



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI FERRARA

U.O .Malattie Infettive



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI FERRARA
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI

Attualità in infettivologia 2013

Corso di Aggiornamento

promosso da



L'Emilia Romagna
verso ICAR 2013

18 APRILE 2013

A.O. POLICLINICO S. ORSOLA-MALPIGHI, AULA CLINICA MALATTIE INFETTIVE
BOLOGNA - VIA MASSARENTI, 11

LA SEMPLIFICAZIONE TERAPEUTICA NEL PAZIENTE CON VIREMIA SOPPRESSA

DR.SSA DANIELA SEGALA

OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA

➡ **MIGLIORAMENTO DELLA
QUALITA' DI VITA DEL PAZIENTE**

**MANTENIMENTO DELL'EFFICACIA
VIRO-IMMUNOLOGICA**



Schemi individualizzati di trattamento



SEMPLIFICAZIONE TERAPEUTICA

Definizione

DHHS: A change in established effective therapy to reduce pill burden and dosing frequency, to enhance tolerability, or to decrease specific food and fluid requirement

GeSIDA: A switch from a suppressive therapy regimen to a more simple one that can maintain virological suppression



OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA

Strategie finalizzate al miglior risultato possibile attraverso switch terapeutici differenti fra loro, con anche scopi e razionali diversi, identificando tuttavia alcuni denominatori comuni nei pazienti con HIV che consentano specifici raggruppamenti.



Semplificazione Terapeutica

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

Luglio 2012

Su mandato del *Ministro della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



SEMPLIFICAZIONE TERAPEUTICA

Ragioni

- Documentata tossicità
- Presenza di effetti collaterali
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*)
- Terapia in atto che possa aggravare comorbidità presenti
- Interazioni con altri farmaci
- Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.)
- Necessità di migliorare l'aderenza alla terapia del paziente
- Richiesta del paziente
- Regime in atto non più raccomandato
- Riduzione dei costi



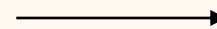
SEMPLIFICAZIONE TERAPEUTICA

Ottimi candidati

- Pazienti senza fallimenti virologici
- Pazienti in terapia con regimi complessi

Prima di modificare la terapia

- Barriera genetica del nuovo regime (mutazioni archiviate)
- Durata della soppressione virologica
- Livello di aderenza (prevedibile)



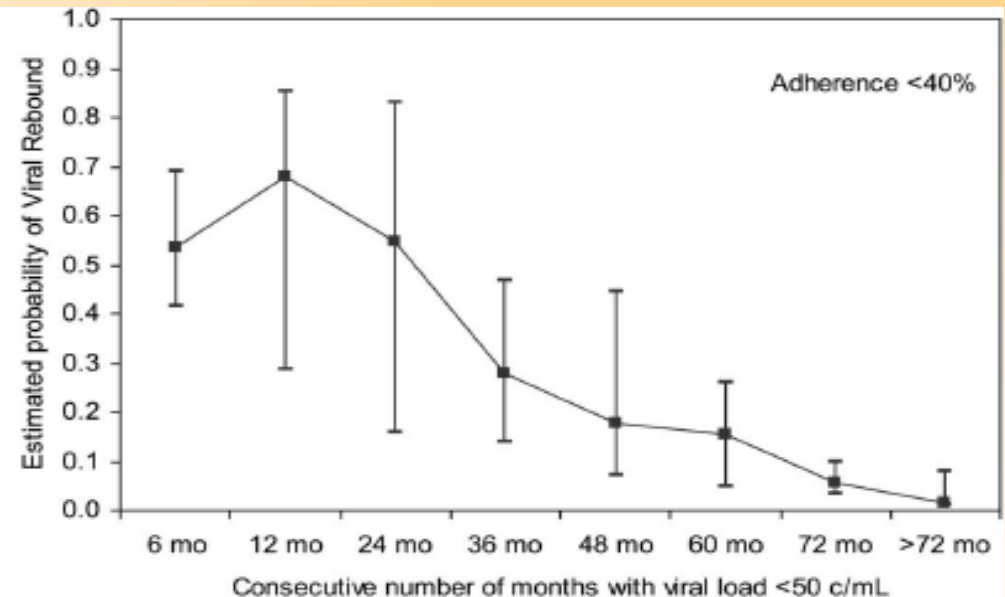
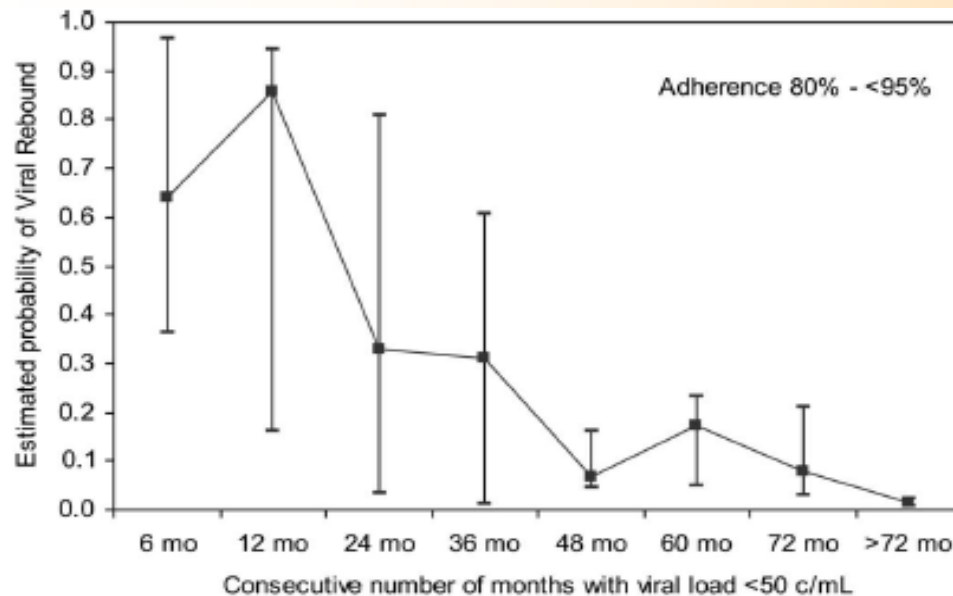
**SOPPRESSIONE
VIROLOGICA**



Risk of Viral Failure Declines With Duration of Suppression on Highly Active Antiretroviral Therapy Irrespective of Adherence Level

Viviane D. Lima, PhD,*† David R. Bangsberg, MD,‡ P. Richard Harrigan, PhD,*† Steven G. Deeks, MD,§
Benita Yip, BSc, Pharm,* Robert S. Hogg, PhD,*|| and Julio S. G. Montaner, MD*†

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:460–465)



- Diversi livelli di aderenza necessari nella fase iniziale della terapia e nel mantenimento
- Anche con livelli di aderenza del 40% - 50% il rischio di fallimento virologico diminuisce aumentando il periodo di soppressione virale

OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA

Strategie finalizzate al miglior risultato possibile attraverso switch terapeutici differenti fra loro, con anche scopi e razionali diversi, identificando tuttavia alcuni denominatori comuni nei pazienti con HIV che consentano specifici raggruppamenti.

SEMPLIFICAZIONE
SCHEMATICA

SEMPLIFICAZIONE
GESTIONALE

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

Luglio 2012

Su mandato del *Ministro della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA

Strategie finalizzate al miglior risultato possibile attraverso switch terapeutici differenti fra loro, con anche scopi e razionali diversi, identificando tuttavia alcuni denominatori comuni nei pazienti con HIV che consentano specifici raggruppamenti.

SEMPLIFICAZIONE
SCHEMATICA

SEMPLIFICAZIONE
GESTIONALE

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

Luglio 2012

Su mandato del *Ministro della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



SEMPLIFICAZIONE GESTIONALE

RIDUZIONE DEL NUMERO DI DOSI/SOMMINISTRAZIONI E DI COMPRESSE GIORNALIERE

- Utilizzo di FDCs vs combinazioni estemporanee di singoli farmaci;
- Monosomministrazione giornaliera (QD vs BID);
- STR (formulazione compatta di un regime terapeutico completo QD)

- Regimi STR più efficaci nella durata della soppressione virologica
- Barriera genetica di regime: potenza, profilo di resistenza, emivita
- Ridotto rischio di aderenza selettiva, migliore qualità della vita [AII]



SEMPLIFICAZIONE GESTIONALE

FARMACO	STUDI
IP → NNRTI	NEFA
IP → INI	SPIRAL

da IP ad altro regime

- Lo switch da PI (alta barriera genetica) a NNRTI o INI (bassa barriera genetica) deve essere riservato a pazienti senza pregressi fallimenti virologici o farmacoresistenza agli NRTI e deve essere eseguito con cautela e monitoraggio ravvicinato [A1]
- Lo switch a Raltegravir va considerato dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica [B1]

da IF a INI:

- Pazienti multifalliti in soppressione virologica mai trattati con INI
- Per migliorare la tollerabilità e la praticità del regime [A1]

Linea Guida Italiana sull'uso dei farmaci antiretrovirali
e sulla gestione diagnostica-clinica delle persone con infezione da HIV-1

Indice

Sezione del Comitato di Etica



La collaborazione con



Comitato di Etica

Commissione Nazionale per la Valutazione e l'ADO

Comitato della Associazione per la cura e la ricerca (ACR)

SIMIT

Società Italiana di Medicina Interna

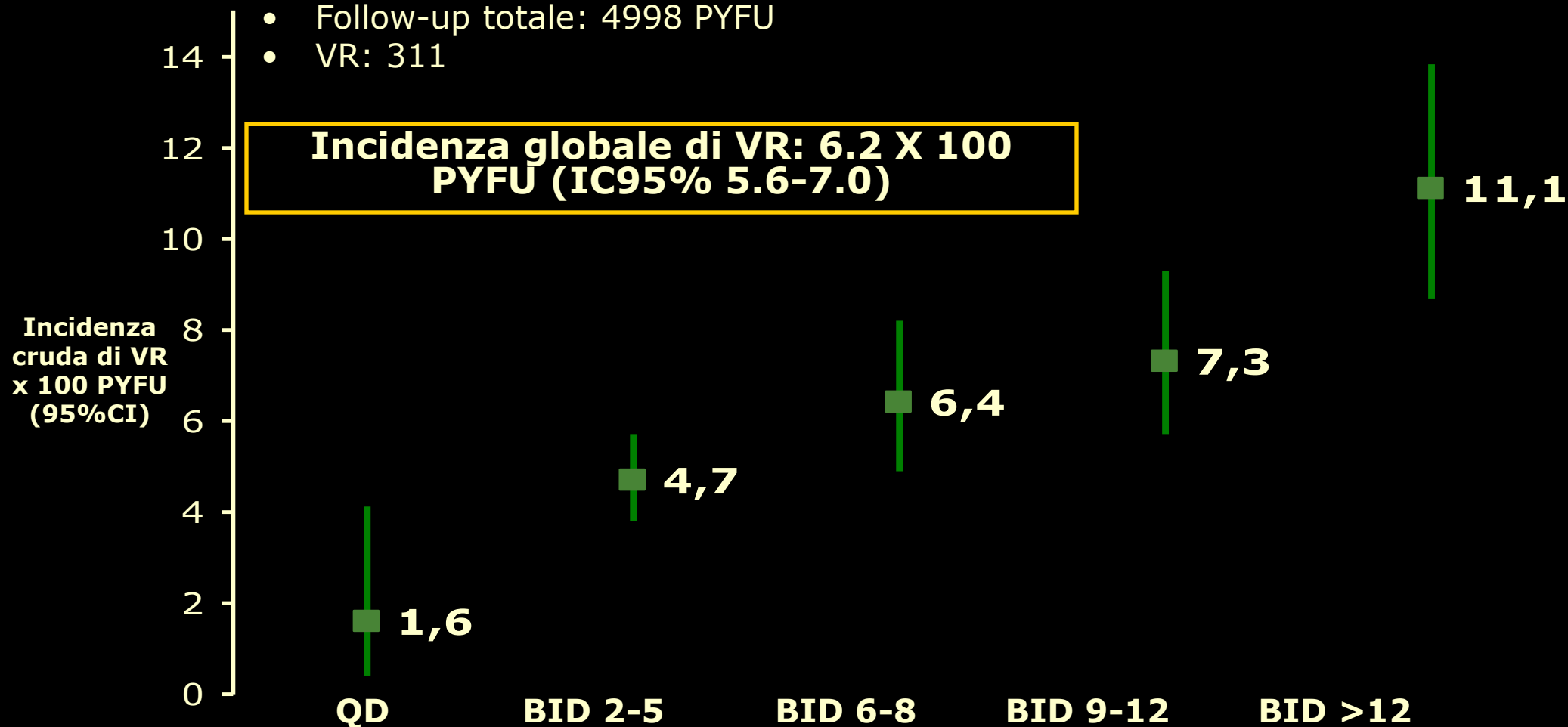
SEMPLIFICAZIONE GESTIONALE

TIPO DI SWITCH	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	FORZA RACCOM./ LIVELLO EVIDENZA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da singole molecole in uso a coformulazioni degli stessi farmaci	Miglioramento aderenza e qualità della vita	Coformulazione	Nessuno	[AII]	[2, 3]
Da NVP BID a NVP XR QD	Miglioramento aderenza e qualità della vita	Ridotto numero di compresse e di somministrazioni	Nessuno	[AI]	[16]
Da IP/r a EFV	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale, coformulazione	Più eventi avversi, in particolare al SNC, minore barriera genetica	[AI]	[5,7]
Da IP/r a NVP	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale e metabolico	Tossicità cutanea ed epatica nel breve termine, minore barriera genetica	[AI]	[7]
Da IP/r a ETR	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale e metabolico	Tossicità cutanea nel breve termine, minore barriera genetica	[AI]	[6]
Da IP/r a raltegravir	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale e metabolico	Minore barriera genetica, non-inferiorità non raggiunta in uno studio, regime comunque BID, non consigliato se	[BI]	[8, 9]
			precedenti fallimenti a NRTI e da effettuarsi dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica		
Da enfuvirtide a raltegravir	Per tossicità	Diminuzione effetti locali dermatologici in sede di iniezione, migliore maneggevolezza e vantaggio sulla QoL	Nessuno	[AI]	[11-15]



STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE E ADERENZA: STUDI DI COORTE

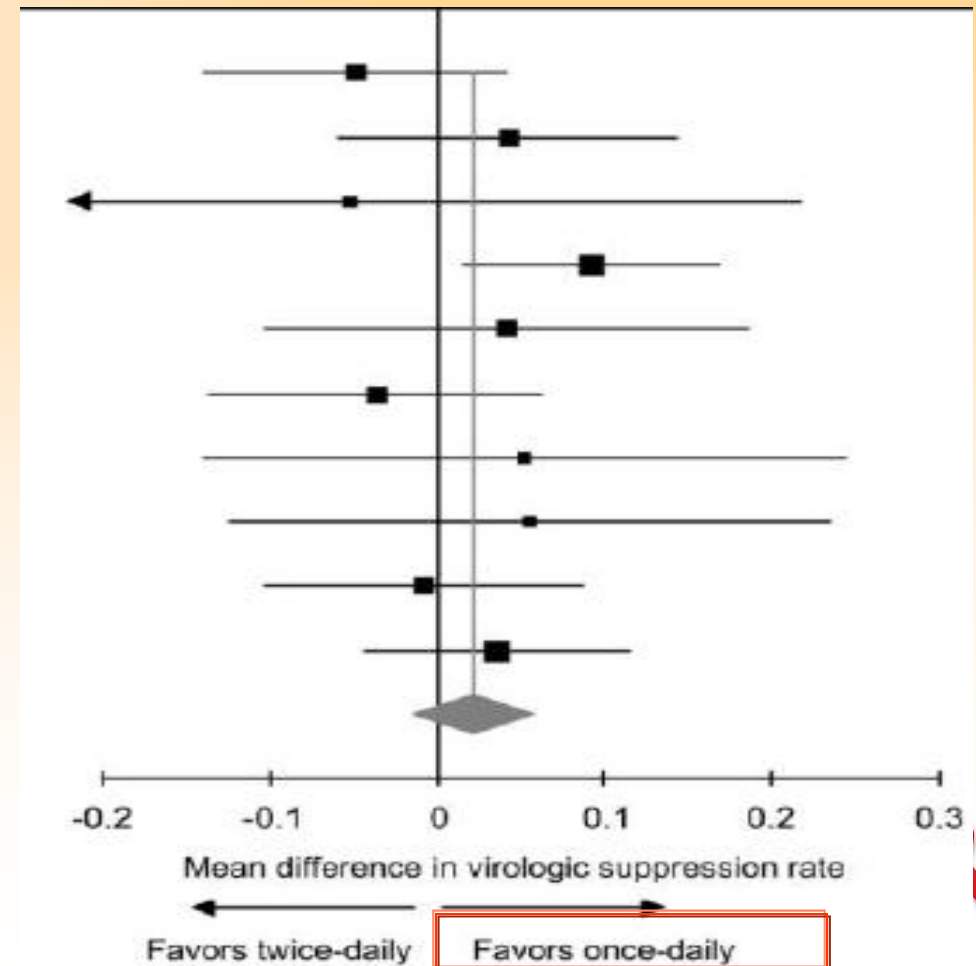
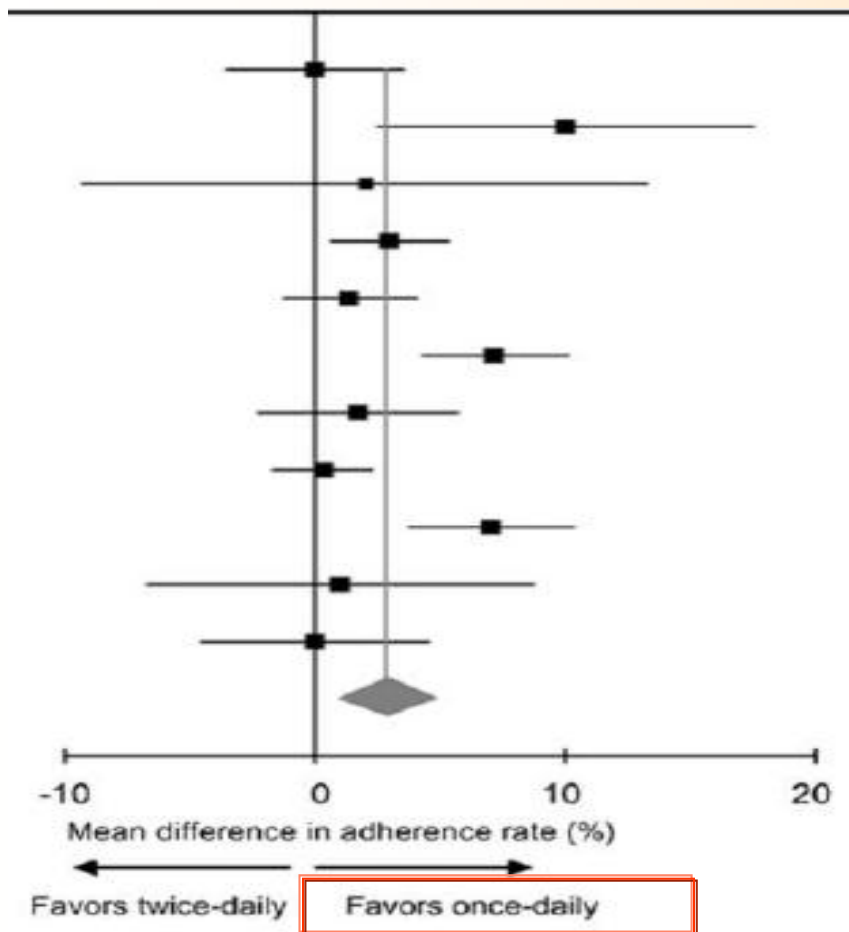
- N° di pazienti: 3974
- Follow-up totale: 4998 PYFU
- VR: 311



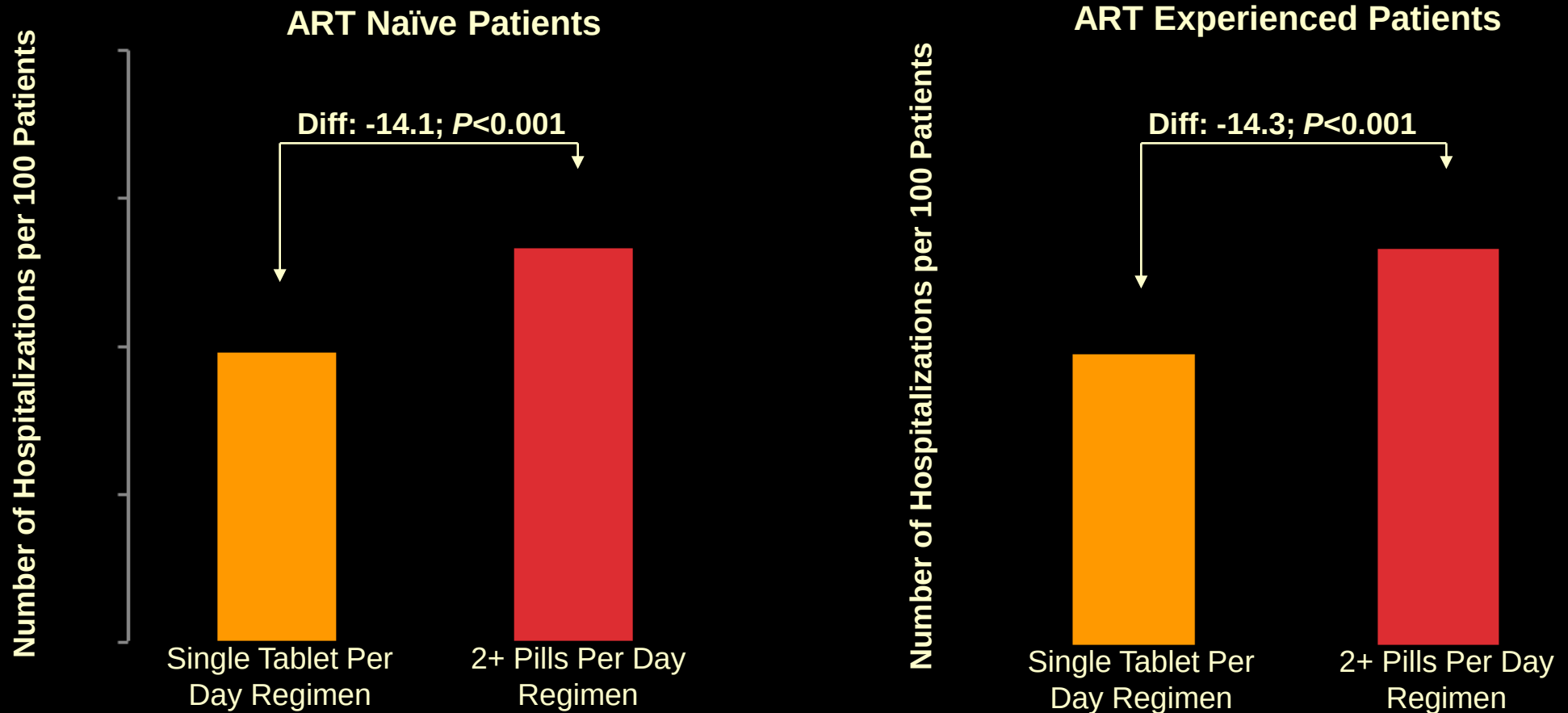
Better Adherence with Once-Daily Antiretroviral Regimens: A Meta-Analysis

Jean-Jacques Parienti,^{1,2,3,4} David R. Bangsberg,⁵ Renaud Verdon,² and Edward M. Gardner⁶

- Aderenza significativamente > nei regimi QD vs.BID
- Nei soggetti naive si associa un miglior outcome virologico



NUMBER OF HOSPITALIZATIONS: HART NAIVE AND EXPERIENCE PATIENTS



Conclusion: Patients on a single tablet per day regimen had consistently lower hospitalization risk than those on other regimens.

OTTIMIZZAZIONE TERAPEUTICA

Strategie finalizzate al miglior risultato possibile attraverso switch terapeutici differenti fra loro, con anche scopi e razionali diversi, identificando tuttavia alcuni denominatori comuni nei pazienti con HIV che consentano specifici raggruppamenti.

SEMPLIFICAZIONE
SCHEMATICA

SEMPLIFICAZIONE
GESTIONALE

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

Luglio 2012

Su mandato del *Ministro della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



SEMPLIFICAZIONE SCHEMATICA

Deintensificazione

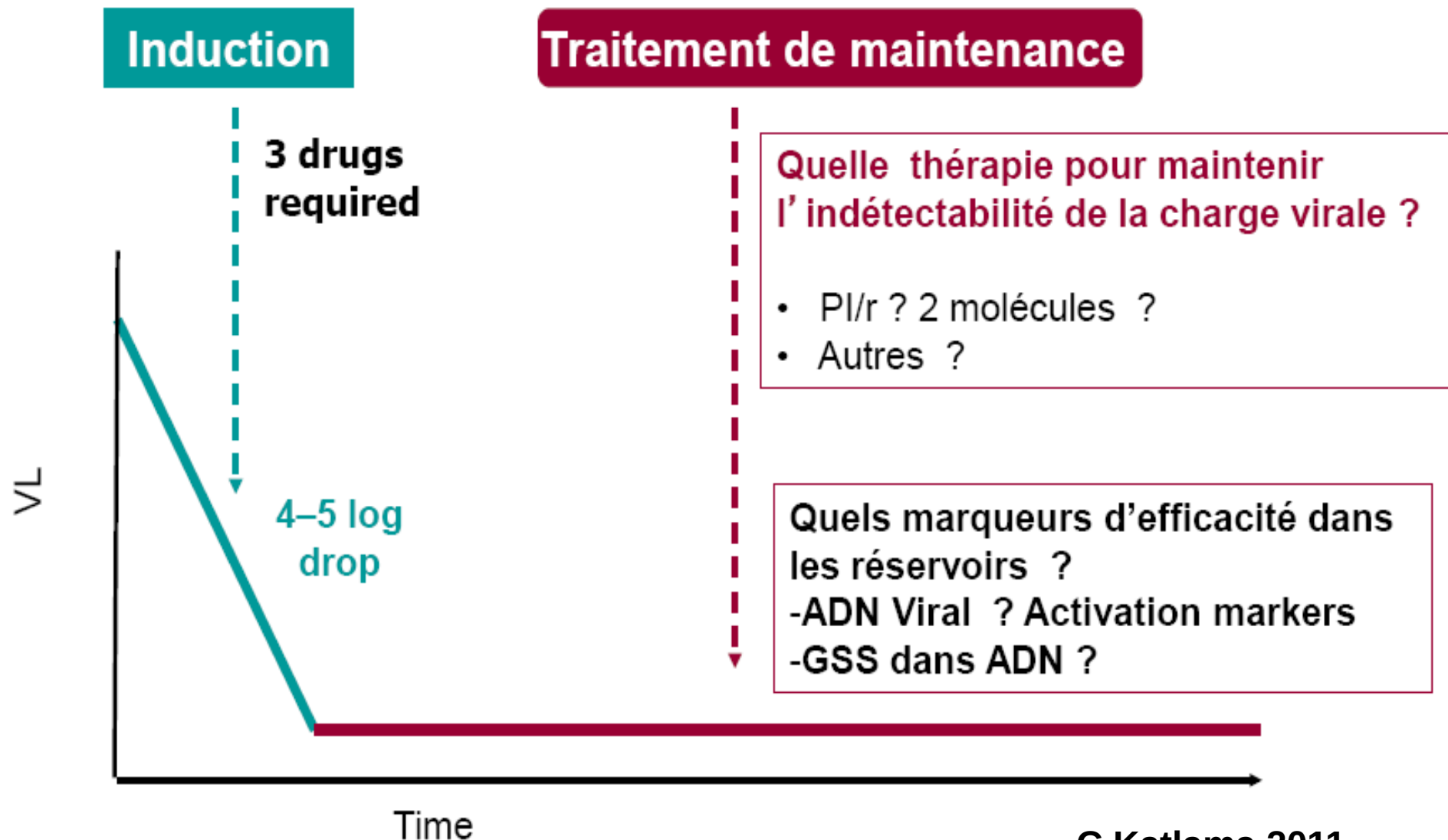
RIDUZIONE DEL NUMERO DI FARMACI ANTIRETROVIRALI

LDR

- Induzione
- Mantenimento



Concepts Induction Maintenance



SEMPLIFICAZIONE SCHEMATICA

Deintensificazione

RIDUZIONE DEL NUMERO DI FARMACI ANTIRETROVIRALI
LDR

- Induzione
- Mantenimento

Criticita'

- Scelta del regime terapeutico
 - Scelta del paziente



SEMPLIFICAZIONE SCHEMATICA

Deintensificazione

RIDUZIONE DEL NUMERO DI FARMACI ANTIRETROVIRALI

LDR

DUPLICE TERAPIA

MONOTERAPIA



DUPLICE TERAPIA [B 1]

REGIMI TERAPEUTICI	STUDI
IP/r + NRTI	LOREDA ATLAS
IP/r + NNRTI	NEKA MULTINEKA
IP/r + RAL	PROGRESS KITE SPARTAN
IP/r + MVR	VENAM



- Studi pilota
- Dati preliminari

- Stretto monitoraggio virologico [A1]
- Aderenza [A1]



MONOTERAPIE

Inibitori delle Proteasi/r

- Alta barriera genetica
- Tossicità [A1] o prevenzione Tossicità [B1]
- Riduzione costi

FARMACO	STUDI
LPV/r	OK04 KALMO IMANI III
DRV/r	MONOI MONET

- Se rebound virologico reintroduzione di 2NRTI
- Monoterapie con PI non raggiungono livelli di potenza pari alla triplice standard per controllare la viremia nel compartimento genitale e SNC



MONOTERAPIE

Candidati

- Pazienti senza storia di fallimento virologico
- Con HIV-RNA <50 copie/ml da almeno 6 mesi
- Nadir CD4 >100/ μ L e buon recupero immunologico
- No anemia
- In terapia con IP e senza mutazioni di resistenza prima dell'inizio del trattamento



2013

20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

March 3-6, 2013 Georgia World Congress Center, Atlanta



PROVIRAL HIV-DNA IS THE MAJOR PREDICTOR OF VIROLOGICAL FAILURE TO PI-BOOSTED MONOTHERAPY

A Ammassari¹, I Abbate², P Lorenzini¹, G Rozera², S Ottou¹, C Pinnetti¹, A Amendola², M Zaccarelli¹, A Antinori^{1*}, MR Capobianchi²

¹Clinical Department, and ²Laboratory of Virology, National Institute for Infectious Diseases "Lazzaro Spallanzani", IRCCS, Rome, Italy

Characteristics of 13 patients with viral rebound (VR) during PI/r monotherapy

pts code	PI/r	nadir CD4 cell/mm ³	months of viral suppression	baseline US HIV-RNA cp/ml	baseline HIV-DNA cp/10 ⁵ cells	week to VR	HIV-RNA at VR cp/ml
#10006	LPV/r	330	18	<5	14331	68	423
#10024	LPV/r	117	48	=0	6731	24	88
#10030	DRV/r	239	17	<5	5549	77	97
#10035	LPV/r	142	18	<5	2150	13	265
#10039	LPV/r	167	12	=0	11776	37	65
#10043	LPV/r	178	36	<5	19096	41	421
#30002	LPV/r	388	45	=0	6950	18	434
#30010	DRV/r	165	69	=0	14412	11	154
#30012	DRV/r	276	25	=0	2918	22	106
#40010	LPV/r	141	78	NA	39163	16	509
#40017	DRV/r	234	19	NA	1067	27	297
#70006	DRV/r	582	14	NA	NA	56	62
#80004	LPV/r	475	24	NA	NA	40	55

NA=not available

Figure 1. Factors associated with log10 HIV-DNA at baseline:

- a) baseline HIV-1 RNA measured by US assay (Wilcoxon test, significant)
b) pre therapy log10 HIV-RNA (Spearman test, not significant)

Fig. 1 a)

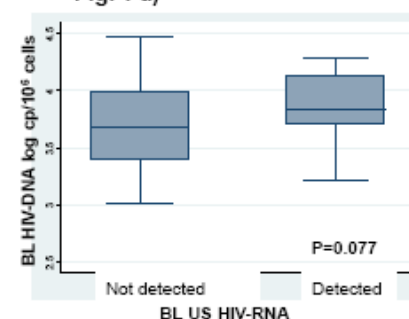
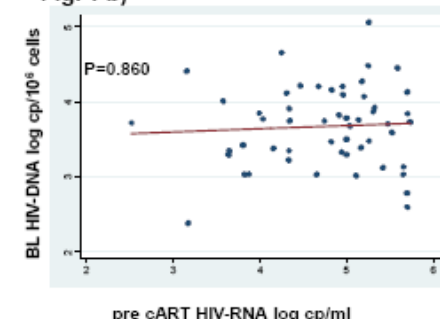


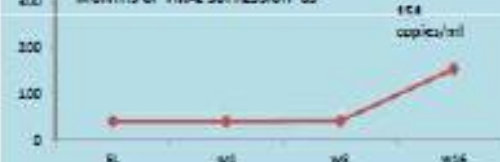
Fig. 1 b)



HIV-DNA
is the
best
predictor

Case 1 (code #30010)

MONOTHERAPY WITH DRV/r
BL CD4 738
NADIR CD4 165
BL HIV-DNA 14412 copies/10⁵ cells
BL US HIV-RNA 0
MONTHS OF VIRAL SUPPRESSION 69



Case 2 (code #40010)

MONOTHERAPY WITH LPV/r
BL CD4 507
NADIR CD4 141
BL HIV-DNA 59163 copies/10⁵ cells
BL US HIV-RNA NA
MONTHS OF VIRAL SUPPRESSION 78



MONOTERAPIE

Candidati

- Pazienti senza storia di fallimento virologico
- Con HIV-RNA <50 copie/ml da almeno 6 mesi
- Nadir CD4 >100/μL e buon recupero immunologico
- No anemia
- In terapia con IP e senza mutazioni di resistenza prima dell'inizio del trattamento

- Stretto monitoraggio virologico [A1]
- Aderenza [A1]

- ATV/r solo studi clinici non controllati. Non raccomandata
- Coinfezione HIV-HCV discriminante positiva a favore di LPV/r



MONOTERAPIE

TIPO DI SWITCH	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	FORZA RACCOM. LIVELLO EVIDENZA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 3 farmaci a LPV/r 400/100 BID	Per tossicità in atto . Per prevenzione tossicità.	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità NNRTI pre-esistenti	Aumento compresse/somministrazioni tranne se proveniente da 2NRTI + LPV/r; effetti gastroenterici/metabolici; rischio CV nel lungo termine; minore efficacia virologica; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+	[AI] se tossicità in atto [BI] se prevenzione tossicità	[15-20]
Da 3 farmaci a DRV/r 800/100 QD	Per tossicità in atto /semplificazione da BID. Per prevenzione tossicità.	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità NNRTI pre-esistenti, semplificazione se proveniente da BID	Efficacia virologica non totalmente non-inferiore; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+	[AI] se tossicità in atto [BI] se prevenzione tossicità	[22-25]

Linea Guida Italiana sull'uso dei farmaci antiretrovirali
e sulla gestione degli effetti collaterali delle terapie con integratori di HIV-1

2020

Sezione di Scienze della Salute



In collaborazione con



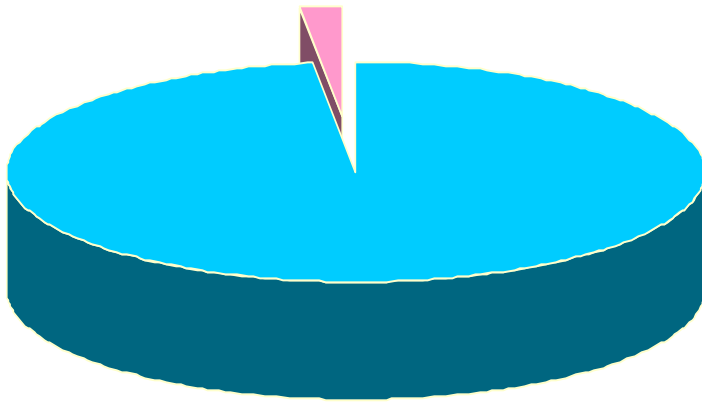
Sezione di Scienze della Salute

Commissione Nazionale per la Salute (CNS) e l'ASD
Comitato della Sorveglianza per la Salute (CSCS)



MONOTERAPIE

PAZIENTI IN TERAPIA: 493



■ Paz. In
Monoterapia

MONOTERAPIA

Tot. Pazienti	10
Maschi	5
LPV/r	8
DRV/r	2
Rebound virologico	1



Tossicità

SEMPLIFICAZIONE TERAPEUTICA

LA QUALITÀ DELLA VITA

ADERENZA ALLA TERAPIA

OUTCOME TERAPEUTICO



Schemi individualizzati di trattamento

- Stretto monitoraggio virologico
- Monitoraggio dell' Aderenza





GRAZIE