

# CLINICAL CASES in HIV

## Raltegravir nella HAART

### CASO 1

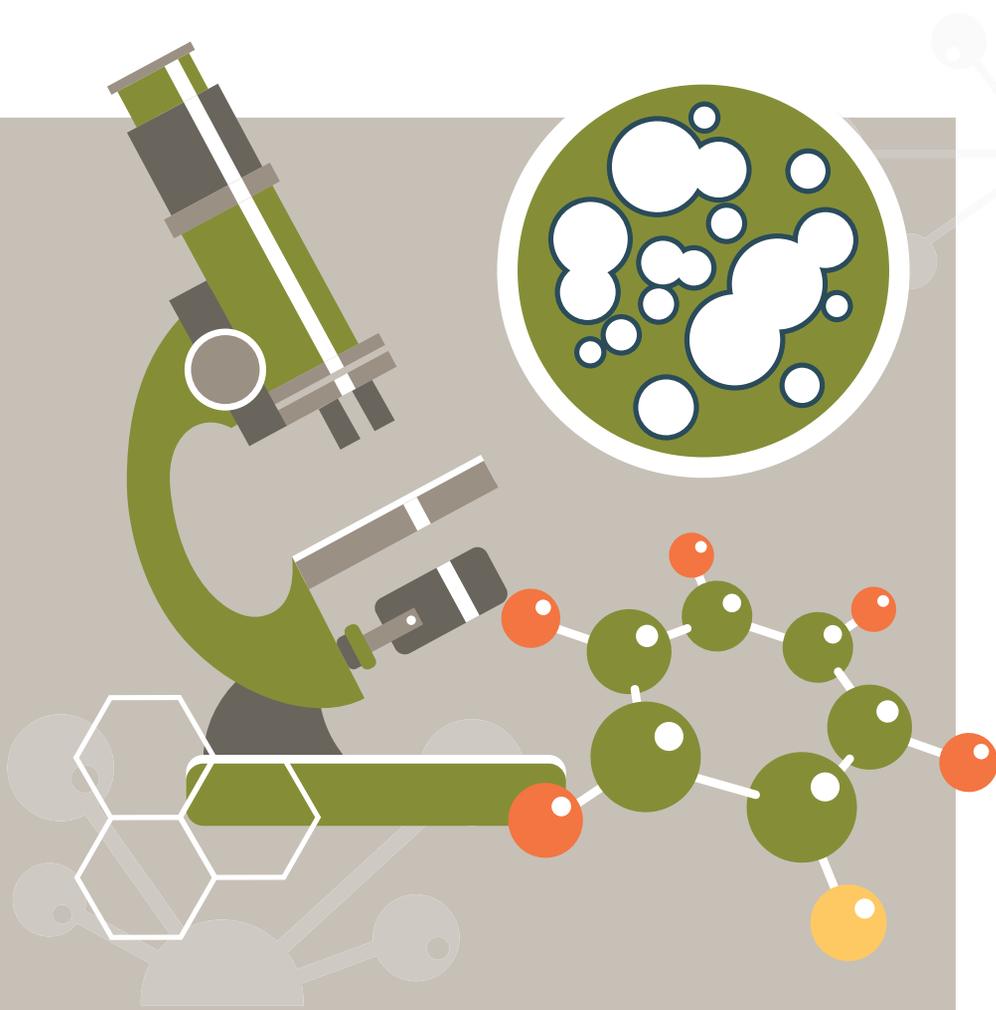
La scelta del regime antiretrovirale in un paziente con eventi cardiovascolari multipli  
Nicola Squillace

### CASO 2

L'utilizzo di raltegravir in un paziente AIDS presenter  
Elio Manzillo

### CASO 3

L'importanza della tollerabilità della terapia ARV nella gestione a lungo termine di pazienti complessi: un caso clinico  
Barbara Rossetti



ReAdfiles Volume 3  
CLINICAL CASES  
in HIV

**Supplemento n°5 a ReAd files** - GIUGNO 2018 - ANNO 19 - NUMERO 2  
Trimestrale di aggiornamento medico

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006  
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003  
(conv. In L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB Milano

Direttore Scientifico e Coordinamento Scientifico HIV: A. Lazzarin  
Coordinamento Scientifico Virus Epatitici: M. Rizzetto  
Direttore Responsabile: F. Tacconi  
Coordinamento Comitato di Redazione: A. Castagna, L. Meroni, S. Rusconi  
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani  
Direzione grafica: F. Tacconi  
Impaginazione: M. Compostini  
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli

Editore: Effetti srl - via Giorgini 16, 20151 Milano  
Stampa: Magicgraph srl - Busto Arsizio (VA)

## INTRODUZIONE

## Gli inibitori dell'integrasi nella terapia antiretrovirale

**Stefano Rusconi**

*Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, DIBIC Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano*

L'applicazione di terapie antiretrovirali altamente efficaci (HAART) ha determinato modificazioni in senso molto positivo della storia naturale dell'infezione da HIV. Questi regimi terapeutici sono in grado di sopprimere il virus in maniera estremamente efficace e, in parallelo, garantire una qualità di vita ottimale delle persone con infezione da HIV, sia attraverso una ottima tollerabilità,

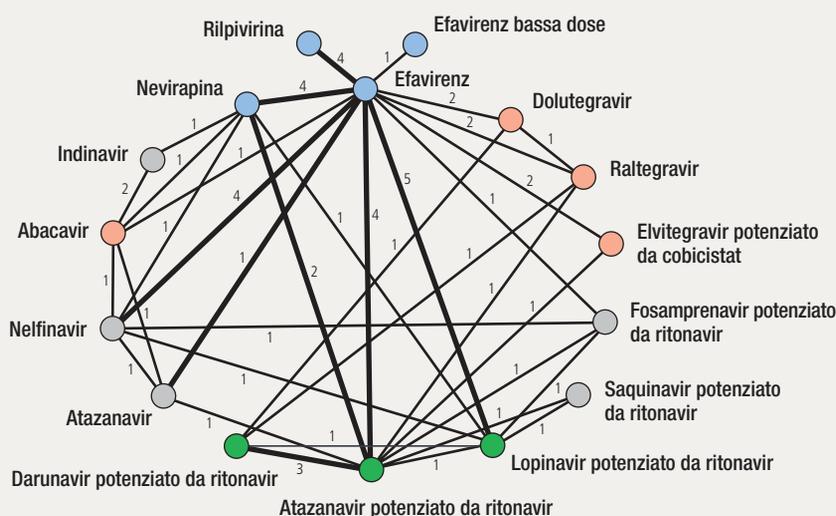
che un impatto minimale sui parametri di laboratorio. Il raggiungimento di una riacquistata qualità di vita e longevità tra le persone sieropositive non ha tuttavia significato un ritorno completo alla salute. Altre infezioni virali sono frequenti nella persona sieropositiva e sono implicate nell'insorgenza di neoplasie, malattia epatica ed invecchiamento accelerato (1).

Tra le classi farmacologiche dirette verso il trattamento dell'HIV, gli inibitori dell'integrasi (INI) rappresentano senza dubbio un'arma terapeutica estremamente efficace sia nei regimi di prima linea che nella semplificazione e nel salvataggio in caso di fallimento terapeutico.

Le linee guida italiane, anche nell'ultima edizione, posizionano gli inibitori

**Gli studi clinici e le principali linee guida identificano gli inibitori dell'integrasi come la classe di riferimento**

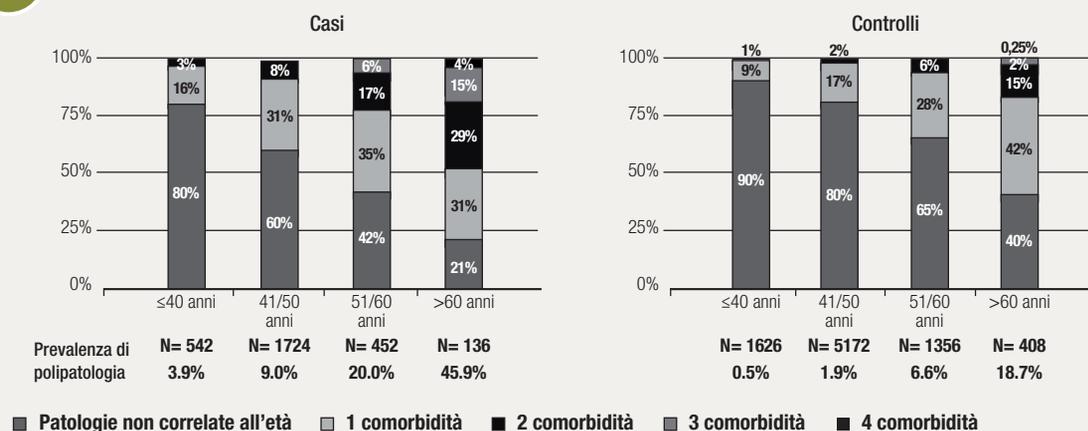
**FIG.1** Possibili confronti tra trattamenti ARV



Il network comprende 34.032 pazienti randomizzati a 61 gruppi di trattamento in 71 studi. I cerchi (nodi) rappresentano le terapie individuali, le linee tra i cerchi i confronti head-to-head tra 2 terapie e i numeri sulle linee il numero di studi clinici randomizzati per ogni confronto head-to-head. Colore grigio= PI non più utilizzati in pratica clinica.

Kanters S, et al. Lancet HIV. 2016; 3:e510-e520

**FIG.2** Prevalenza di polipatologia stratificata per età (pazienti e controlli)



Guaraldi G, et al. Infect Dis. 2011; 53:1120-1126

**Negli anni più recenti si è evidenziata una significativa evoluzione della polipatologia correlata all'infiammazione: ipertensione, diabete, patologie cardiovascolari ed ossee, ipotiroidismo**

dell'integrasi (INI) come classe fondamentale sia nella prima linea che in quelle successive (2).

Raltegravir (RAL) è stato il primo INI ad essere registrato in questa nuova classe innovativa. Dalla sua introduzione nella pratica clinica RAL è stato ampiamente usato per il trattamento dell'HIV nelle persone sieropositive (3).

Il farmaco è stato studiato come primo INI nelle varie situazioni cliniche con un follow-up di molti anni (4, 5) ed è stato anche sottoposto ad una prova di efficacia once-a-day (OD) versus twice-a-day (BID), il cui risultato positivo (6) ha aperto la strada all'autorizzazione della somministrazione di RAL 1.200 mg OD.

I regimi INI-based sono stati confrontati con tutte le principali strategie terapeutiche considerate standard of care (PI/r e NNRTI); gli studi ne hanno confermato la superiorità come classe ed il vantaggio come terzi agenti nei confronti degli altri farmaci (7, 8).

Vanno sottolineati due aspetti: il rapido viral decay, caratteristica riconosciuta alla classe, con un impatto fondamentale sulla storia naturale del paziente, e in secondo luogo i vantaggi legati all'utilizzo degli INI nei pazienti fragili

(gli advanced naïve o i pazienti alto-viremici) (Figura 1). Staccandoci dal versante del successo immuno-virologico e passando ad un approccio olistico al soggetto con infezione da HIV, i nostri pazienti rappresentano un universo clinico molto complesso che richiede una particolare attenzione e deve sollecitare nel curante uno stato di allerta anche per quei segni e sintomi che, in un paziente con un sistema immunitario competente, sembrerebbero trascurabili. A questo proposito, negli ultimi anni l'evoluzione delle comorbidità è stata più evidente nelle persone con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale. Oltre alle patologie collegate allo stato di immunodepressione è senza dubbio aumentata la polipatologia legata all'infiammazione, brace mai spenta che persiste oltre la soppressione virologica. La polipatologia che è stata esaminata ha incluso ipertensione, diabete mellito, ipotiroidismo, malattie cardiovascolari e fratture ossee (9) (Figura 2).

Una popolazione che invecchia è una popolazione che tendenzialmente assume più farmaci, un fenomeno che viene identificato con il nome di polifarmacia (uso di 4

## Nei pazienti HIV positivi la prevalenza di polipatologia legata all'infiammazione condiziona sempre più la scelta terapeutica

o più farmaci da parte di un paziente, di solito con una età >65 anni).

Per le persone con infezione da HIV, il fenomeno non implica solamente un maggiore carico di farmaci, con il conseguente rischio di tossicità e di ridotta aderenza, ma anche l'eventualità potenziale di interazioni farma-

cologiche che spesso sono misconosciute. Questo maggior carico sia di comorbidità che di polifarmacia (10), e in senso allargato di fragilità (11), assumerà sempre più rilevanza con il passare del tempo, condizionando maggiormente la scelta di terapie antiretrovirali che rispetti *in toto* le caratteristiche del soggetto HIV-positivo.

### Bibliografia

1. Taddei TH, Lo Re V 3rd, Justice AC. HIV, aging, and viral coinfections: taking the long view. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016; 13:269-278.
2. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf)
3. de Miguel R, Montejano R, Stella-Ascariz N, Arribas JR. A safety evaluation of raltegravir for the treatment of HIV. *Expert Opinion on Drug Safety* 2017; 17:217-223.
4. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13:587-596.
5. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 63:77-85.
6. Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11:907-915.
7. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8:e52562.
8. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV.* 2016; 3:e510-e520.
9. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:1120-1126.
10. Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, et al. Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study. *PLoS One.* 2017; 12:e0186638.
11. Piggott DA, Muzaale AD, Varadhan R, et al. Frailty and Cause-Specific Hospitalization Among Persons Aging With HIV Infection and Injection Drug Use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017; 72:389-394.

# La scelta del regime antiretrovirale in un paziente con eventi cardiovascolari multipli

**Nicola Squillace**

*U.O. Malattie Infettive, AO San Gerardo, Monza*

## Presentazione ed anamnesi

Il paziente è un uomo di 64 anni con infezione da HIV a trasmissione sessuale (eterosessuale) nota dal 2002. È fumatore da circa 10 anni (2-4 sigari/die).

La positività per HIV-Ab veniva riscontrata nell'ambito di approfondimenti diagnostici per piastrinopenia. Al primo controllo si documentavano CD4= 94 cell/mmc e HIV-VL= 52.000 copie/mL. Iniziava un trattamento ARV efficace con AZT + 3TC + NFV in data 14/12/2002, raggiungendo nel 2005 una conta dei CD4 stabilmente >200 cell/mmc, carica virale (HIV-VL) persistentemente soppressa con piastrine >150.000/mmc. La storia terapeutica è schematizzata nella **Tabella 1**.

Il caso clinico rappresenta un tipico esempio in cui fattori di rischio cardiovascolari classici si mescolano a fattori di rischio legati all'infezione da HIV e alla terapia antiretrovirale di combinazione (ART).

## Storia terapeutica

A maggio 2011 il paziente veniva colpito da infarto del miocardio complicato da arresto cardiaco in fase acuta, trattato con intervento coronarico percutaneo e posizionamento di stent metallici (PCI-BMS) su Cx media (residua stenosi del 20% del tronco comune e stenosi critica su coronaria destra prossimale) per cui veniva introdotta doppia antiaggregazione con clopidogrel e acido acetilsalicilico + pravastatina 40 mg/die. Il paziente ha proseguito il

trattamento con ATV/r + AZT + 3TC raggiungendo CD4= 681 cellule/mmc (35%), CD4/CD8 ratio= 0.76 e viremia non rilevabile. Il paziente non ha smesso di fumare.

Clopidogrel è un profarmaco ed è convertito al suo metabolita attivo tramite i citocromi (CYP) 3A, 2B6, 2C19 e 1A2. L'effetto di ritonavir (RTV) sull'attivazione di clopidogrel non è stato studiato, ma si ipotizza che l'induzione di CYP2C19 e l'inibizione di CYP3A4, causate da RTV, possano diminuire l'esposizione al metabolita attivo portando all'inefficacia di clopidogrel (HIV-drug interactions). Tale evidenza clinica viene attualmente considerata non determinante per sconsigliare l'associazione di ATV/r e clopidogrel, anche se viene suggerita la modifica di clopidogrel come farmaco anticoagulante (1).

Pravastatina non presenta interazioni con RTV, mentre per ATV è segnalata la possibilità di un aumento della concentrazione di pravastatina non clinicamente significativo (1). Secondo le attuali linee guida della società americana di cardiologia, pravastatina 40 mg/die rappresenta una delle statine a minor potenza ad oggi utilizzata solo nei soggetti a rischio lieve/moderato (2); peraltro, insieme a fluva-

**TAB.1** Motivi di switch

Regime ARV	Da	A	Motivo di switch
AZT + 3TC + NFV	12/2002	04/2005	Intolleranza gastrointestinale
AZT + 3TC + ATV/r	04/2005	12/2016	Interazioni farmacologiche
TDF + FTC + RAL	12/2016		

**FIG.1** Andamento dei valori di C-LDL (aprile 2013 - gennaio 2017)

**Nonostante l'inizio della statina ad alta intensità, il paziente non raggiunge livelli di C-LDL <70 mg/dl per lo sviluppo di SCA; si decide pertanto di effettuare uno switch ad una terapia a base di raltegravir**

statina, è una delle statine che può essere utilizzata con poche o nulle interazioni con ATV/r (1).

Prima dell'evento cardiologico, l'andamento del colesterolo LDL ha sempre mostrato valori >130 mg/dl, con tendenza alla riduzione dopo l'introduzione della statina; nonostante ciò, non è stato raggiunto il target consigliato nei soggetti ad alto rischio, ovvero livelli di C-LDL <70 mg/dl (3).

Il Framingham risk score, calcolato su esami e parametri di laboratorio rilevati a febbraio 2011, attestava un 22% di probabilità di avere un evento cardiaco a 10 anni, per cui sarebbe stata consigliata l'abolizione immediata del fumo e/o l'introduzione di una trattamento ipolipemizzante. Anche le linee guida europee avrebbero previsto un'immediata correzione dello stile di vita ed il trattamento farmacologico della dislipidemia (3).

Nell'agosto 2011 il paziente veniva ricoverato in Neurologia per attacchi ischemici transitori con riscontro di stenosi subocclusiva della carotide sinistra (80%) trattata con angioplastica carotidea (PTCA) e posizionamento di stent. Si configurava quindi un quadro di grave aterosclerosi pluridistrettuale, per cui si raccomandava fortemente la sospensione del fumo, non accettata dal paziente.

All'epoca di tale evento il paziente presentava CD4= 593 cellule/mmc (30%), ratio CD4/CD8= 0.62 e viremia non

rilevabile. Nelle persone con infezione da HIV (PLWH), tale atteggiamento conferma una maggiore probabilità di essere fumatori ed una minore efficacia degli interventi di disassuefazione, come ampiamente riportato in letteratura (4).

Nel marzo 2013 veniva sospesa pravastatina ed introdotta rosuvastatina 20 mg, nonostante sia descritta una potenziale interazione con ATV/r con aumento delle concentrazioni di rosuvastatina (1).

Nonostante l'introduzione di una statina ad alta intensità, il paziente non raggiunge mai livelli di colesterolo LDL costantemente al di sotto di 70 mg/dl, come evidenziato in **Figura 1**, configurando di conseguenza una possibile scarsa aderenza al trattamento ipocolesterolemizzante.

### Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel novembre 2016 il paziente veniva nuovamente ricoverato per sindrome coronarica acuta (STEMI inferiore), coronaropatia ostruttiva bivasale, trattata con intervento coronarico percutaneo e posizionamento di stent medicati (PCI + DES) su CFx, complicata da trombosi intrastent periprocedurale, con evidenza di permanenza di stenosi del 75% di esile ramo medio. Veniva introdotto ticagrelor. Alla visita ambulatoriale di dicembre 2016 veniva sospesa la terapia con ATV/r + AZT/3TC e veniva introdotto il trattamento con RAL + TDF/FTC. Al momento dello switch terapeutico il paziente presentava CD4= 778 cellule/mmc (28%), ratio CD4/CD8= 0.59, viremia non rilevabile.

Dopo l'introduzione di RAL i valori del colesterolo LDL si sono mantenuti persistentemente al di sotto di 80 mg/dl (**Figura 2**).

**FIG.2** Riduzione dei valori di colesterolo LDL (gennaio 2017 - maggio 2018)

Dopo l'introduzione di raltegravir, oltre ad una persistente e duratura soppressione virologica, sono stati mantenuti valori di C-LDL sempre al di sotto di 80 mg/dl

All'ultimo controllo viroimmunologico (maggio 2018), si registravano CD4= 834 cellule/mmc (33%), ratio CD4/CD8= 0.73 e viremia non rilevabile, dimostrando, dopo l'introduzione di RAL, un miglioramento progressivo della conta assoluta dei CD4, del rapporto CD4/CD8 e persistente soppressione virologica. Nonostante tali eventi e le continue raccomandazioni, il paziente non ha comunque interrotto l'abitudine tabagica.

### Commento e conclusioni

I pazienti con HIV rappresentano una popolazione a rischio di eventi vascolari sia cardiaci che cerebrali (5, 6). L'abitudine tabagica, ampiamente diffusa tra questi, non solo è difficile da eradicare, ma purtroppo, anche i programmi di disassuefazione risultano essere spesso parzialmente efficaci (4). Il caso clinico è fortemente emblematico e conferma ampiamente i dati di letteratura.

Le linee guida italiane per la gestione dell'infezione da HIV (7) consigliano di eseguire lo screening preventivo

per aterosclerosi nei pazienti con rischio cardiovascolare >5% secondo l'algoritmo dell'American Heart Association (ASCVD) (2), anche con metodiche ampiamente disponibili come l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici. La sospensione dell'abitudine tabagica rimane in ogni caso un cardine per la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

L'utilizzo delle statine può essere preso in considerazione in presenza di rischio moderato (>7.5%) o quando siano rilevate alterazioni strutturali (p.e. placca aterosclerotica) in presenza di altri fattori di rischio (p.e. dislipidemia).

La gestione del paziente con evento cardiovascolare implica la valutazione delle interazioni con i farmaci anti-coagulanti, i nuovi anticoagulanti orali (NOA) e le statine, che presentano numerose interazioni anche con alcuni inibitori delle integrasi attualmente in commercio (1).

Il profilo di interazione di raltegravir permette di usare tale farmaco con sicurezza ed efficacia anche nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

### Bibliografia

1. <https://www.hiv-druginteractions.org> accesso 06/04/2018.
2. Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults Journal of the American College of Cardiology 2014; 63:(25 Part B) 2889-2934.
3. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, 2016; 37:2999-3058.
4. Frazier EL, et al. Trends in cigarette smoking among adults with HIV compared with the general adult population, United States - 2009-2014, Preventive Medicine, 2018; 111:231-234.
5. Freiberg MS, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. JAMA internal medicine. 2013; 173:614-622.
6. Sico JJ, et al. HIV status and the risk of ischemic stroke among men. Neurology. 2015; 84:1933-1940.
7. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf)

# L'utilizzo di raltegravir in un paziente AIDS presenter

**Elio Manzillo**

*U.O.C. Immunodeficienze e malattie dell'emigrazione, Azienda Ospedaliera "Dei Colli", Ospedale Cotugno, Napoli*

## Introduzione

L'utilizzo di farmaci appartenenti alla classe degli inibitori dell'integrasi (INI) è già da alcuni anni fortemente raccomandato (1) per l'inizio della terapia cART nel paziente HIV positivo naïve al trattamento.

Tra questi raltegravir (RAL), INI di prima generazione di cui si ha lunga esperienza, ha sempre dimostrato capacità nel ridurre la morbosità e la mortalità correlate all'infezione da HIV. Contribuendo al miglioramento della qualità della vita del paziente, raltegravir induce la virosoppressione plasmatica entro 3-6 mesi dall'inizio del trattamento, favorisce il recupero immunologico, la riduzione dei livelli di infiammazione cronica e delle complicanze associate, rappresentando, pertanto, un riferimento per il trattamento di prima linea del paziente naïve (2, 3).

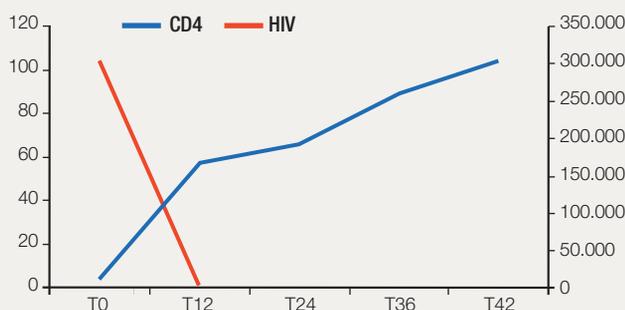
## Anamnesi e storia terapeutica

C.B. maschio, 56 anni, eterosessuale non tossicodipendente, non coinfecto con virus epatitici maggiori e negativo per lue. Il paziente è a conoscenza del proprio stato di sieropositività sin dal 1992, ma per scelta propria non si è mai sottoposto ai controlli necessari né alla terapia antiretrovirale (TARV).

Nel giugno 2014 il paziente si ricovera presso l'VIII Divisione dell'Ospedale Cotugno di Napoli per polmonite interstiziale con febbre, tosse, dispnea ingravescente, difficoltà alla deglutizione e calo ponderale di circa 10 kg negli ultimi due mesi. La TC del torace con m.d.c. mette in evidenza i segni dell'interessamento interstiziale con addensamento a vetro smerigliato di entrambi i campi polmonari ingravescente in senso ventrodorsale. Coesiste un sottile film liquido pleurico basale bilaterale. I parametri viro-immunologici all'ingresso sono: HIV-RNA= 302.799 c/ml; CD4= 4 cell/mmc; CD8= 317 cell/mmc (rapporto H/S= 0.01). Viene praticato test di resistenza al basale che depone per sensibilità a tutte le classi e a tutti i farmaci con potenziale low-level di resistenza per zidovudina e stavudina. Coesiste dislipemia con colesterolo e trigliceridi rispettivamente pari a 230 e 220 mg/dl.

**In un paziente AIDS presenter con polmonite e dislipidemia, l'utilizzo di raltegravir si è rivelato potente ed efficace**

**FIG.1** Andamento dei parametri viro-immunologici



**Il regime raltegravir + TAF/FTC ha garantito una buona efficacia virologica ed un miglioramento del profilo lipidico a lungo termine**

La ricerca del CMV-DNA risulta assente e la determinazione di HLA-B57 negativa. L'esame EGDS consente di diagnosticare una esofagite da *Candida albicans*, mentre gli esami ripetuti dell'espettorato una polmonite interstiziale da *P. jirovecii*.

Al paziente viene diagnosticata una infezione da HIV categoria C3, polmonite interstiziale da *P. jirovecii*, candidosi esofagea, dislipidemia di n.d.d., pertanto viene iniziata una terapia parenterale con cotrimoxazolo ad elevato dosaggio, fluconazolo, metilprednisolone ed ossigenoterapia ad alto flusso ad intermittenza. Dopo circa un mese il paziente è in fase avanzata di guarigione clinica e strumentale e, in predimissione, viene arruolato a TARV con l'associazione FTC/TDF + RAL 400 mg BID. Nella **Figura 1** è riportato il follow-up a 42 mesi di terapia. A gennaio 2018, in seguito alla disponibilità della nuova associazione FTC/TAF con un dosaggio di 25 mg, la terapia è stata modificata per ridurre la tossicità renale del backbone. La prossima disponibilità della formulazione QD di raltegravir consentirà la semplificazione da BID a QD della terapia ARV (4).

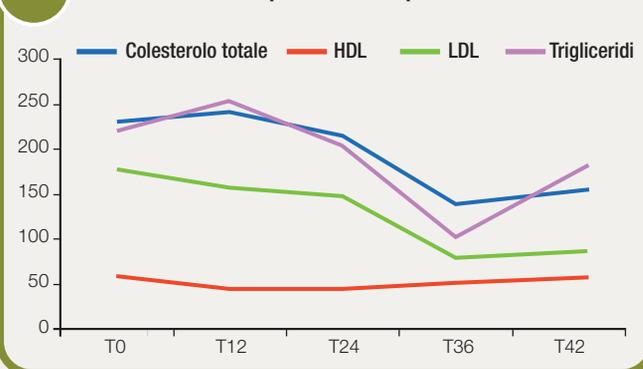
Nella **Figura 2** viene riportato il follow-up relativo alla dislipidemia del paziente. Il grafico evidenzia il progres-

sivo miglioramento dei livelli lipidici in presenza di TARV con RAL, associato anche alla modifica dello stile di vita (attività fisica e alimentazione).

L'utilizzo di RAL in un paziente naïve, AIDS presenter, si è rivelato efficace con rapida e sostenuta soppressione virologica (5). L'immunoricostituzione nel corso del tempo è stata valida, se si considera il valore di partenza. L'habitus dislipidemico costituzionale del paziente è progressivamente migliorato anche in presenza di TARV con RAL assumendo importanza notevole se si considera l'età del paziente, oggi 60enne.

Lo schema terapeutico, migliorato sotto il profilo della tossicità con l'inserimento dell'associazione FTC/TAF, è suscettibile a breve di ulteriore semplificazione dal dosaggio BID a QD con l'impiego della formulazione once daily di raltegravir.

**FIG.2** Andamento dei parametri lipidici



### Bibliografia

1. Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S, et al. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 2016. *New Microbiol.* 2017; 40, 86-98.
2. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374:796-806.
3. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral efficacy of raltegravir as part of combination antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1 infected patients: 96-week data. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 52:350-356.
4. Cahn P, et al. Raltegravir 1.200 mg once daily vs 400 mg twice daily, with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, for previously untreated HIV-1 infection: Week 96 results from ONCEMRK, a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2018 May 3. doi: 10.1097/QAI.0000000000001723. [Epub ahead of print].
5. Tepler H, Brown DD, Leavitt R, et al. Long-term safety from the raltegravir clinical development program. *Curr HIV Res.* 2011; 9:40-53.

# L'importanza della tollerabilità della terapia ARV nella gestione a lungo termine di pazienti complessi: un caso clinico

**Barbara Rossetti**

*UOC Malattie Infettive ed Epatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

## Introduzione

La disponibilità di farmaci antiretrovirali efficaci e tollerabili ha determinato una riduzione della mortalità e delle morbidità AIDS-correlate, in un contesto dove le attuali linee guida consigliano un inizio immediato della terapia antiretrovirale (ART) in tutti i pazienti sieropositivi (1).

L'aumento della sopravvivenza e l'incremento delle nuove infezioni in età avanzata contribuiscono a determinare l'invecchiamento della popolazione sieropositiva, e, di conseguenza, la necessità di convivere con molteplici comorbidità e poli-farmacoterapie.

Secondo le attuali stime, nel 2030 le persone con una età maggiore di 65 anni rappresenteranno il 48% della popolazione (2).

In Italia la popolazione HIV+ con una età maggiore di 50 anni rappresenta attualmente il 21% delle nuove diagnosi (3). Inoltre, un'elevata percentuale di pazienti effettua uno switch della terapia ARV di prima linea già dopo uno/due anni dall'inizio della stessa (4).

## Presentazione del caso

Il caso riguarda un paziente di sesso maschile, di 65 anni, etnia caucasica, MSM, con una diagnosi di sieropositività per HIV-1 nel 2016.

Alla presa in carico, in regime di ricovero, presentava insufficienza respiratoria in un quadro di polmonite interstiziale da *Pneumocystis jirovecii*,

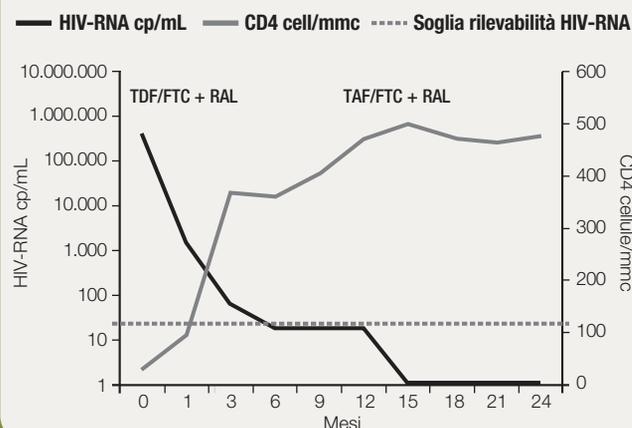
wasting syndrome, candidosi orale ed esofagea, pericardite. Le condizioni generali erano scadenti: il BMI 15 kg/m<sup>2</sup>, i CD4 30 cell/mmc, (11.3%) il rapporto CD4/CD8= 0.1 e HIV-RNA pari a 400.500 copie/mL.

Il test di resistenza ai farmaci antiretrovirali su trascrittasi inversa/proteasi ed integrasi non evidenziava mutazioni significative.

La ricerca dell'aplotipo HLA B\*5701 era negativa, il tropismo virale R5 (FPR 36.7%).

Risultavano pregresse infezioni da lue ed HBV, negativa la sierologia per HCV. Il paziente presentava numerose patologie concomitanti:

**FIG.1** Andamento dei parametri viro-immunologici durante il follow-up



Si confermano in questo complesso caso lo scarso potenziale di interazioni farmacologiche e l'ottimo profilo di efficacia viro-immunologica di raltegravir

- ipertrofia prostatica
- idronefrosi renale bilaterale di 2° grado
- diverticolosi vescicale
- steatosi epatica di grado moderato
- insufficienza mitralica di grado medio
- ipertensione arteriosa
- ipercolesterolemia
- artrosi diffusa del rachide
- incontinenza venosa bilaterale agli arti inferiori.

La terapia includeva tamsulosina cloridrato, dutasteride, ivabradina, valsartan, pravastatina. Si intraprendeva una terapia ARV con RAL+TDF/FTC (questi ultimi sostituiti con TAF/FTC a ottobre 2017 per osteopenia alla DEXA e comparsa di tracce di proteinuria).

Abbiamo assistito ad una rapida e persistente risposta virologica, con livelli di HIV-RNA al di sotto del cut-off dal 6° mese di terapia (Figura 1), e ad una soddisfacente immunoricostruzione, con progressivo incremento anche del rapporto CD4/CD8, pari a 0.8 a 18 mesi di terapia.

La HAART è stata sempre ben tollerata e non abbiamo osservato manifestazioni HIV-correlate, né impatto sul metabolismo. L'idronefrosi renale si è risolta dopo 8 settimane, con cateterismo vescicale temporaneo.

Le condizioni generali sono progressivamente migliorate

**TAB.1** Interazioni tra farmaci antiretrovirali e terapie concomitanti\*

	RAL	TDF/FTC	TAF/FTC
Colecalciferolo	No interazione	No interazione	No interazione
Co-trimossazolo	No interazione	No interazione	No interazione
Dutasteride	No interazione	No interazione	No interazione
Ivabradina	No interazione	No interazione	No interazione
Pravastatina	No interazione	No interazione	No interazione
Ramipril	No interazione	No interazione	No interazione
Tamsulosina cloridrato	No interazione	No interazione	No interazione
Valsartan	No interazione	No interazione	No interazione

\* Non sono riportate per mancanza di dati le interazioni tra i farmaci antiretrovirali e gli integratori che il paziente ha dichiarato di utilizzare nel corso del follow-up.

Fonte: [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

ed attualmente il BMI di questo paziente è 24 kg/m<sup>2</sup>. Sono state effettuate integrazioni terapeutiche con co-trimossazolo (fino al 6° mese di terapia), colecalciferolo, ramipril, integratori alimentari a base di vitamine e sali minerali.

### Discussione

Il caso è risultato complesso per le condizioni cliniche del paziente all'esordio, le numerose comorbidità e le terapie concomitanti. Il caso clinico evidenzia inoltre la notevole tollerabilità e lo scarso potenziale di interazioni farmacologiche della ART a base di RAL (Tabella 1), di cui viene confermata anche l'ottima efficacia viro-immunologica in un paziente AIDS-presenter. L'età avanzata rappresenta un ulteriore possibile fattore di fragilità che suggerisce la scelta di regimi terapeutici a più basso impatto metabolico possibile.

### Bibliografia

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017. Disponibile all'indirizzo [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf). Ultimo accesso in data 14 aprile 2018.
2. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:810-818.
3. Notiziario Istituto Superiore Sanità 2017; 30(9, Suppl. 1):3-51.
4. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, et al. Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving toward individualized therapy. *J AIDS*. 2016; 71:263-271.

## IL COMMENTO

**IL** leitmotiv dei casi clinici presentati è rappresentato da un “elogio alla complessità”, nel senso che la patologia correlata all’infezione da HIV, da alcuni anni, non è unicamente centrata sul raggiungimento di un buon equilibrio immuno-virologico, ma necessita di considerare l’ottimizzazione del regime terapeutico antiretrovirale a 360°. Il ruolo dell’infettivologo si sta sempre più dirigendo verso la funzione di medico esperto in questioni critiche. Come sottolineato nell’introduzione, il paziente sieropositivo rappresenta un universo clinico molto complesso che deve sollecitare nel medico un’attenzione particolare anche per quei segni e sintomi che in un soggetto con un sistema immunitario competente, sembrerebbero trascurabili. Ecco quindi che non possiamo ignorare la patologia cardiovascolare, le interazioni farmacologiche e, più in generale, la sindrome metabolica. Considerando i tre casi clinici nel loro complesso, mi pare che emergano tre punti meritevoli di sottolineatura:

1. *Gestalt*: “L’insieme è più della somma delle sue parti”. La complessità della attuale gestione del soggetto con infezione da HIV fa sì che l’attività del clinico abbia molti più addentellati rispetto a solo 3 anni fa. Il fattore età nei nostri pazienti gioca un importante ruolo sia per quanto riguarda il deterioramento renale ed osseo, che per quanto concerne la polifarmacologia con il conseguente rischio di interazioni farmaco-farmaco. Da questo punto di vista, avere a disposizione un farmaco, quale raltegravir, con un limitato potenziale di interazioni farmacologiche è senza dubbio un plus valore nella gestione clinica.

2. *Efficacia e tollerabilità*. Secondo i dati del Centro Operativo AIDS (ISS), nel 2016 il 36.9% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/ $\mu$ L e il 55.6% con un numero inferiore a 350 cellule/ $\mu$ L. Pertanto, il numero di persone che si presentano tardivamente all’osservazione è ancora drammaticamente elevato. Questi soggetti devono iniziare rapidamente la terapia antiretrovirale, anche se il rischio di interruzione precoce per svariati motivi, inclusa una mancata intolleranza individuale è spesso presente. Raltegravir, il primo INI impiegato in pratica clinica, ha sempre mostrato un’elevata efficacia ed una tollerabilità ottimale, tanto da essere impiegato con successo anche nei soggetti con insufficienza renale ed epatica.

3. *Duttilità*. Nelle situazioni cliniche presentate, con un insieme di condizioni quasi inestricabili tra fattori modificabili o meno, il fattore che ha risolto favorevolmente la situazione è stato l’introduzione di un farmaco appartenente alla classe degli INI: raltegravir. Nel panorama dei composti antiretrovirali, questa molecola capostipite conserva ancora una sua straordinaria efficacia e tollerabilità tale da essere utilizzata in molteplici situazioni cliniche, dal soggetto AIDS-presenter, al soggetto che necessita di uno switch terapeutico ad esempio a causa di tossicità metabolica.

**Stefano Rusconi**







MSD (Italia) s.r.l.  
[www.msd-italia.it](http://www.msd-italia.it) • [www.msdsalute.it](http://www.msdsalute.it)

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia s.r.l.  
Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD Italia s.r.l.