

CLINICAL CASES in HIV

La gestione del paziente HIV/HCV coinfecto

CASO 1

Efficacia e tollerabilità dei DAA nei pazienti HIV/HCV coinfecti
Filippo Castelnovo

CASO 2

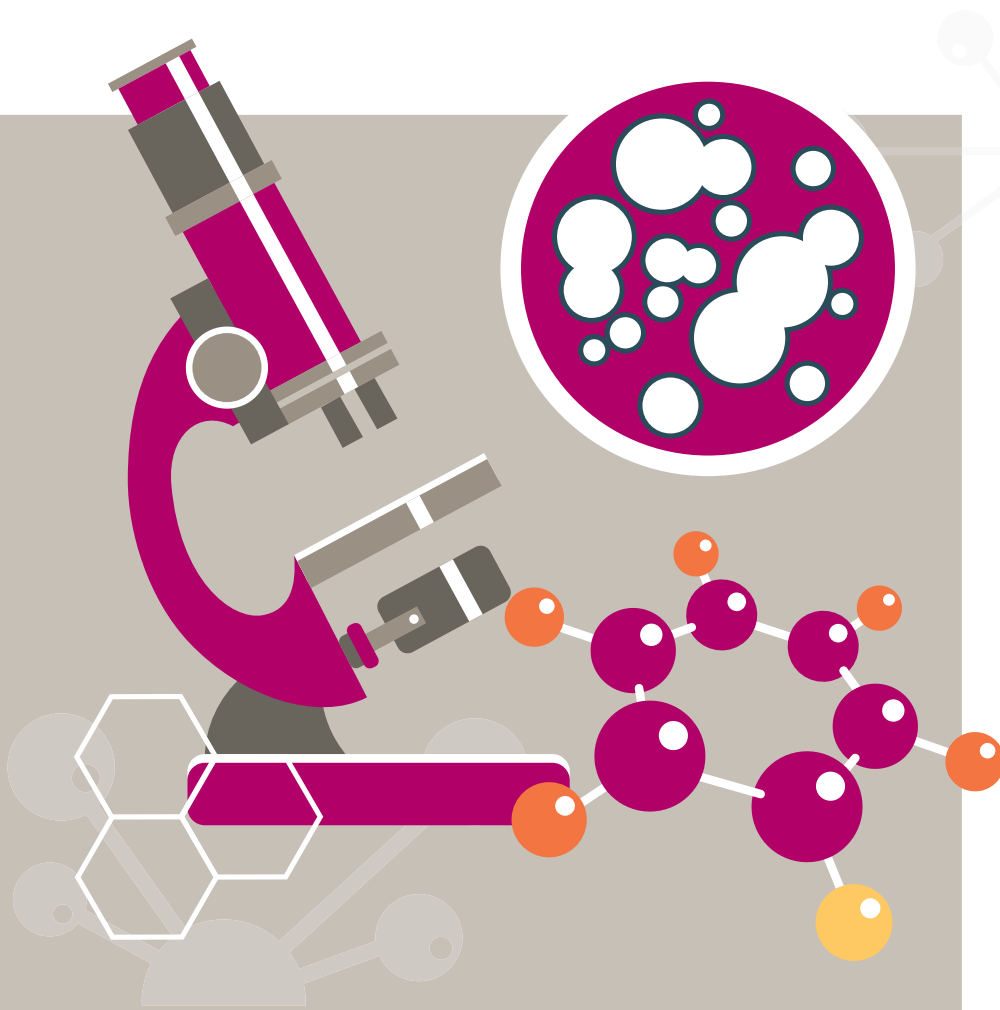
Ottimizzazione della terapia antiretrovirale in pazienti HIV/HCV coinfecti: switch da PI a raltegravir
Francesco Gebbia

CASO 3

Trattamento anti-HCV di un paziente HIV/HCV coinfecto, con abuso di alcool e sostanze, depresso, a rischio cardiovascolare
Annalisa Saracino

CASO 4

Raltegravir + ABC/3TC in un paziente con sindrome psicotica, in terapia con DAA ed epatocarcinoma
Michele de Gennaro



ReAdfiles Volume 1
CLINICAL CASES
in HIV

Supplemento n°3 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

Come gestire le interazioni farmacologiche nel paziente HIV/HCV coinfecto

Gabriella d'Ettorre

Sapienza Università di Roma

Secondo i dati diffusi dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), circa 71 milioni di persone nel mondo vivono con un'infezione cronica da HCV, mentre sono circa 36 milioni i soggetti con infezione da HIV. Questi virus condividono le stesse modalità di trasmissione (prevalentemente parenterale e sessuale) e pertanto, come noto, non è rara l'evenienza di una coinfezione HIV/HCV (circa 2.3 milioni di casi secondo l'OMS).

L'epidemiologia della coinfezione HIV/HCV varia a seconda della prevalenza di queste due patologie ed è stato stimato che in Italia, in virtù dell'elevata prevalenza di epatite C, circa 1/3 dei pazienti HIV positivi presenti in realtà una coinfezione HIV/HCV.

L'introduzione dei farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) ha portato ad una significativa espansione di accesso alle cure per i soggetti coinfecti e ad un incremento nel tasso di cura dell'epatite C in questa specifica popolazione.

Nei pazienti HCV mono-infetti e HIV/HCV coinfecti gli studi registrativi e i più recenti studi di real-life hanno mostrato risultati simili in termini di successo terapeutico; pertanto, a differenza del passato, tutte le attuali linee guida internazionali sul trattamento dell'epatite C pongono le stesse indicazioni e modalità di trattamento per entrambe le popolazioni.

Allo stato attuale, quella delle potenziali interazioni tra DAA e farmaci antiretrovirali rappresenta la principale problematica in merito al trattamento dell'epatite C nei soggetti coinfecti. A tale proposito, raltegravir (RAL) rap-

La gestione delle interazioni farmacologiche è la principale criticità legata all'inizio della terapia con i DAA nel paziente HIV/HCV coinfecto

presenta sicuramente una molecola versatile e di ampio utilizzo in quanto, non essendo metabolizzato dalla famiglia del citocromo P450, presenta un favorevole profilo di interazioni farmacologiche. Infatti, RAL non mostra alcuna controindicazione verso i DAA attualmente approvati, compresi quelli di più recente autorizzazione (glecaprevir/pibrentasvir e voxilaprevir).

Dopo l'avvento dei DAA di seconda generazione si è progressivamente affermata l'idea di un'eradicazione di HCV a livello globale. Al fine di riuscire in questo ambizioso intento, risulta fondamentale espandere ulteriormente l'accesso al trattamento con DAA, includendo le popolazioni ad elevato rischio di contrarre l'infezione, come ad esempio le persone che fanno uso di droghe per via endovenosa e le "sex workers", oltre ad identificare e trattare i casi di infezione acuta nei soggetti ad alto rischio di trasmissione. Attualmente non vi è un regime terapeutico ufficialmente approvato per il trattamento dell'epatite C acuta e gli studi condotti in questo ambito hanno generalmente incluso numeri esigui di pazienti.

Kramer et al. ha condotto uno studio retrospettivo osservazionale su 2.436 pazienti, appartenenti alla coorte dei Veterani, che iniziavano una terapia anti-HCV con grazoprevir/elbasvir nel periodo febbraio-agosto 2016.

Tra i farmaci antiretrovirali, raltegravir mostra un favorevole profilo di interazioni e non presenta controindicazioni nell'utilizzo concomitante con i farmaci DAA

Il 95.6% della popolazione totale raggiungeva l'SVR (risposta virologica sostenuta) indipendentemente dal genere, stato clinico di malattia da HCV, genotipo virale e coinfezione da HCV. Se si considerano tutti i pazienti che hanno completato almeno 11 settimane di trattamento, il 97% raggiungeva l'SVR.

Questo è il primo dato di real life relativo al successo terapeutico ottenuto con grazoprevir/elbasvir, che conferma una

efficacia sovrapponibile a quella riscontrata nei trial clinici. In conclusione, essendo oramai comprovata l'efficacia degli attuali farmaci anti-HCV, la sfida futura nel trattamento dell'epatite C riguarderà l'ulteriore espansione dell'accessibilità del trattamento con DAA grazie anche all'utilizzo di regimi di facile somministrazione, di breve durata e che non comportino eccessive difficoltà nella cosomministrazione con altre terapie.

Bibliografia

1. Montes ML, et al; HULP-HUGM Study Group Investigators. Similar effectiveness of direct-acting antiviral against hepatitis C virus in patients with and without HIV infection. *Aids*. 2017 Jun 01; 31(9):1253-1260.
2. Taramasso L, et al. Role of Raltegravir in patients co-infected with HIV and HCV in the era of direct antiviral agents. *New Microbiol*. 2017 Oct; 40(4):227-233.
3. Tempestilli M, et al. Plasma trough concentrations of antiretrovirals in HIV-infected persons treated with direct-acting antiviral agents for hepatitis C in the real world. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jan 1; 73(1):160-164.
4. Virlogeux V, et al.; Dat'AIDS Study Group. Modeling HIV-HCV coinfection epidemiology in the direct-acting antiviral era: the road to elimination. *BMC Med*. 2017 Dec 18; 15(1):217.
5. Kramer JR, et al. Real-World Effectiveness of Elbasvir/Grazoprevir in HCV-Infected Patients in the US Veterans Affairs Healthcare System. *J Viral Hepat*. 2018 May 31. doi:10.1111/jvh.12937. [Epub ahead of print].

Efficacia e tollerabilità dei DAA nei pazienti HIV/HCV coinfetti

Filippo Castelnovo

Malattie Infettive e Tropicali Spedali Civili, Brescia

Introduzione

Dal 2015 è disponibile il trattamento dell'epatite cronica C con farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) di seconda generazione. AIFA ha inizialmente approvato il trattamento per i pazienti con quadri clinici più evoluti di malattia epatica e dal 2017, con l'obiettivo di eradicare l'infezione, i criteri si sono ampliati a pressoché tutte le condizioni. La popolazione HIV positiva è considerata una popolazione speciale sia per l'alta prevalenza di infezione, che oscilla nelle coorti tra il 15 ed il 30%, sia per la più rapida evoluzione in cirrosi (1).

Si descrivono i risultati di efficacia e tollerabilità del trattamento con DAA in una coorte ospedaliera di 1.100 pazienti HIV/HCV coinfetti.

Presentazione della casistica

A fine febbraio 2018 abbiamo trattato con DAA 106 pazienti coinfetti, 75 maschi e 31 femmine, con età media di 53 anni, simile per entrambi i sessi. I criteri AIFA di arruolamento e i genotipi riscontrati sono riportati rispettivamente in **Figura 1** e **2**.

La quasi totalità dei pazienti ha raggiunto un HCV-RNA non rilevabile e un SVR a 12 settimane pari al 95.7%

La viremia HCV-RNA media al basale era 2.052.000 UI/mL (RT PCR Roche Taqman, limite 15 IU/mL) e non differiva per età, sesso e genotipo. I diversi trattamenti con DAA sono rappresentati in **Figura 3**. In 14 pazienti (13%) era associata ribavirina (RIB).

Dei 106 pazienti valutati, solo due hanno effettuato la terapia per sole 4 settimane e non hanno concluso la terapia con DAA: uno per sindrome ansioso-depressiva ed uno per sindrome diarroica. Tutti gli altri pazienti a fine trattamento avevano livelli di HCV-RNA non rilevabili. Dei 103 pazienti valutabili, solo un paziente è risultato relapser a 12 settimane di follow-up (FU), con una RAS 93H al test di resistenza per NS5A. L'SVR a 12 settimane è disponibile per 68/71 pazienti (95.7%), mentre a 24 settimane per 59/62 pazienti (95%).

FIG. 1 Criteri AIFA

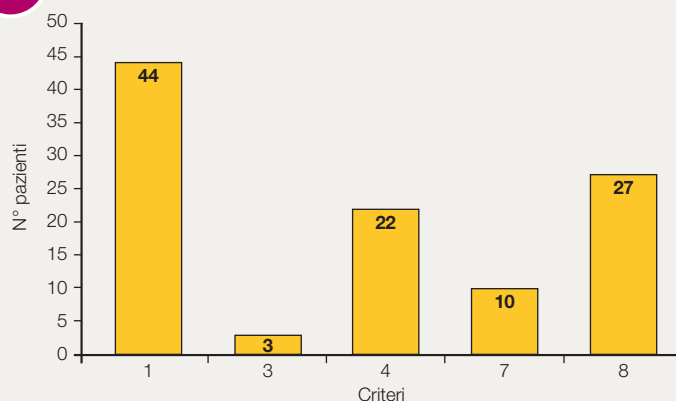


FIG. 2 Genotipi virali

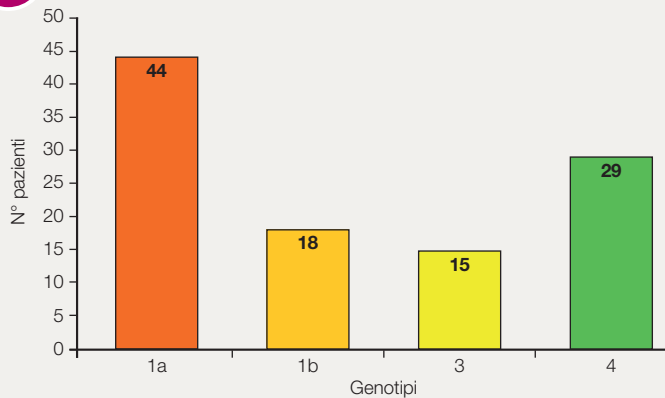
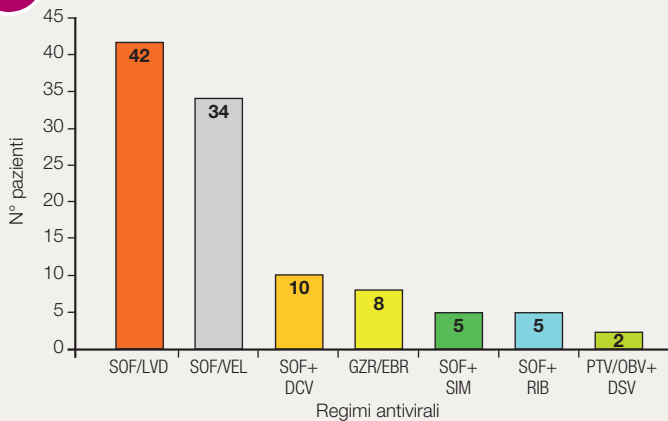


FIG. 3 Terapie con DAA



I disturbi più frequentemente riportati, in genere molto lievi, sono stati astenia, nausea, insonnia e cefalea, tutti scomparsi con il proseguimento della cura.

E' stato riportato un solo rash associato a simeprevir che però non ha comportato interruzione di trattamento. La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è rimasta

ARV prima dell'inizio dei DAA per evitare disturbi difficilmente interpretabili ed imputabili ai diversi regimi in corso di terapia. Raltegravir si è confermato il farmaco più frequentemente utilizzato per la sua tollerabilità e per le minori interazioni sia con i DAA che con le altre terapie concomitanti.

Raltegravir si è confermato il farmaco più frequentemente utilizzato per la sua tollerabilità e le minori interazioni con i DAA e i farmaci per il trattamento delle comorbidità

invariata per 51 pazienti coinfecti: 20 trattati con atazanavir/r, 18 con raltegravir, 8 con darunavir/r e 5 con altri farmaci anti-retrovirali. In 55 pazienti la cART è stata modificata con raltegravir.

La terapia antiretrovirale in corso di DAA è stata generalmente ben tollerata fatto salvo un caso, in corso di dolutegravir, di peggioramento di sindrome depressiva preesistente.

Conclusioni

Con dolutegravir è stata riportata depressione, comprendente idee e comportamenti autolesivi, in particolare in pazienti con un'anamnesi di malattia psichiatrica (2).

Per il successo terapeutico è importante scegliere DAA con minor interazioni e preparare adeguatamente il paziente coinfecto al trattamento sia per quanto riguarda la eventuale modifica della cART che dei farmaci concomitanti. E' altresì essenziale verificare la tollerabilità del trattamento

Bibliografia

1. Berenguer J, Immaculada J, Perez-Latorre L, et al. for the GeSIDA Study Group. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection in Spain: elimination is feasible, but the burden of residual cirrhosis will be significant. *Open Forum Infectious Diseases*, 2018, 1-8.
2. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Medicine* 2017; 18:56-63.

Ottimizzazione della terapia antiretrovirale in pazienti HIV/HCV coinfezti: switch da PI a raltegravir

Francesco Gebbia

U.O.C. Malattie Infettive-Ospedale Civile, Ragusa

Introduzione

La diffusione di nuove terapie antiretrovirali potenti e ben tollerate, con particolare riferimento agli inibitori dell'integrasi, ha permesso di migliorare sensibilmente la qualità di vita delle persone affette da HIV (1). Tali farmaci, soprattutto nei soggetti HIV/HCV coinfezti, hanno permesso di ridurre significativamente la tossicità epatica e il problema delle interazioni farmacologiche con i nuovi DAA, soprattutto nei pazienti in HAART e, più in generale, nei pazienti in polifarmacoterapia (2).

Presentiamo il caso di un paziente HIV/HCV coinfezto che viene switchato con successo a raltegravir (RAL) da un regime a base di darunavir/ritonavir (DRV/r) al fine di essere trattato con l'agente antivirale DAA di 2° generazione elbasvir/grazoprevir.

Presentazione, anamnesi e storia terapeutica

A.G., paziente di sesso maschile, cinquantasettenne, di razza caucasica, ex-tossicodipendente da eroina, fumatore, eterosessuale, HIV/HCV coinfezto, giungeva alla nostra osservazione nel marzo 2017. Era a conoscenza di essere positivo ad entrambi i virus già dal 1998.

Il paziente era stato seguito presso altri centri specialistici e messo in terapia con i seguenti schemi terapeutici:

3TC/ZDV + indinavir/r (1998-2002), 3TC/ZDV + lopinavir/r (2003-2008), DRV/r + TDF/FTC (2009-2017).

Nel gennaio 2010 il paziente comincia a lamentare algie addominali, febbre, astenia e calo ponderale. All'ecografia addominale presenta multiple linfadenomegalie addominali confermate con esame TAC. La diagnosi è di linfoma non Hodgkin e quasi immediatamente inizia il trattamento con chemioterapia secondo schema SC-EPOCH-RR (etoposide-prednisone-vincristina-ciclofosfamide-doxorubicina-rituximab).

Non era mai stato trattato per l'infezione da HCV (genotipo 1b) per via del rifiuto ad assumere una terapia con interferone.

Nella raccolta dei dati anamnestici dimostra una persistente ipertransaminasemia (v.n. x2), iperomocisteinemia, TPHA positivo 1/640, HCV-RNA quantitativo 1.137.557 UI/mL, insieme ad un controllo virologico ottimale di HIV (VL <20 copie/mL) e ad una ricostituzione immunitaria soddisfacente (CD4+ 342 cellule/mm³) (**Tabella 1**).

Decisioni terapeutiche e follow-up

A settembre 2017 viene effettuato uno switch ad un nuovo regime terapeutico a base di RAL + TDF/FTC; tale scelta è stata guidata dal minor impatto di RAL sulla patologia epatica, ma soprattutto dal profilo di interazioni far-

A fronte della diagnosi di linfoma NH, prima dell'inizio della chemioterapia, viene effettuato uno switch a RAL + TDF/FTC, regime sicuro e con un favorevole profilo di interazioni farmacologiche

TAB.1 Risultati degli esami di laboratorio

Esami di laboratorio	Valori al basale
ALT	96 U/L
HCV-RNA	1.137.557 UI/mL
HIV-RNA	<20 copie/mL
CD4+	342 cellule/mmc

TAB.2 Risultati degli esami a fine terapia

Esami di laboratorio	Valori al follow-up
ALT	25 U/L
HCV-RNA	<15 UI/mL
HIV-RNA	<20 copie/mL
CD4+	>400 cellule/mmc

macologiche con la terapia alla quale sarà sottoposto il paziente per il trattamento dell'HCV (ottobre 2017): elbasvir/grazoprevir per 12 settimane (3).

Il paziente è stato rivalutato dopo quattro settimane di trattamento mostrando già livelli di HCV-RNA <15 UI/mL, ha poi proseguito con costanza e regolarità la terapia senza mostrare alcun tipo di effetto collaterale.

Durante tutti i controlli di follow-up effettuati fino ad oggi sia l'HCV-RNA che l'HIV-RNA si sono mantenuti non rilevabili, i CD4 sono ulteriormente aumentati >400 cellule/mmc ed è stato osservato un sostenuto miglioramento dei livelli di ALT (**Tabella 2**).

Lo switch a raltegravir è stato efficace a livello viroimmunologico e sicuro a livello epatico

Commento e conclusioni

Lo switch a raltegravir si è dimostrato ancora una volta ben tollerato ed efficace sia nella gestione del virus dell'HIV, che per quanto riguarda le possibili interazioni con i DAA e le altre terapie farmacologiche (4-5).

Raltegravir è il farmaco capostipite della famiglia degli inibitori delle integrasi per il trattamento dell'HIV e ancora oggi il suo uso è associato ad un elevato grado di tollerabilità, soprattutto nella popolazione di soggetti coinfecti, riportando livelli di interruzione al trattamento per epatopatia pari a quanto osservato nei monoinfecti. Molta della scarsa influenza sull'andamento degli enzimi epatici, RAL la deve al suo metabolismo. Infatti, anche se metabolizzato dal fegato, la sua eliminazione avviene prevalentemente attraverso meccanismi di glucuronidazione mediata dalla UGT1A1 a livello epatico. Pertanto, non avendo alcuna azione sui sistemi del citocromo P450, mostra scarsa o nessuna influenza sul metabolismo di altri composti che stimolano o inibiscono tale via enzimatica.

Per tutto ciò, raltegravir è uno dei farmaci antiretrovirali più indicati per i pazienti che devono iniziare la terapia anti HCV con i DAA non solo per l'assenza di interazioni e controindicazioni farmacologiche, ma anche per il buono e dimostrato profilo di sicurezza epatica.

Bibliografia

1. Elliot E, et al. How recent findings on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of integrase inhibitors can inform clinical use-Curr Opin Infect Dis. 2016 Oct 27. [Epub ahead of print].
2. Sulkowski S. Management of acute and chronic HCV infection. Journal of Hepatology 2014; 61:S108-S119.
3. Zeuzem S, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1,4 or 6 Infection. Ann Intern Med. 2015; 163:1-13.
4. Isentress [summary of product characteristics]. Hertfordshire, England: Merck Sharp & Dohme, Ltd: 2011.
5. Ofotokun I, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. Clin Infect Dis 2015; 60:1842-51.

Trattamento anti-HCV di un paziente HIV/HCV coinfecto, con abuso di alcool e sostanze, depresso, a rischio cardiovascolare

Annalisa Saracino

Malattie Infettive, Università di Bari

Introduzione

Si presenta di seguito il caso di un paziente maschio di 56 anni, HIV-HCV coinfecto, ex tossicodipendente ed alcolista, affetto da sindrome ansioso-depressiva, neuropatia periferica, insufficienza renale cronica (IRC), ipertensione arteriosa, sottoposto a trattamento anti-HCV nel 2017.

Anamnesi e storia terapeutica

Il paziente ha assunto droghe per via endovenosa dal 1979 al 1992, anno in cui è stato sottoposto a regime di carcerazione per reato di spaccio di stupefacenti. Il primo test anti-HIV è stato quindi effettuato in carcere nel maggio del '92 con esito positivo; nel '93 è anche risultato anti-HCV positivo. Coesisteva all'epoca un abuso di alcool.

Nel novembre 1997 il paziente iniziava follow-up presso l'ambulatorio di Malattie Infettive; ai controlli di laboratorio presentava HIV-RNA 140.000 cp/mL e CD4 360 cellule/mmc (19%); dietro riscontro di ipertransaminasemia (AST 108 U/L, ALT 209 U/L) e colestasi (GGT 297 U/L), si confermava epatopatia cronica da HCV (genotipo 1a).

Nell'aprile del 1997 gli era stata prescritta terapia anti-retrovirale con zidovudina (AZT) e zalcitabina, che tuttavia il paziente sospendeva, di sua iniziativa, dopo un mese per comparsa di prurito, associato a verosimile follicolite. Riprendeva la ART solo nel novembre 1997 con stavudina (d4T), lamivudina (3TC) ed indinavir (IDV).

Sospendeva nuovamente la terapia ARV dal 1999 al 2002, periodo durante il quale non si sottoponeva a regolari controlli ambulatoriali, riferendo problematiche psicologiche a carattere ansioso-depressivo, per le quali tuttavia rifiutava di sottoporsi a visita psichiatrica e/o psicologica.

Dopo temporanea ripresa della ART, il paziente si assentava nuovamente dai controlli dal 2004 a luglio 2006, momento in cui tornava a visita riferendo di aver interrotto il consumo di alcool. Si modificava la terapia ARV con lo switch a TDF/FTC + atazanavir (ATV) 300 mg/ritonavir 100 mg.

Tuttavia, nel maggio 2007, a fronte di un ottimale controllo immunovirologico (VL non rilevabile, CD4 700 cellule/mL, 29%), si osservava un rialzo della creatinina a 2 mg/dL con eGFR 65 mL/min, proteinuria 50 mg/dL e fosforemia nella norma. Nel sospetto di tossicità renale si sostituiva TDF/FTC con ABC/3TC.

Ai controlli successivi si riscontrava ipertensione arteriosa e progressivo incremento della proteinuria fino a 250 mg/dL, per cui il paziente veniva sottoposto a ETG renale (negativa) e visita nefrologica, con diagnosi di verosimile patologia glomerulare in presenza di coinfezione HIV/HCV e con indicazione a biopsia renale, che il paziente tuttavia rifiutava.

Alla luce del referto ecografico di calcolosi della colecisti inseriva in trattamento anche l'acido ursodesossicolico (300 mg BID). Il paziente iniziava inoltre una terapia con ACE-inibitore (ramipril).

Dopo monitoraggio nefrologico trimestrale e progressivo incremento del dosaggio di ramipril, nel 2012 aggiungeva in terapia losartan 50 mg/die.

Nel frattempo il paziente presentava persistenti algie bilaterali alle mani; eseguiva EMG, nella norma; si sottoponeva quindi a visita reumatologica e su consiglio dello specialista, iniziava una terapia con vitamina D e miorelassanti (ciclobenzaprina cloridrato QD).

Per aggravamento dello stato ansioso si sottoponeva a visita psichiatrica e gli veniva prescritto un trattamento con paroxetina e diazepam.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel maggio 2016 l'insufficienza renale cronica appariva aggravata. Il paziente presentava iperpotassiemia per cui, su consiglio nefrologico sospendeva ramipril ed iniziava nifedipina 30 mg/die.

Anche alla luce delle possibili interazioni, si ottimizzava la terapia ARV con sospensione di ATV/r e switch a raltegravir (RAL).

Nel luglio 2016 eseguiva un assessment del quadro epa-

tico, veniva pertanto sottoposto a fibroscan (stiffness 29,5%, IQR 1.6) e ripeteva l'HCV-RNA pari a 129.300 IU/mL (confermato genotipo 1a) per possibile trattamento nei mesi successivi.

Tuttavia, nel settembre 2016, il paziente si ricoverava presso il reparto di Malattie Infettive per comparsa di difficoltà alla deambulazione con riferite cadute accidentali al suolo, aggravamento delle parestesie degli arti superiori ed inferiori associate a dolore urente.

Sottoposto a RM encefalo-midollo, si evidenziavano diffuse alterazioni spondiloartrosiche con conseguente stenosi midollare a livello cervicale e lombare con indicazione, dietro parere neurochirurgico, ad intervento di decompressione (che il paziente rifiutava) e ad utilizzo nelle more di tutore cervicale con appoggio mentoniero.

Ai controlli successivi il paziente appariva clinicamente stabile.

Nella **Tabella 1** sono riassunti i farmaci assunti dal paziente prima del trattamento anti-HCV. Infine, dopo nuova rivalutazione, nell'ottobre 2017 sostituiva abacavir con TAF e iniziava la terapia con grazoprevir/elbasvir per

Al peggioramento dell'insufficienza renale cronica, viene modificata la terapia antipertensiva ed ottimizzata la HAART con uno switch a raltegravir + ABC/3TC

TAB.1 Principali terapie assunte dal paziente e possibili interazioni con la terapia antiretrovirale e anti-HCV

Comorbidità	Farmaco assunto	TDF/FTC o TAF	Interazione attesa					
			Abacavir	Atazanavir	Ritonavir	Raltegravir	Grazoprevir	Elbasvir
Sdr ansioso depressiva	paroxetina	nessuna	nessuna	potenziale	potenziale	nessuna	nessuna	nessuna
Sdr ansioso depressiva	diazepam	nessuna	nessuna	potenziale	potenziale	nessuna	nessuna	nessuna
IRC/ipertensione arteriosa	ramipril	nessuna	nessuna	nessuna	nessuna	nessuna	nessuna	nessuna
IRC/ipertensione arteriosa	losartan	nessuna	nessuna	potenziale debole	potenziale debole	nessuna	nessuna	nessuna
Ipertensione arteriosa	nifedipina	nessuna	nessuna	potenziale	potenziale	nessuna	nessuna	nessuna

12 settimane, con ottenimento della SVR nel marzo 2018.

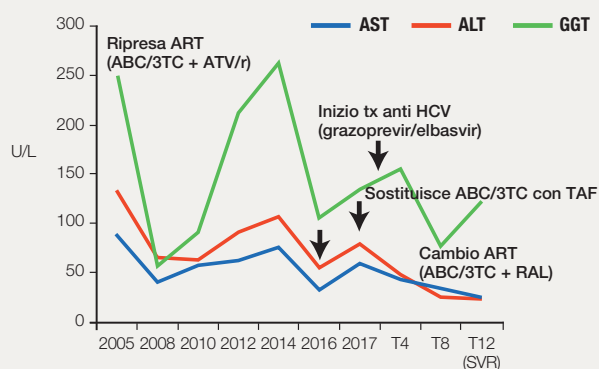
In **Figura 1** è riportato l'andamento della viremia da HCV e delle transaminasi prima e dopo avvio del trattamento anti-HCV.

Commento e conclusioni

Il caso evidenzia come la assenza di tossicità ed interazioni di raltegravir abbia permesso di mantenere la soppressione virologica in un paziente "difficile" a causa delle multiple comorbidità.

La grande efficacia degli attuali regimi anti-HCV, ed in particolare dei regimi scevri da tossicità nefrologica, ha al contempo reso possibile l'obiettivo di raggiungere l'eradicazione dell'epatite C, non perseguibile in passato a causa del profilo psicologico del paziente che lo rendeva non candidabile a terapia interferonica.

FIG. 1 Andamento di transaminasi e GGT prima e dopo la terapia anti-HCV



Dopo lo switch da ABC a TAF ed il mantenimento di raltegravir nella HAART, il paziente inizia la terapia antivirale con grazoprevir/elbasvir, raggiungendo l'SVR ed eradicando il virus dell'HCV

Raltegravir + ABC/3TC in un paziente con sindrome psicotica, in terapia con DAA ed epatocarcinoma

Michele de Gennaro

Struttura Complessa Malattie Infettive ed Epatologia Ospedale "S. Luca", Lucca

Introduzione

L'impiego delle più moderne terapie antiretrovirali, con particolare riferimento agli inibitori degli integrasi, ha permesso di migliorare sensibilmente la qualità di vita delle persone affette da HIV, in termini di tollerabilità e riduzione degli effetti collaterali (1).

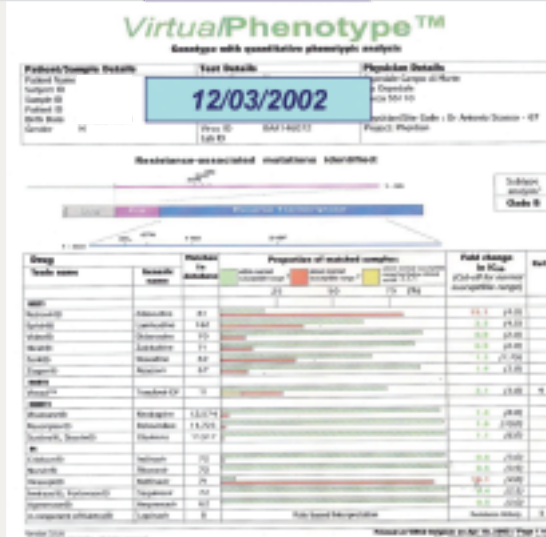
Inoltre, nei soggetti coinfecti con HCV in condizioni avanzate di malattia epatica, questi farmaci hanno permesso di ridurre significativamente la tossicità epatica e le interazioni farmacologiche con i farmaci DAA anti-HCV fondamentali per eradicare l'infezione da HCV.

FIG. 1 Risultato del test di resistenza

CAMPIONE	DATA	TIPO DI PROVA	ESITO	CAMPIONE	DATA	TIPO DI PROVA	ESITO
Linfociti	25/11/99	Determinazione del genotipo RT HIV-1 per chemioresistenza	184W 215S 215F	Linfociti	25/11/99	Determinazione del genotipo RT HIV-1 per chemioresistenza	63P

OSSEVAZIONI:
Resistenza per AZT. Resistenza per 3TC. La mutazione 184V potrebbe avere ripristinato la sensibilità a AZT.

OSSEVAZIONI:
Nessuna resistenza per i PI di uso clinico.



Anamnesi e storia terapeutica

Si descrive il caso di un paziente maschio di 55 anni con pregressa tossicodipendenza associata a potus dal 1982 al 2013, pregressa epatite A e B, primo riscontro di sieropositività per HIV nel luglio 1990 e HCV Ab positività nel luglio 1991 (genotipo 1b), con evoluzione cirrotica ad eziologia multifattoriale (CHILD-PUGH A). Da ottobre 1992, nella sua storia terapeutica si segnalano almeno 6 diverse combinazioni di terapia antiretrovirale e due fallimenti virologici da attribuire alla scarsa aderenza in relazione alla tossicodipendenza ed agli effetti collaterali dei farmaci assunti (anemizzazione, disturbi gastroenterici).

Il paziente, ex PWID, cirrotico, in terapia psichiatrica, dopo una lunga storia terapeutica semplifica la HAART con uno switch a raltegravir + ABC/3TC per rischio di interazioni farmacologiche con le terapie psichiatriche concomitanti

Dal 1996 il paziente assume una terapia psichiatrica con varie combinazioni (aloperidolo, carbamazepina, clomipramina, benzodiazepine (BZP)) ed è seguito dal Servizio di Igiene Mentale per grave depressione con note psicotiche ossessive compulsive.

Nel maggio 2004 si segnala ricovero per ematemesi e melena ed iniziale scompenso ascitico che veniva trattato con diuretici, inibitori di pompa e beta bloccanti, con repentino miglioramento. Successivamente iniziava la terapia per dissassuefazione da oppiacei con buprenorfina.

Dal punto di vista terapeutico il primo fallimento virologico avveniva nel novembre 1999 ed il secondo nel marzo 2002 per cui veniva sottoposto a valutazione delle resistenze su genotipo virtuale (Virtual Phenotype), come da protocollo di studio per pazienti multifalliti (PhenGen) (Figura 1).

Successivamente, visto l'alto numero di CD4+ (1.259 cell/mmc), si proponeva da maggio 2002 a maggio 2003 un periodo di sospensione della terapia ARV.

Da giugno 2003 assumeva nuovamente la terapia ARV con lamivudina (3TC), abacavir (ABC) e lopinavir (LPV/r), con recupero, già nei primi tre mesi, dei parametri immunitari (CD4+ 21% → 560 cellule/mmc) ed ottimale risposta virologica (HIV-RNA non rilevabile) nonostante alcune problematiche di tollerabilità prevalentemente gastroenteriche e di aderenza, visto l'elevato "pill burden" (10 compresse/die). Tenuto conto delle varie interazioni con le terapie psichiatriche (aloperidolo, buprenorfina, clorpromazina, risperidone, acido valproico), nel maggio 2013 si semplificava la terapia a ABC/3TC + raltegravir (RAL 400 mg BID), (Figura 2) con netto miglioramento della tollerabilità.

In accordo con gli Psichiatri di riferimento si decideva nel settembre 2015 di iniziare il trattamento con DAA (sofosbuvir/ledipasvir) per 24 settimane, con SVR confermato a 48

FIG. 2 Report delle interazioni farmacologiche

www.hiv-druginteractions.org

Interaction Report

Antiretroviral Treatment	Co-medications
Abacavir	Chlorpromazine
Lamivudine [3TC]	Haloperidol
Raltegravir	Ledipasvir/Sofosbuvir
	Quetiapine
	Risperidone
	Valproate

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBCR)

Raltegravir + Valproate
 Co-administration has not been studied. Valproate is mainly glucuronidated by UGTs U1A, U2B and 2B7 and metabolized by CYP2C9 and CYP2C19. Valproate is reported to have no inducing effects on metabolism and therefore no effect would be a priori anticipated on raltegravir exposure. However a small case series study has reported a 50-90% decrease in raltegravir AUC when co-administered with valproate. The mechanism of the interaction is unclear but could possibly involve protein binding displacement and chelation with magnesium contained in the exipients of slow release valproate formulations. Careful clinical monitoring and TDM of raltegravir is recommended in case of coadministration of these drugs.

No clinically significant interaction expected (GREEN)

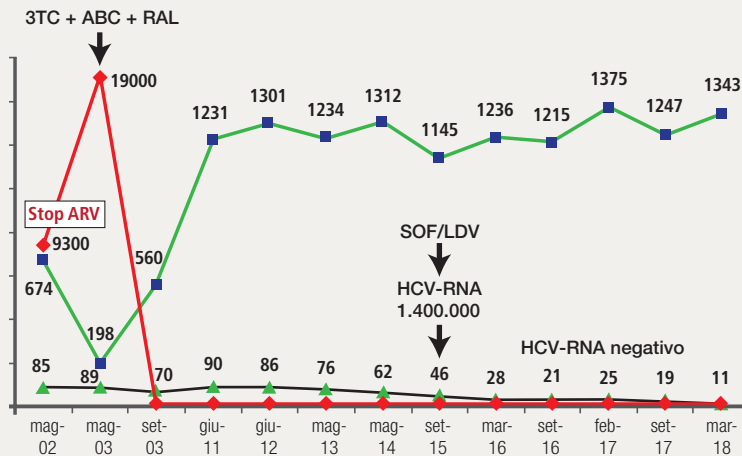
Abacavir + Lamivudine [3TC]

Abacavir + Raltegravir	Abacavir + Olanzapina
Lamivudina (3TC) + Raltegravir	Raltegravir + Olanzapina
Abacavir + Valproate	Raltegravir + Quetiapina
Lamivudina (3TC) + Valproate	Lamivudina (3TC) + Risperidone
Abacavir + Quetiapina	Abacavir + Risperidone
Lamivudina (3TC) + Quetiapina	Raltegravir + Risperidone
Lamivudina (3TC) + Clorpromazina	Abacavir + Clorpromazina
Raltegravir + Clorpromazina	Raltegravir + Ledipasvir/Sofosbuvir
Lamivudina (3TC) + Aloperidolo	Abacavir + Ledipasvir/Sofosbuvir
Abacavir + Aloperidolo	Abacavir + Ledipasvir/Sofosbuvir
Raltegravir + Aloperidolo	Lamivudina (3TC) + Ledipasvir/Sofosbuvir
Lamivudina (3TC) + Olanzapina	

settimane dal termine della terapia. Durante tale periodo i parametri immunovirologici sono rimasti perfettamente controllati, l'HIV-RNA costantemente non rilevabile e i CD4+, in percentuale e valore assoluto rispettivamente tra il 35 e 38% e 1.145/1.236 cellule/mmc (Figura 3).

Si segnala permanente rifiuto a valutazione trapiantologica da parte del paziente. Nel febbraio 2018, dopo il riscontro ecografico di noduli infiltranti del V segmento con iniziale trombosi portale, compatibili con HCC non eleggibile a trattamento di radiologia interventistica, in accordo con gli oncologi di riferimento, iniziava la terapia con sorafenib che poteva essere tranquillamente intrapresa vista la mancanza di interazioni con la terapia antiretrovirale.

FIG.3 Andamento viro-immunologico del paziente



Si conferma il buon profilo di sicurezza di raltegravir tale da migliorare la compliance del paziente e permettere l'inizio della terapia con DAA

duratura soppressione virologica in un paziente complesso, con multiple comorbidità e plurifallito (2-4). In particolare si sottolinea l'assenza di effetti collaterali che hanno permesso una migliore aderenza terapeutica in un contesto di difficile

gestione per la presenza di una grave patologia psichiatrica (5). Inoltre, le limitate interazioni farmacologiche hanno consentito un adeguato trattamento con DAA e farmaci psicotropi. Permane la prognosi potenzialmente infausta in relazione alla diagnosi di epatocarcinoma.

Comento e conclusioni

Nel caso in questione abbiamo evidenziato come l'utilizzo di raltegravir associato a 2 NRTI in FDC (ABC/3TC) in semplificazione sia sicuro, efficace e tollerabile in termini di tossicità epatica e metabolica, consentendo una completa e

Bibliografia

1. Elliot E, Chirwa M, Boffito M. How recent findings on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of integrase inhibitors can inform clinical use. *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Oct 27.
2. Cevik M, et al. A switch to Raltegravir improves antiretroviral associated hepatotoxicity in individuals co-infected with HIV and hepatitis C. *J Infect.* 2014 Aug; 69(2):190-3.
3. Eron JJ, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.* 2010 Jan 30; 375(9712):396-407.
4. Butt AA Yan P, et al. ERCHIVES study. Treatment adherence and virological response rates in hepatitis C virus infected persons treated with sofosbuvir-based regimens: results from ERCHIVES. *Liver Int.* 2016; 36(9):1275-83.
5. Martin-Subero M, Diez-Quevedo C. Mental disorders in HIV/HCV coinfecting patients under antiviral treatment for hepatitis C. *Psychiatry Res.* 2016 Dec 30; 246:173-181.

IL COMMENTO

Dalla presentazione dei casi clinici proposti, emerge come la gestione delle interazioni farmacologiche sia la principale criticità quando si programma un inizio di terapia con i DAA nel paziente HIV/HCV coinfecto.

Infatti, se da un lato abbiamo a disposizione farmaci altamente efficaci dal punto di vista virologico, dall'altro si tratta di molecole che presentano multiple interazioni farmacologiche.

Il trattamento dell'epatite cronica da virus HCV viene spesso somministrato in pazienti con infezione avanzata, scompenso funzionale del fegato ed evoluzione in HCC, condizioni che contribuiscono a rendere più complessa la gestione terapeutica.

In alcuni casi, nonostante la risposta virologica sostenuta (SVR) dopo il trattamento con DAA, si è verificata la degenerazione della malattia epatica con segni di ipertensione portale e presenza di noduli epatici compatibili con HCC.

In tali circostanze, non essendo indicato l'intervento chirurgico, è stato possibile intraprendere una terapia immunologica con sorafenib grazie alla assenza di interazioni con la terapia antiretrovirale comprendente raltegravir.

Nell'ambito del regime antiretrovirale è interessante notare come la scelta dell'inibitore dell'integrasi, in particolare di raltegravir, sia stata nella maggioranza delle circostanze la scelta più sicura sia per la gestione della terapia con i DAA, che per la gestione delle comorbidità incluso il trattamento dell'HCC. La possibilità di inserire raltegravir in numerosi schemi terapeutici pone ancora una volta in risalto la sua peculiarità, ovvero la sua "versatilità clinica".

Tuttavia, prima di iniziare la terapia con i DAA è sempre opportuno verificare la tollerabilità al nuovo regime antiretrovirale per evitare di dover successivamente interrompere la terapia per HCV.

Infine, nonostante siano disponibili farmaci antivirali altamente efficaci, la gestione simultanea delle due infezioni rimane tutt'oggi complessa ed il ruolo dello specialista fondamentale nella scelta dei regimi terapeutici.

Gabriella d'Ettore



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 riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD Italia s.r.l.