

Clinical cases *in hiv*

Efficacia di raltegravir nello *switch*

01

Ridurre la tossicità farmacologica
in un paziente con comorbidità

Diana Canetti

02

Un evento tardivo inaspettato

Paola Piano

03

HIV, aging e comorbidità

Oscar Cirioni

A cura di **Antonio Di Biagio**



Supplemento Numero 2 ReAd files - Giugno 2020 - Anno 21
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.71 del 10 febbraio 2006

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, L.V. Valenti, M. Venditti**
Coordinamento Redazionale: **L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani**
Impaginazione: **G. Mazzetti**
Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**

Editore: **Effetti srl - via G.B. Giorgini 16, 20151 Milano**

Un evento tardivo inaspettato

Paola Piano

Centro di Immunologia - AOU Cagliari - s.c. Medicina Interna - Allergologia e Immunologia clinica

Caso **02**

Introduzione

Gli InSTI del virus HIV sono diventati, in questi anni, il *core agent* di riferimento dei regimi di ART nell'infezione da HIV. Nell'ambito di questa classe le varie molecole (attualmente 4) si differenziano per caratteristiche farmacocinetiche, profilo di tollerabilità, barriera genetica di resistenza, *pill burden*, uso eventuale di un *booster*, e interazioni; in base a queste differenze si attua una scelta, nel tentativo di assicurare, ad ogni singolo paziente, una terapia adeguata alle proprie caratteristiche.

Partendo da tali premesse vorrei descrivere la storia clinica e terapeutica di un paziente per il quale l'infezione da HIV, pur non rappresentando un problema infettivo rilevante, si interseca con il vissuto e con la comparsa di varie comorbidità che hanno condizionato la sua vita e comportato dei cambi radicali ed inattesi. L'obiettivo è dimostrare che non esistono scelte assolute ma che ogni storia richiede approcci clinici personalizzati sia da un punto di vista viroimmunologico che per ciò che riguarda le comorbidità e le abitudini di vita.

Presentazione, anamnesi, storia terapeutica

La storia, che mi appresto a raccontare, è quella di un maschio caucasico per il quale viene posta diagnosi di infezione da HIV, contratta a detta paziente attraverso rapporti eterosessuali, nel novembre 1992. Contestuale infezione da HCV, immune per

Dopo una lunga storia terapeutica, il paziente inizia dolutegravir e dopo diversi mesi sviluppa una grave comorbidità psichiatrica

HBV per infezione naturale. Condizioni immunologiche ottimali (CD4 = 1.521 cellule/mmc-30%), obiettivamente presente linfadenopatia sistemica (che ha permesso la diagnosi).

Dopo alcuni controlli, il paziente viene perso al *follow-up* per diversi anni. Ricompare nel 2000 con una situazione viroimmunologica non particolarmente deteriorata (CD4 = 515 cellule/mmc, carica virale 43.000 copie/ml), un quadro di DM tipo2 insulino trattato ed una epatopatia cronica da HCV, G3a (transaminasi UN x 5-7). Stanti tali condizioni, inizia il primo regime di terapia, senza inibitore di proteasi, con D4T+3TC+EFV, proprio per le alterazioni glicometaboliche, con ottima risposta viroimmunologica. Alcuni mesi dopo, compare discreta alterazione delle transaminasi (UN x 10-20), erroneamente attribuita ad effetto tossico di NNRTI, ed un quadro di neuropatia periferica, che pertanto comporta revisione del regime terapeutico e *switch* a ZDV+ABC+EFV. Diventa pertanto palese la necessità di trattare l'epatite e pertanto si instaura terapia con il solo IFN non peghilato (non viene associata ribavirina a causa della G6PD carenza), protratta per 54 settimane con completa risposta clinica e virologica ma comparsa di mielodisplasia secondaria.

Dopo tale ciclo terapeutico si opta per ulteriore

Tab. 1 Storia clinico-terapeutica del paziente

anno	Regime	Clinica	Comorbidità	CD4/VL
1992	nd	Diagnosi	HCV/DM2	CD4 1521
2000	D4T+3TC+EFV	Neuropatia	AST/ALT UN X20	CD4 515/VL43000
2002	ZDV+ABC+3TC	IFN	HCV 3a	CD4 >>500/VL<50
2005	ABC+3TC+EFV		HCV SVR	CD4 >>500/VL<50
2017	ABC+3TC+DTG	Calo ponderale/insonnia		CD4 >>500/VL<50
2020	ABC+3TC+DTG	Sindrome bipolare		CD4 >>500/VL<50
2020	ABC+3TC+RAL	Remissione sintomi centrali		CD4 >>500/VL<50

Lo switch da dolutegravir a raltegravir permette una graduale remissione dei sintomi del disturbo bipolare, mantenendo l'efficacia viroimmunologica

revisione della ART e reintroduzione di efavirenz (ABC/3TC+EFV) che il paziente proseguirà, senza interruzioni, per 12 anni (fino a marzo 2017) senza particolari criticità.

A marzo 2017 si semplifica il regime terapeutico con STR ABC+3TC+dolutegravir (DTG) (1-2).

Decisioni terapeutiche e follow-up

Tale regime viene apparentemente ben tollerato fino a circa 8 mesi orsono quando, in apparente benessere, il paziente riferisce preoccupazione per un progressivo calo ponderale, facile irritabilità ed insonnia; in assenza di elementi oggettivi si soprassedie su eventuali decisioni terapeutiche e si somministra un blando ipnotico. A marzo 2020, veniamo contattati dalla moglie che riferisce un notevole cambiamento nel carattere del paziente che alternerebbe, repentinamente, mo-

menti di aggressività, allucinazioni e *delirium* con altri di forte depressione e idee suicidarie.

Tali elementi non erano mai stati evidenziati nel paziente che, come unico elemento di sospetto, presentava una familiarità

per patologie psichiatriche.

Contestualmente ad una consulenza psichiatrica urgente, che poneva diagnosi di sindrome bipolare rapido-ciclica e consigliava, pertanto, terapia specifica, si modificava la ART sostituendo DTG (nel sospetto di un ruolo del medesimo nella genesi dei suddetti sintomi) (3-4) con raltegravir.

La suddetta sostituzione della ART portava ad una remissione graduale, nell'arco di una settimana, dei sintomi psichiatrici rendendo non più necessaria la terapia psichiatrica consigliata.

A due mesi dalla sostituzione della ART, rimane non rilevata la carica virale con CD4 persistentemente oltre le 500 cellule/mm³ (885 cellule/mm³).

Conclusioni e commento

Tale caso esemplifica, a nostro avviso, la necessità di attento monitoraggio della terapia e della possibilità di comparsa di eventi avversi, talvolta inusuali, anche a distanza di tempo dall'assunzione di un determinato farmaco, ed una costante attenzione agli eventi che possono manifestarsi durante un uso estensivo di un regime, nel *post marketing*.

Bibliografia

1. Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019 Sep 10; 14(9):e0222229.
2. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2013; 13(11):927-35.
3. Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. AIDS Rev. 2019; 21(1):4-10.
4. Elzi L, Erb S, Furrer H, et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. Swiss HIV Cohort Study Group. AIDS. 2017; 31(13):1853-1858.

HIV, aging e comorbidità

Oscar Cirioni

Clinica Malattie Infettive Tropicali, Parassitologia, Epatiti Croniche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Caso **03**

Presentazione, anamnesi, storia terapeutica

Il caso clinico riguarda una donna cinese, che giunge alla nostra osservazione per la prima volta nel 2017, all'età di 32 anni, per la comparsa di sintomi aspecifici costituzionali (astenia, febbre, malessere generale, calo ponderale). Le condizioni viro-immunologiche al basale evidenziavano un quadro di discreta compromissione immunitaria (CD4 265, 15%) ed una viremia di 67.000 copie/ml, mettendo in evidenza un quadro di infezione da HIV presente verosimilmente da alcuni anni. Alla diagnosi di infezione da HIV coesistevano già diverse comorbidità che nella prospettiva di un loro trattamento di lunga durata, ponevano da subito problemi di gestione all'instaurarsi di una terapia antiretrovirale.

La paziente presentava infatti un quadro di coinfezione da HBV (HBV DNA = 1.200 UI/ml) ed una sindrome dismetabolica di non facile controllo, nonostante l'assunzione di terapia specifica, a causa della scarsa risposta a fattori modificabili (obesità, fumo, attività fisica) e di una familiarità accertata di ipercolesterolemia per la quale veniva assunta in concomitanza una terapia specifica con statina a basso dosaggio (rosuvastatina).

La paziente presentava inoltre anche un quadro di osteopenia con valori di vitamina D pari a 12.3 ng/ml. Già dalla presentazione risultava evidente l'esistenza di problematiche terapeutiche. Contestualmente

Nella paziente coinfecta HIV-HBV, affetta da dismetabolismo ed osteopenia viene scelto raltegravir per la non interferenza con i farmaci assunti per le comorbidità, in associazione a TDF/FTC

alla terapia per il trattamento dell'infezione da HIV infatti era necessario "trattare" la coinfezione da HBV, nonché utilizzare preferibilmente una molecola dotata di caratteristiche favorevoli sotto due aspetti: idealmente non avrebbe dovuto interferire con i farmaci precedentemente assunti per le comorbidità: preferibilmente, quindi, un farmaco che non necessitasse di *booster* enzimatico e che non prevedesse l'intervento del CYP3 e che avrebbe dovuto garantire, al tempo stesso, sicurezza rispetto alle problematiche metaboliche già presenti.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Per tali motivi, viste le problematiche presentate, la nostra scelta terapeutica si è orientata verso un regime comprendente raltegravir (RAL) 400 + tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC), con la scelta di raltegravir come terzo agente al posto di dolutegravir in relazione alla sua potenziale problematicità in caso di gravidanza (la paziente aveva un partner fisso e non escludeva la possibilità di una gravidanza).

Già al primo mese di terapia la viremia si era sensibilmente ridotta con raggiungimento al terzo mese

dell'obiettivo virologico ovvero la completa soppressione virale (contestualmente anche di HBV), a cui si associavano un notevole benessere soggettivo ed un'ottima aderenza alla terapia.

Per un lieve rialzo nei mesi successivi del valore della creatinina (pur rimanendo entro i limiti fisiologici) e per il quadro di osteopenia si decideva di sostituire TDF con tenofovir alafenamide (TAF). È infatti noto che pur essendo TDF sebbene altamente efficace e di solito privo di significativi effetti collaterali, in alcuni soggetti può peggiorare i problemi renali e ossei.

Per questo motivo, è stata sviluppata una nuova forma del farmaco, tenofovir alafenamide (TAF), che offre la possibilità di disporre di una molecola (precursore di tenofovir) che, pur mantenendo l'efficacia per la possibilità di somministrazione a dosi più basse, riduce nettamente l'esposizione al farmaco del rene e delle ossa con una potenziale riduzione degli effetti collaterali.

Immediatamente dopo il passaggio a TAF nella paziente si è notato un aumento dei valori del colesterolo (nonostante il mantenimento della statina). Diversamente da quanto atteso, tali valori si sono mantenuti al di sopra del valore di normalità di 200 mg/dl anche nei controlli successivi, non confermando l'effetto *rebound* transitorio già descritto in precedenza in numerosi lavori scientifici. Il rialzo del colesterolo totale peraltro era ulteriormente accompagnato da un rialzo dei valori di LDL. Per questa ragione si optava per un ritorno a TDF con immediato ritorno alla normalità dei valori metabolici alterati.

Ad oggi la paziente conferma benessere e contestuale accettazione del regime, a distanza di quasi tre anni dall'inizio della terapia antiretrovirale, con

Dopo switch a TAF, la paziente sviluppa un aumento dei valori di colesterolo e di LDL e quindi reintroduce TDF con normalizzazione dei valori metabolici alterati

una viremia plasmatica costantemente non rilevabile ed un lento, ma progressivo, recupero immunologico.

Conclusioni e discussione

Questo caso mette in evidenza una realtà clinica sempre più presente nella quotidianità della gestione dei pazienti sieropositivi quale la presenza di comorbidità e di possibili interazioni farmacologiche, sempre più comuni nei nostri pazienti anche in relazione all'invecchiamento della popolazione.

Le proiezioni epidemiologiche prevedono peraltro, per i prossimi anni, un progressivo invecchiamento della popolazione generale e di quella HIV-positiva in particolare, che in virtù della patologia sappiamo essere maggiormente predisposti ai fenomeni legati all'invecchiamento e esposti ad un maggiore rischio di comorbidità rispetto alla popolazione generale. Poter disporre di farmaci che, accanto alla loro intrinseca potenza garantiscano un buon profilo di sicurezza nel medio e lungo periodo (soprattutto nei confronti di patologie non-AIDS relate), oltre ad un basso livello di interazioni farmacologiche, diventa una caratteristica indispensabile nella scelta di un regime, perlomeno in un ampio gruppo di pazienti. Dall'altra parte recenti studi hanno evidenziato come TAF abbia solo un vantaggio rispetto a TDF quando viene assunto in combinazioni che prevedano l'utilizzo di *booster*, in particolare se assunti insieme ad inibitori delle proteasi. Sono stati infatti dimostrati:

- ◀ efficacia del trattamento nel mantenere la carica virale non rilevabile – nessuna differenza tra TDF e TAF come parte di un regime non potenziato. Quando è stato assunto un agente potenziatore, TAF era associato a tassi di efficacia del 2% più alti.
- ◀ *switch* del trattamento a causa di problematiche renali – nessuna differenza tra TDF e TAF come parte di un regime non potenziato. Quando è stato assunto un farmaco *booster*, TAF è stato associato ad un 1% in meno di modifiche del trattamento.

◀ *switch* del trattamento a causa di problematiche ossee – nessuna differenza tra TDF e TAF come parte di un regime non potenziato. Quando è stato assunto un farmaco *booster*, TAF è stato associato ad un 1% in meno di modifiche del trattamento.

◀ fratture ossee – nessuna differenza tra TDF e TAF come parte di un regime non potenziato. Quando è stato assunto un farmaco *booster*, il TAF era associato a un minor numero di fratture.

◀ gravi effetti collaterali generali – nessuna differenza tra TDF e TAF, indipendentemente dal fatto

Il caso evidenzia l'impatto di comorbidità e interazioni farmacologiche sulla gestione quotidiana dei pazienti con infezione da HIV

che i regimi siano stati potenziati o meno.

Da ciò si evince che i benefici sulla sicurezza di TAF rispetto a TDF potrebbero essere stati sopravvalutati. In particolare, non hanno trovato alcun vantaggio per TAF quando è stata utilizzata una combinazione di farmaci antiretrovirali che non comprendeva *booster* come ritonavir o cobicistat.

Bibliografia

- Erlandson KM, Karris MY. HIV and Aging: Reconsidering the Approach to Management of Comorbidities. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33(3):769-786.
- DeMarco RF, Brennan-Ing M, Sprague C, Brown SM. Interdiscip Top Gerontol Geriatr. Ageism, Aging and HIV: Community Responses to Prevention, Treatment, Care and Support. 2017; 42:234-239.
- Devanathan AS, Anderson DJC, Cottrell ML, et al. Contemporary Drug Drug Interactions in HIV Treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(6):1362-1377.
- Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al. and the Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-Infected person: The Swiss HIV Cohort Study. *CID* 2011; 53 (1 Dec).
- Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr.* 2018; 18:99.
- Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad.* 2018; 4(2):72-79.

Commento

I casi clinici proposti nel volume rappresentano uno spaccato di “vita ambulatoriale”. Emerge, in tutti e tre i casi, l'attenzione che il medico infettivologo ha nei confronti del paziente con infezione da HIV. Sembra banale ma la conoscenza del paziente, laboratoristica ma anche clinica, è condizione necessaria per effettuare qualsiasi cambio di terapia antiretrovirale. Terapia antiretrovirale, che alla luce delle conoscenze attuali, deve durare per tutta la vita del paziente, e che deve essere ritagliata sulla base di diversi fattori, non solo la carica virale. Le differenze tra i singoli farmaci devono essere considerate quindi come il fattore aggiunto a nostra disposizione.

Il primo caso descritto rappresenta uno switch intra-classe tra inibitori della integrasi. Nel paziente, l'emergenza psichiatrica determina come primo step, dopo il contenimento dell'episodio acuto, la modifica della terapia antiretrovirale. Raltegravir, per la migliore tollerabilità sul Sistema Nervoso Centrale, ma anche per un numero ridotto di interazioni farmacologiche, meglio si presta ad essere il terzo farmaco del nuovo schema terapeutico.

Nel secondo caso raltegravir viene scelto come farmaco di prima linea in una paziente con diverse comorbidità (epatite B, obesità, fumo, ridotta attività fisica).

La scelta di raltegravir rimane poi invariata nei successivi cambi di terapia che si susseguono confermando l'opzione iniziale di un farmaco con caratteristiche di tollerabilità differenti rispetto agli altri antiretrovirali.

In conclusione, solo mantenendo un'attenzione molto alta nella cura della patologia da HIV possiamo mantenere il successo virologico ottenuto nel corso di questi anni di terapia antiretrovirali.

Situazioni estreme come la pandemia che stiamo vivendo da SARS-CoV-2 possono inficiare il raggiungimento degli obiettivi 90-90-90, ma anche ostacolare il raggiungimento del quarto '90. Parametro, che come dimostrano questi casi descritti, rimane l'obiettivo primario degli infettivologi italiani.

Raltegravir grazie al suo profilo di efficacia e tollerabilità, ma anche soprattutto con la nuova formulazione once daily, rimane un farmaco importante nella terapia antiretrovirale del nuovo decennio.

Antonio Di Biagio

MSD (Italia) s.r.l.

www.msd-italia.it • 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 riassume i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD Italia s.r.l.



Isentress

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o dell'infettivologo RNRL Classe H. Prezzo al pubblico: 60 cpr 400 mg, 60 cpr 600 mg: € 900,40; 60 cpr 25 mg: € 56,27; 60 cpr 100 mg: € 225,10; 60 bustine granulato 100 mg: € 307,82

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.