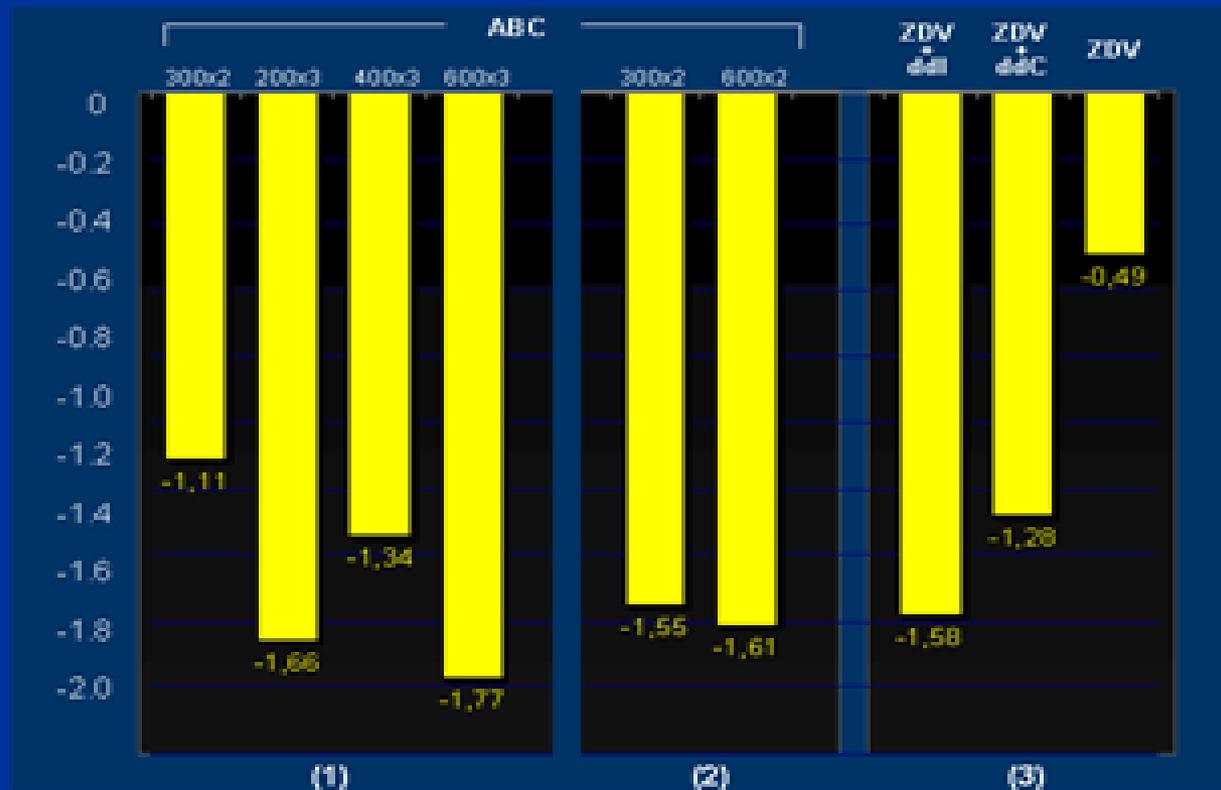


1988  
inizio  
terapia  
con AZT



# MONOTERAPIA VS DUAL THERAPY

## NRTI comparative potency Monotherapy vs dual therapy over 4 weeks



ddI 1991

ddC-  
HIVID  
1995

D4T-Zerit  
1996

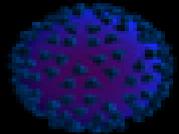
1. Saag et al, AIDS 1998; 2. Staszewski et al, AIDS 1998; 3. Brun-Vézinet et al, Lancet 1997

**Monoterapia:** dava resistenza entro pochi mesi ( inferiori a 6 mesi) e scarso aumento dei CD4 ( AZT:risultati immunologici e virologici nel trattamento per 12 mesi di ARC ed AIDS. Atti X Congresso Immunogia, 1989 Ralse et al.)

**Duplica terapia:** la resistenza compariva più tardivamente , l' incremento dei Cd4 era maggiore della monoterapia

# TOSSICITA' NRTI e NNRTI cumulative

## Main toxic effects of reverse transcriptase inhibitors



| Analogue                    | ZDV | 3TC | d4T | ddC | ddl | ABC | NVP | EFV |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                             | Thy | Cyt | Thy | Cyt | Ade | Gua | -   | -   |
| Neuropathy / CNS symptoms   | -   | -   | ++  | ++  | ++  | -   | -   | ++  |
| Myopathy                    | ++  | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| Cardiomyopathy              | -   | -   | -   | +   | +   | -   | -   | -   |
| Pancreatitis                | -   | ?/- | +   | +/- | ++  | -   | -   | -   |
| Hepatic steatosis/hepatitis | +   | ?/- | +   | -   | +   | -   | ++  | +   |
| Lactic acidosis             | +   | ?/- | ++  | +/- | +   | ?/- | -   | -   |
| Nephrologic toxicity        | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| Bone-marrow toxicity        | ++  | -   | -   | +   | +   | -   | -   | -   |
| Skin toxicity               | +/- | -   | -   | +/- | +/- | ++  | ++  | +   |
| Lipodystrophy               | +/- | +/- | +   | -   | +/- | -   | -   | -   |

# ABACAVIR

## Time to onset of hypersensitivity



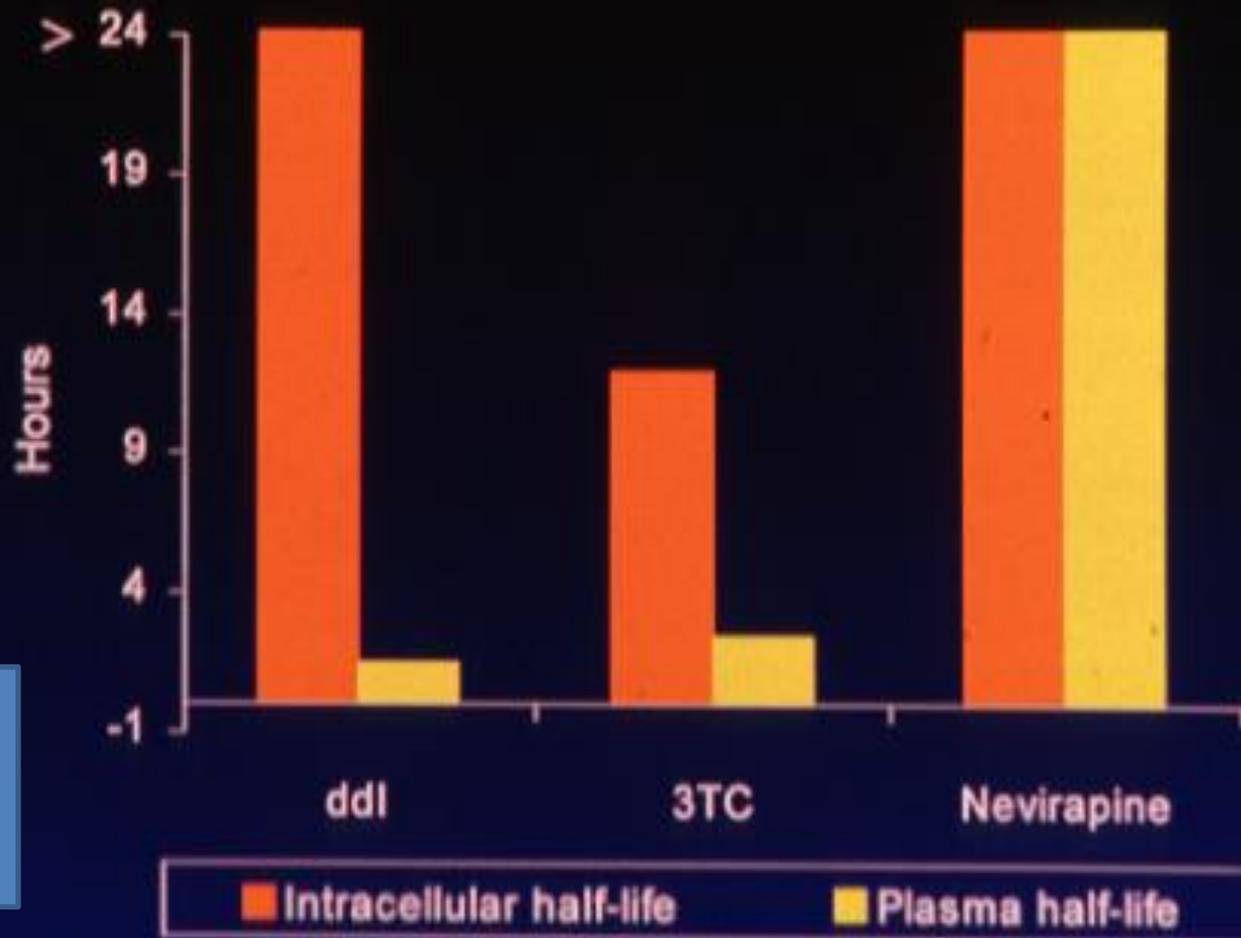
# ACTG 320 Study Design

---

- Prospective, double-blind study randomized 1178 patients, CD4 < 200
  - ZDV (d4T) + 3TC ( 591 patients)
  - ZDV (d4T) + 3TC + Indinavir
- Followed for clinical endpoints, survival
  - endpoints verified by study chairs
- CD4, HIV-1 RNA baseline and wks 4, 8, 24, 40
- Median F/U 38 wks

1998

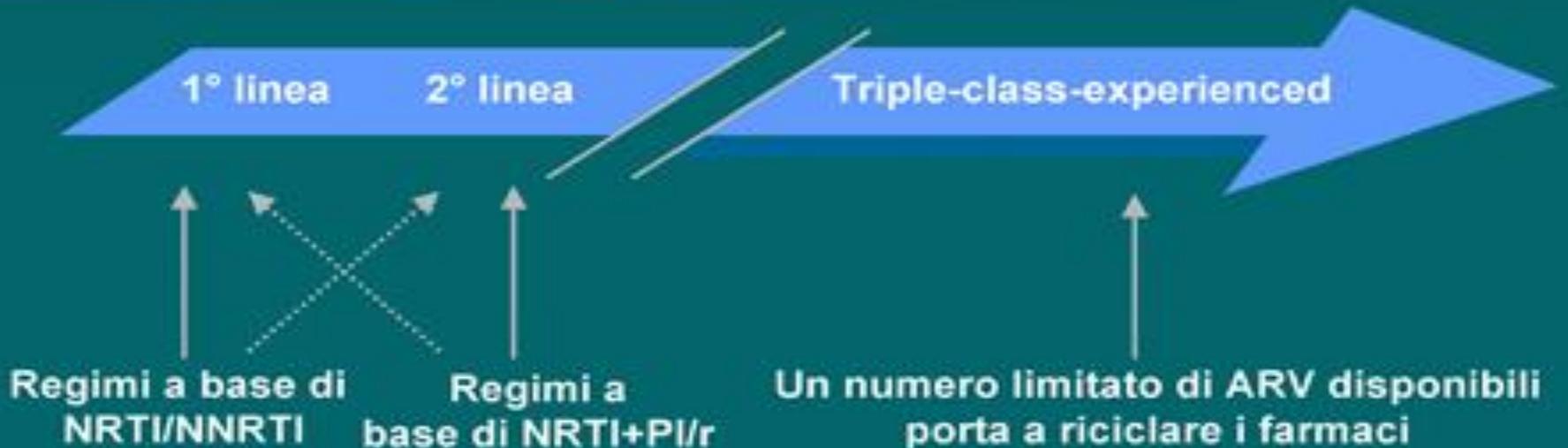
# Half-lives of antiretroviral agents



1998

# 1999

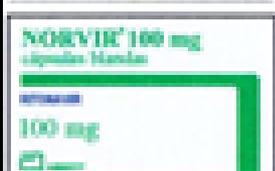
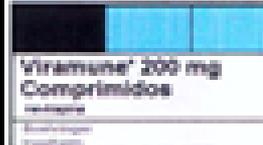
## Algoritmo di trattamento: 1999



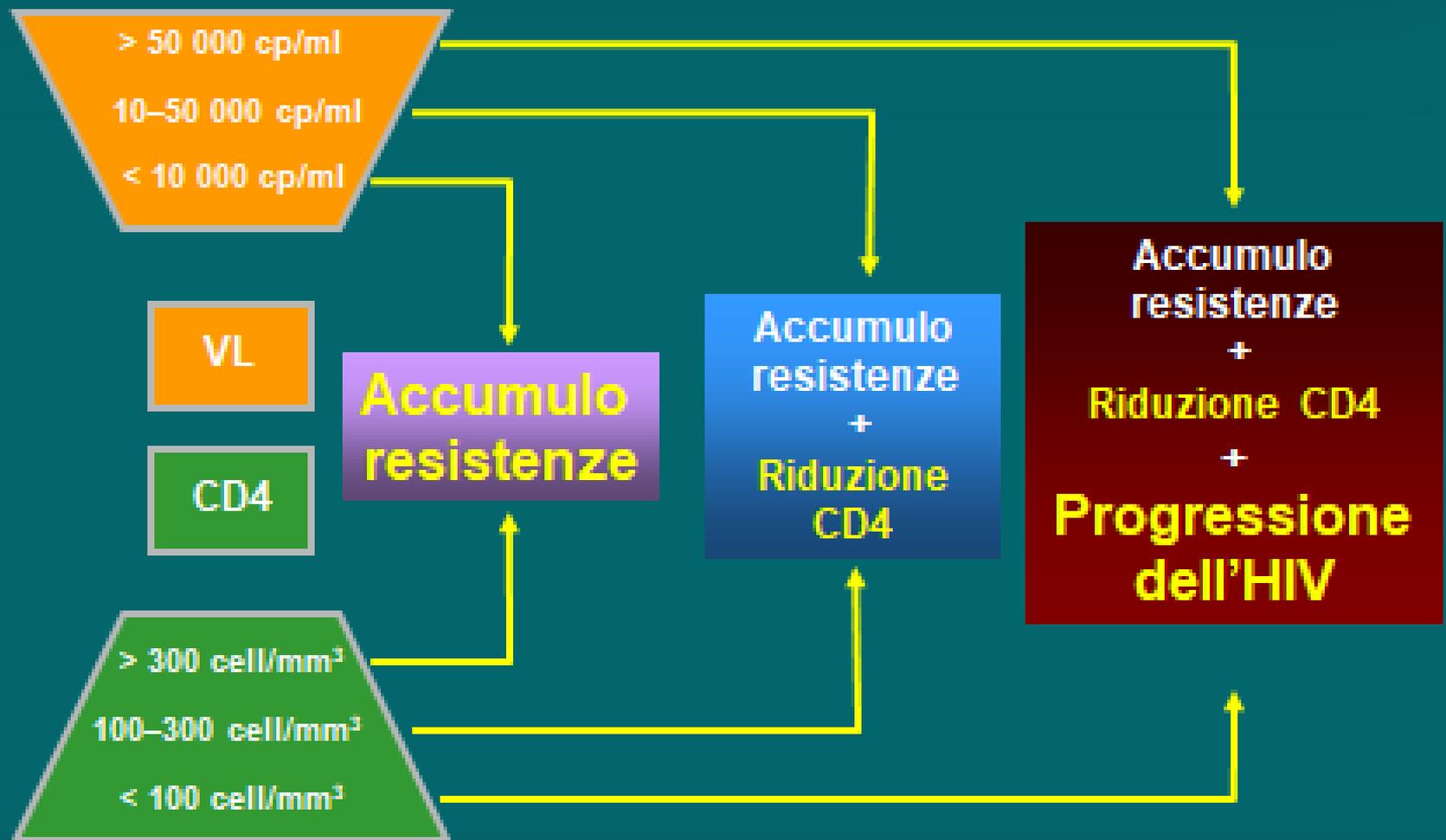
L'obiettivo del trattamento è la soppressione virale

L'obiettivo del trattamento è preservare il sistema immunitario e diminuire la carica virale

Come massimizzare la soppressione della carica virale dopo l'esperienza con le tre classi?



# Rischio di fallimento virologico



# Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)

|     |            |          |       |
|-----|------------|----------|-------|
| EFV | Efavirenz  | Sustiva  | 1     |
| NVP | Nevirapina | Viramune | 1 x 2 |

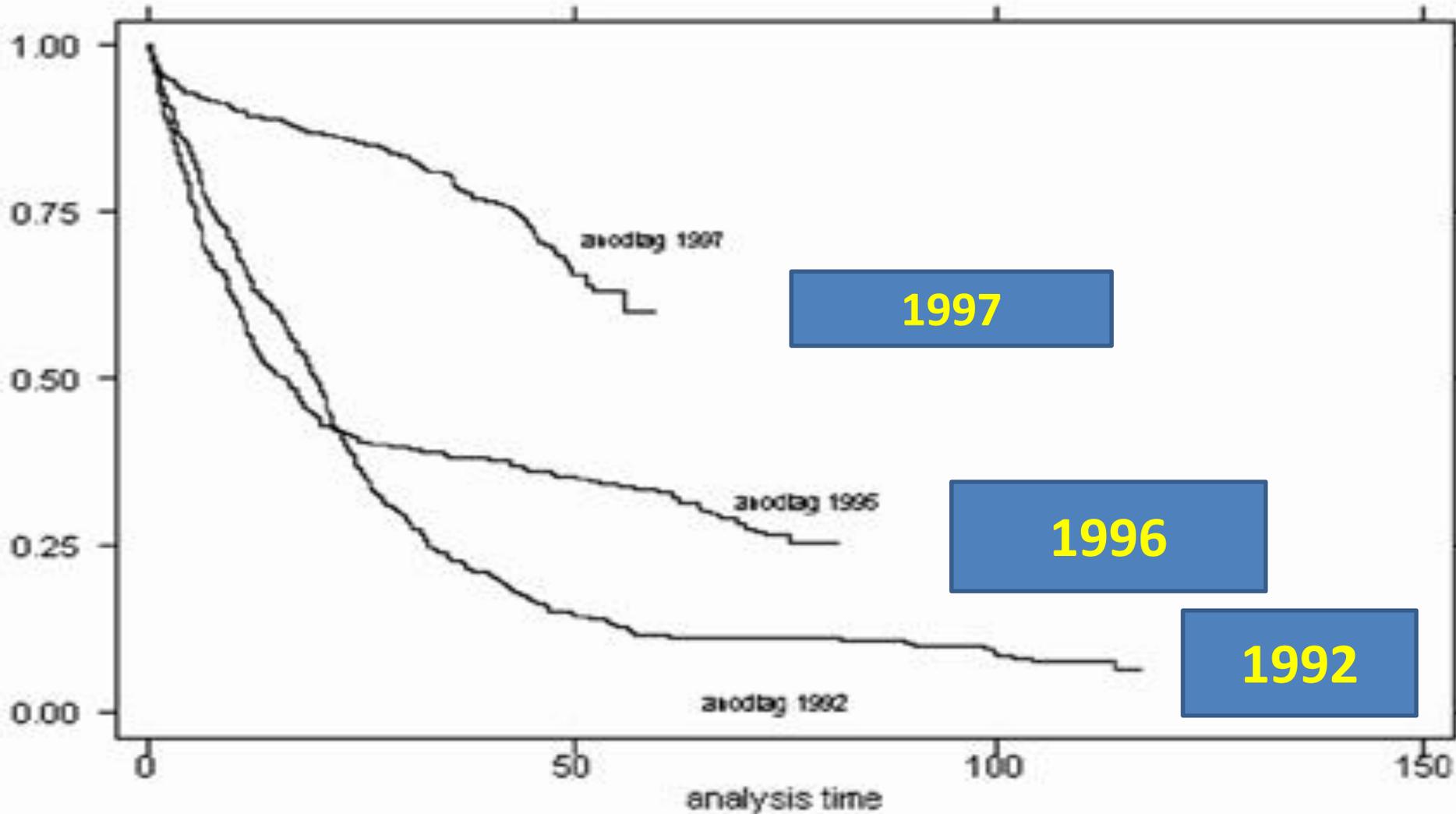
**DELAVIRDINA 400 mg TID**

## Inibitori della Fusione

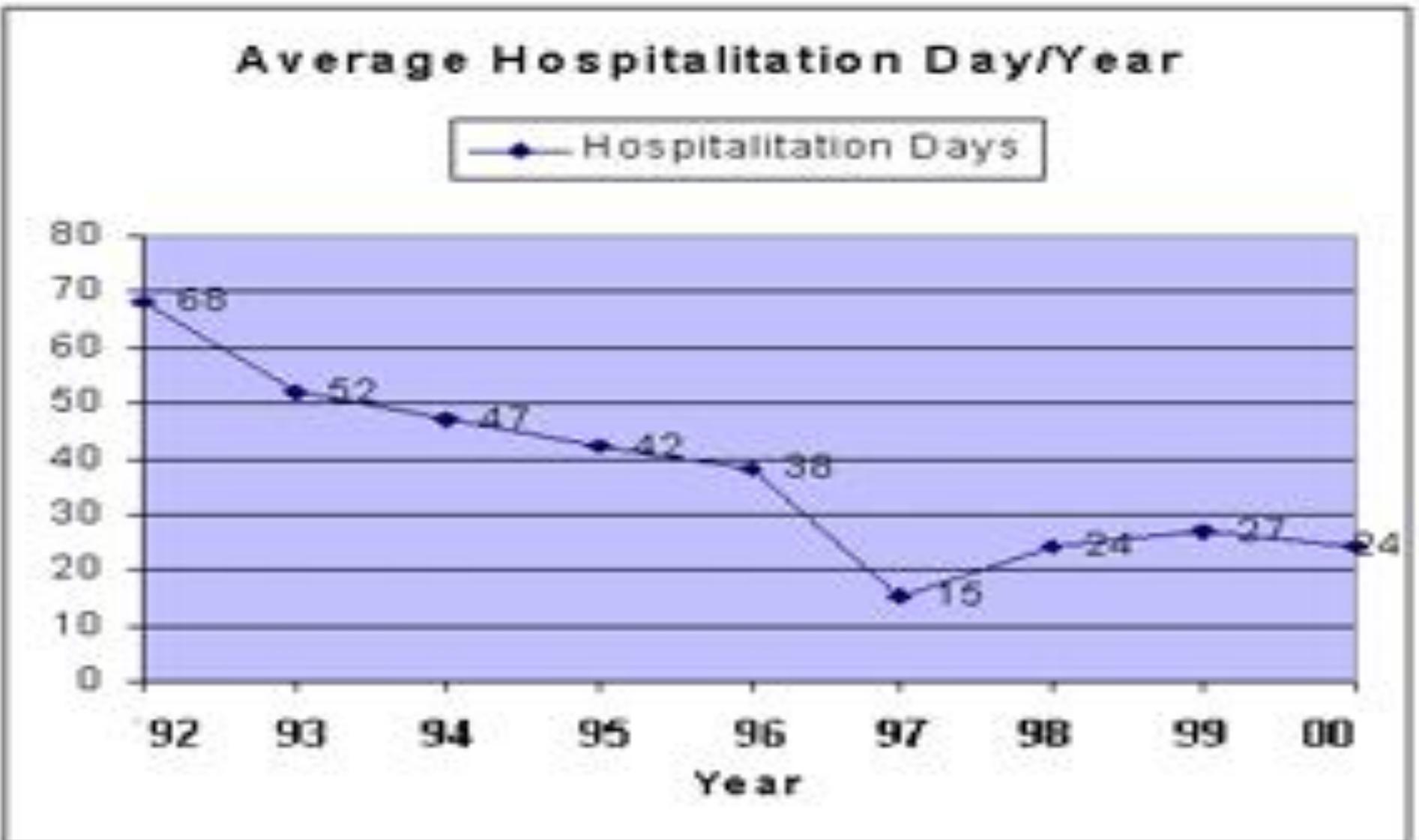
|     |             |        |          |
|-----|-------------|--------|----------|
| ENF | Enfuvirtide | Fuzeon | 1 x 2 sc |
|-----|-------------|--------|----------|

# HAART e PRE HAART :differenza di mortalità

Kaplan-Meier survival estimates, by anodlag

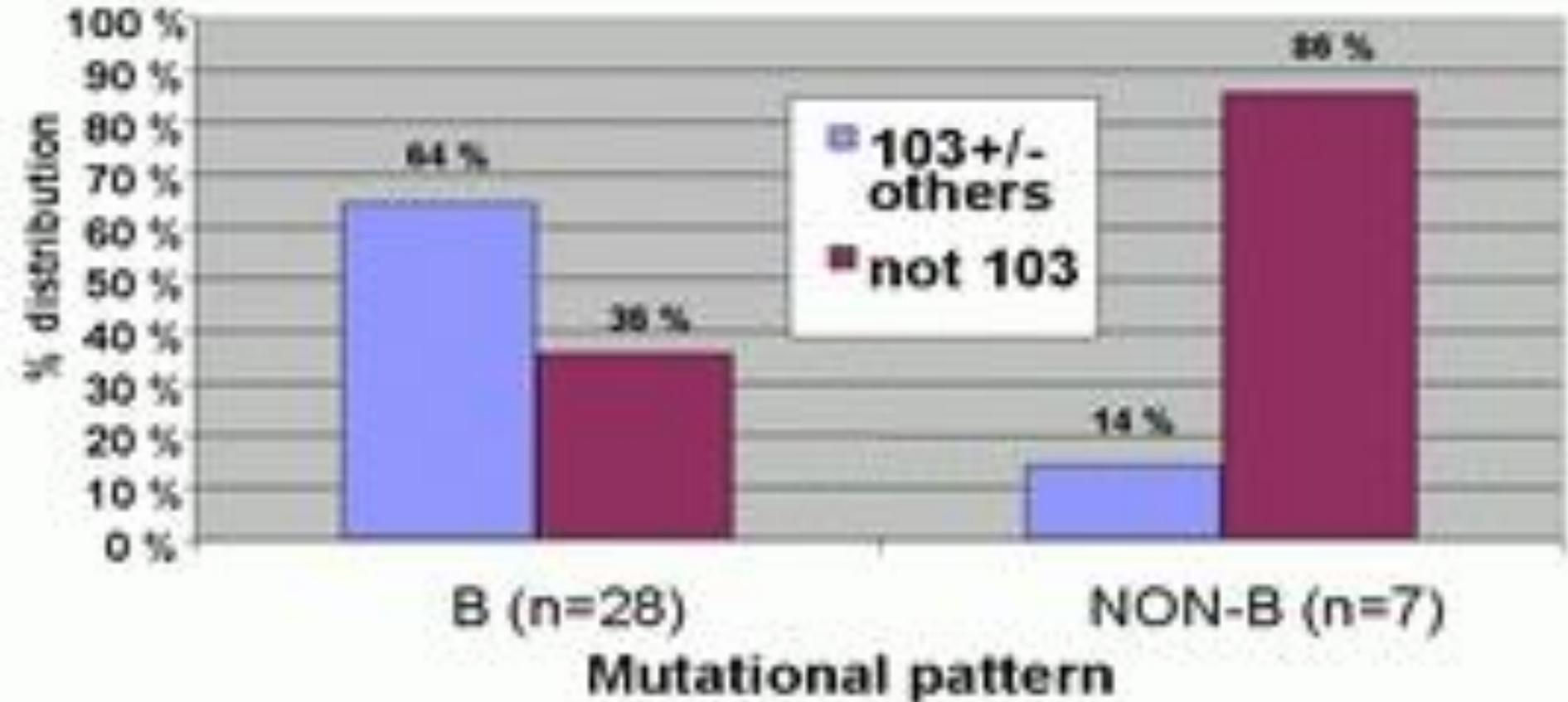


# La HAART provocò, dal 1997, una riduzione dei giorni di ospedalizzazione

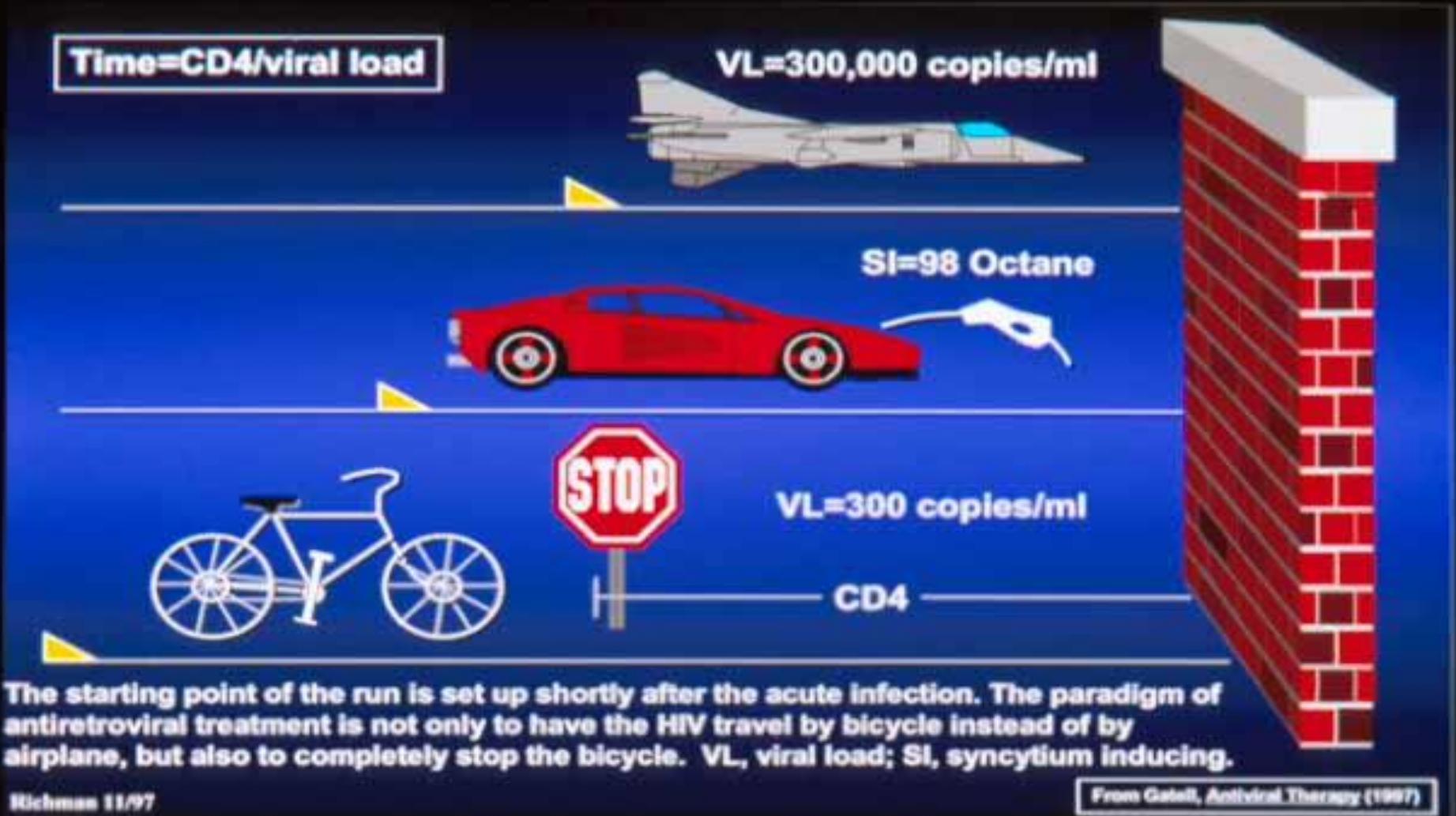


# Poi comparvero le MUTAZIONI NNRTI

## K103N versus other NNRTI mutations by subtype



# Il paradigma era quando trattare e impedire l'insorgenza delle resistenze-1997



# ISS-IP1

**A PHASE III, RANDOMISED, COMPARATIVE  
TRIAL OF RITONAVIR OR INDINAVIR IN  
NUCLEOSIDE - EXPERIENCED PATIENTS  
WITH LESS THAN 50 CD4 / MM<sup>3</sup>**

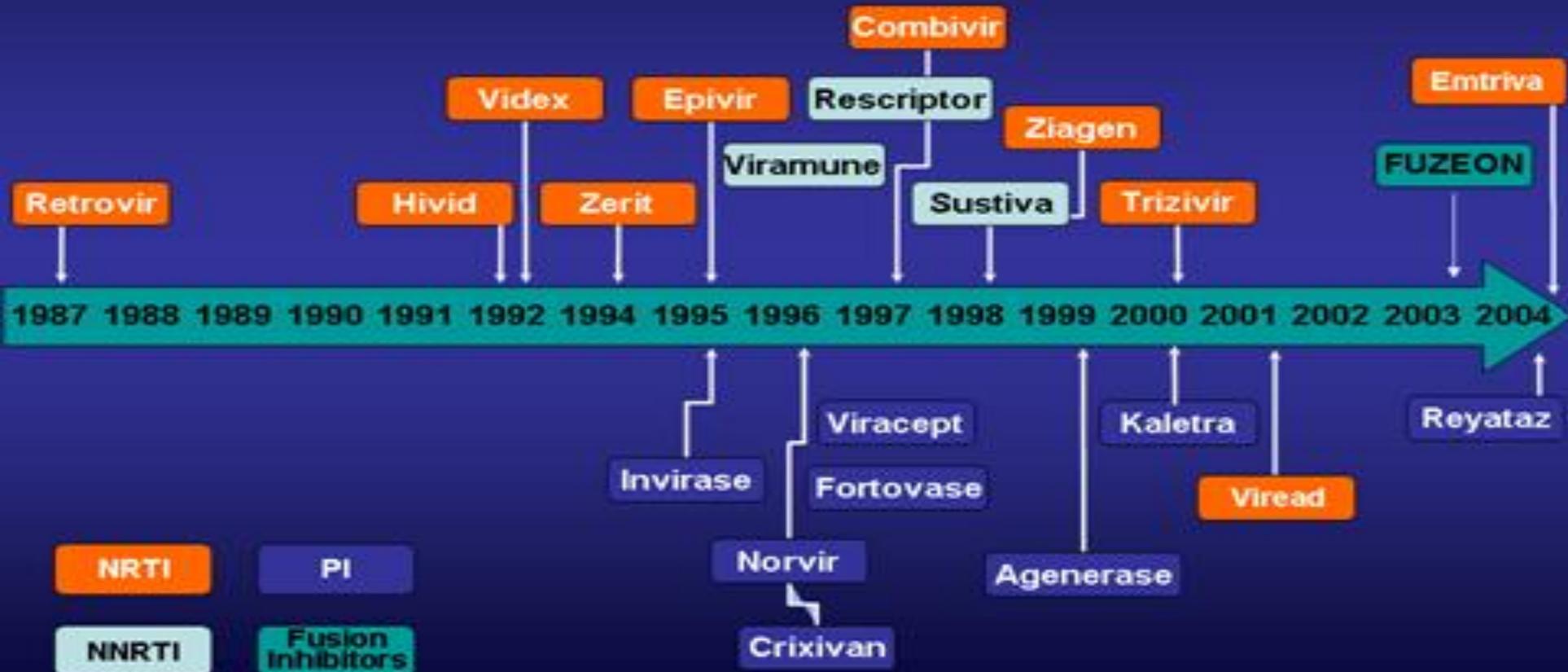
**A MULTICENTER TRIAL OF THE ITALIAN HIV CLINICAL  
RESEARCH PROGRAM**

*SPONSORED BY THE ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'  
ROME ITALY*

L'HAART ha ridotto la prevalenza dell' infezione da CMV da 70/100.000 a 20/100.000 casi /anno; la PCP col 20.6% rimane l' I.O. più diagnosticata seguita dalla Candidosi esofagea(19.1%), la Polm. Interst. Linfoide da 19.8% al 4.8%.

# Dal 1987 al 1995 la disperazione e poi la speranza dal 1996

## Approved antiretrovirals



# Criteri-guida per la scelta della terapia di prima linea

|         | Convenienza | Barriera genetica | Cross-resistenza |
|---------|-------------|-------------------|------------------|
| D4T/DDI | ++          | +++               | ++               |
| D4T/3TC | ++          | ++                | ++               |
| AZT/DDI | ++          | ++                | +++              |
| AZT/3TC | +++         | +                 | ++               |
| DDI/3TC | +++         | ++                | +                |

**FARMACI NRTI AL 1996**

# Concentrazione intracellulare dell' ABC

## ABC Intracellular Half-life ( $t_{1/2}$ ) and Clinical Rationale for OAD

### Carbovir Triphosphate Pharmacokinetics in HIV-Positive Patients

| Study                        | Abacavir<br>Dose (n) | Outcome   |
|------------------------------|----------------------|---|
| Kewn et al. <sup>1</sup>     | 300 mg (n=6)         | Intracellular CBV-TP levels<br>remained >inhibitory concentration<br>for 24 hours |
| Harris et al. <sup>2</sup>   | 600mg (n=5)          | Intracellular CBV-TP half-life >12<br>hours                                       |
| Pilliero et al. <sup>3</sup> | 300 mg (n=20)        | Intracellular CBV-TP half-life<br>approximately 20 hours                          |

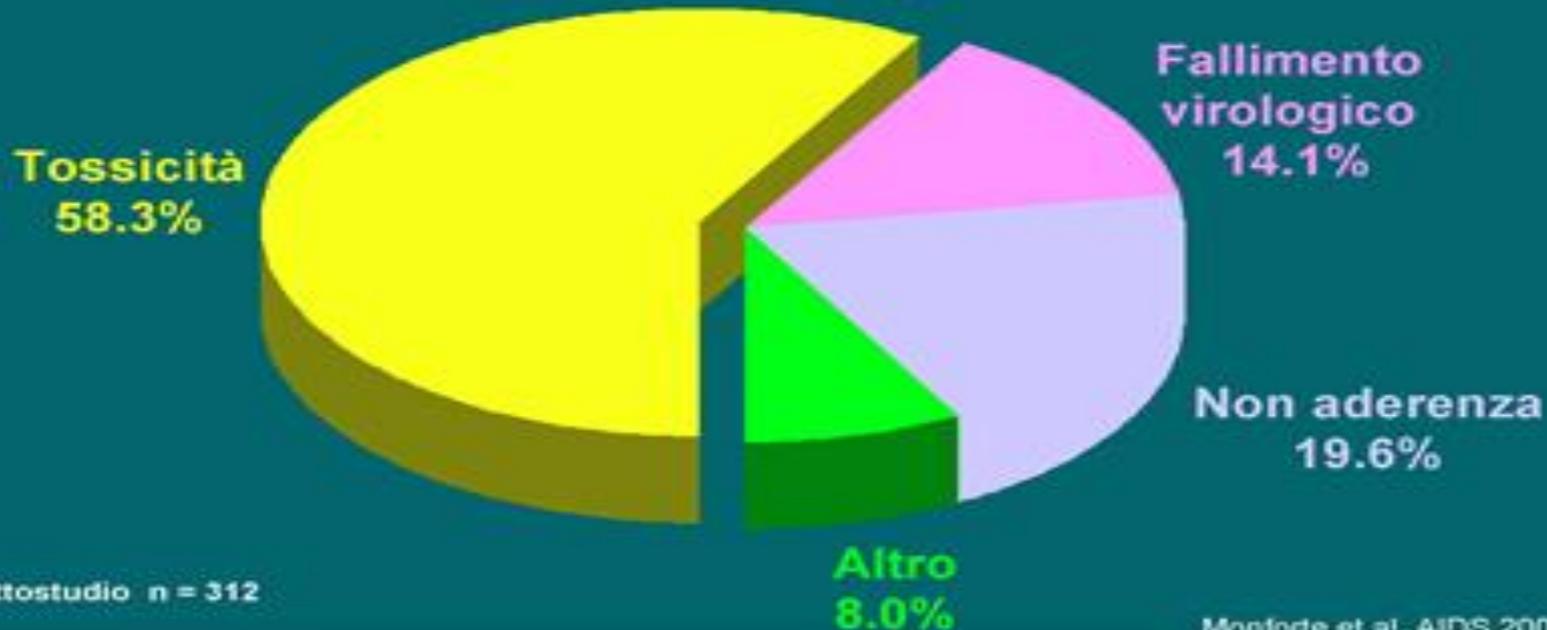
2000

1. Kewn et al. 5th ICDT HIV 2000. Abstr. P246A
2. Harris et al. AIDS 2002; 16: (3) 1196-7
3. Pilliero et al. 43rd ICAAC 2003. Abstr. A-1797

# 2000: la tossicità era la prima causa di interruzione

## Tossicità come causa principale di switch terapeutico

Causa di switch terapeutico / interruzione schema HAART di prima linea



Sottostudio n = 312

Monforte et al. AIDS 2000; 14:499-507

# Tossicità mitocondriale NRTI-associata

| Organo/<br>tessuto | Presentazione<br>clinica | Frequenza | Farmaco     | Trattamento                              |
|--------------------|--------------------------|-----------|-------------|--|
| Adiposo            | Lipoatrofia              | 60%       | d4T>AZT=ddl | switch NRTI                              |
| Nervoso            | Neuropatia<br>periferica | 10%       | ddC/d4T/ddl | valproato,<br>gabapentina,<br>triciclici |
| Osseo              | Osteopenia               | 10%       | ?d4T/ddl    | alendronato                              |
| Fegato             | Epatite                  | 1-6%      | d4T/ddl     | stop                                     |
| Pancreas           | Pancreatite              | <1%       | ddl         | stop                                     |
| Muscolare          | Miopia                   | Rara      | AZT         | stop                                     |

# Probabilità di sopravvivenza in relazione ai CD4 ad inizio HAART

| CD4 cell/mmc    | N° pazienti | N° morti | RR (95% IC)         | P     | P al log/rank                           | P complessiva |
|-----------------|-------------|----------|---------------------|-------|---|---------------|
| <b>Baseline</b> |             |          |                     |       |   |               |
| < 25            | 94          | 21       | 24.54 (5.75-104.67) | <.001 | .59<br>.20<br>.99<br>.003<br>.68<br>.11 | } <.001       |
| 25-49           | 48          | 8        | 19.28 (4.09-90.80)  | <.001 |   |               |
| 50-99           | 102         | 11       | 11.00 (2.44-49.61)  | .002  |   |               |
| 100-199         | 199         | 20       | 10.80 (2.52-46.23)  | .001  |   |               |
| 200-349         | 327         | 12       | 3.77 (0.84-16.86)   | .08   |   |               |
| 350-<500        | 257         | 8        | 3.10 (0.66-14.62)   | .15   |   |               |
| >500            | 192         | 2        | 1.00                | ...   |   |               |
| <50             | 142         | 29       | 7.97 (4.58-13.88)   | <.001 | .003<br><.001                           | } <.001       |
| 50-199          | 301         | 31       | 3.84 (2.22-6.63)    | <.001 |   |               |
| > 200           | 776         | 22       | 1.00                |       |   |               |

# 2001

## Sequenziamento NRTIs

- L'efficacia antiretrovirale di d4T+ddl si mantiene nel follow-up a lungo termine.
- L'associazione d4T+ddl è tuttavia più frequentemente associata con l'emergenza di resistenza a ZDV rispetto alla combinazione AZT+3TC.
- L'associazione d4T+ddl è anche associata ad una modesta diminuzione della sensibilità a d4T e può selezionare resistenze a molti farmaci.
- Il sequenziamento di analoghi nucleotidici dopo un fallimento con lamivudina può essere considerato ragionevole. In tali casi, la lamivudina possa conservare i suoi benefici effetti di interazione anche nel regime di salvataggio...

# Quesiti:

- 1) Perché aumentano i CD4 nonostante la replicazione virale?
- 2) La capacità replicativa virale non corrisponde alla fitness in “vivo”, quali strumenti devono essere considerati validi per valutare tale problematica?
- 3) Perché a fronte della presenza di resistenze virali diffuse, di lunga durata alle tre classi di farmaci , il viral load rimane parzialmente soppresso? Si riduce la capacità replicativa ?  
(Barbour et al 2002)

# Linee guida 2004

## Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

*French Recommendations 2004*

In treatment-naïve patients

|   |   |                                   |    |  |
|---|---|-----------------------------------|----|--|
| <b>Preferred Regimen</b><br><b>2 NRTIs</b><br>• ZDV or TDF or ddI or ABC<br>+<br>• 3TC or FTC | + | <b>1 NNRTI</b><br>• EFV<br>• NVP* | or | <b>1 P/r</b><br>• FPV<br>• IDV<br>• LPV<br>• SQV |
|---|---|-----------------------------------|----|--|

- Alternatives:**
- 2 NRTIs + NFV
  - D4T + 3TC + 1 NNRTI or 1 PI/r
  - ZDV + DDI + 1 NNRTI or 1PI/r
  - ZDV + 3TC + ABC (VL<100,000 c/ml)

# LINEE GUIDA 2004

**Livello immunologico di  $CD4 \leq 200$ -mm<sup>3</sup> :  
si inizia la terapia.**

**$200 < CD4 < 350$  e viremia inferiore a 55.000  
copie/ml?**

**Il ripristino immunologico potrebbe non  
essere completo specialmente in pazienti  
non giovani con volume timico ridotto e  
possibile eliminazione di cloni  $CD4$  con  
parziale restauro delle catene  $V\beta$ .**

**La maggior parte dei centri inizia con  $CD4$   
< 350 anche se la viremia è inferiore a  
55.000**

L' unica differenza significativa è presente tra il gruppo 100-199 e quello 200-349 CD4/mm<sup>3</sup>. Il rischio di morte aumenta in modo significativo solo quando i CD4 scendono sotto la soglia delle 200 mm<sup>3</sup> (10.8 volte rispetto ai soggetti con >500 cell/mm<sup>3</sup>), mentre nel gruppo 200-349 cell/mm<sup>3</sup> l'incremento del rischio, pur aumentato (R.R. 3.77) non risulta significativo. Medesimo risultato si è ottenuto nel Master 1 ed ICONA.

# **CD4 ridotti inferiori a 200 mm<sup>3</sup>**

**trial clinici con immunostimolanti tra i  
quali IL 2 r**

**Nessuna efficacia significativa nel  
tempo, incrementi transitori ma  
notevoli effetti collaterali**

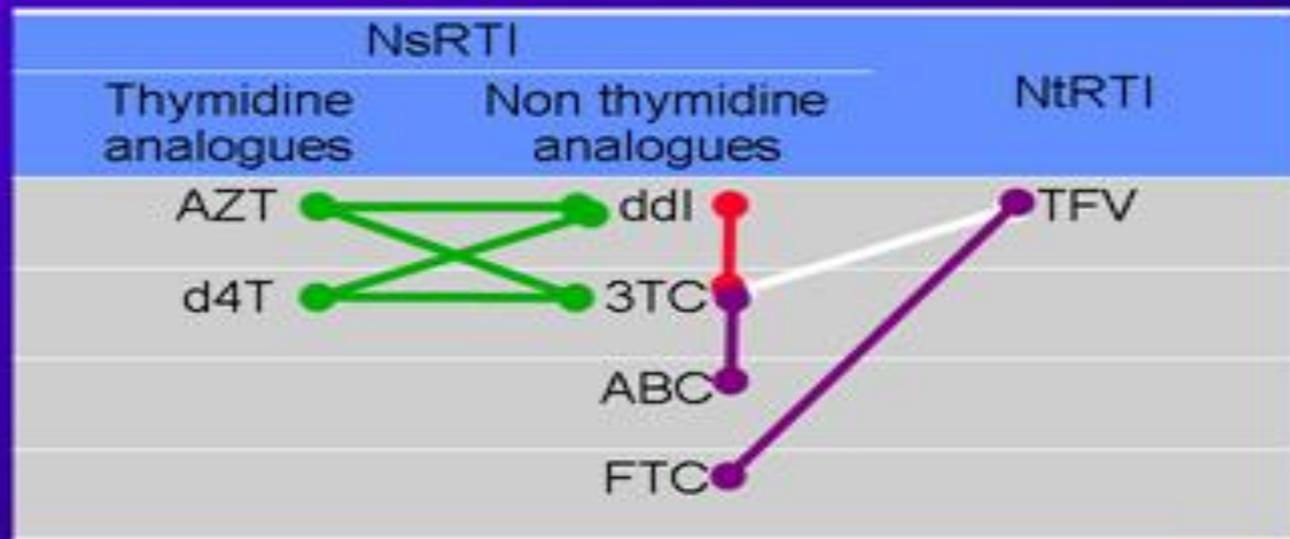
**(ESPRIT e SILCAAT 2009 e 2010 autori tra i quali E.  
Raise Venezia-Mestre)**

**Dati del *Johns Hopkins HIV Clinic* suggeriscono che iniziare la terapia ad un livello di CD4 >350 cell/mm<sup>3</sup> garantisce una probabilità di risposta virologica positiva e una persistenza della stessa rispettivamente di 1.8 e 1.9 volte rispetto ad un inizio a livelli <200 CD4/mm<sup>3</sup> .**

**NON usare D4T con ZDV, TDF con ABC,DDC con DDI o D4T,APV o SQV come solo PI, NFV+SQV(16-22cps), RTV,D4T+DDI(aumento di neuropatie ed iperlattacidemia).Usare il T20 solo in associazioni di farmaci attivi, non nel fallimento per la facilità di resistenze.**

# 2005: farmaci

## Nucleoside strategies Evolution of NRTI backbones



coformulated dual NRTIs

AZT/3TC

3TC/ABC

FTC/TFCV

# Schemi di doppio PI boosting

Saquinavir/lopinavir/r  
1000/400/100 mg *bid*



Saquinavir/atazanavir/r  
1500/300/100 mg *od*



Saquinavir/fosamprenavir/r  
1000/700/200 mg *bid*



The ART adherence..switch from Pi to NNRTI  
increase the adherence etc. E.Raise I.A.S.  
27.7.2005 C32

# POTENCY

## Nucleoside strategies

Comparison of coformulated double nucleoside backbones

|              | AZT / 3TC     | ABC / 3TC     | TFV / FTC     |
|--------------|---------------|---------------|---------------|
| potency      | ~2.2 logs     | ~3 logs       | ~3 logs       |
| partner NRTI | +/-           | -             | -             |
| NNRTI        | ++            | ++            | ++            |
| PI           | ++            | +             | +/-           |
| resistance   | M184V<br>TAMS | M184V<br>L74V | M184V<br>K65R |

# Week 12 NRTI Genotypic Data

Subjects with non-response to TDF + ABC/3TC (n=36\*)

NRTI resistance-associated mutations

2003



- M184V/I without K65R (13/36 isolates)
- K65R + M184V (23/36 isolates)

Other NRTI mutations present:  
V118I (n=3), Y115F (n=3),  
M41L/L210W/T215D (n=1,  
present at baseline)

Genotype data unavailable for 14 subjects (11 without week 12 sample, 3  $\leq 1000$ c/ml)

# Quale backbone usare ?

## CNA30024

ART-naïve  
adults  
*n* = 649

ABC bd + 3TC bd + EFV od  
*n*=324

ZDV bd + 3TC bd + EFV od  
*n*=325

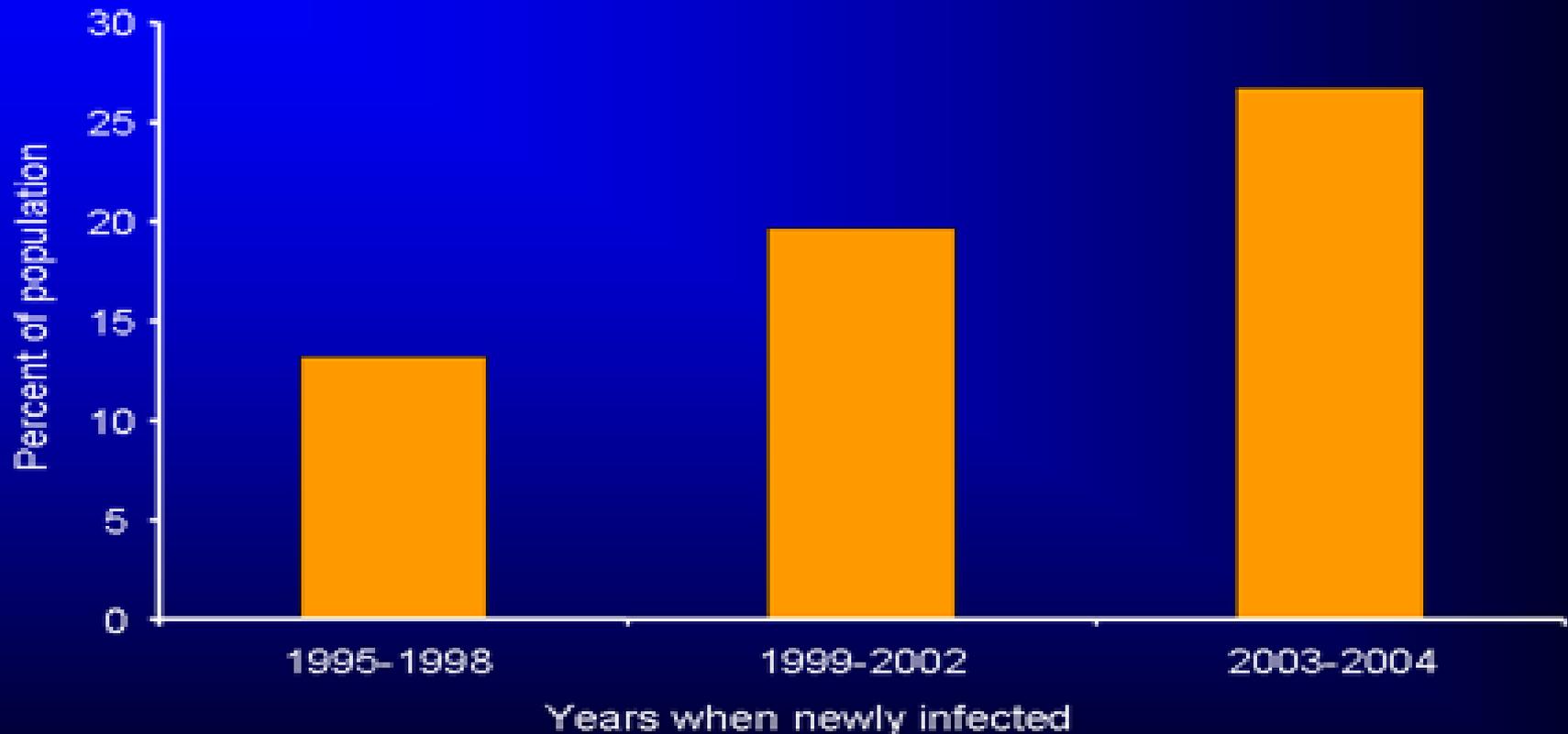
- 48-week study
- Virological failure = confirmed HIV RNA >50 c/mL after suppression or failure to reach HIV RNA <50 c/mL by week 48

ABC: HLA 5701  
ZDV: anemia, leuco  
penia

# TRASMISSIONE DI RESISTENZE

## 1995-2004

### Transmission of HIV Resistance Continues to Rise



## Regimi raccomandati-DHHS 2003

a) EFV+3TC+ZDV/TDF/D4T

b) EFV+3TC+DDI

c) NVP+3TC+ZDV/D4T/DDI

# 2004: linee guida

## Initial Treatment: NNRTI-Based Regimens

|                      |   | pills/day |
|----------------------|---|-----------|
| Preferred Regimen    | • <b>Efavirenz</b> + (3TC or FTC) + (AZT or TDF)                      | 2-3       |
| Alternative Regimens | • <b>Efavirenz</b> + (3TC or FTC) + (ABV or ddl or d4T)               | 2-4       |
|                      | • <b>Nevirapine</b> +(3TC or FTC) + (AZT or d4T or ddl or ABV or TDF) | 3-6       |

# Linee guida 2004

## Initial Treatment: PI-Based Regimens

|                      |  | pills/day |
|----------------------|--|-----------|
| Preferred Regimen    | • <b>LPV/RTV</b> + (3TC or FTC) + AZT                                  | 8-9       |
| Alternative Regimens | • <b>ATV/RTV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or ddl or TDF)    | 3-6       |
|                      | • <b>FosAPV/RTV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or TDF or ddl) | 5-8       |
|                      | • <b>IDV/RTV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or TDF or ddl)    | 7-12      |
|                      | • <b>NFV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or TDF or ddl)        | 5-8       |
|                      | • <b>SQV/RTV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or TDF or ddl)    | 13-16     |

# Linee Guida 2004

## Initial Treatment: PI-Based Regimens

|                      |  | pills/day |
|----------------------|--|-----------|
| Preferred Regimen    | • <b>LPV/RTV</b> + (3TC or FTC) + AZT                                  | 8-9       |
| Alternative Regimens | • <b>ATV/RTV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or ddl or TDF)    | 3-6       |
|                      | • <b>FosAPV/RTV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or TDF or ddl) | 5-8       |
|                      | • <b>IDV/RTV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or TDF or ddl)    | 7-12      |
|                      | • <b>NFV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or TDF or ddl)        | 5-8       |
|                      | • <b>SQV</b> + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABV or TDF or ddl)        | 13-16     |

# Vantaggi e svantaggi

## NNRTI - based regimens

### ADVANTAGES

- Less fat maldistribution and dyslipidemia than PI-based regimens
- Save PI options for future use
- Lower pill number than PI-based regimens
- Once-daily option

### DISADVANTAGES

- Low genetic barrier to resistance (single mutation confers resistance)
- Cross-resistance among NNRTIs
- Skin rash
- Potential for CYP450 drug interactions

# Vantaggi e svantaggi

## PI - based regimens

### ADVANTAGES

- Save NNRTI for future use
- Longest prospective study data including data on survival benefit
- Higher genetic barrier to resistance (multiple mutations required to confer resistance to RTV-boosted regimens)

### DISADVANTAGES

- Metabolic complications - fat maldistribution, dyslipidemia, insulin resistance
- CYP450 inhibitors & substrates - potential for drug interactions (more pronounced with RTV-based regimens)



Guidelines for the Use of  
Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected  
Adults and Adolescents

*October 29, 2004*

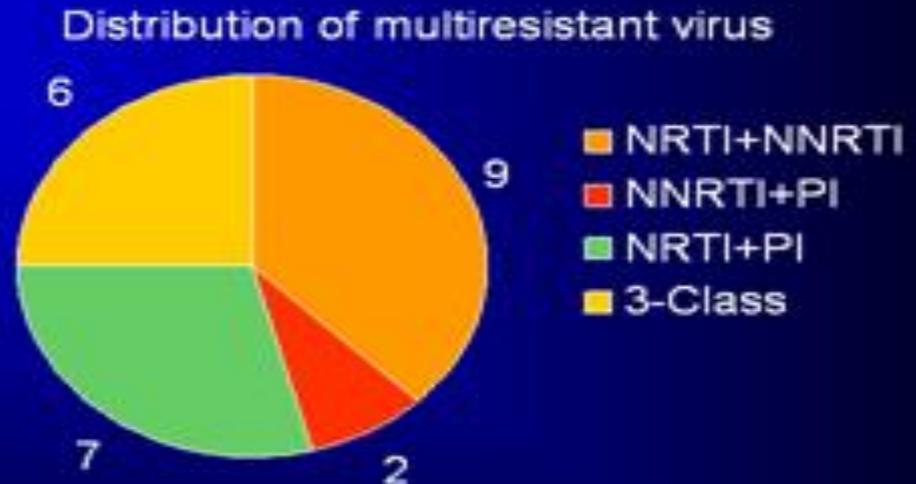
.....few of these trials have enough follow-up data to include **clinical endpoints** (such as development of AIDS-defining illness or death). Thus, assessment of regimen efficacy and potency are mostly based on **surrogate marker endpoints**.....

# RESISTENZE nel 2003-2004

## CDC-Surveillance 2003/2004

- Sera from newly diagnosed patients (n = 828, of those 787 amplifiable, 633/787 with demographic data)

|                      |        |
|----------------------|--------|
| At least 1 mutation: | 14.5 % |
| NRTI:                | 7.1 %  |
| NNRTI:               | 8.4 %  |
| PI:                  | 2.8 %  |
| At least 2 classes:  | 3.1 %  |
| 3 classes:           | 0.8 %  |



# TERAPIA TAM-SPARING 2005

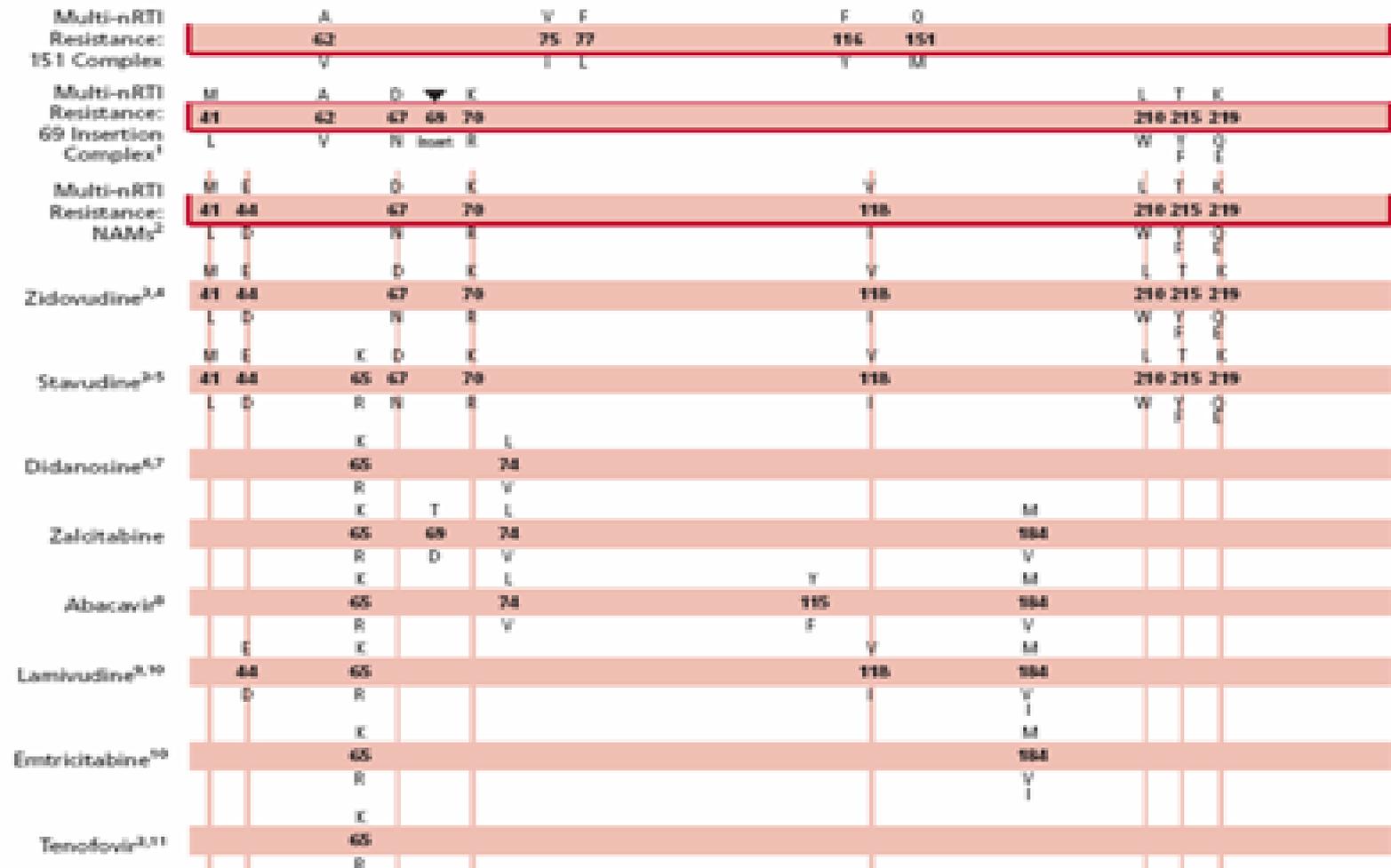
## Reasons to select for a first TAM-sparing regimen

- Lack of efficacy?
  - No
- Transmission of resistant variants?
  - Yes
- Potential cross-resistance?
  - Yes

# MUTAZIONI in Transcriptasi inversa

## MUTATIONS IN THE REVERSE TRANSCRIPTASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

### Nucleoside and Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors



# Lipodystrophy Model



Mitochondrial toxicity

Adipocyte loss and/or  
↓ function

Subcutaneous fat  
wasting

Insulin resistance

Dyslipidemia

Visceral fat  
accumulation



DETERMINANTS OF  
PHENOTYPE/SEVERITY

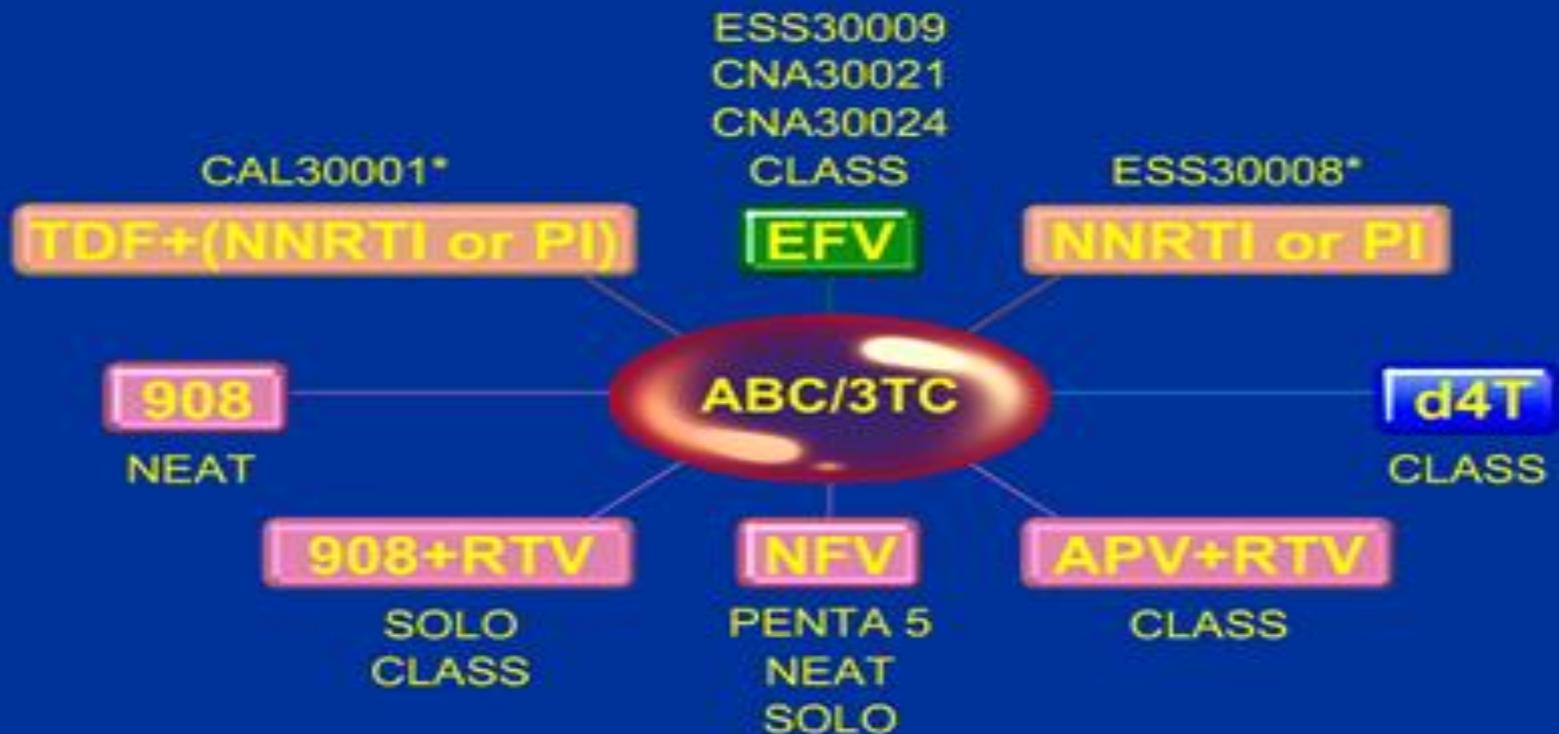
White Race, ↑Age, TNF  
NRTI Choice

Host Factors  
Therapy

Not White, Sedentary, Diet  
?PI Choice (RTV, new PIs)

# ABACAVIR/3TC

ABC/3TC as an NRTI Backbone Has Been Tested in >2000 HIV-infected Patients in Combination With a Variety of Third Drugs

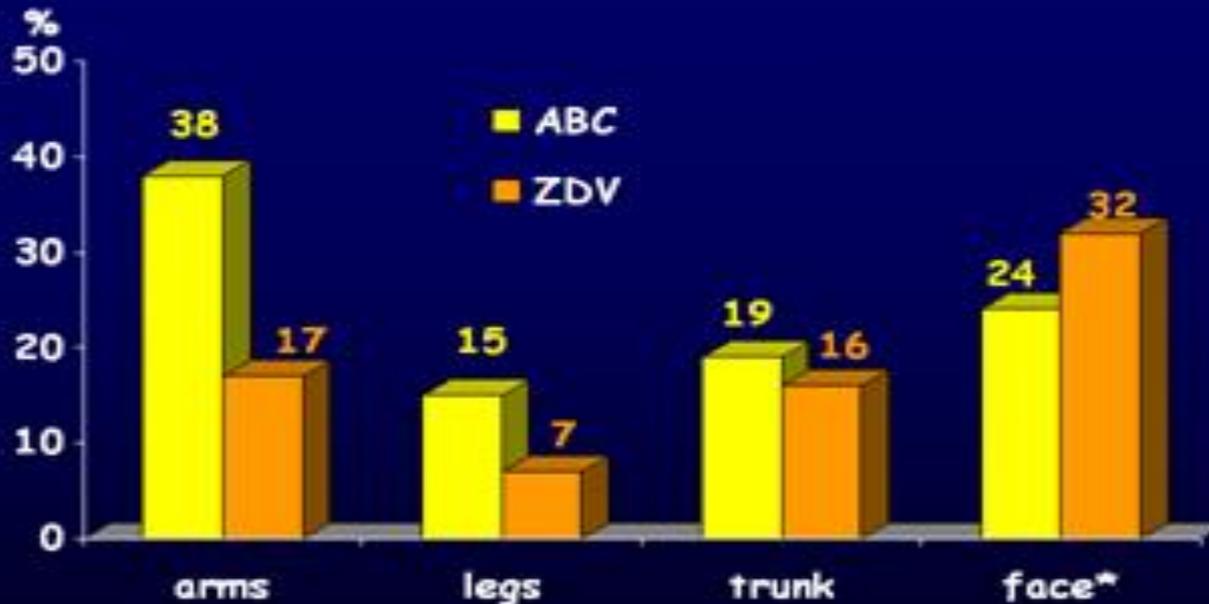


\*ART-experienced patients

# D4T induce lipoatrofia più di ZDV e ABC

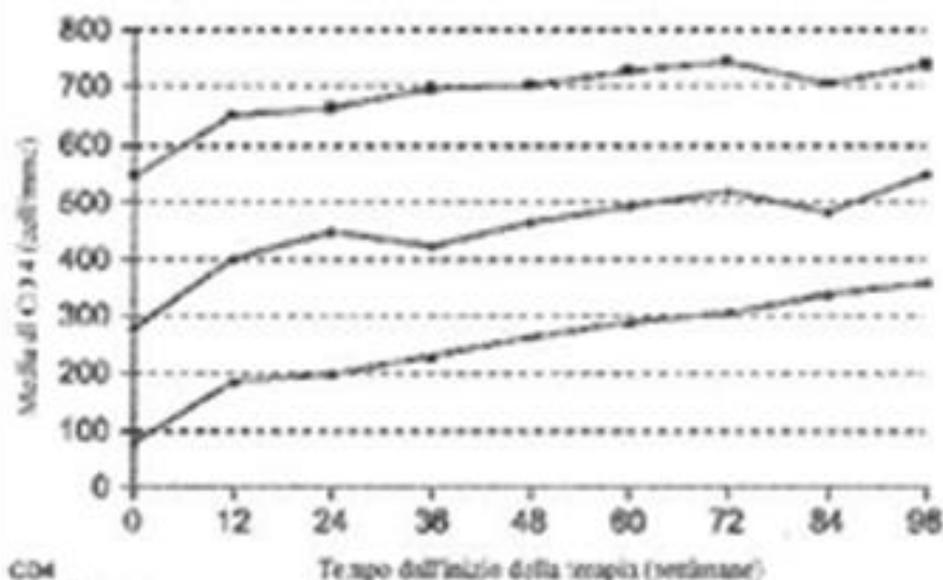
Improvement in lipoatrophy after switching from stavudine to abacavir or zidovudine: the TARHEEL study

Body fat variations (median %) measured by DEXA at 48 weeks



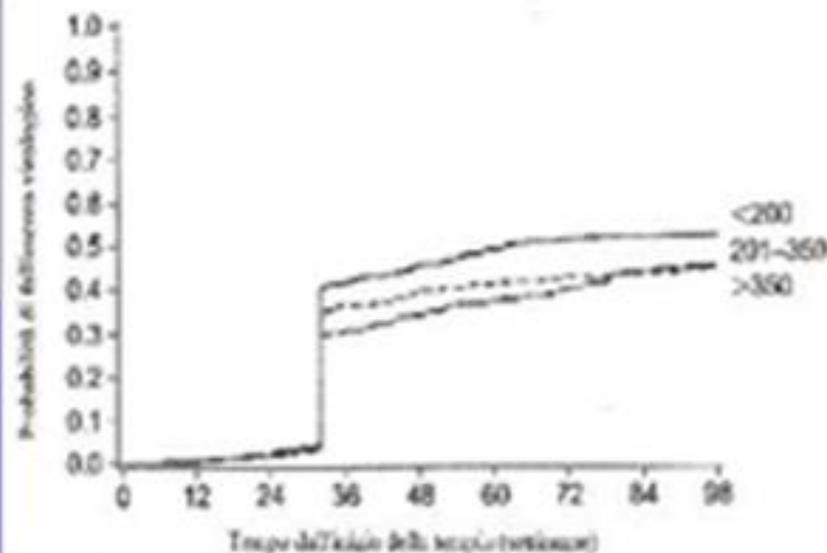
\* Percentage of subjects reporting gains

# Quando iniziare la terapia antiretrovirale: dati dalla coorte ICoNA



| CD4 (x 10 <sup>6</sup> cells/mm <sup>3</sup> ) | 0   | 12  | 24  | 36  | 48  | 60  | 72  | 84  | 96  |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| > 350  | 551 | 308 | 322 | 291 | 284 | 254 | 218 | 583 | 138 |
| 201-350  | 312 | 158 | 203 | 133 | 149 | 178 | 179 | 301 | 97  |
| < 200  | 558 | 281 | 371 | 246 | 287 | 257 | 219 | 209 | 183 |

Incremento dei CD4 a 3 mesi dall'inizio della terapia rispetto ai valori iniziali: >350 cell/mm<sup>3</sup> (■), 201-350 cell/mm<sup>3</sup> (▲), 0-200 cell/mm<sup>3</sup> (◆)



Italian Cohort Naive for Antiretrovirals (ICoNA)

**CD4 > 350 mm<sup>3</sup>**

## **Come e quando iniziare 2003 CROI**

**In conclusione, si può ritenere di avere acquisito evidenze in favore di un inizio della TARV nello strato di CD4+ comprese tra 350 e 500 cellule/mm<sup>3</sup> o, quanto meno, in favore di un ulteriore rafforzamento della raccomandazione per CD4+ tra 200 e 350 cellule/mm<sup>3</sup>.**

# COME INIZIARE 2003 CROI

**In conclusione, restano sostanzialmente valide le opzioni classiche di combinazioni costruite sulla base di un backbone di NRTI (con l'aggiunta di 1 NNRTI, ovvero 1 o 2 PI, ovvero, con alcuni caveat, 1 ulteriore NRTI), mentre l'ipotesi di associazione di 2 NNRTI non appare finora sostanziata dai dati sperimentali.**

**STI : il punto cruciale nel paziente con  
infezione cronica rimane tuttavia  
stabilire quando la terapia possa  
essere interrotta, come debba essere  
strutturata l'interruzione, e quanto a  
lungo possa essere mantenuta  
Fu un fallimento poiché induceva un  
aumento significativo delle resistenze**

**Vella S, Giuliano M, Palmisano L, E. Rouse et al. ISS-PART: a prospective, randomized, multi-center clinical trial of intermittent therapy in HIV+ subjects with persistent suppression of viral replication. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. February 10-14, 2003. Boston, MA.**

# STI

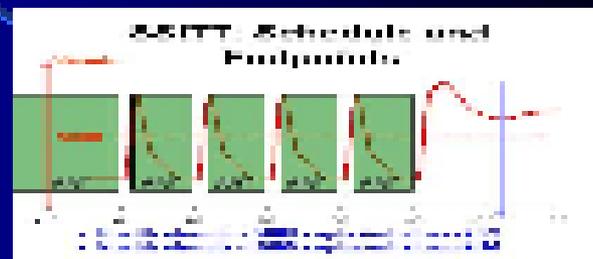
1. Come componente di una terapia di salvataggio
2. Per favorire l'autoimmunizzazione
3. Ridurre gli effetti collaterali nel tempo

**Il trial IIS-PART (CROI-San Francisco-2004) ha evidenziato un aumento significativo delle resistenze nel gruppo STI**

# STI : un fallimento 2002-2003

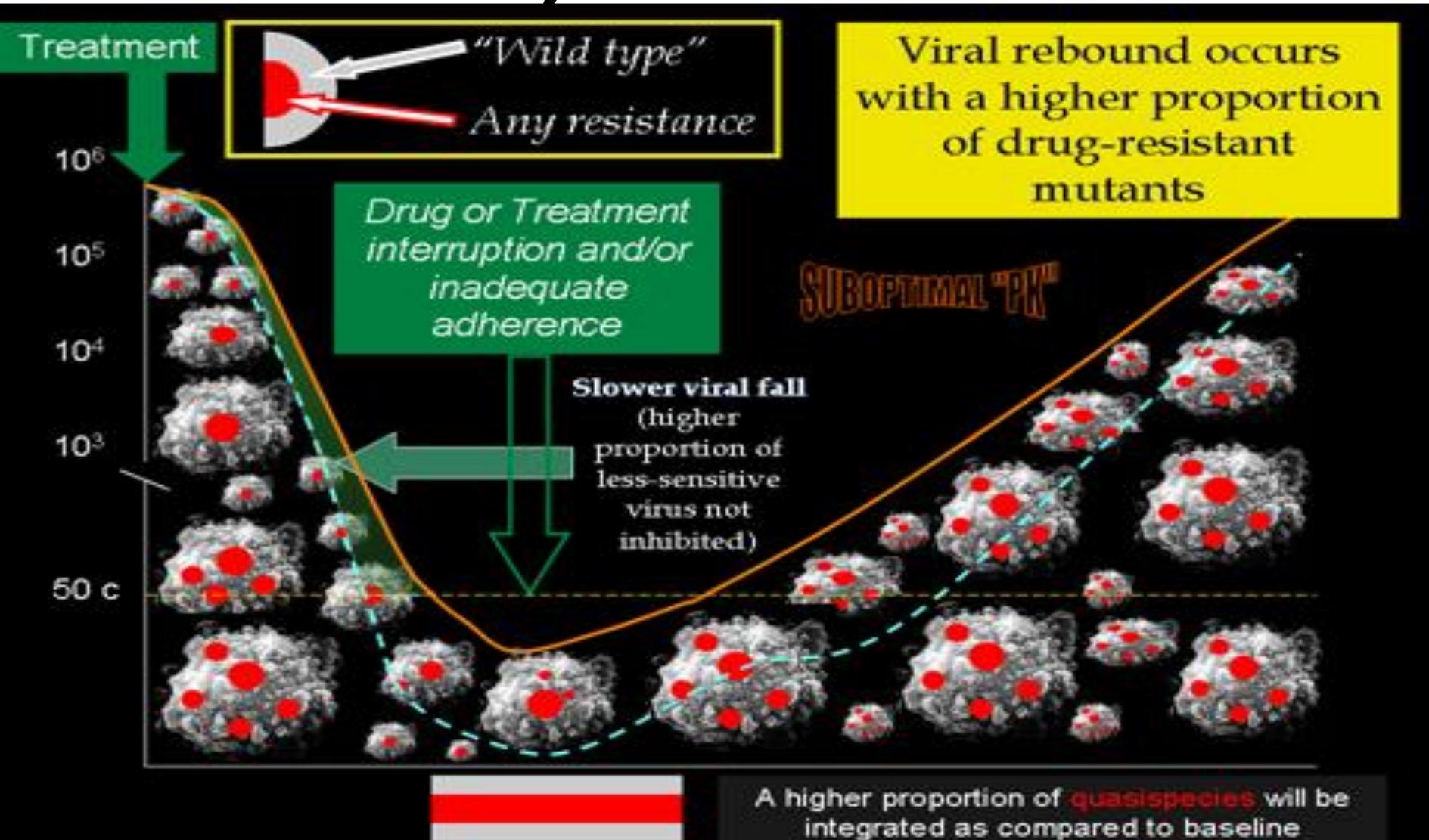
## Interruzione strutturata di terapia e autovaccinazione: dati conclusivi dallo studio SSITT

- I CD4+ basali mediiani erano 740/mm<sup>3</sup>, e la viremia era BLD da un periodo mediano di 22 mesi. 63 pazienti sono usciti durante le STI per VL >5000.
- Alla settimana 52 (12 dopo la sospensione) 23 pazienti (17%) erano responders, alla 96<sup>a</sup> erano l'11%. I fattori predittivi di risposta comprendevano una bassa viremia allo zenith, bassi livelli di HIV provirale all'inizio dello studio e non risalita della viremia alla 2<sup>a</sup> settimana dall'interruzione strutturata.
- I CD4+ mediiani erano diminuiti a 600/mm<sup>3</sup> durante le prime 12 settimane in assenza di terapia, stabilizzandosi poi a 583/mm<sup>3</sup> alla settimana 84. La risposta CTL HIV-specifica aumentava fin la settimana 0 e la 52<sup>a</sup>, ma non era correlata con lo stato di responder, anzi, i responders avevano una risposta CTL più bassa, forse conseguente ad una minor esposizione all'antigene.



**Il problema era la  
S. Lipodistrofica**

# STI: NON deve essere effettuata, induce resistenze



**Quando e come cambiare (switch) la terapia antiretrovirale in casi di fallimento.**

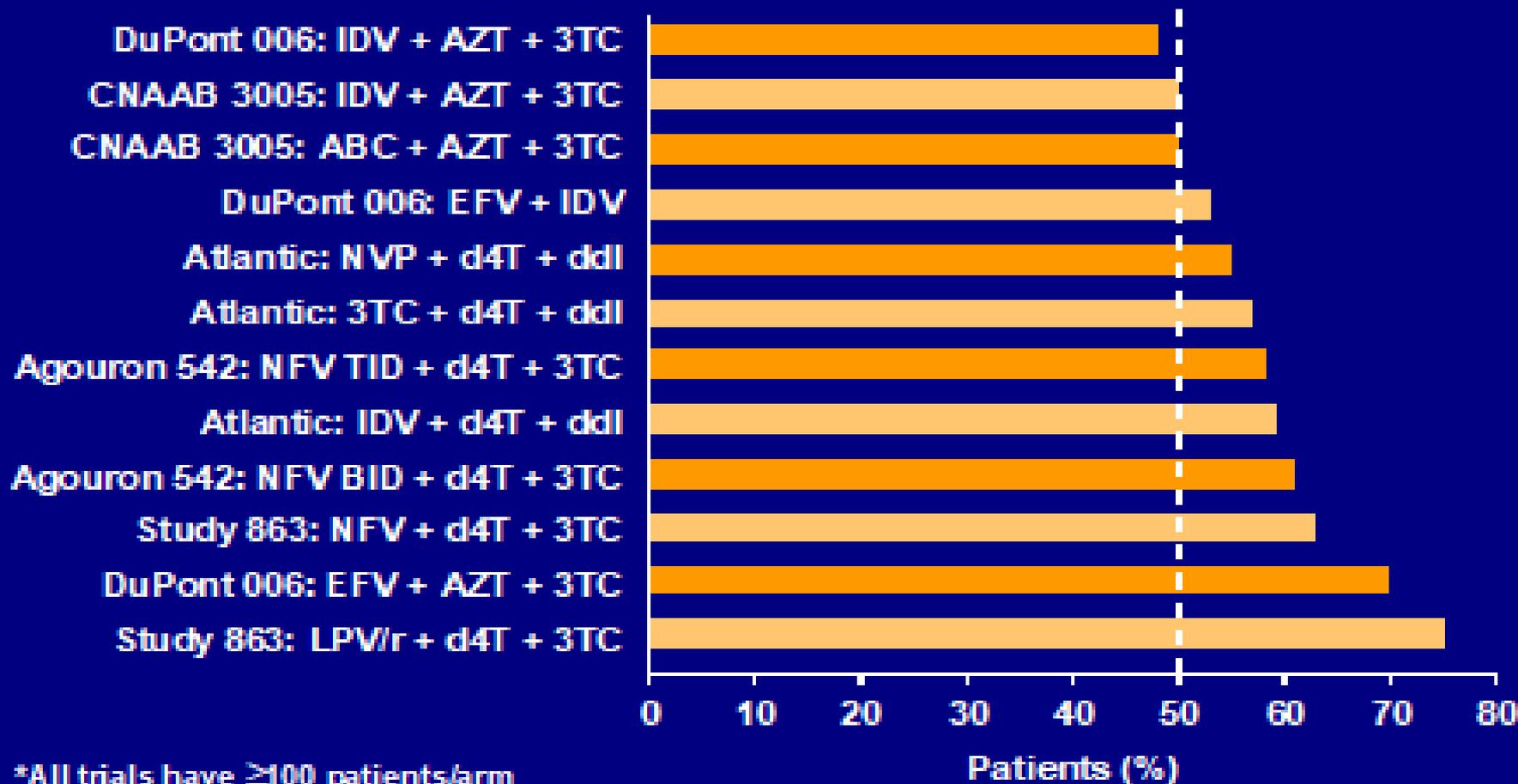
**Aggiornamento post 10<sup>^</sup> CROI (10-14 febbraio 2003, Boston) ( Carosi G., Rouse E., et al)**

**Le attuali linee guida internazionali (IAS Panel e DHHS Antiretroviral Therapy Guidelines, 2002)**

**raccomandano di cambiare il regime terapeutico precocemente nei pazienti con rebound viremico e con opzioni terapeutiche che siano presumibilmente in grado di sopprimere durevolmente la replicazione virale. Vi è tuttavia controversia sulla possibilità di ritardare l'opzione di switch, pur in presenza di fallimento virologico per le scarse opzioni alternative**

**Le linee guida della terapia antiretrovirale, pubblicate nel 2003 (DHHS), hanno definito alcuni punti essenziali lasciando aperte altre problematiche. L' inizio della terapia HAART deve avvenire sicuramente con 1)  $CD4 < 200 \text{ mm}^3$  con qualsiasi viremia 2)  $CD4$  compresi tra 200 e 350 con viremia superiore a 55.000 copie/ml(c/ml) e medesimo range di  $CD4$  con viremia inferiore a 55.000 c/ml: la maggior parte dei clinici inizia la terapia in entrambi i casi in quanto, pur essendoci solo studi osservazionali ( J.H.HIV Clinic, Phillips), il rischio relativo di ottenere un successo virologico si riduce del 35% se la viremia è  $>100.000 \text{ c/ml}$  . 3)  $CD4 > 350$  e viremia  $> 55000 \text{ c/ml}$  : l' ipotesi di inizio non è concorde , si riconosce tuttavia che a 3 anni nei non trattati il rischio di evolvere in AIDS è  $>$  del 30% .**

# Randomized Comparative Trials\*: HIV RNA <400 copies/mL at Week 48 (ITT)



\*All trials have  $\geq 100$  patients/arm

- The **consensus sequence** used for many algorithms, against which changes are identified in sequences from tested patients, is **a subtype B sequence**.
- This becomes problematic for subtypes in which some “resistance” mutations actually reflect the wildtype consensus for that subtype.

**The high prevalence of CXCR4-using strains in D subtype is consistent with previous studies showing that subtype D strains are more pathogenic**

# Nessuna differenza alla terapia tra sottogruppi (2006)

- Several reports have suggested **similar in vitro susceptibilities to antiretroviral drugs** among different group M subtypes

[*Shafer RW et al., AIDS Res Hum Retrovir 1999; Tanuri A et al., AAC 1999; Parkin N et al., Antivir Ther 2004; Geretti A. Curr Opin Infect Dis 2006*]

- **No differences in response to therapy** among these subtypes have been reported.

[*Mink M et al., J Virol 2005; Dorr Pet al., AAC 2005*]

**-The occurrence of TAMs (conferring various degrees of cross resistance) is related to the continuous replication of HIV during a failing regimen containing thymidine analogues**

**- A rapid switch to a new regimen at the time of failure sharply decreases the prevalence of TAMs, and helps in preserving future therapeutic options**

HAART-NRTI

AZT,D4T,DDI,3TC,DDC,ABC,TDF

,Emcitabina

NNRTI

DLV,EFV,NVP

PI

SQV,NFV,IDV,RTV,APV,ATZ,

LPV/rtv,TPV

Inib.Fusione

T20

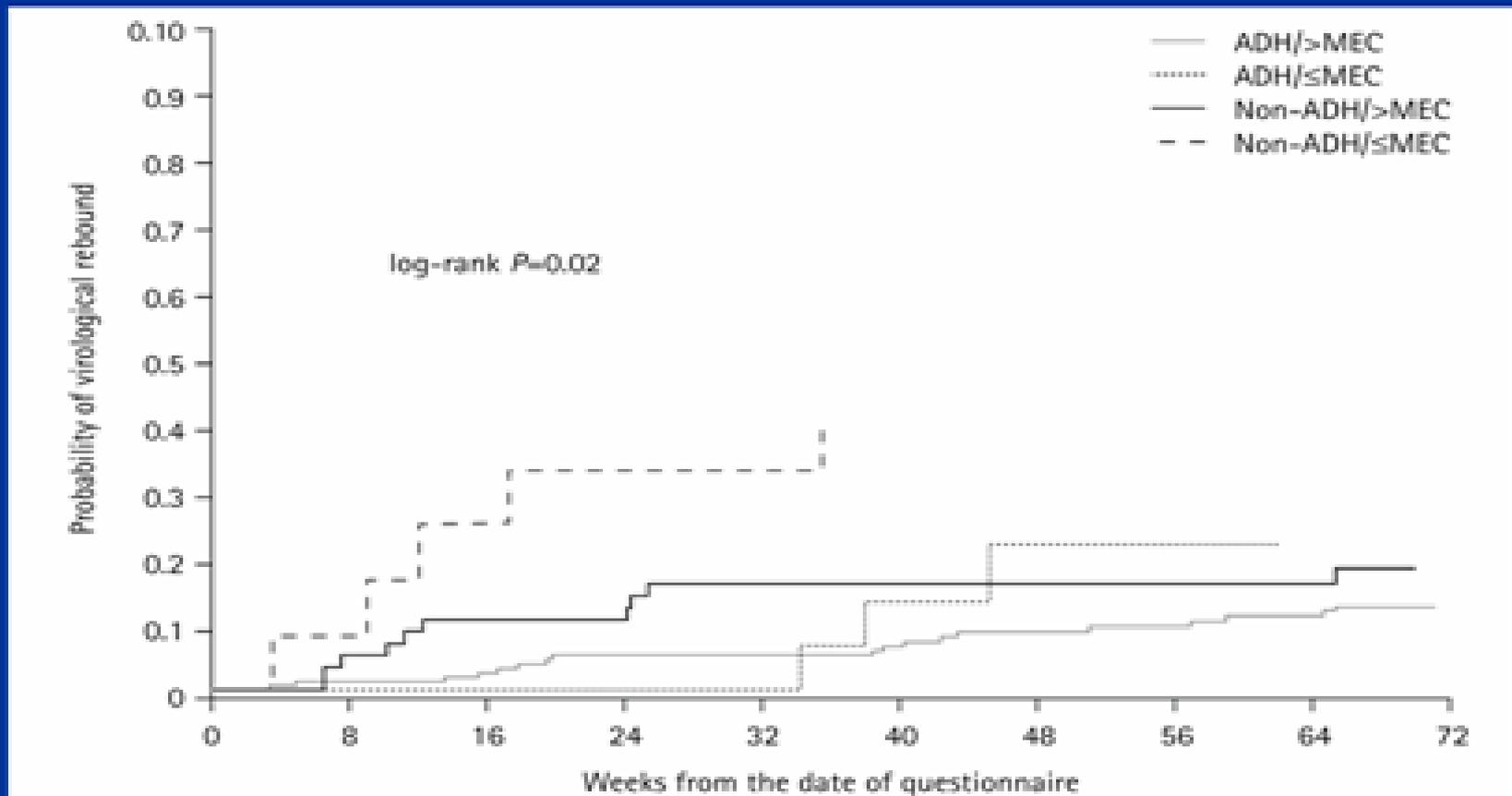
Anno 2007

## Regimi basati sui PI:

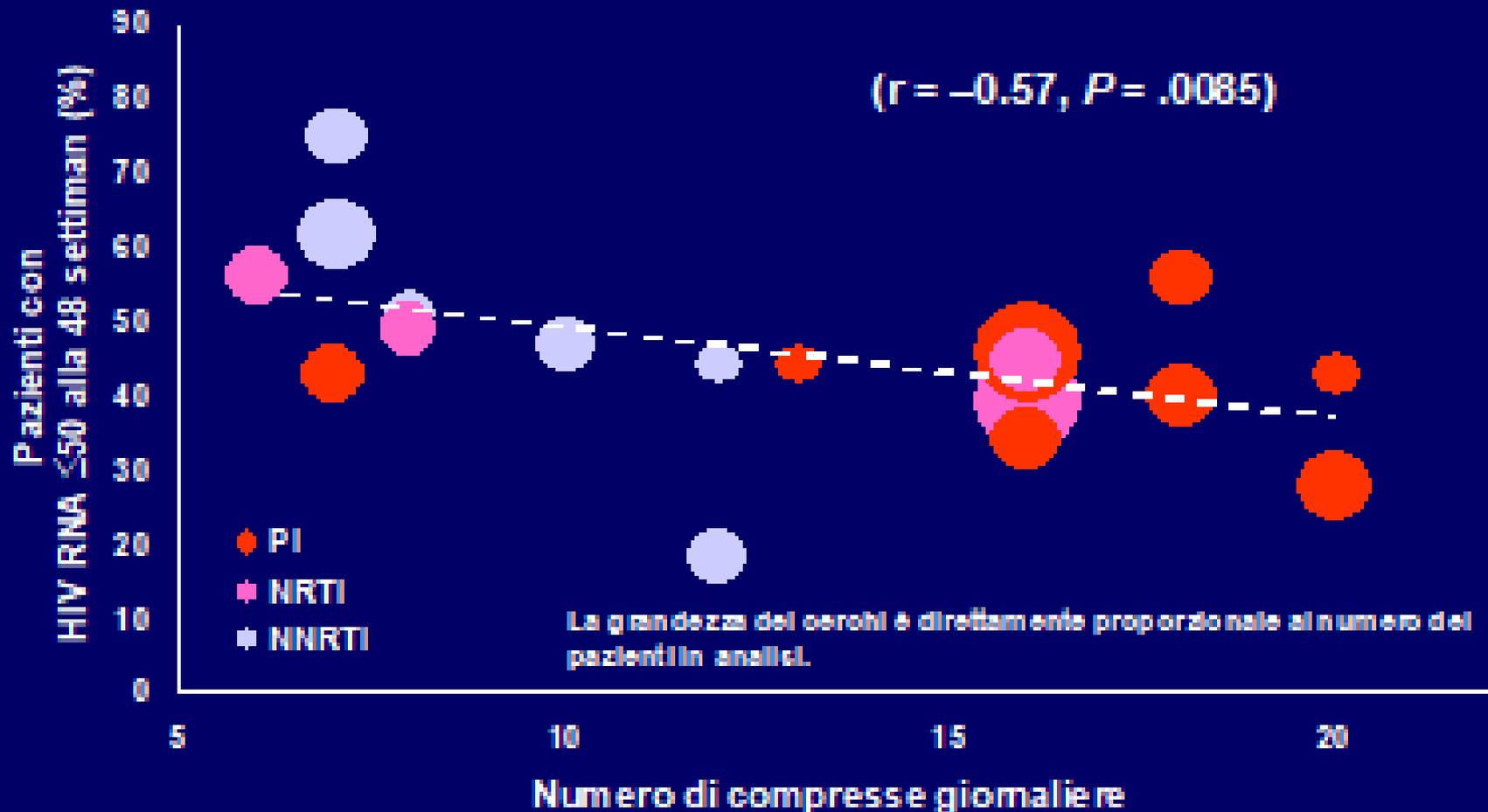
- a) LPV/rtv+3TC+ZDV/D4T
- b) APV/rtv+3TC+ZDV/D4T
- c) IDV+3TC+ZDV+D4T
- d) IDV+RTV+3TC+ZDV/D4T
- e) NFV+3TC+ZDV/D4T
- f) SQV+RTV+3TC+ZDV/D4T
- g) ATZ+/-rtv+3TC+ZDV/D4T da 5 cp a 16cp/die a seconda dell'associazione

# ADERENZA predittiva di rebound virale

Treatment adherence predicts viral rebound in patients with undetectable plasma viremia



# Impatto del numero di compresse sull'esito virologico



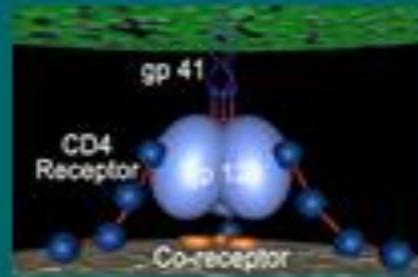
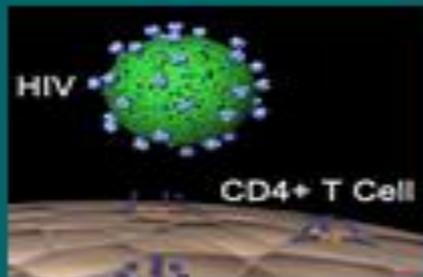
2001

Bartlett. AIDS 2001;15:1369.

# T 20 / ENFUVIRTIDE

## Meccanismo d'azione di enfuvirtide

### Attacco



### Legame



### Esposizione di gp41



### HR1 HR2 Zipping



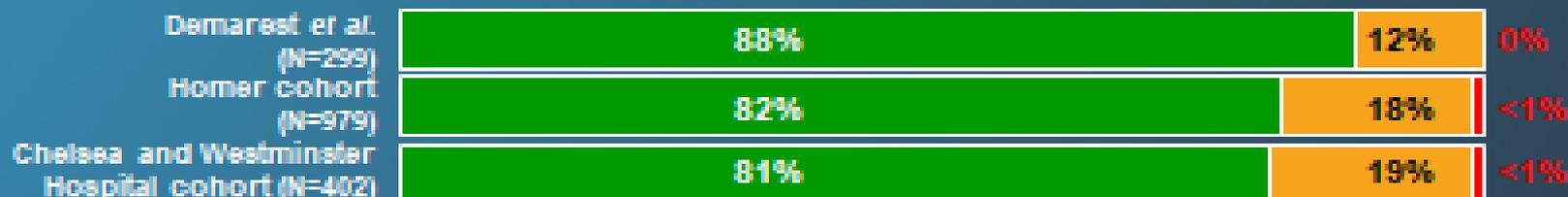
### Fusione

# Sottotipo B e CCR5 (2007) con Maraviroc/ vicriviroc

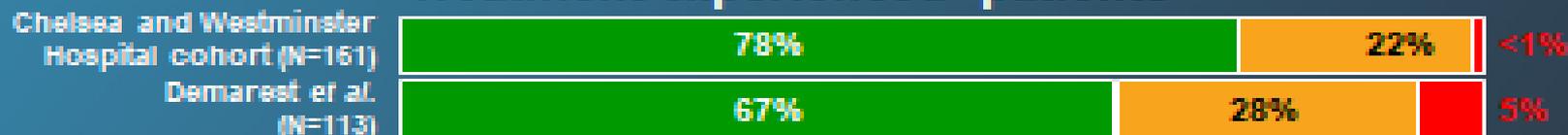
## R5 is the Most Common Tropism Across Cohorts (Mostly Including Subtype B viruses)

19

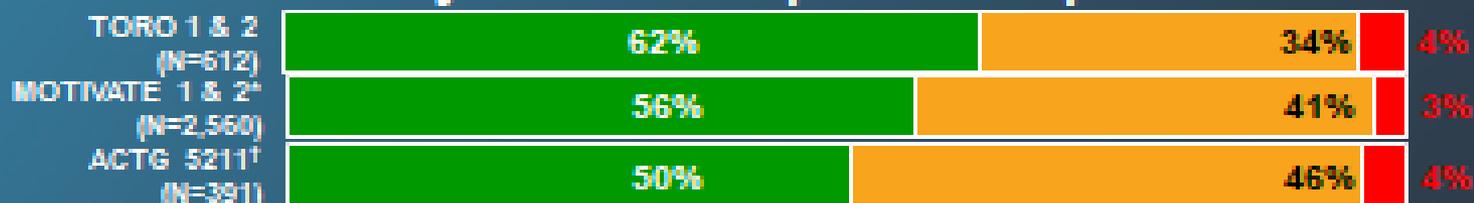
### Treatment-naive patients



### Treatment-experienced patients



### Heavily treatment-experienced patients



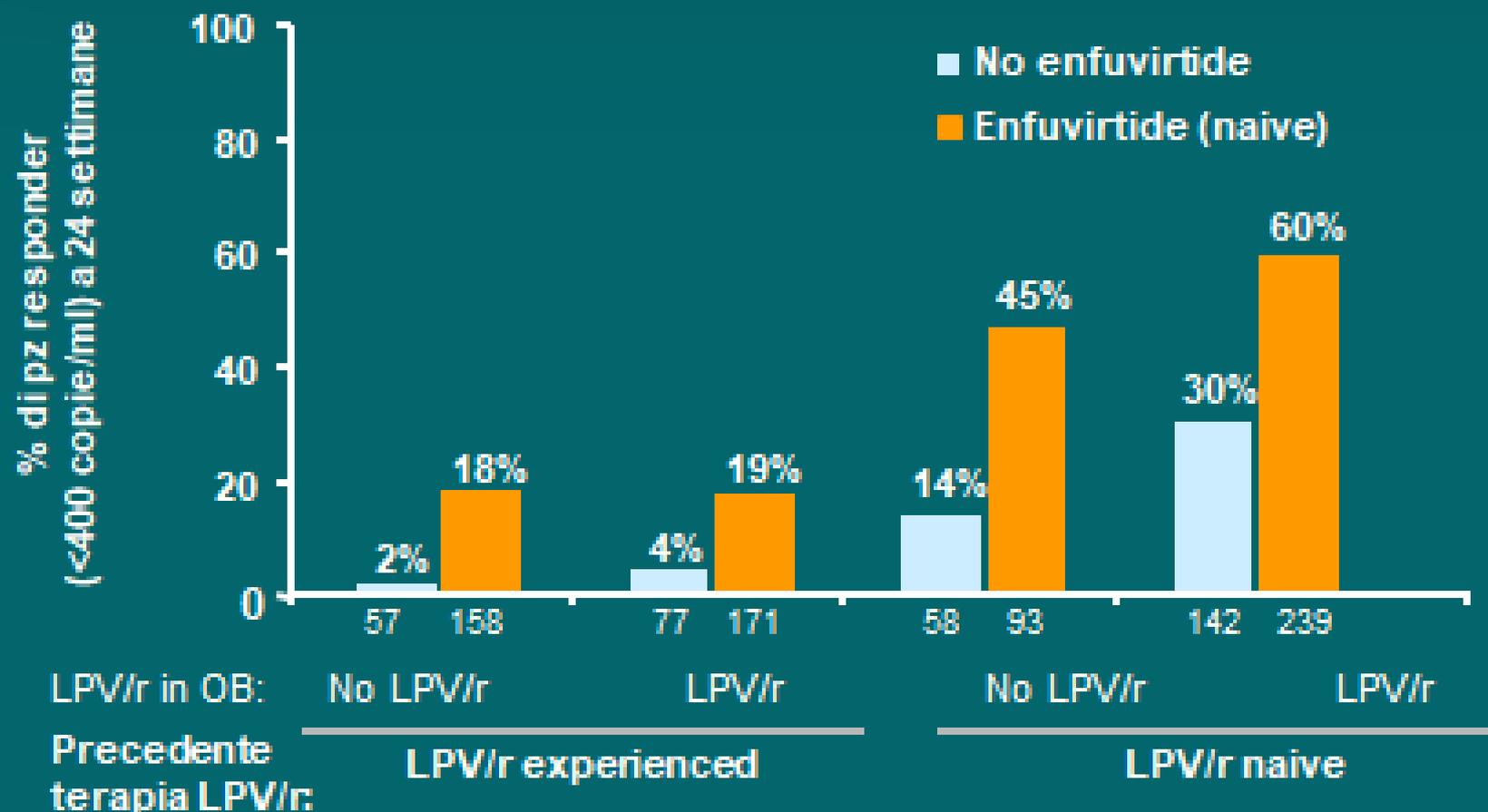
\*Phase 2b/3 maraviroc trials

†Phase 2 vicriviroc trial

0% 20% 40% 60% 80% 100%

■ R5 ■ D/M ■ X4

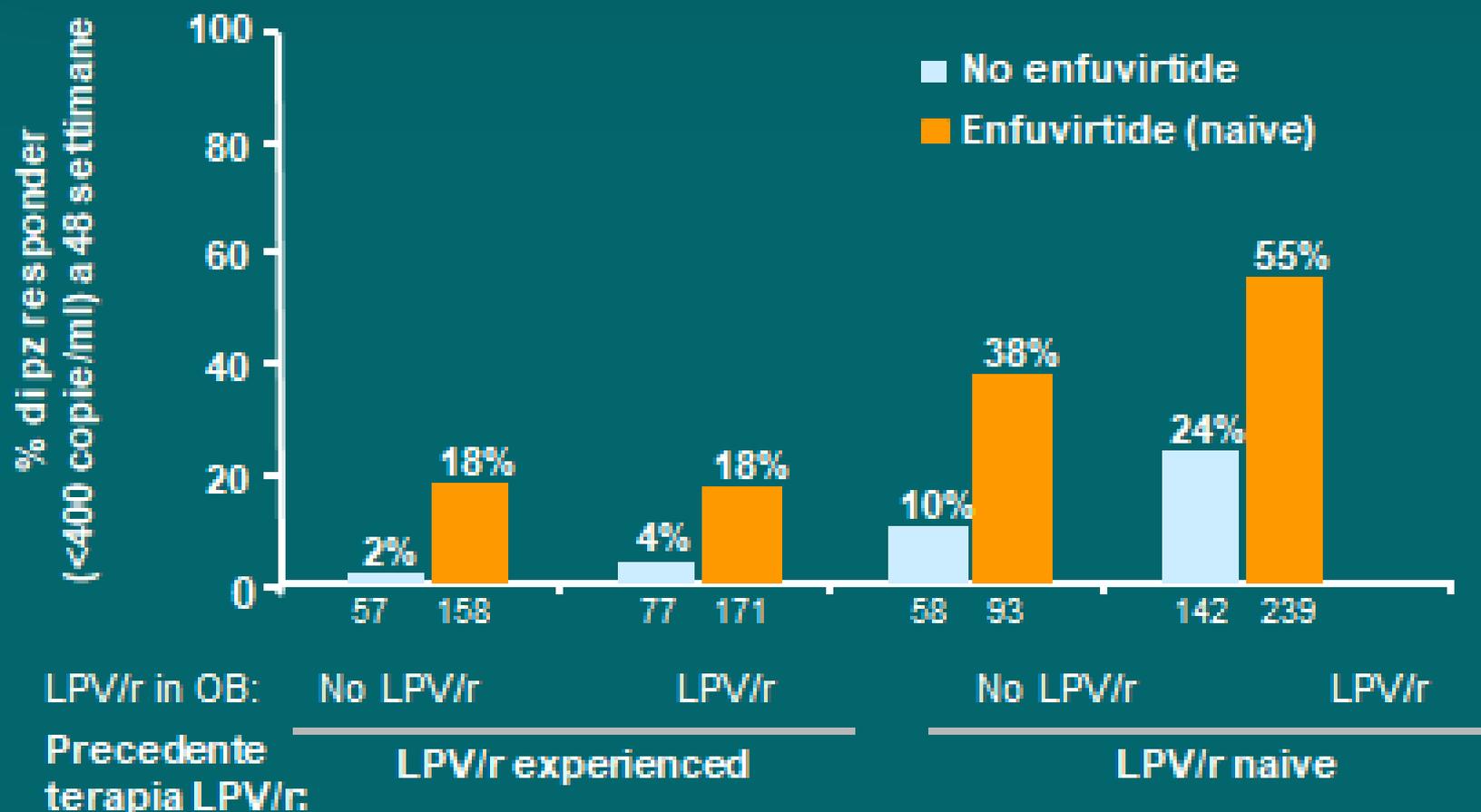
# TORO: il 60% dei pz trattati con enfuvirtide più LPV/r ha ottenuto una VL <400 a 24 sett.



p < 0.0001 per tutti i confronti, ITT, D/C + Switch = Fallimento

Haubrich et al. IDSA.2005. Abstract 785

# TORO: oltre il 50% dei pz trattati con enfuvirtide più LPV/r ha una VL <400 a 48 sett.

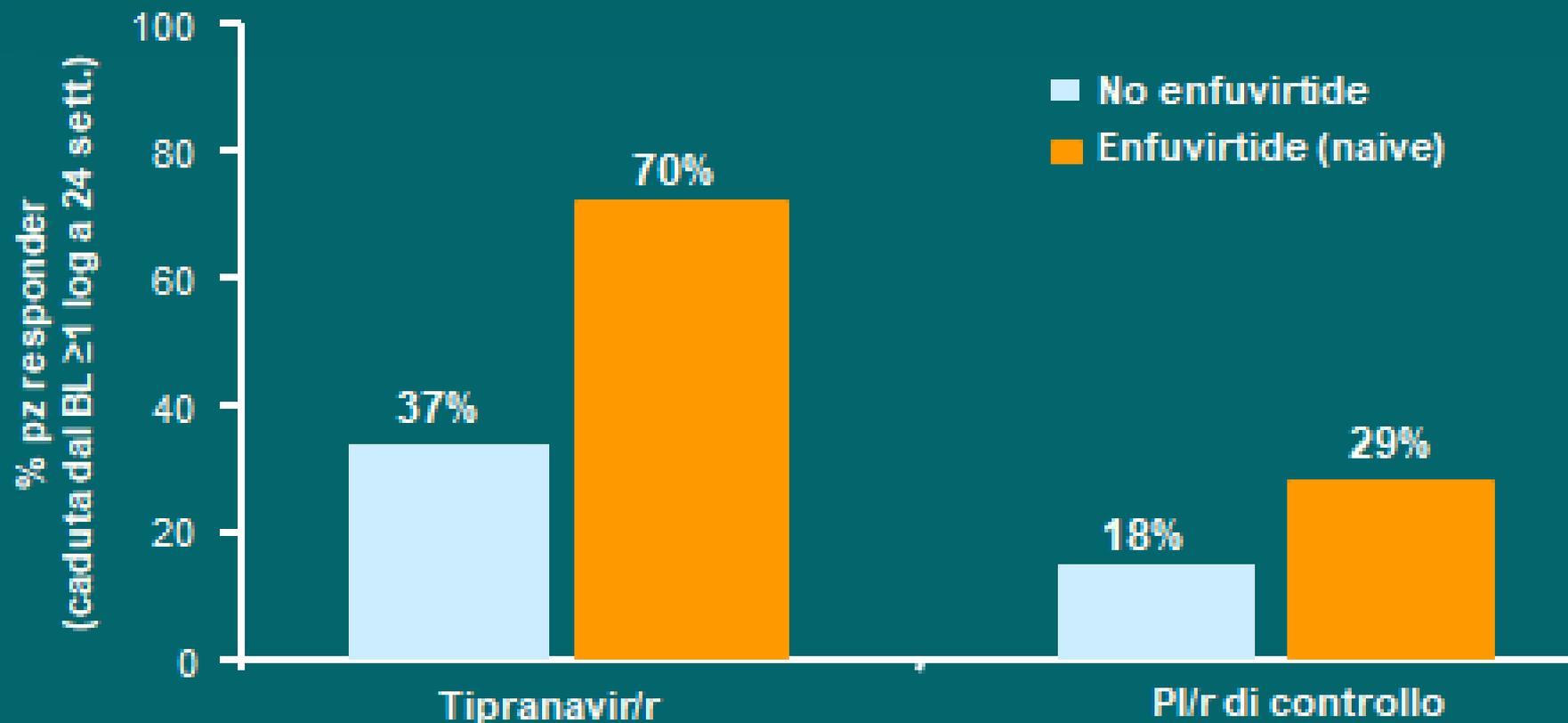


p < 0.0001 per tutti i confronti, ITT, DAC + Switch = Fallimento

Miralles and DeMasi. IDSA.2004. Abstract 921

# RESIST: la migliore risposta quando TPV/r è utilizzato con enfuvirtide

2005



Cooper et al. CROI 2005. Abstract 560

# 2005: farmaci NRTI, NNRTI, PI, PI booster, inibitori entrata

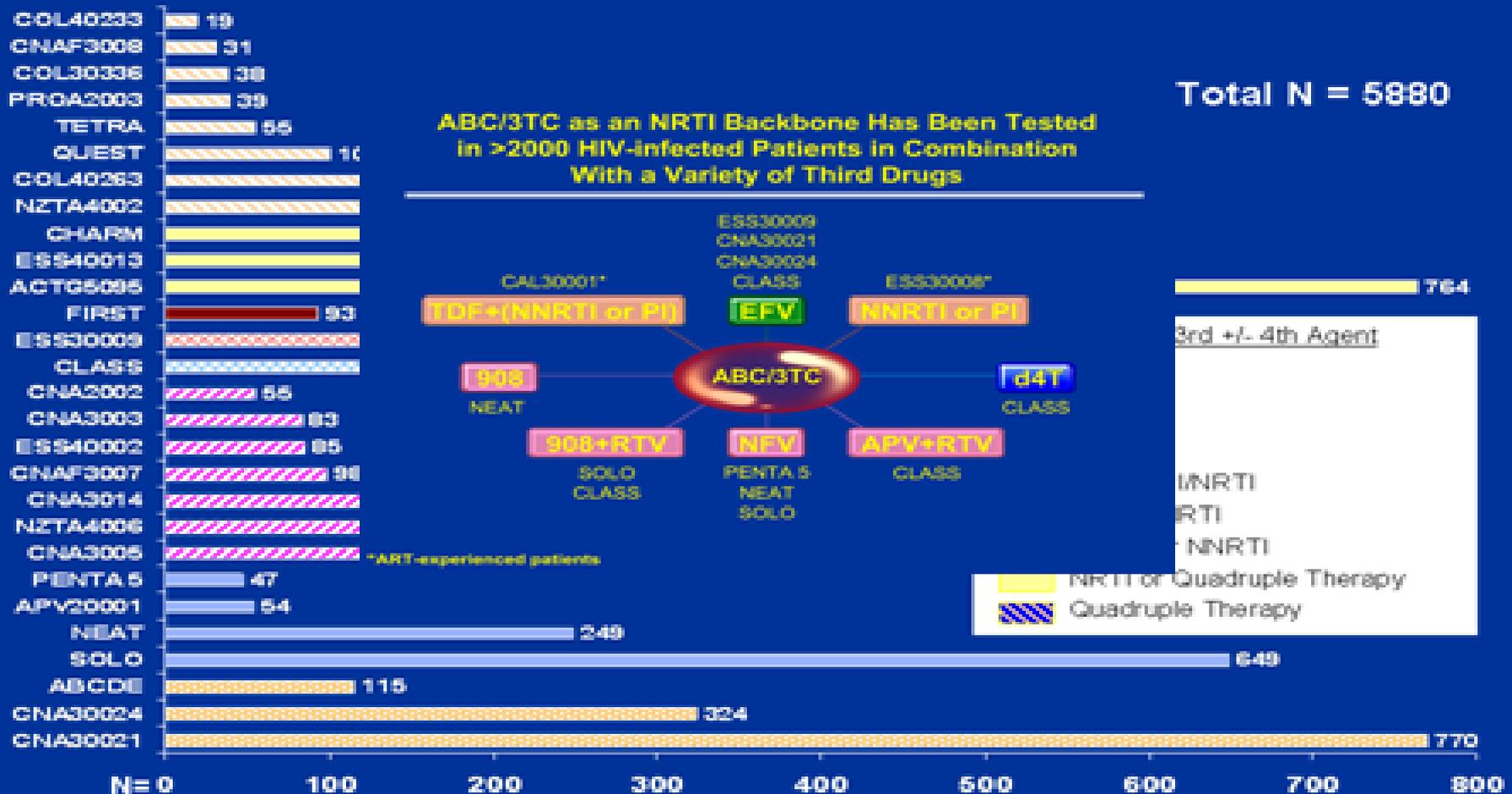
## Approved Antiretrovirals

Between '87 and '95, 4 antiretrovirals were launched.  
Since '95, 20 new products have been introduced.

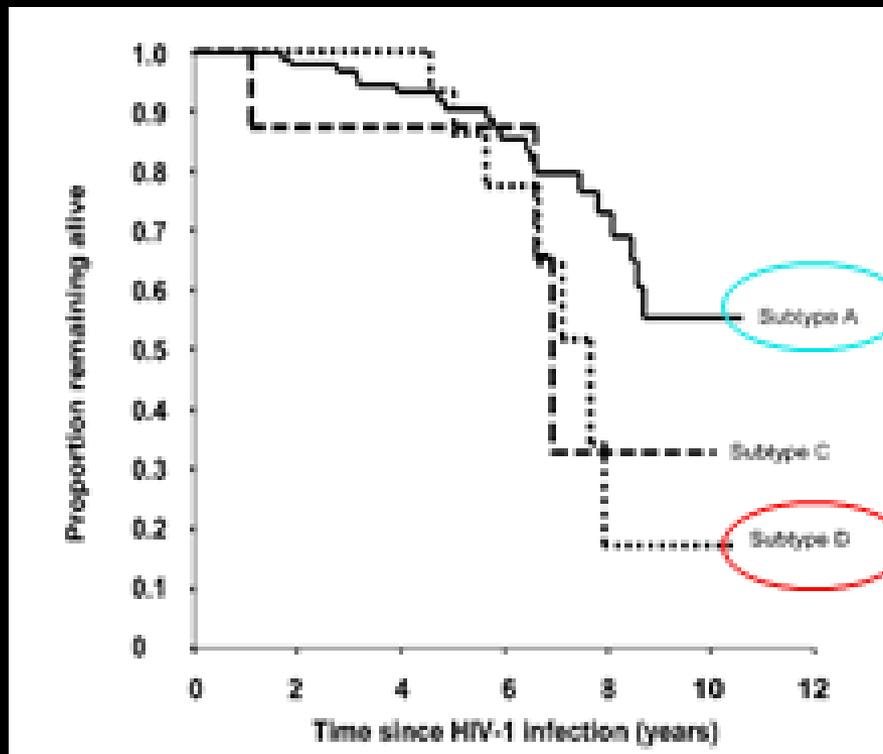


# Si pensò di adottare una quadruplica terapia (2006)

## 28 Clinical Trials Using ABC+3TC in ART-Naïve Patients (Including also 3NUCs Combination)



# Does HIV-1 genetic diversity have an effect on clinical progression?



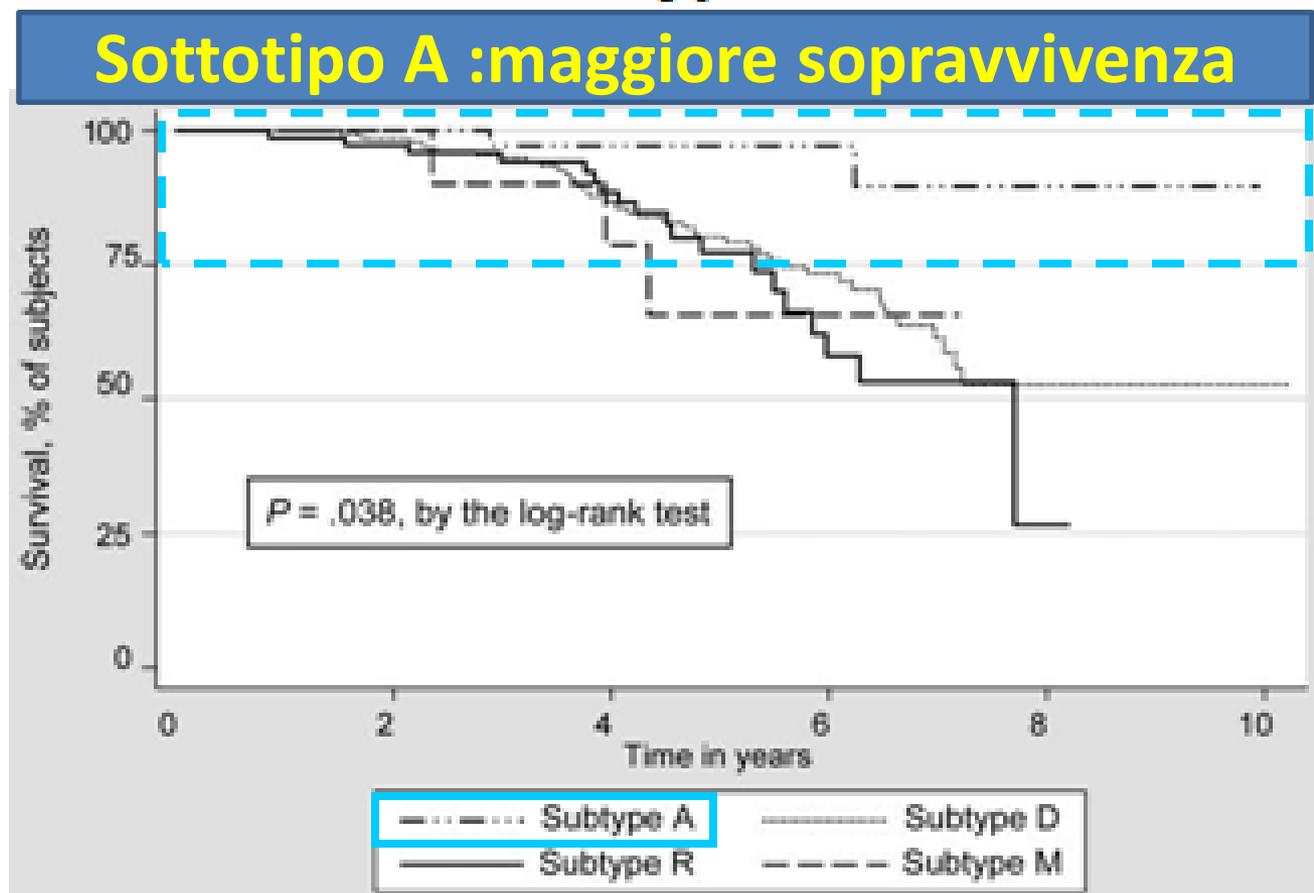
Subtype C vs. subtype A,  $P$  at log-rank = 0.2

Subtype D vs. subtype A,  $P$  at log-rank = 0.05

Analysis of 145 HIV-1 infected Kenyan women followed from the time of HIV-1 acquisition.

**“HIV-1 Subtype D is associated with faster disease progression than Subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads”**

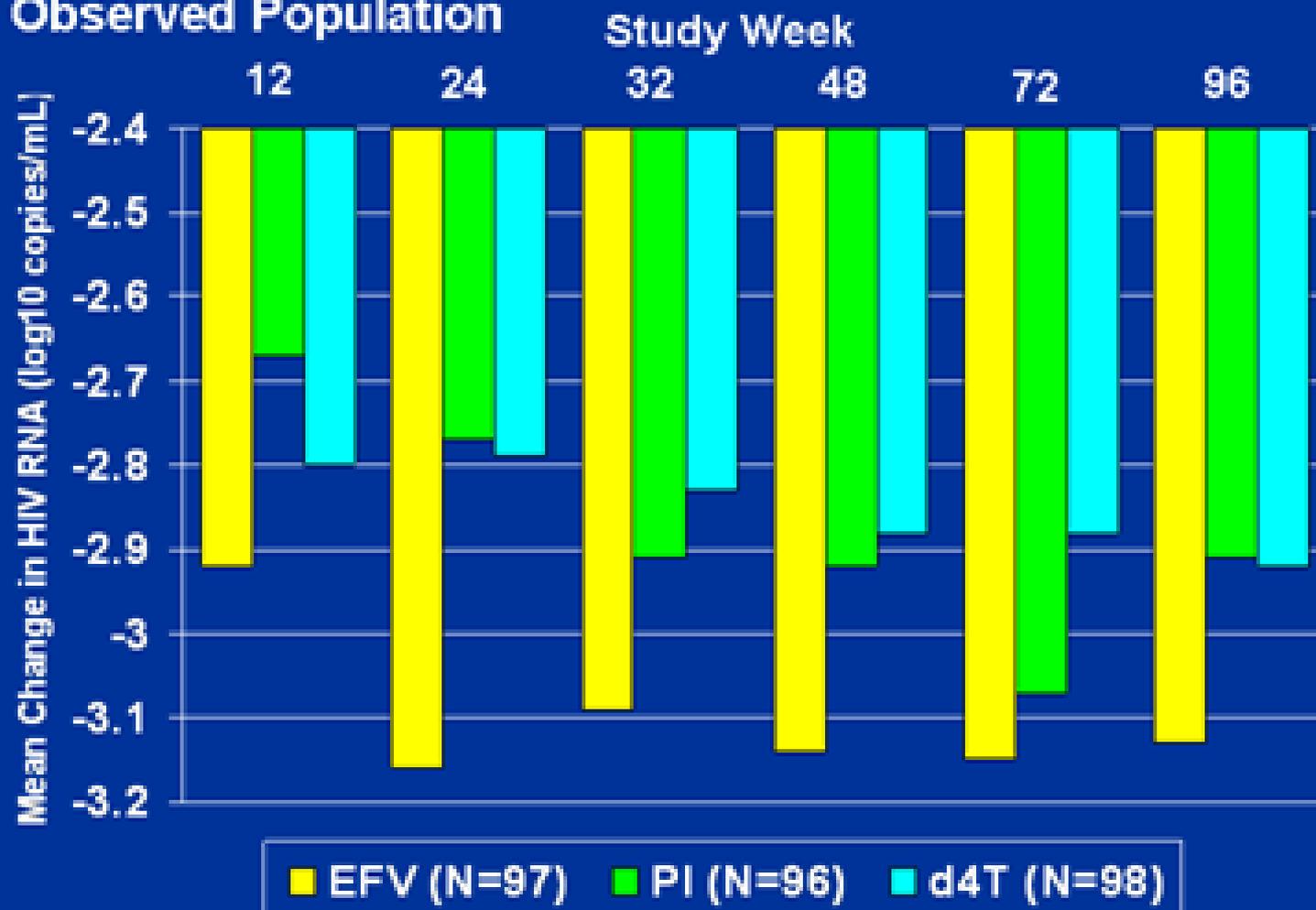
# Infection with subtype A is associated with a significantly longer survival compared with infection due to non-A subtypes



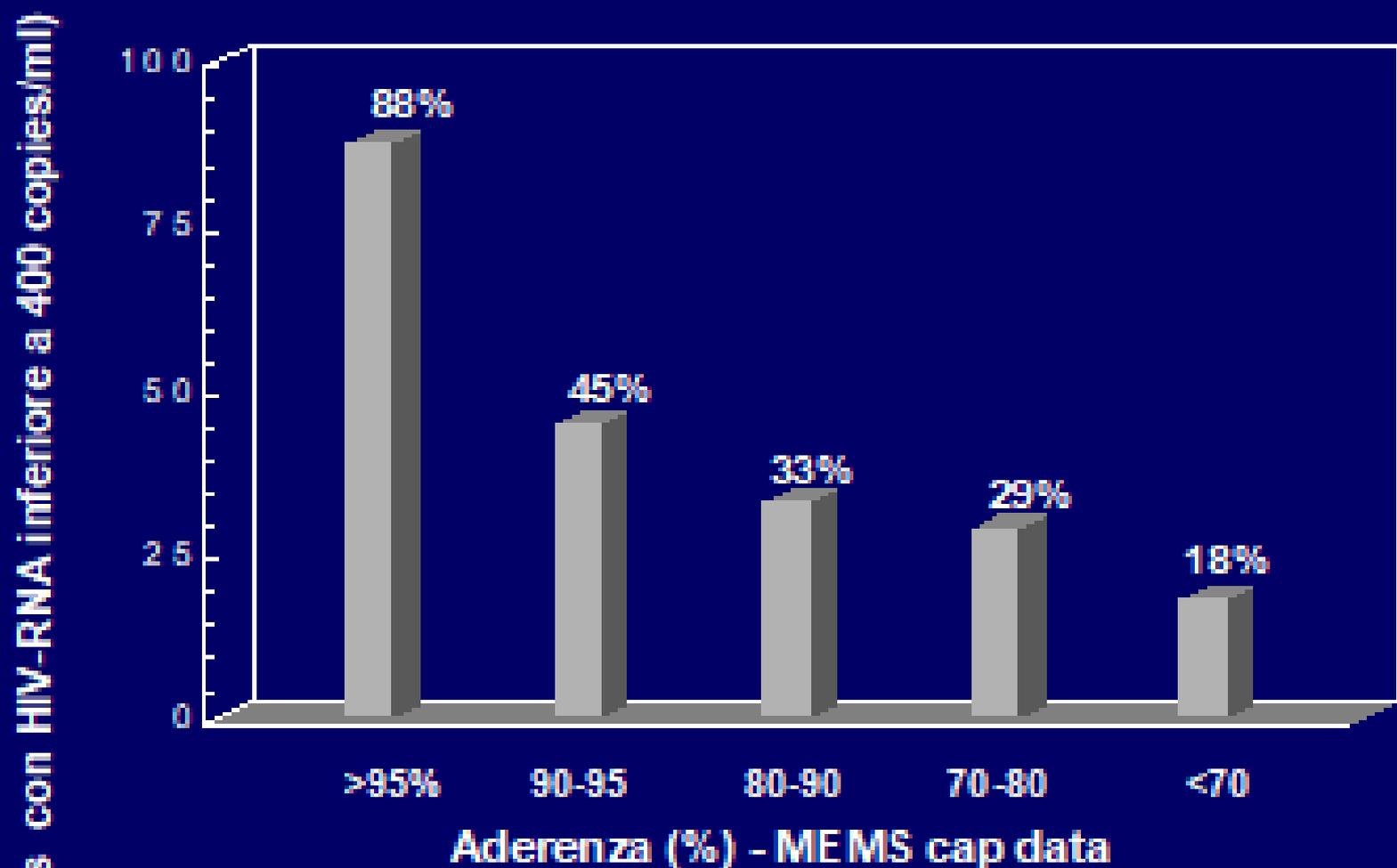
Kaplan-Meier estimates of the time from onset of HIV-1 infection to AIDS-associated death (Rakai, Uganda)

# Mean Change From Baseline in Plasma HIV-1 RNA (Log<sub>10</sub> Copies/mL): 96 Weeks

ITT: Observed Population



# Aderenza e fallimento virologico



# Expected mutations

- M184V(or I)
- L74V
- K65R
- Y115F

# MUTAZIONI 2005

## Expected mutations for NRTI

- M184V(or I)
- L74V
- K65R
- Y115F

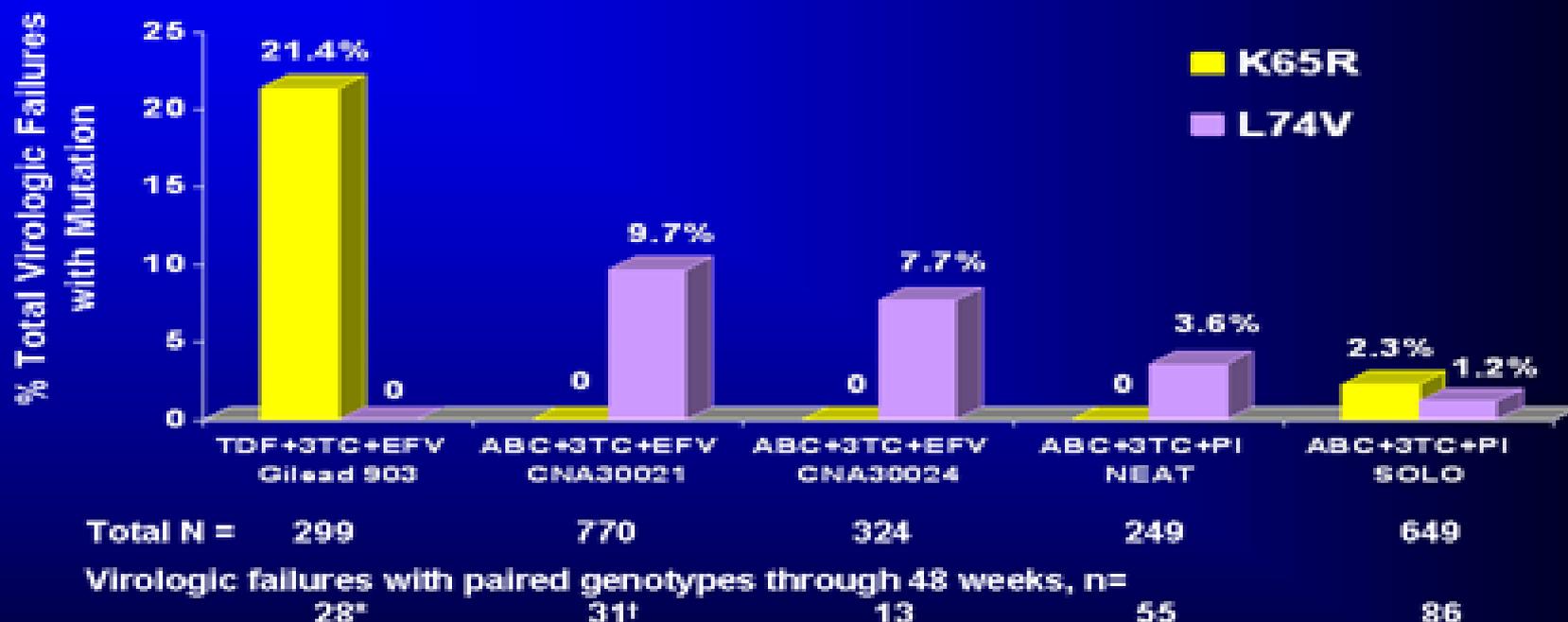
**Expected mutations for NNRTI : yes**

**Expected mutations for boosted PIs: No**

# Mutazione K65R e L74V in prima linea

## Emergence of K65R and L74V in First-Line Failures

(Adjusted for Baseline Resistance)



<sup>1</sup> Irlbeck et al. CROI 2004, Abstr. 66

<sup>2</sup> Bartlett et al. 14th IAC 2002, Abstr. 1189

<sup>3</sup> MacManus et al. AIDS 2004; 18: 651-655

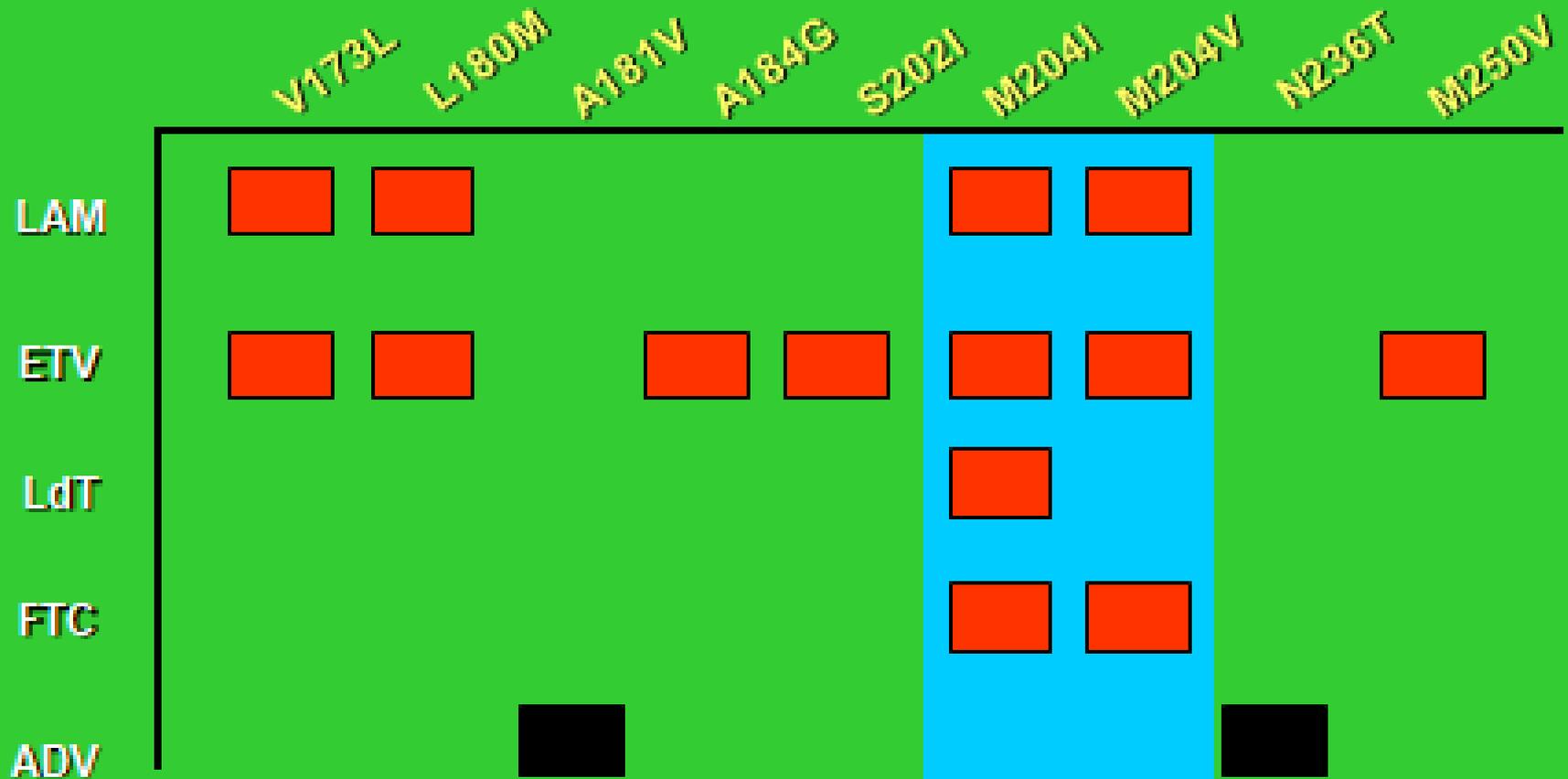
<sup>4</sup> Miller et al. ICDTH 2004, Abstr. 238.

<sup>5</sup> Craig et al. CROI 2004, Abstr. J-20

<sup>6</sup> MacManus et al. CROI 2003, Abstr. 598

<sup>7</sup> Craig et al. ICDTH 2004, Abstr. 238.

# Cross Resistance *in vivo*



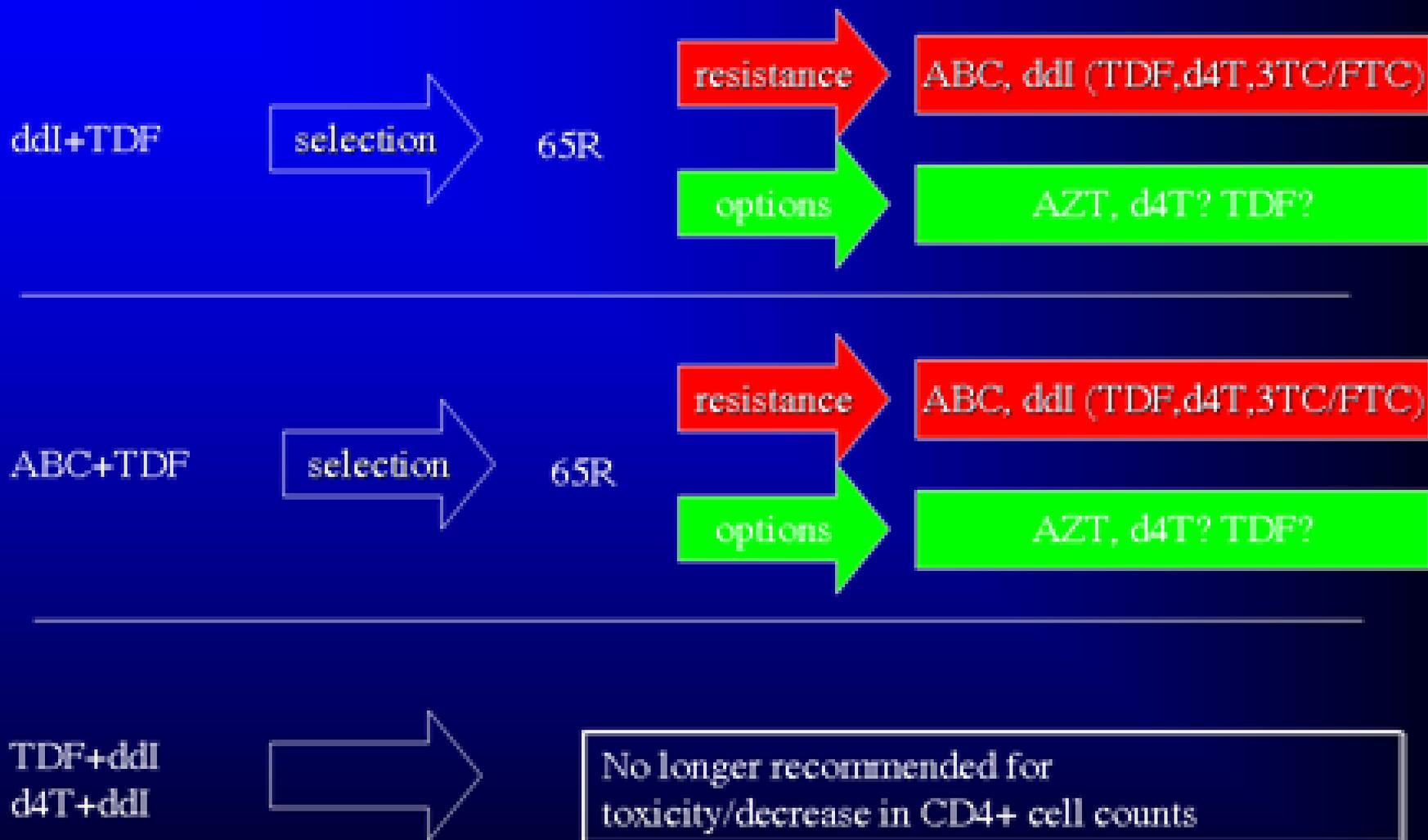
TDF ???

# Sommario resistenze ABC/3TC

## ABC/3TC Summary of resistance data

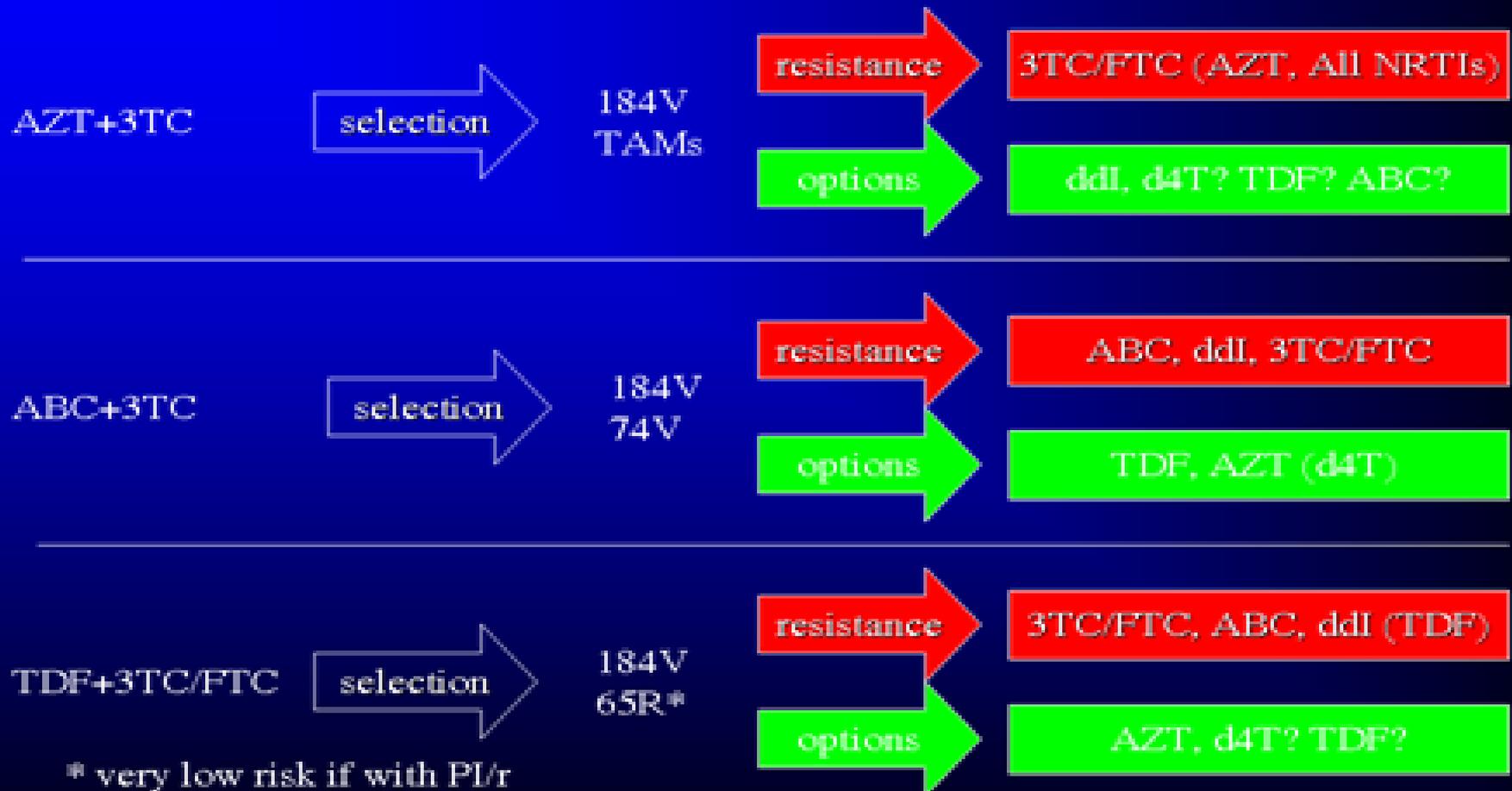
- At virological failure, M184V was the most common NRTI mutation
- L74V was uncommon, except when baseline resistance was present
- K65R was rare and not present on same virus with L74V
- Future treatment options preserved

# NRTI sequencing option



# Opzioni alternative

## NRTI sequencing option



# **The 2NN study**

**A randomised comparative open label trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine, efavirenz, or both drugs combined in addition to stavudine and lamivudine**

**F. van Leth, E. Hassink, P. Phanuphak, S. Miller, B. Gazzard, P. Cahn, R. Wood, K. Squires, F. Raffi, C. Katlama, B. Santos, P. Robinson, R. van Leeuwen, F. Wit and J. Lange**

## **Conclusions**

- NVP and EFV have comparable potency in suppressing HIV-1 replication**
- NVP-od and NVP-bd show comparable efficacy**
- Co-administration of NVP and EFV results in higher treatment failure due to increased toxicity**

# 2005: opzioni

ABV+3TC

M184V  
+ 74V>K65R

ZDV, TDF, D4T  
DDI?

Options

TDF+XTC

M184V  
+K65R

ZDV, D4T  
ABV? DDI?

TDF+XTC

M184V  
+TAMs

AZT/D4T  
+3TC

TDF+AZT/D4T

TAMs

DDI+XTC

Options

AZT/D4T+3TC

M184V  
+TAMs

ABV?DDI?TDF?



M184V  
+TAMs



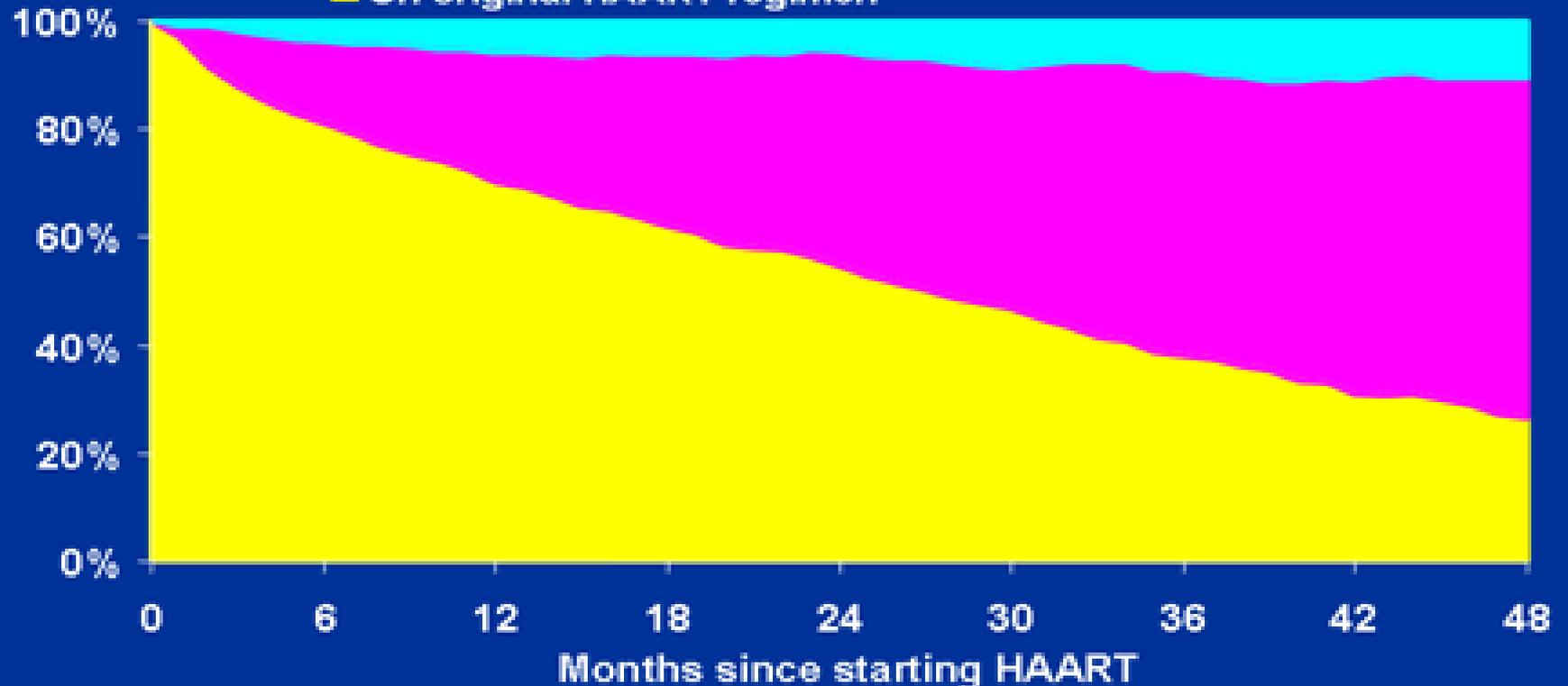
ABV?DDI?TDF?

# Cambiamenti nel corso della HAART

## HAART Era, the latest News...

### Changes to a first HAART regimen

- Off all antiretrovirals
- Any change to original HAART regimen, remaining on treatment
- On original HAART regimen



N 1198 1108 1015 931 822 665 505 381 286

# NRTI-R dopo il primo fallimento

## NRTI-R after failure of selected 1st line NRTI backbones

- d4T/AZT+3TC: 184I/V+TAMs,
    - Active NRTIs: according to TAM type (1 or 2) and number:
      - ±TDF, ± ddi, ± ABC
  - TDF+3TC: 65R+184I/V
    - Active NRTIs: AZT (d4T? TDF?)
  - ABC+3TC: 74V+184I/V
    - Active NRTIs: AZT, d4T, TDF
  - ddi+3TC: 74V+184I/V?
    - Active NRTIs: AZT, d4T, TDF
- 41,210,215Y      67,70,219+215F
- 

# Therapeutic sequencing strategies after first line virological failure: TAM-sparing, PI-sparing regimens

**1** ABC+3TC+NNRTI

TDF+3TC+NNRTI

Virological failure:  
184V/I+74V+NNRTI mut

Virological failure:  
184V/I+65R+NNRTI mut

geno: susceptible to

geno: susceptible to AZT

**2** TA+TDF+ABC/ddI  
choice=2 active NRTI+PI/r

choice=1 active NRTI+2PI/r;  
TDF+AZT+3TC+PI/r?

Virological failure

Virological failure

**3** Geno: 2-3 class resistance  
Choice= 1 NRTI+PI/r + T-20  
induction or 2PI/r

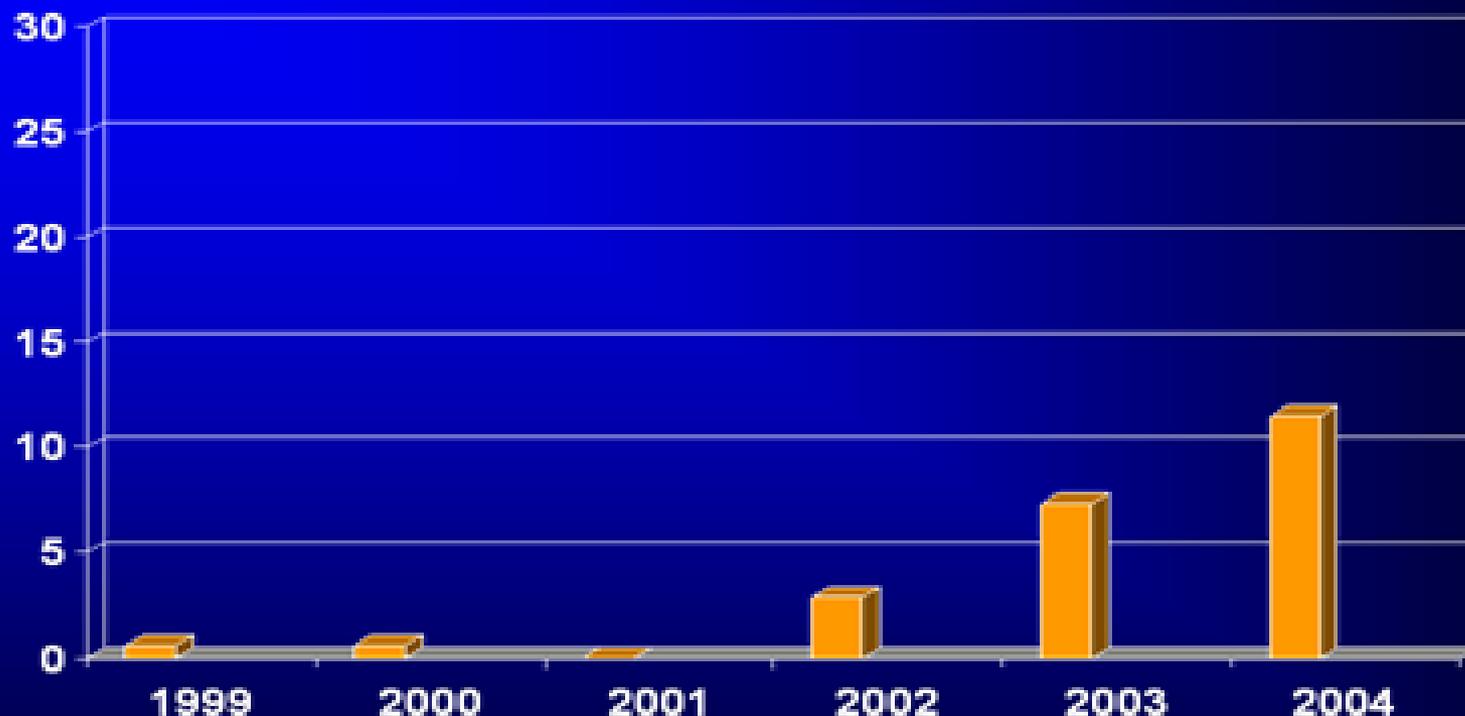
Geno: 3 class resistance  
Choice=2 PI/r+T-20+?  
Or maintain CD4

# MUTAZIONI DI TDF E ABC/ddI

- K65R
  - Selected mainly by tenofovir (rarely by Abacavir, ddI and 3TC)
- L74V
  - Selected mainly by Abacavir and ddI

**Se elevata barriera genetica si ha elevata potenza, elevata soppressione e resistenza**

## **Rate of K65R among 1630 HIV-1 treatment experienced patients**



The presence of K65R :

- 1) inversely associated with the presence of TAMs and T215Y
- 2) associated with the use of TDF

# ABC/3TC e NNRTI o PI

Treatment naïve studies  
with ABC/3TC (n= 2821)

NNRTI

EFV  
CNA30024  
ZODIAC  
ESS30009  
ABCDE  
ESS30008

PI

FPV  
NEAT  
SOLO  
CLASS  
ESS30008

NFV  
NEAT  
SOLO  
ESS30008  
PENTA-5

## Phenotypic susceptibility (fold-change) with K65R + M184V (median values, n=54)

| Drug | M184V | L74V +<br>M184V | K65R +<br>M184V |
|------|-------|-----------------|-----------------|
| ABC  | 2.79  | 5.41            | 6.92            |
| TDF  | 0.53  | 0.34            | 1.15            |
| 3TC  | >300  | >300            | >300            |
| ZDV  | 0.44  | 0.25            | 0.38            |
| d4T  | 0.73  | 0.80            | 1.00            |
| ddl  | 1.38  | 2.15            | 2.88            |

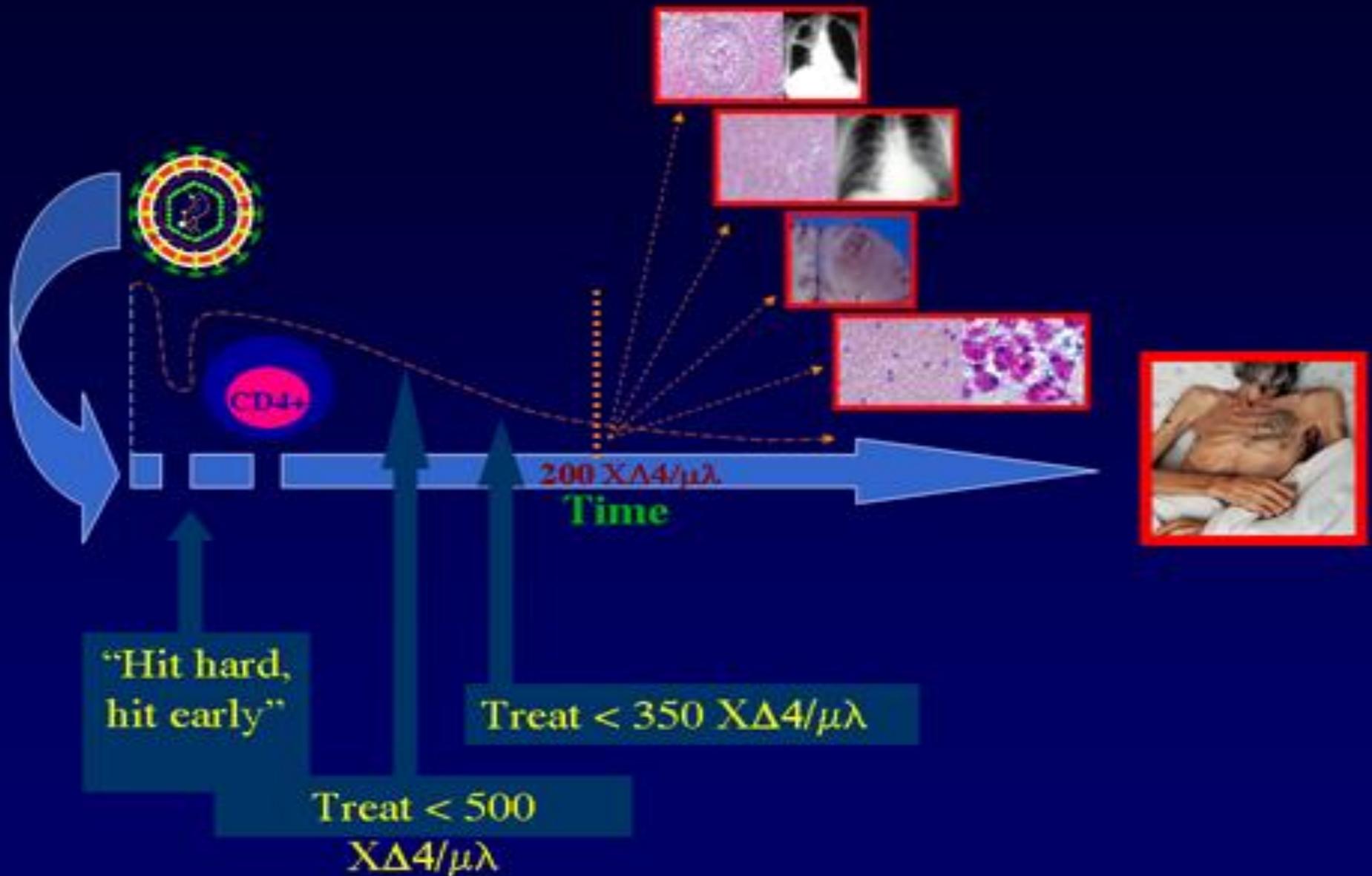
 Sensitive  Resistant

# PRESERVARE OPZIONI FUTURE

## Conclusions

- Thymidine sparing regimens represent a new frontier for first therapeutic regimens, with potential of
  - Great efficacy
  - Low cross-resistance at failure
  - Major efficacy upon transmitted resistant strains
  - Long duration of antiviral suppression
- Rational sequencing of therapeutic regimens implies deep consideration of the duration of the disease (lifetime), and of the need of a strategic use of antivirals designed to be effective over many years:
  - First therapy designed to preserve future options
  - Rapid changes of failing therapies to avoid accumulation of mutations
  - Selection of friendly and potent therapies tailored to the need of each patient

# CD4: riduzione di 80mm<sup>3</sup>/anno



# MASSIMA SOPPRESSIONE VIRALE

Proportion of viral "quasiespecies" according to drug sensitivity



Drug [c] corresponding to the MEC (minimal effective concentration)



HIV RNA,  $\mu\text{mL}$



Proportion of viral "quasiespecies" according to drug sensitivity



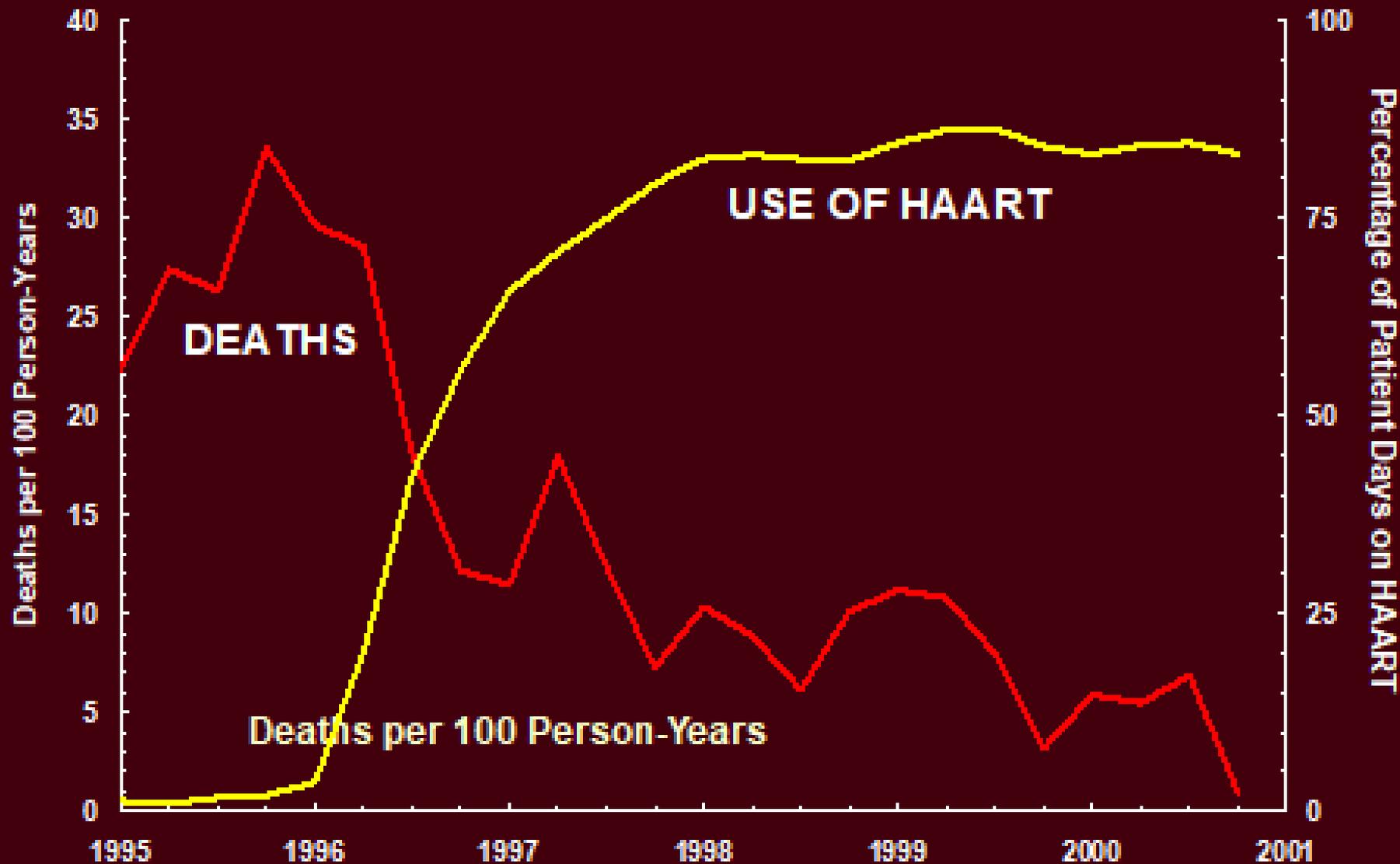
Drug [c] corresponding to the MEC (minimal effective concentration)



HIV RNA,  $\mu\text{mL}$

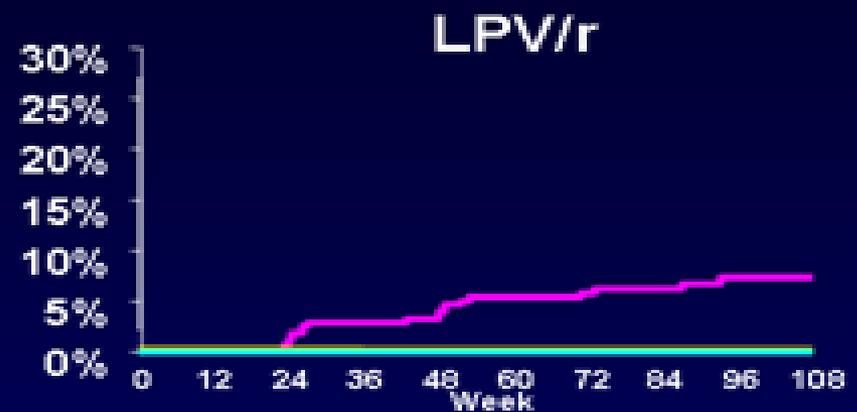
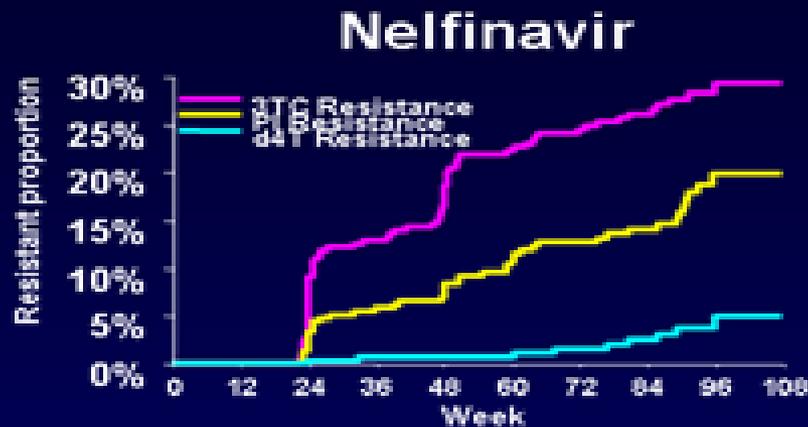


# Mortality vs. HAART Utilization

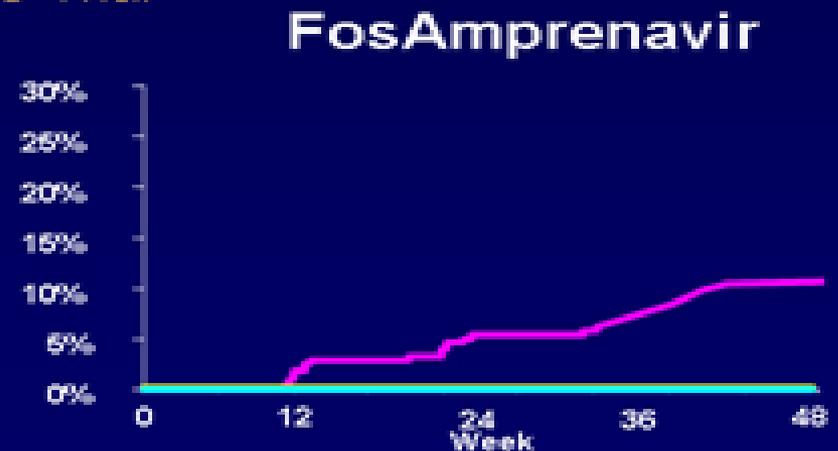
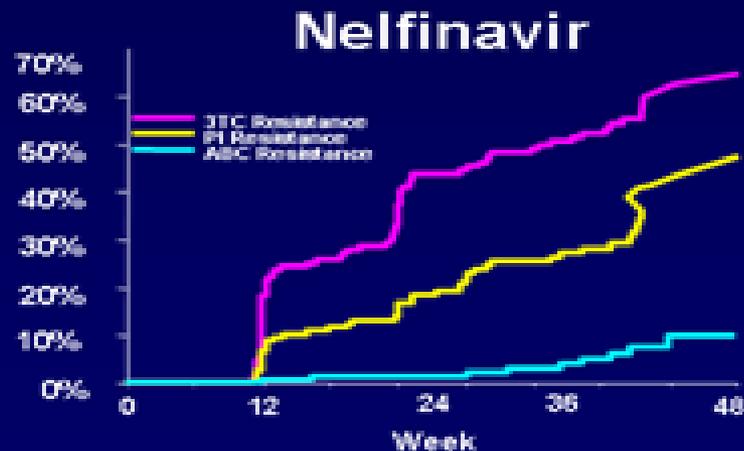


# PI boosterizzato correla con minori resistenze

Different rates of resistance development  
nelfinavir vs LPV/r in study 863



SOLO Trial



**Risultati a 48 settimane degli studi di fase III RESIST (Randomised Evaluation of Strategic Intervention in Multi-Drug Resistant Patients with Tipranavir) 1 e 2.**

**Questi studi sono stati disegnati per valutare l'efficacia ed il profilo di sicurezza di tipranavir/r (Aptivus®; TPV/r) più un backbone (Optimized Background Regimen - OBR) in pazienti highly experienced.**

**Il trattamento di confronto era costituito da un inibitore della proteasi boosterato (CPI/r) più un OBR.**

**Questi risultati sono stati presentati dal Prof. Cahn al congresso EACS svoltosi a Dublino nel novembre 2005 e dalla Prof. Katlama al CROI (Denver) febbraio 2006.**

## Conclusioni (1)

- Maggiori risposte al trattamento sono state osservate nei pazienti ARV experienced che, nel RESIST, hanno assunto TPV/r più OBR
- Le risposte sono state mantenute per 48 settimane
- I pazienti che hanno raggiunto una VL <400 o <50 copie/ml nel gruppo TPV/r sono stati più del doppio rispetto ai controlli
- Gli incrementi nella conta media dei CD4 sono stati superiori nel gruppo in TPV/r rispetto al gruppo CPI/r

## Conclusioni (2)

- La potenza di TPV/r risulta marcatamente aumentata se in combinazione con altri ARV attivi
- Le risposte a TPV/r erano migliori nei pazienti:
  - con conte basali di cellule CD4 più elevate
  - con una VL basale inferiore
  - che avevano già assunto precedentemente 2 o 3 PI rispetto a quelli che ne avevano assunto più di 4
- TPV/r è un'opzione terapeutica potente e durevole per i pazienti ARV experienced
- TPV/r ha mostrato un profilo di sicurezza simile ai CPI/r nel RESIST
  - un numero superiore di pazienti nel braccio TPV/r ha presentato aumenti nei livelli lipidici e degli enzimi epatici

# NNRTI e PI

## NNRTI - based regimens

### ADVANTAGES

- Less fat maldistribution and dyslipidemia than PI-based regimens
- Save PI options for future use
- Lower pill number than PI-based regimens
- Once-daily option

### DISADVANTAGES

- Low genetic barrier to resistance (single mutation confers resistance)
- Cross-resistance among NNRTIs
- Skin rash
- Potential for CYP450 drug interactions

## PI - based regimens

### ADVANTAGES

- Save NNRTI for future use
- Longest prospective study data including data on survival benefit
- Higher genetic barrier to resistance (multiple mutations required to confer resistance to RTV-boosted regimens)

### DISADVANTAGES

- Metabolic complications - fat maldistribution, dyslipidemia, insulin resistance
- CYP450 inhibitors & substrates - potential for drug interactions (more pronounced with RTV-based regimens)

# FATTORI LIMITANTI GLI NRTI

## Factors limiting long-term efficacy of nucleoside backbone

- Long term adherence
- Class resistance (TAMs, K65R, Q151M)
- Toxicity
- Suboptimal sequencing and recycling
- Potency

# Sequencing HAART: summary

## Setting

## Principles

### First regimens

- Optimal potency/tolerability and potency/adherence ratios
- Consider future options
- GRT ?

La scelta della prima HAART non era guidata dal genotipo e fenotipo virtuale (2005)

### Virological failure

- GRT-guided
- Consider drug exposure and mutation interactions

### Simplification

- Decide on the basis of the main problem of first regimen
-

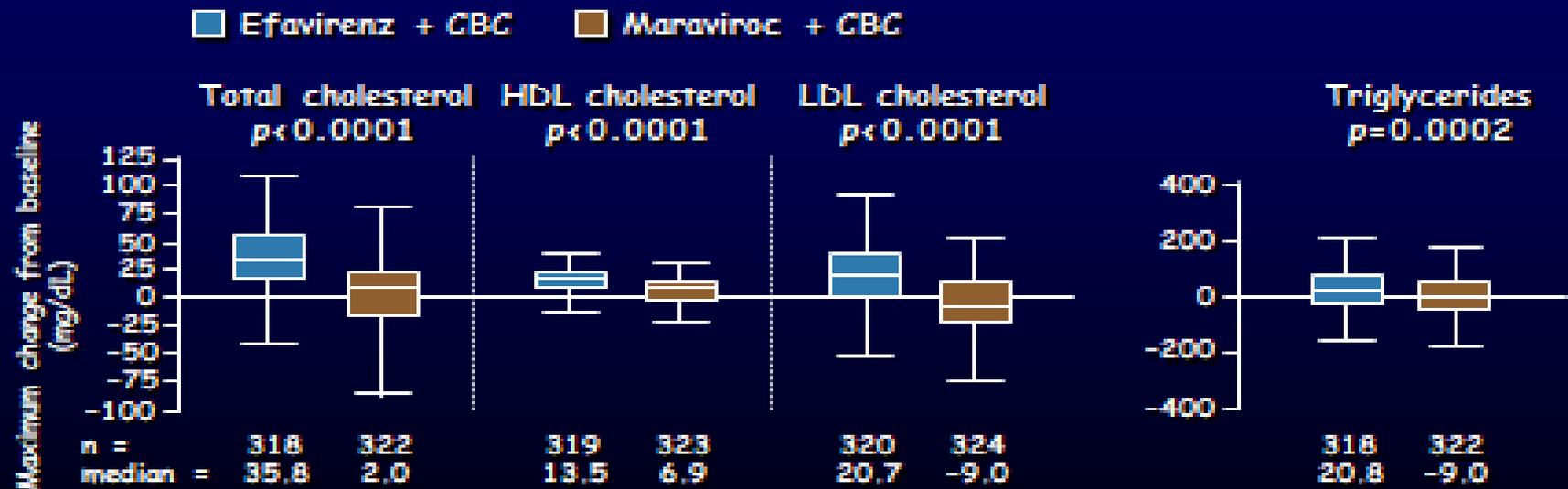
# Verso un assetto metabolico migliore

## MERIT Study: Maraviroc Lipid Profile

- MVC (300 mg BID) + AZT/3TC vs EFV (600 mg QD) + AZT/3TC in ARV naïve patients (n=721)

### Conclusion

- At 48 weeks there was minimal change in total, LDL & HDL-cholesterol and triglycerides with MVC but significant increases in these lipids seen with EFV



# Raltegravir vs EFV (2007)

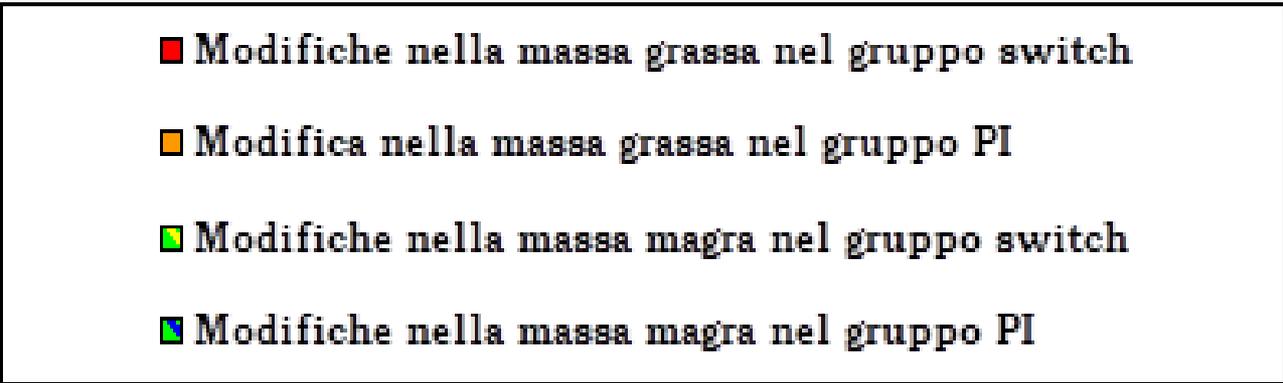
## Protocol 004: RAL Associated With Fewer Lipid Effects vs EFV

- RAL well tolerated with no dose-related toxicities
  - Dizziness, headache, and atypical dreams more frequent with EFV
- Total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides not increased by RAL

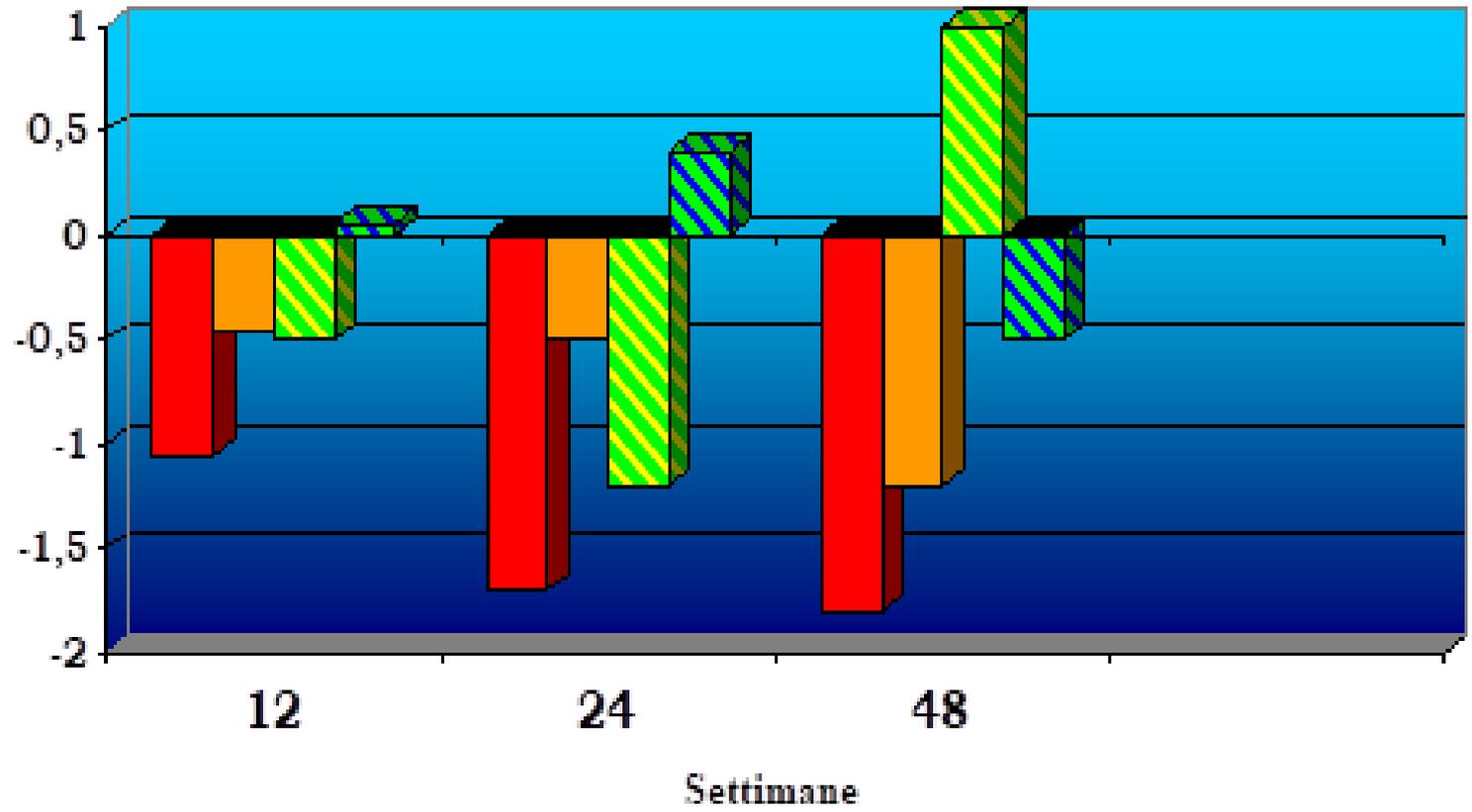
| Mean Change From Baseline, mg/dL (mmol/L); week 48 | RAL*<br>100-600 mg<br>BID<br>(n = 160) | Efavirenz<br>600 mg QD<br>(n = 38) | P Value |
|--|--|------------------------------------|---------|
| Total-to-HDL ratio                                 | -0.59                                  | -0.47                              | .52     |
| Cholesterol  | -2.3 (-0.06)                           | +20.7 (+0.53)                      | < .001  |
| LDL-cholesterol                                    | -7.5 (-0.19)                           | +3.0 (+0.08)                       | .016    |
| Triglycerides                                      | -1.0 (-0.01)                           | +49.5 (+0.56)                      | .068    |

\*All RAL dose groups combined.

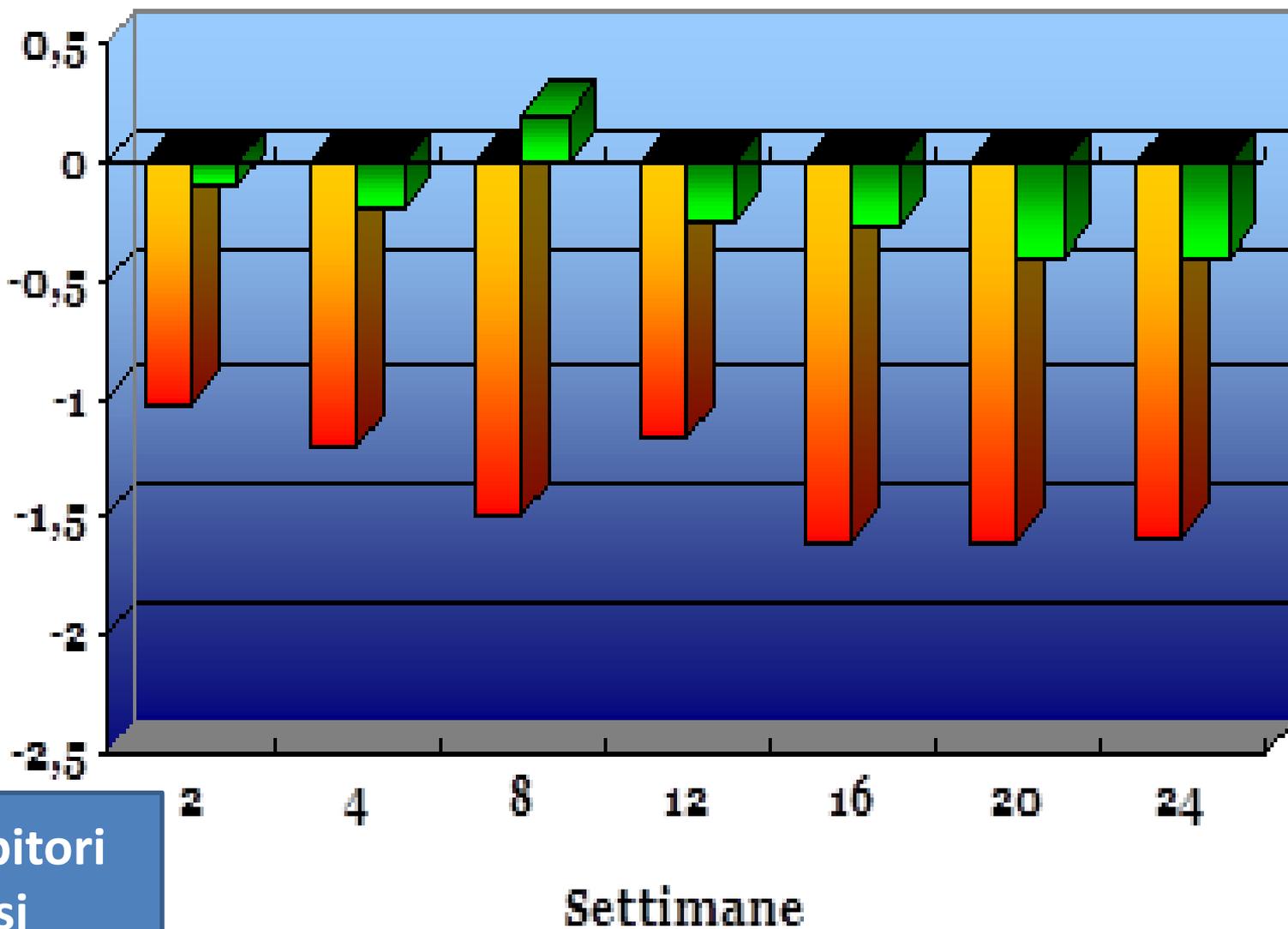
Markowitz M et al. IAS 2007. Abt TUAB104



Variazioni rispetto al baseline (kg)

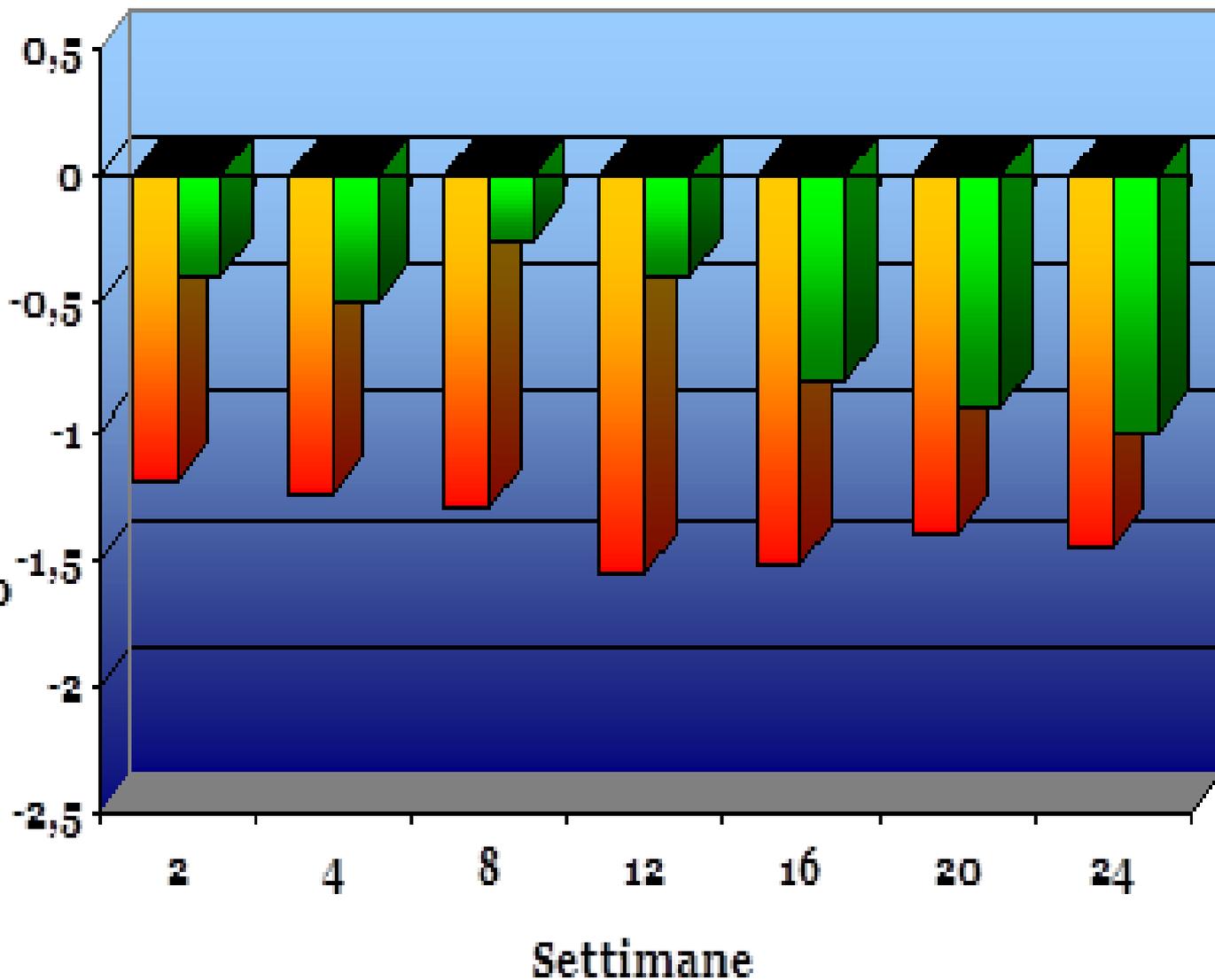


Colesterolo  
totale  
(mmoli/l,  
variazione  
media  
rispetto al  
baseline)



■ Gruppo che effettua lo switch ■ Gruppo PI

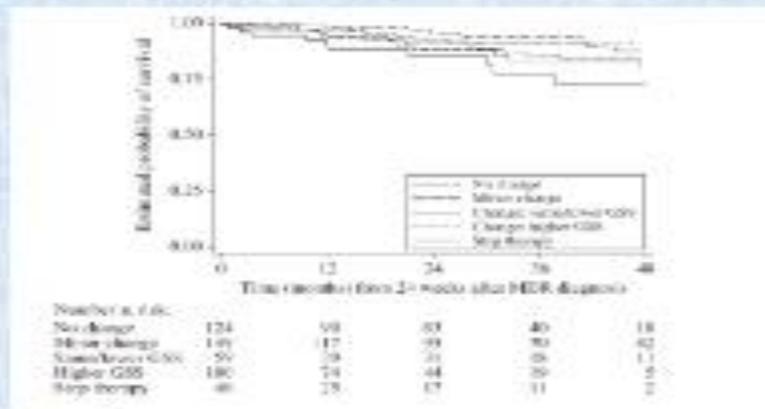
Trigliceridi  
(mmol/l,  
variazioni  
medie rispetto  
al baseline)



■ Gruppo che effettua lo switch ■ Gruppo PI

# MDR ed aumento del rischio di morte (2008)

## Effetto sulla mortalità del mantenimento di viremie positive



Probabilità stimata di sopravvivenza dopo 24 settimane dalla diagnosi di MDR sulla base della strategia terapeutica

- 572 pazienti con diagnosi di MDR (multi-drug resistance-ridotta suscettibilità a tre classi) tra il 1997 e il 2004
- I fattori associati con la sopravvivenza e con la risposta viro-immunologica sono stati determinati con regressione lineare e di Poisson
- Il rischio di morte in presenza di MDR potrebbe essere 3-4 volte il rischio della popolazione generale HIV positiva

# LINEE GUIDA 2009

## EACS Guidelines- Initial Combination Regimen for Antiretroviral-Naïve patient

| SELECT 1 DRUG IN COLUMN A AND 1 NRTI COMBINATION IN COLUMN B | A  | B   | REMARKS   |
|--|--|---|---|
| Recommended  | <b>NNRTI</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• EPV<sup>1</sup></li> <li>• NVP<sup>2</sup></li> </ul><br><b>or ritonavir-boosted PI</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• ATV/r<sup>3</sup></li> <li>• DRV/r<sup>4</sup></li> <li>• LPV/r<sup>7</sup></li> <li>• SQV/r</li> </ul> | TDF/FTC<br>ABC/3TC <sup>2,3,4</sup>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- TDF/FTC co-formulated</li> <li>- ABC/3TC co-formulated</li> <li>- EPV/TDF/FTC co-formulated</li> <br/> <li>- ATV/r: 300/100 mg qd</li> <li>- DRV/r: 800/100 mg qd</li> <li>- LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd</li> <li>- SQV/r: 1000/100 mg bid</li> </ul> |
| Alternative  | SQV/r<br>FPV/r<br><br>RAL <sup>9</sup>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZDV/3TC<sup>8</sup></li> <li>• ddI/3TC or FTC<sup>8</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- SQV/r: 2000/100 mg qd</li> <li>- FPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 mg qd</li> <li>- RAL: 400 mg bid</li> <li>- ZDV/3TC co-formulated</li> </ul>  |

- 1 EPV not recommended in pregnant women or women with no reliable and consistent contraception; not active on HIV-2 and HIV-1 group O
- 2 Contra-indicated if HLA B\*5701 positive. Even if HLA B\*5701 negative, counselling on HSR risk still mandatory
- 3 ABC + NVP contra-indicated, unless HLA B\*5701 negative
- 4 Abacavir should be used with caution in patients with a high cardiovascular risk and/or patients with a viral load higher than 100,000 copies/ml
- 5 NVP: Use with extreme caution in women with CD4 <250 and men with CD4 <400/µL; not active on HIV-2 and HIV-1 group O
- 6 Castle study (LPV/r vs. ATV/r) has shown better tolerability of ATV/r and Artemis study (LPV/r vs. DRV/r) better efficacy and greater tolerability of DRV/r
- 7 ACTG 5142, randomised study showed lower virological efficacy of LPV/r vs. EPV. However no PI mutations were seen in the LPV/r failures
- 8 Only if unavailable or intolerant to other recommended NRTIs
- 9 Raltegravir is indicated in combination with other anti-retroviral medicinal products for the treatment HIV-1 infection in adult patients. It has been studied only in combination with TDF/FTC in naive patients with limited follow-up (48 weeks).

**RAL: Raltegravir,  
inib. integrasi**

# 2009: farmaci in sviluppo

## New drugs developed for treatment of HIV naive individuals

- **2<sup>nd</sup> generation PIs**

- Darunavir/r
- Atazanavir/GS 9350

**COBICISTAT**

- **New NNRTIs**

- Rilpivirine (TMC-278)
- Etravirine
- Lersivirine (UK-453,061)

- **Integrase Inhibitors**

- Raltegravir
- Elvitegravir/GS 9350
- GSK 1349572

**COBICISTAT**

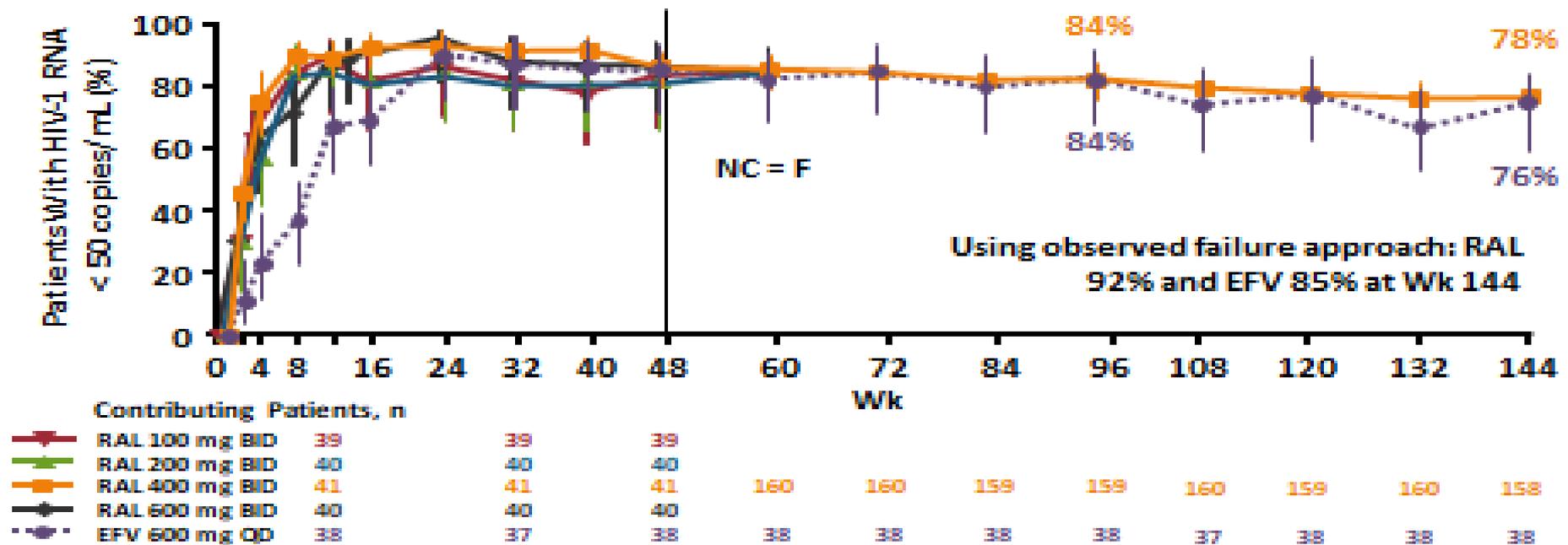
**DOLUTEGRAVIR**

- **CCR5 antagonists**

- Maraviroc
- Vicriviroc

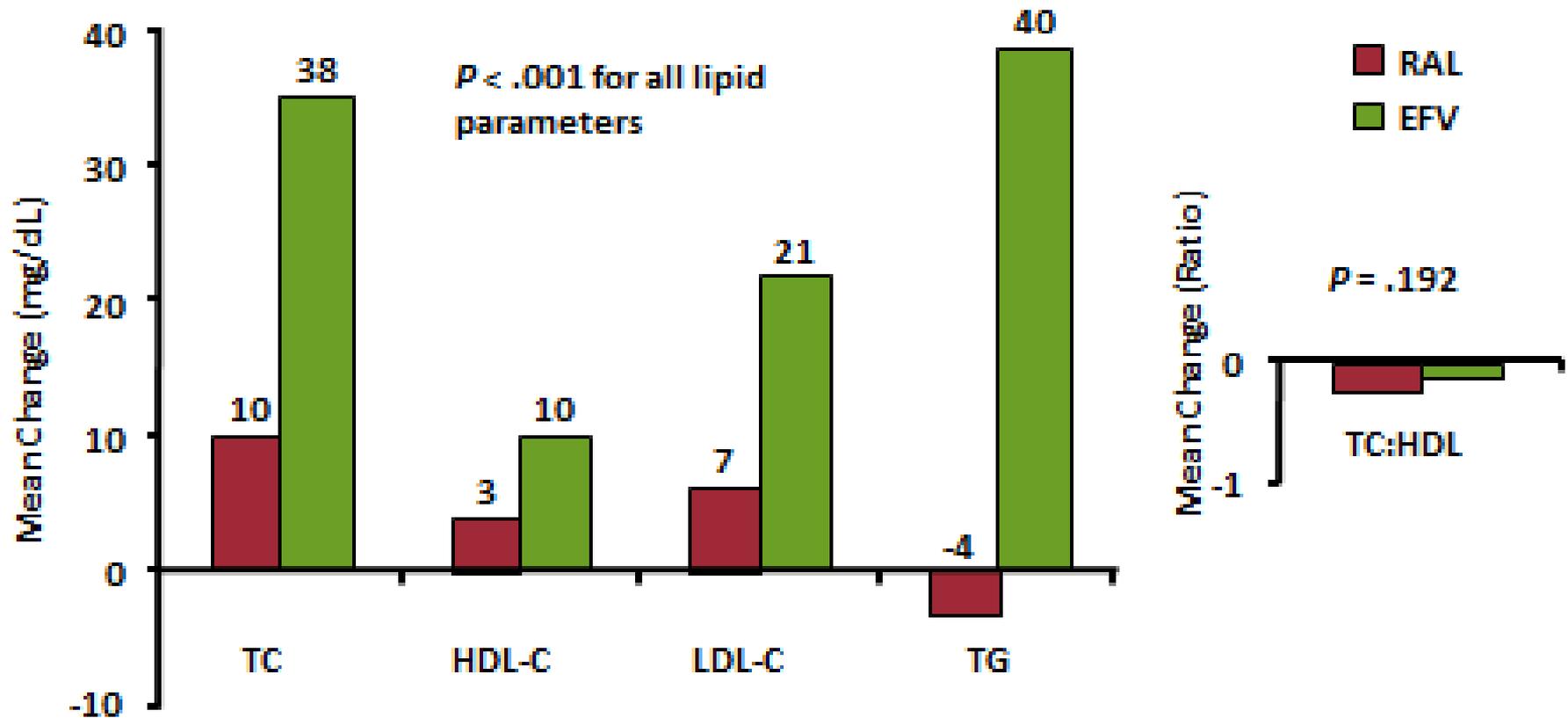
# 2009 : efficacia di RAL VS EFV

## Protocol 004: 144-Wk Virologic Response to RAL vs EFV in Naive Pts



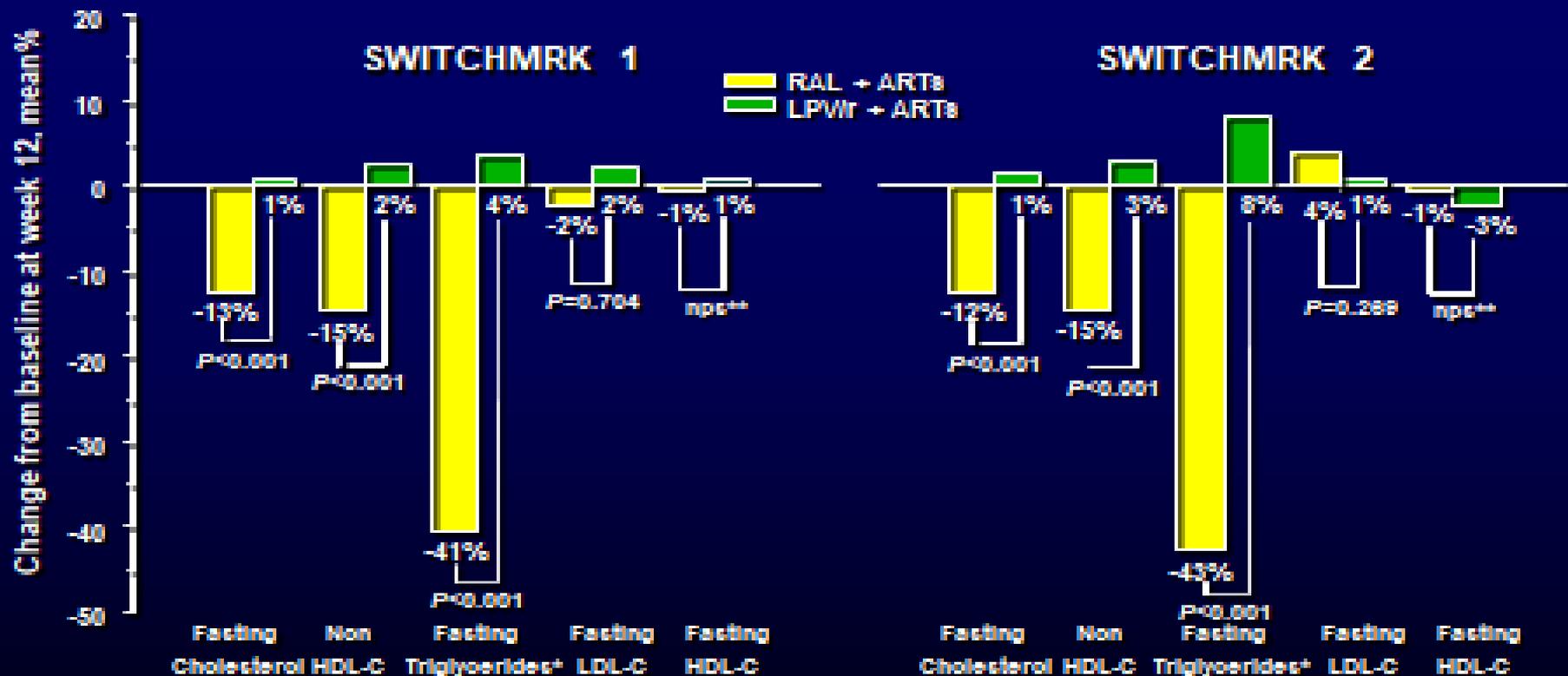
\*After Wk 48, patients in all RAL groups continued at 400 mg BID.  
All patients received TDF/3TC.

# STARTMRK: Lipid Changes From Baseline to Week 96



# RAL vs LPV/r (2009)

## SWITCHMRK 1 and 2: Mean Change in Lipids at Week 12



\*Median Percent Change

\*\*Not prespecified for test

**La riduzione dell' impatto metabolico e del rischio cardiovascolare merita di essere seriamente considerata in pazienti pluritrattati con serie alterazioni metaboliche e/o del tessuto adiposo.  
IMPATTO metabolico migliore di**

**RAL-Maraviroc**

**2009-2010**

**( paragone con- 1994-1998 Pharmaeconomics  
22:1,2003 Raise E. et al, era impietoso)**

**Genotipo e fenotipo virtuale:  
è necessario avvalersi di  
entrambi, sia nel 1° fallimento che  
nei successivi, considerando la  
storia terapeutica del paziente.**

# Fallimento virologico

## Come cambiare la terapia?

### Obiettivo della HAART 2003

- Preservare la funzione immunitaria
- Ridurre al minimo possibile il valore di HIVRNA
- Minimizzare la tossicità

**RESCUE  
THERAPY**

### Obiettivo della HAART 2009

- La completa soppressione virale è un risultato raggiungibile
  - Nuove classi di farmaci
  - Nuovi farmaci in classi preesistenti
- Utilizzare multiple classi farmacologiche per ottenere la soppressione virale
- Minimizzare la tossicità (NRTI)

# MINISTERO DELLA SALUTE 2008



*Ministero della Salute*

***“Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV”***

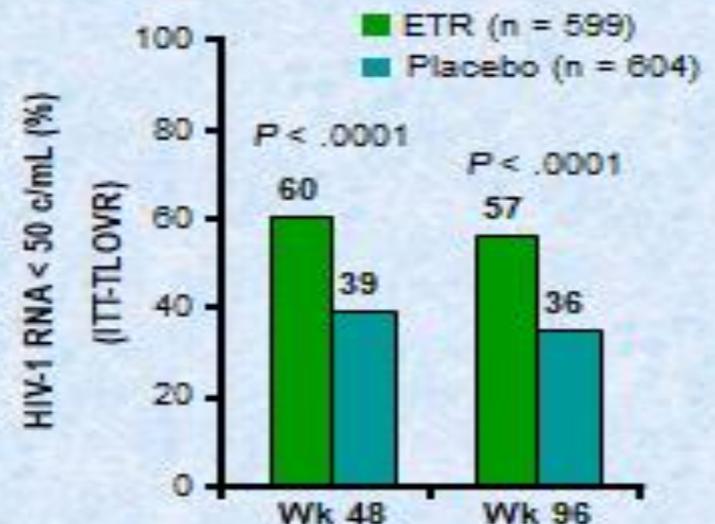
***Indicazioni Principali per Soggetti Adolescenti o Adulti (Marzo 2008)***

| <b>Situazione</b>  | <b>Scelta</b>   |
|--|---|
| PRESENZA DI ALMENO 2 FARMACI ATTIVI<br>O DI UN SOLO FARMACO ATTIVO *               | <b>Cambiare il regime il più rapidamente possibile;</b><br>ove sia possibile ed indicato utilizzare un inibitore dell'integrasi e/o un antagonista del CCR5; nella combinazione includere farmaci ad alta barriera genetica |
| NESSUN FARMACO ATTIVO *  | <b>Regime di fitness senza NNRTI</b>  |
| * tra tutti i farmaci disponibili, in commercio o in protocolli di accesso precoce |   |

# ETRAVIRINA (NNRTI) 2009

## DUET: Risultati a 96 settimane

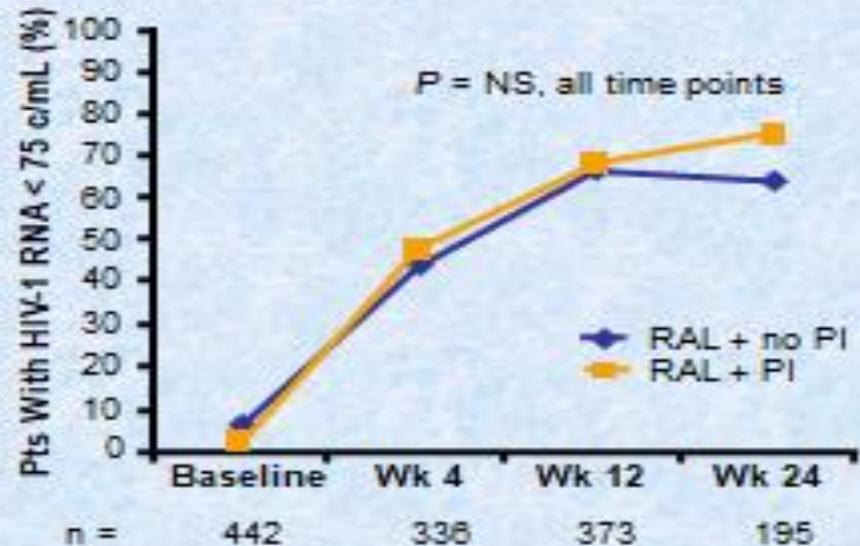
- **Soppressione virologica superiore con ETR** rispetto a placebo a 24 (endpoint primario) e 48 settimane, mantenuta a 96 settimane
- **Migliore risposta con ETR** indipendentemente dal numero di farmaci attivi, dal sesso, dalla razza, dall'età e dallo score di mutazioni a ETR
- **Maggiore incremento di CD4+** (+123 vs +86 cells/mm<sup>3</sup>;  $P < .0001$ )
- **Non effetti collaterali maggiori a 96 settimane rispetto a 48 settimane**



# INIBITORI INTEGRASI sostituiranno progressivamente PI/r (2009)

## BRAVO: Efficacia di RAL +/- PI in OBT

- **Analisi retrospettiva dello studio RAL EAP**, valutazione pazienti con dati relativi ad un periodo  $\geq 12$  settimane
  - RAL + PI (n = 332)
  - RAL (n = 110)
- **Efficacia sovrapponibile alla 12<sup>o</sup> settimana, indipendentemente dall'utilizzo di PI in OBT**



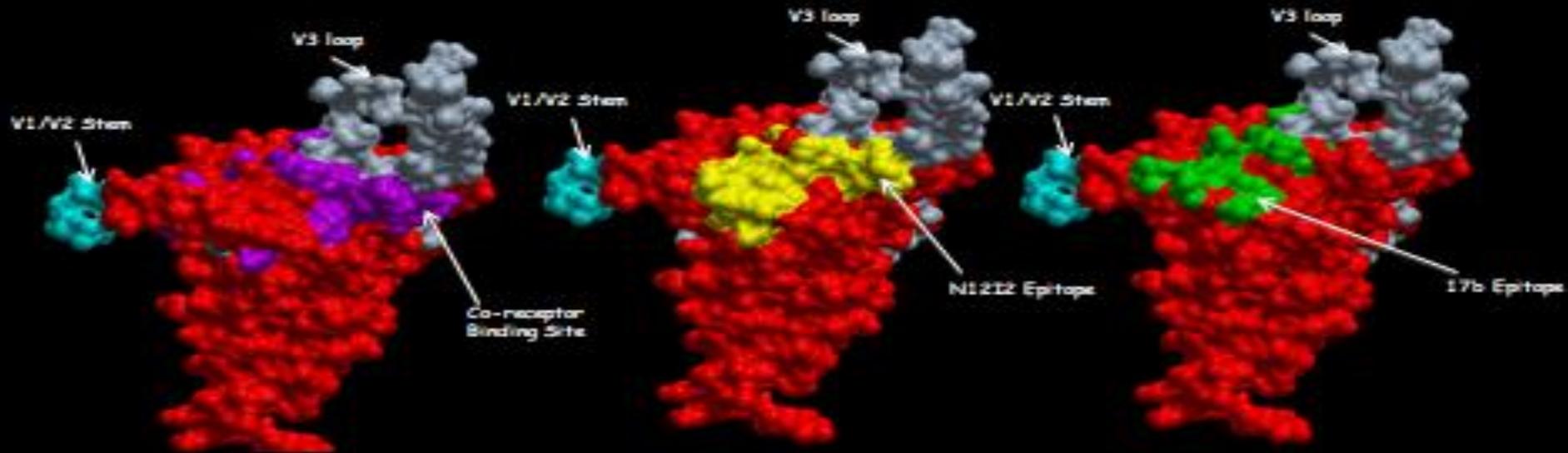
## Inibitore della maturazione Bevirimat MPC-456 (*Myriad Genetics*)

- Studio di fase II (32 pazienti)
- Bevirimat in monoterapia 200 mg o 300 mg BID (cp da 50 mg) per 14 giorni
- Riduzione VL di 0.54 log<sub>10</sub> copie/ml (200 mg) e 0.70 log<sub>10</sub> copie/ml (300 mg)
- Buona tollerabilità
- Studio di farmacocinetica di nuova formulazione di Bevirimat 100 mg
- Buona biodisponibilità dopo 15 giorni
- “Nel prossimo futuro” studio di fase IIb utilizzando la formulazione 100 mg

**TMC 114/RTV Darunavir  
«TMC114-C214 of TMC 114  
administered with low dose  
Ritonavir(RTV) in HIV-infected  
treatment experienced patients  
( Katlama C, Ba'nhegyi D, E.Raise et al)2005-  
2011- TITAN- Curr HIV Res 2012,10(2):171.81  
TIBOTEC**

# Vaccino.....

Prediction of the N12-I2 epitope suggests that both the co-receptor binding site and the base of the V3 loop are recognized by this mAb.



# VACCINO: nulla di definitivo (1990 al 2019)

## Conclusions 2

- We did not achieve sterilizing immunity, however, ultimately we obtained protection. The pattern of protection suggests an ADCC mechanism, which now is under study as well as testing various adjuvants for prolonging antibody responses.
- Future HIV vaccine efforts should be based on: adequate primate results using heterologous challenges before clinical trials, good rationale for the vaccine before clinical trials, and transparency of the decision making process that selects candidates for clinical trials.

R.Gallo



# Linee guida 2017

**-Estendere l'intervallo fra le determinazioni della viremia fino a 6 mesi. In passato era ogni 3 mesi**

**-Test genotipico: Sempre. [AII]**

**-Test fenotipico [18] :da valutare in aggiunta al test genotipico per i pazienti con quadri di resistenza complessi.**

**[BIII]**

# Linee guida 2017

**-Test genotipico basato su metodiche ultradeep^^**

**L'impiego di test di resistenza basati su metodiche di sequenziamento ultradeep è attualmente limitato dalla complessità tecnica e dalla mancanza di standardizzazione e/o validazione.[CIII]**

**-Per pazienti in fallimento virologico (con 2 valori consecutivi di viremia >200 copie/mL), al fine di impostare al meglio la ART.**

**In passato si attendeva se non vi fossero alternative, si arrivava alla MEGAHAART per cercare di ovviare alle resistenze crociate**

- Per pazienti in fallimento virologico a basso numero di copie (cioè 2 valori consecutivi di viremia nel range di 50-200 copie/mL) il test è ugualmente consigliato per una corretta impostazione della terapia**
- In pazienti in ART efficace con HIV-RNA stabilmente <50 cp/ml e conta CD4+ stabilmente > 500 cellule/ $\mu$ l, si ritiene che la frequenza di monitoraggio della conta CD4+ possa essere eventualmente dilazionata e misurata con intervalli > 6 mesi [BII].**

**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].**

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

**– Nel paziente HIV-positivo naïve è raccomandato l’inizio della terapia ( con qualsiasi valore di CD4)con regimi contenenti un backbone nucleos(t)idico basato su TDF/FTC [AI] o TAF/FTC [AI](Lo studio AMBER ha confrontato in doppio cieco TAF/FTC con TDF/FTC assieme a DRV/con minori effetti collaterali e medesima efficacia per TAF ) o, limitatamente alla combinazione con dolutegravir, ABC/3TC [AI] (HLA 5701).**

**– Per l’inizio della terapia nel paziente naïve è raccomandato un regime basato su inibitori delle integrasi (INSTI) [AI], o, limitatamente ai pazienti con HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/μL, su RPV [AI]. Regimi basati su inibitori delle proteasi con boost sono raccomandati solo in presenza di condizioni non favorevoli all’aderenza o nella necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza [AII].**

**Tuttavia va ricordato che al momento in Italia le resistenze trasmesse agli INSTI sono un**

**fenomeno del tutto inusuale [16]. Boosted ATV e DRV costituiscono delle opzioni da considerare raccomandate [A] in caso di presenza di condizioni non favorevoli all’aderenza, e quando sia indicato iniziare il trattamento anche prima della disponibilità del test di resistenza**

**– L'aggiunta di un quarto farmaco non offre vantaggi documentati rispetto a una ART con tre principi attivi e non è quindi raccomandata per l'inizio della terapia nel paziente con infezione cronica [A]. In uno studio osservazionale della coorte ATHENA in pazienti naive con carica virale >500.000 copie/mL (n=675) che iniziavano la prima terapia tra il 2001 ed il 2011 il trattamento con 3 (n=550) o con 4 farmaci (n=125) non ha documentato efficacia differente [1].**

**TDF/FTC+RAL [AI] [1,2,3,7]**

**TAF/FTC+RAL [AII] [1,2,3,7]**

**TAF/FTC/EVG/COBI [AI] [11]**

**TDF/FTC+DTG [AI] [7,8]**

**TAF/FTC+DTG [AII] [7,8]**

**ABC/3TC+DTG oppure ABC/3TC/DTG [AI] [7,8]**

**TDF/FTC/RPV**

(in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/ $\mu$ L)

[AI][32,36]

**TAF/FTC/RPV**

(in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/ $\mu$ L)

[AII][32,36]

**Regimi raccomandati in particolari condizioni**

**TAF/FTC+ATV+r o TAF/FTC+DRV+r \***

(in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)[AII] [2,8,13,25]

**TAF/FTC+ATV/COBI o TAF/FTC+DRV/COBI o TAF/FTC/DRV/COBI\***

(in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)

[AII] [26,27]

**INIZIO TERAPIA oggi**

# REGIMI ALTERNATIVI

**TDF/FTC/EFV oppure TDF/FTC+ EFV [BI] [1,3,32-34,36]**

**TAF/FTC+EFV [BII] [1,3,32-34,36]**

**ABC/3TC+DRV+r [BII] [8]**

**ABC/3TC+DRV/COBI [BIII] [8]**

**ABC/3TC+RAL [BII] [3,7]**

**DRV+r+RAL**

**(se T CD4+ > 200 cellule/ $\mu$ L; da utilizzare con cautela se HIV-RNA >100.000 cp/mL)**

**[BI] [1-3]**

**DTG + RPV in soppressione VL > 6  
m.**

**La soppressione virologica in pazienti in terapia efficace con regimi a tre farmaci può essere mantenuta con il cambio verso alcuni regimi a due farmaci con i seguenti livelli di raccomandazione:**

- a. DTG + RPV [AI];**
- b. ATV/r + 3TC, DRV/r + 3TC [AI per switch da PI con booster, BI per switch da altri regimi];**
- c. DRV/r + RAL, DRV/r + RPV [CI];**
- d. DTG + 3TC [BII].**

**In passato (2012) 3Tc e LPV/r oppure LPV/r o DRV/r: risultati limitati nel tempo di soppressione virologica con progressivo accumulo di resistenze; gli studi GUSTA e MARCH evidenziano che Maraviroc è un farmaco di nicchia. Lo studio MONOI per DRV/r non ha dimostrato la non inferiorità**

## **Gravidanza e parto :**

**discutere con la donna/coppia la modalità del parto, indicando la via vaginale come preferibile se condizioni ostetriche e virologiche lo permettono (vedi oltre sezione parto).**

- Discutere con la donna/coppia la possibilità di parto vaginale anche dopo un pregresso taglio cesareo.[AII][AII][AII].**

**Terapia con TDF/FTC DRV/r o ATV/r**

**In passato si dava la preferenza al parto cesareo .**

# **Linee Guida 18.12.2019**

## **Initiation of Antiretroviral Therapy**

**The Panel emphasizes the importance of screening and early diagnosis of HIV. In order for persons with HIV to benefit from early diagnosis, the Panel recommends that ART be started immediately or as soon as possible after diagnosis to increase the uptake of ART, decrease the time required to achieve linkage to care and virologic suppression for individual patients, reduce the risk of HIV transmission, and improve the rate of virologic suppression among persons with HIV (All).**

# What to Start

Based on the results of two large, randomized controlled trials that showed that a two-drug regimen of DTG plus lamivudine (DTG/3TC) was noninferior to DTG plus tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC), the Panel has added DTG/3TC to the list of Recommended Initial Regimens for Most People with HIV, except for individuals:

- With pre-treatment HIV RNA >500,000 copies/mL;
- Who are known to have active hepatitis B virus (HBV) coinfection; or
- Who will initiate ART before results of HIV genotype testing for reverse transcriptase or HBV testing are available.

**HIV antibody testing (if prior documentation is not available or if HIV RNA is below the assay's limit of detection) (AI);**

- **CD4 T lymphocyte cell count (CD4 count) (AI);**
  - **Plasma HIV RNA (viral load) (AI);**
- **Complete blood count, chemistry profile, transaminase levels, blood urea nitrogen (BUN), and creatinine, urinalysis, and serologies for hepatitis A, B, and C viruses (AIII);**
  - **Fasting blood glucose and serum lipids (AIII); and**
- **Genotypic resistance testing (AII). For patients who have HIV RNA levels <500 to 1,000 copies/mL, viral amplification for resistance testing may not always be successful (BII).**

**In addition, other tests (including screening tests for sexually transmitted infections , HLA 5701, markers HBV,HCV, etc)**

# Prevention of Sexual Transmission

**A randomized clinical trial (3) and several large observational cohort studies(4-6) have provided strong evidence that achieving sustained viral suppression prevents sexual transmission of HIV. Thus, a key goal of ART is to prevent transmission of HIV to seronegative sexual partners (AI). All persons with HIV should be informed that maintaining a plasma HIV RNA (viral load) of <200 copies/mL, including any measurable value below this threshold value, with ART prevents sexual transmission of HIV to their partners (All). Patients may recognize this concept as Undetectable = Untransmittable, or U=U. The results of these studies are summarized in Antiretroviral Therapy to Prevent Sexual Transmission of HIV.**

# Prevention of Perinatal Transmission

The first well-established example of ART reducing the risk of HIV transmission is the use of ART during pregnancy to prevent perinatal transmission of HIV. Effective suppression of HIV replication is a key determinant in reducing the risk of perinatal transmission. In the setting of maternal viral load suppressed to  $<50$  copies/mL near delivery, the use of combination ART during pregnancy has reduced the rate of perinatal HIV transmission from approximately 20% to 30% to 0.1% to 0.5%. (7,8) ART is thus recommended for all pregnant individuals with HIV, for both maternal health and for the prevention of HIV transmission to the newborn. In ART-naive pregnant individuals, ART should be initiated as soon as possible, with the goal of suppressing plasma viremia throughout pregnancy

# **LONG-ACTING CABOTEGRAVIR + RILPIVIRINE FOR HIV MAINTENANCE: FLAIR WEEK 48 RESULTS**

**Chloe Orkin,<sup>1</sup> Keikawus Arasteh,<sup>2</sup> Miguel Górgolas Hernández-Mora,<sup>3</sup> Vadim Pokrovsky**

**CAB LA (400 mg) + RPV LA (600 mg) †IM monthly n=278 Monthly CAB LA + RPV LA was noninferior to continued oral DTG/ABC/3TC at Week 48 for maintaining suppression of HIV-1**

•

**Low confirmed virologic failure rate across both treatment arms: 1.4% vs 1.1%**

**–RESULTS–**

**Three participants on CAB LA + RPV LA had treatment-emergent resistance for NNRTI and INSTI at CVF. All harbored HIV-1 subtype A1, warranting further investigation**

•

**Injection site reactions in the LA arm were common but mainly grade 1 or 2, with few associated discontinuations**

•

**Highly positive treatment satisfaction and preference outcomes with LA regimen**

•

**Overall, these results support the therapeutic potential of monthly CAB LA + RPV LA for maintenance after oral induction in previously ART-naïve individuals**

**Efficacy and Safety of Switching to  
Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-  
Drug**

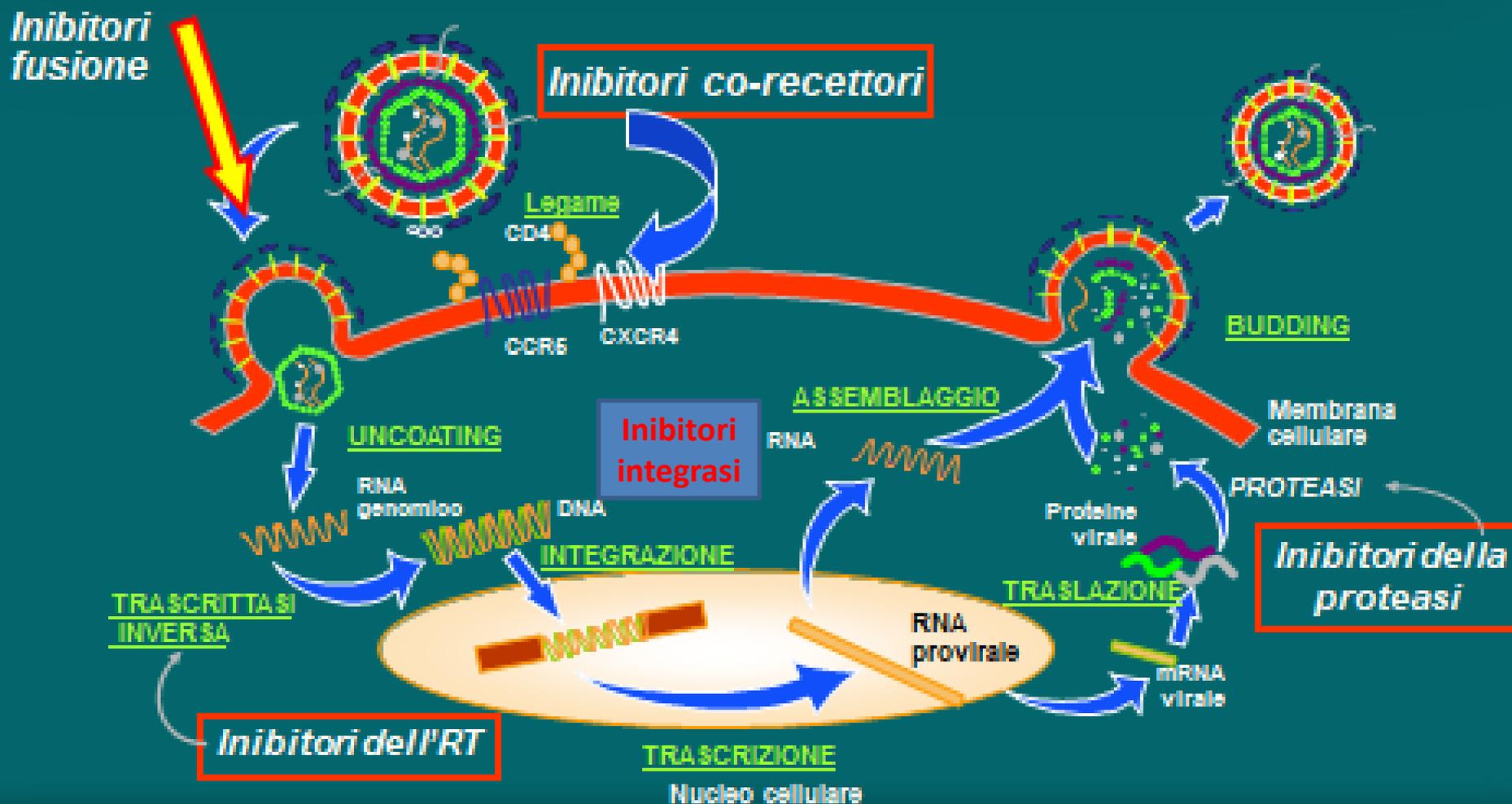
**Regimen Versus Continuing a Tenofovir  
Alafenamide–Based Three- or Four-Drug  
Regimen for Maintenance of Virologic  
Suppression in Adults With HIV-1: Phase**

**3,**

**Randomized, Non-inferiority TANGO Study  
SWORD 1 e SWORD 2 -2019**

# Replicazione di HIV

## :Tappe e farmaci 2018



# Antiretrovirali potenzialmente attivi in pazienti experienced

