

QUADERNO

SUPPLEMENTO A READ FILES - ANNO XV, N. 4/2014
Direttore Scientifico e Coordinamento Scientifico HIV:
Mauro Moroni, Milano
Editore: © Effetti srl

HIV CLINICAL CASES



**Il valore aggiunto degli inibitori dell'integrasi
nella gestione a lungo termine del paziente con HIV**

Gli inibitori dell'integrasi nella pratica clinica Intervista a Adriano Lazzarin

Casi clinici commentati

Da AZT a EVG/COBI: il lungo viaggio di una paziente naïve *Manuela Carugati*

Un caso late presenter con alta viremia *Marco Campus*

Trattamento con EVG/COBI/FTC/TDF coformulato nell'infezione acuta *Marco Ripa*

Una sfida terapeutica in una paziente naïve *Giovanni Cenderello*

Il regime EVG/COBI/FTC/TDF nell'esperienza del Dipartimento di Malattie Infettive dell'O. Busto Arsizio *Clara Abeli*

La scelta terapeutica in una paziente con comorbidità e interazioni farmacologiche *Sara Bigoni*

La terapia con EVG/COBI/FTC/TDF nella casistica dell'Unità Malattie Infettive O. Riuniti Ancona *Lucia Brescini*

Una nuova opzione terapeutica in pazienti complessi *Elena Orsetti*

PAG. 1

PAG. 2

PAG. 4



Supplemento a ReAd^{files} Anno 15 Numero 4/2014

Direttore Responsabile: F. Tacconi

Coordinamento Scientifico HIV: M. Moroni

Redazione: A. Invernizzi, M. Luciani

Progetto grafico: effetti srl

Impaginazione: M. Compostini

Direzione, amministrazione:

Via Gallarate, 106 - 20151 Milano, Tel. 02/3343281

Stampa: Magicgraph (Busto Arsizio, VA)

*Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano
n. 73 del 6/2/2007*

Quaderno in HIV edito da **effetti** © 2014 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

IL VALORE AGGIUNTO DEGLI INIBITORI DELL'INTEGRASI NELLA GESTIONE LONG TERM DEL PAZIENTE CON HIV

Gli inibitori dell'integrasi, benchè entrati per ultimi nel già ampio e soddisfacente armamentario terapeutico di cui gli infettivologi si possono avvalere per il trattamento dell'infezione da HIV/AIDS, in breve tempo hanno rappresentato una vera e propria rivoluzione, imponendo nuove regole nell'impostazione degli schemi e delle strategie terapeutiche a breve e a lungo termine, grazie ai risultati eccellenti di efficacia, tollerabilità e "convenience".

Fin dal suo primo riscontro sono cambiate le modalità con cui affrontare la cura dell'infezione da HIV: già le Linee Guida italiane ed internazionali per il trattamento antiretrovirale, hanno considerato il favorevole profilo di efficacia e tollerabilità, ponendo in primo piano le indicazioni per l'utilizzo degli inibitori dell'integrasi.

Inoltre, i risultati degli studi clinici registrativi di EVG/COBI/TDF/FTC, primo STR che comprende un inibitore dell'integrasi, sottolineano e mettono in luce i vantaggi che questa combinazione a dose fissa offrirà in termini di rapid decay della viremia e di opportunità di disporre di un regime potente e ben tollerato in STR, requisito fondamentale per ottenere aderenza e "mantenimento in cura" per una sempre più ampia percentuale di pazienti.

Intanto, il trasferimento della Linee Guida alla pratica clinica è già avvenuto in molti paesi: in Italia, la recente Conference "Integrating Integrase inhibitor-based regimens into clinical practice" è stata la prima occasione per mettere in comune le esperienze personali, fornire elementi di discussione e maturare una condivisione delle scelte, alla luce della disponibilità del primo STR con inibitore dell'integrasi.

Durante la Conference sono state presentate ed approfondite casistiche cliniche originali selezionate, in modo da rappresentare tutti gli aspetti clinici, virologici, farmacologici legati a questa nuova classe di antiretrovirali. In tal modo è stato possibile raccogliere le prime esperienze di utilizzo e di gestione di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir da parte dei Medici Infettivologi impegnati nell'assistenza alle persone con HIV: ve le presentiamo sottolineandone il valore clinico e scientifico ai fini del raggiungimento dei principali obiettivi della terapia ARV: prolungare la durata e migliorare la qualità di vita del paziente.

GLI INIBITORI DELL'INTEGRASI NELLA PRATICA CLINICA

Intervista a **Adriano Lazzarin** Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Malattie Infettive, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Dagli studi alle Linee guida all'introduzione in clinica, gli inibitori dell'integrasi (INI) hanno avuto un percorso molto rapido: si può quindi dire che si sia aperta una nuova era nella terapia antiretrovirale?

I nuovi inibitori dell'integrasi sono entrati rapidamente sia nella pratica clinica degli Specialisti sia nelle Linee Guida di molti paesi (**Tabella 1**), sulla base degli eccellenti risultati ottenuti dai trial registrativi, nei pazienti

naive ed experienced. Questo influirà senza dubbio sull'approccio corrente e futuro al paziente.

Gli studi clinici hanno dimostrato, infatti, una superiorità evidente in termini di performance che, unita ai vantaggi propri delle formulazioni a dose fisse in monosomministrazione giornaliera (aderenza e convenienze garantite nelle FDC in STR), promette di mantenere per molto tempo i risultati promessi, cioè il

GLI INIBITORI DELL'INTEGRASI SONO ENTRATI RAPIDAMENTE NELLE LINEE GUIDA DI TERAPIA GRAZIE AI RISULTATI DI EFFICACIA, SAFETY E PERSISTENZA NEL LUNGO TERMINE

Quando iniziare: confronto delle Linee Guida 2013-2014

| Regime | CNA-SIMIT 2013 ¹ | DHHS 2014 ² | IAS 2014 ³ | EACS 2014 ⁴ | BHIVA 2013 ⁵ | GESIDA 2014 ⁶ | CNS-ANRS 2013 ⁷ |
|------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|
| EFV/TDF/FTC | Preferito | Raccomandato | Raccomandato | Raccomandato | Preferito | Preferito | Preferito |
| EFV + ABC/3TC | Preferito* | Raccomandato* | Raccomandato* | Raccomandato* | Alternativo* | Alternativo* | Preferito* |
| NVP + TDF/FTC | Alternativo | Non raccomandato | Alternativo | Alternativo | Alternativo | Alternativo | Alternativo |
| RPV + TDF/FTC | Preferito* | Raccomandato [#] | Raccomandato* | Raccomandato* | Alternativo* | Preferito* | Preferito* |
| ATV/r + TDF/FTC | Preferito | Raccomandato | Raccomandato | Raccomandato | Preferito | Preferito | Preferito |
| ATV/r + ABV/3TC | Preferito* | Raccomandato* | Raccomandato* | Raccomandato* | Alternativo* | Preferito* | Preferito* |
| DRV/r + TDF/FTC | Preferito | Raccomandato | Raccomandato | Raccomandato | Preferito | Preferito | Preferito |
| DRV/r + ABV/3TC | Preferito | Alternativo | Alternativo | Raccomandato | Alternativo* | Alternativo | Alternativo |
| LPV/r + TDF/FTC | Alternativo | Alternativo | Alternativo | Alternativo | Alternativo | Alternativo | Alternativo |
| LPV/r + ABV/3TC | Alternativo | Alternativo | Alternativo | Alternativo | Alternativo* | Alternativo | Alternativo |
| RAL + TDF/FTC | Preferito | Raccomandato | Raccomandato | Raccomandato | Preferito | Preferito | Alternativo |
| RAL + ABV/3TC | Preferito | Alternativo | Alternativo | Raccomandato | Alternativo | Preferito | Alternativo |
| EVG/COBI/TDF/FTC | Preferito | Raccomandato | Raccomandato | Raccomandato | Preferito | Preferito | |
| DTG + TDF/FTC | Preferito | Raccomandato | Raccomandato | | | Preferito | |
| DTG + ABV/3TC | Preferito | Raccomandato | Raccomandato | | | Preferito | |

*Solo se HIV-RNA < 100.000 copie/ml; [#]solo se HIV-RNA < 100.000 copie/ml e CD4 > 200 cellule/mm³

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, 2013. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf; 2. DHHS Guidelines 2014. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>; 3. ARV Treatment of Adult HIV Infection. 2012 Recommendation of the IAS-USA panel. *JAMA* 2014;312:410-425. 4. EACS Guidelines 2014. http://www.europeanclinicalinfectiousociety.org/guidelines/pdf/1_treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf; 5. BHIVA Guidelines 2012/Updated 2013. *HIV Medicine* (2014), 15 (Suppl. 1), 1-85; 6. GESIDA. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2014; 7. CNS-ANRS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le HIV. Rapport 2013

controllo dell'infezione a lungo termine, riconosciuto oggi come il principale obiettivo della cART. Rispondono infatti ai requisiti sui quali si fonda la personalizzazione terapeutica nella scelta dei farmaci (1): efficacia virologica, profilo di tollerabilità, numero di pillole, frequenza di somministrazione, potenziale di interazione farmacologica, profilo di resistenze e impatto sulle comorbidità.

Guardando agli studi che hanno confermato la superiorità degli INI come classe, va sottolineato che i risultati sono stati ottenuti nel confronto con tutti i principali comparator, considerati standard of care (PI/r e NNRTI), utilizzati nei principali regimi HAART-based. Nell'analisi dei risultati (**Figura 1**) che vede senza eccezioni il vantaggio dell'INI come terzo farmaco nei confronti dei competitor, colpiscono le alte percentuali di soppressione virologica ottenute.

Vanno sottolineati a tal proposito due aspetti che in futuro potrebbero avere risvolti più consistenti: innanzitutto il rapido decay virale, caratteristica riconosciuta alla classe, che certamente avrà un impatto importante sulla storia naturale del paziente, poi i vantaggi legati al loro utilizzo nei pazienti con caratteristiche di fragilità (come gli advanced naive o i pazienti con alte viremie).

Quale è il loro posizionamento nella pratica clinica?

Il valore aggiunto degli INI a livello di potenza ed efficacia nell'ottenere il rapid decay virale deve rappresentare il punto di partenza per arrivare al risultato della cura dell'infezione. Il loro profilo, che comprende la safety, la tollerabilità a breve e a lungo termine, la convenienza, la durability li configura come potenziali driver degli schemi di trattamento long-life.

Dagli studi 102 e 103 è emersa l'efficacia superiore di EVG/COBI/FTC/TDF nei confronti dei competitor indipendentemente da età, genere, etnia, livelli di viremia e di CD4 al basale, sarà importante confermare questi risultati anche nei pazienti più complessi.

L'uso degli INI deve essere preso in considerazione per tutti i naive?

A questa domanda si potrebbe rispondere sì nella maggior parte dei pazienti, considerando la alta percentuale che gli advanced naive che si presentano attualmente nei Centri Clinici. Va posta la dovuta attenzione ad alcuni aspetti, come ad esempio le problematiche della funzionalità renale (ad oggi non possono, infatti, utilizzare questi farmaci i pazienti con insufficienza renale moderata) e, nel setting dei pazienti experienced, il loro uso deve basarsi su un'attenta analisi dei dati individuali (es. resistenze).

EMERGE IL VANTAGGIO DELL'INI COME TERZO FARMACO VS TUTTI I COMPETITOR

Studi clinici condotti nei pazienti naive

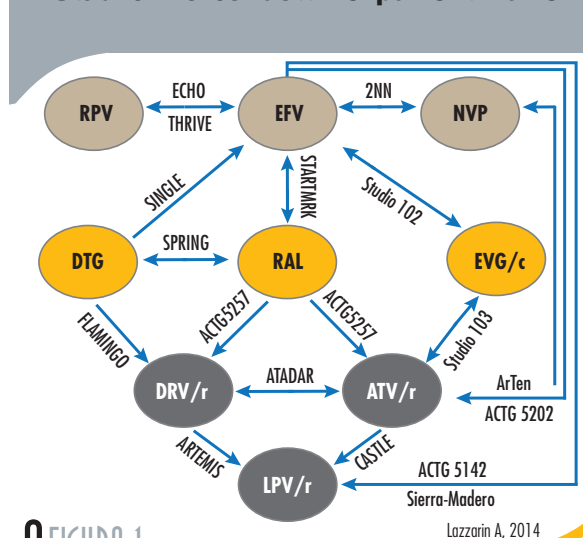


FIGURA 1

Lazzarin A, 2014

Quale sarà, quindi, lo scenario futuro?

Oggi il miraggio della eradicazione del virus dai reservoir è sicuramente l'obiettivo più interessante e in questo ambito farmaci che riducano l'integrazione (mantenimento) del virus possono ottenere il controllo della replicazione anche a livello endocellulare: gli studi di intensificazione offrono elementi di interesse, anche nel setting della riduzione della viremia a bassissimi livelli gli INI sembrano infatti possedere potenzialità superiore ad altre classi.

Nelle popolazioni difficili la comunità scientifica ha oggi il dovere di studiare e mettere alla prova nuove strategie e nuovi farmaci. Nei pazienti con bassi CD4 ed alte viremie gli INI possiedono potenzialità superiori alle altre classi. Emerge, infatti, un dato di aumento dei pazienti con alte viremie all'inizio della terapia: un più rapido abbattimento della carica virale è un requisito fondamentale per il successo a lungo termine. Cautela è richiesta nel sostituire farmaci a più alta barriera genetica nei pazienti experienced che richiedono uno switch terapeutico per tossicità: la disponibilità di futuri regimi INI-based permetterà un sequenziamento tra i diversi schemi, e anche in questo setting è importante definire bene gli obiettivi terapeutici.

In futuro, assisteremo forse a meno switch nei naive, contribuendo in tal modo a ridisegnare lo scenario di HIV, la cui storia terapeutica è stata caratterizzata negli ultimi 20 anni da troppi cambi del regime iniziale.

DA AZT A EVG/COBI: IL LUNGO VIAGGIO DI UNA PAZIENTE NAIVE

Manuela Carugati Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

Introduzione

La combinazione di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir (EVG/COBI/FTC/TDF) rappresenta un'alternativa terapeutica sicura ed efficace in pazienti con infezione da HIV senza mutazioni note conferenti resistenza ad uno qualsiasi dei tre agenti antiretrovirali contenuti nella coformulazione.

EVG/COBI/FTC/TDF è stato utilizzato con successo

in pazienti naive al trattamento antiretrovirale ed in pazienti già in trattamento.

Viene qui presentato un caso clinico relativo al suo utilizzo in una paziente con multipli fallimenti a precedenti regimi antiretrovirali.

Presentazione

La paziente ha 43 anni, di professione è infermiera. La diagnosi di infezione da HIV-1 risale al 1994. Al momento della prima diagnosi i CD4 sono 296 cellule/mmc, mentre la carica virale non è nota. L'epidemiologia è verosimilmente eterosessuale.

Come altri dati anamnestici di rilievo si segnalano: i) ipertensione arteriosa, nota dal gennaio 2012, per cui la paziente assume atenololo 50 mg/die; ii) infezione da HCV (genotipo 1a), nota da gennaio 2011. Non presenta segni di insufficienza d'organo (MELD score = 6), né di fibrosi (5.4 kPa).

LA PAZIENTE MULTIFALLITA CON SCARSA COMPLIANCE INIZIA IL NUOVO STR INI-BASED DOPO UNA LUNGA ED ALTERNANTE STORIA TERAPEUTICA

Terapie ARV utilizzate dalla paziente

| Regime antiretrovirale | Inizio | Sospensione | Motivo di sospensione |
|------------------------|---------|-------------|----------------------------|
| 1 AZT + d4T + IDV | 06/2000 | 07/2000 | nefrolitiasi |
| 2 AZT + 3TC + IDV/r | 07/2000 | 09/2000 | disturbi gastrointestinali |
| 3 AZT + 3TC + IDV | 09/2000 | 11/2000 | nefrolitiasi |
| 4 AZT + 3TC + EFV | 11/2000 | 11/2000 | gravidanza |
| 5 AZT + 3TC | 02/2001 | 07/2001 | |
| 6 AZT + 3TC + EFV | 07/2001 | 09/2001 | insonnia |
| 7 AZT + 3TC + NVP | 09/2001 | 02/2002 | fallimento virologico |
| 8 AZT + ABC + LPV/r | 02/2002 | 02/2006 | lipodistrofia |
| 9 TDF + ABC + ATV/r | 02/2006 | 02/2007 | gravidanza |
| 10 AZT + ABC + LPV/r | 04/2007 | 12/2007 | |
| 11 TDF + ABC + ATV/r | 12/2007 | 04/2008 | fallimento virologico |
| 12 TDF + ABC + LPV/r | 04/2008 | 10/2008 | autosospensione |
| 13 TDF/FTC + LPV/r | 09/2009 | 01/2012 | semplificazione |
| 14 TDF + DRV/r | 01/2012 | 03/2012 | disturbi gastrointestinali |
| 15 TDF/FTC + RAL | 03/2012 | 06/2014 | semplificazione |
| 16 EVG/COBI/FTC/TDF | 06/2014 | | |

Storia terapeutica

Dal 1994 al 2000 la donna è seguita presso una struttura ospedaliera lombarda ed è trattata con zidovudina, didanosina, stavudina e lamivudina.

A partire da giugno 2000 la paziente viene affidata alle cure della III Divisione di Malattie Infettive dell'AO Luigi Sacco (Milano). Da quel momento, la paziente viene trattata con 16 differenti regimi antiretrovirali.

I regimi contenenti inibitori della proteasi (IDV/r, LPV/r, ATV/r e DRV/r) vengono interrotti dalla paziente principalmente per la comparsa di disturbi gastrointestinali.

Vengono prescritti anche schemi terapeutici basati su inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI): efavirenz (EFV) è sospeso per insonnia, mentre l'utilizzo di nevirapina è interrotto dal curante per fallimento virologico (Tabella 1).

In questo intervallo temporale, l'aderenza della paziente al trattamento antiretrovirale è questionabile. Come conseguenza, vengono riportate diverse mu-

Q **TABELLA 1**

tazioni associate a resistenza ai farmaci: mutazioni a carico della trascrittasi inversa (RT): M184V, K103N; mutazioni a carico della proteasi (PR): L10V, D60E, L63P, V77I, L90M, I93L.

Mediante analisi su PBMC-DNA, viene determinato il tropismo di HIV-1, che risulta essere X4-tropico.

In data 28 marzo 2012 la paziente intraprende un trattamento antiretrovirale contenente per la prima volta un inibitore dell'integrasi (tenofovir, emtricitabina e raltegravir).

La scarsa aderenza dimostrata anche al nuovo regime terapeutico si traduce in un rebound viremico e nel declino dei CD4+ al di sotto di 200 (165 cellule/mm³) mentre l'HIV-RNA è pari a 125,000 copie/ml agli esami del 5 giugno 2013.

In quella data, non vengono individuate mutazioni associate a resistenza a livello dell'integrasi, né per raltegravir, né per elvitegravir.

Nei mesi successivi l'aderenza alla terapia migliora in modo significativo, al punto che HIV-RNA risulta non rilevabile in tutte le determinazioni effettuate (Figura 1).

Decisioni terapeutiche e follow-up a 3 mesi

Al fine di migliorare ulteriormente l'aderenza della paziente al trattamento, in data 17 giugno 2014 viene sospesa la somministrazione di tenofovir/emtricitabina e raltegravir e viene introdotto il nuovo regime EVG/COBI/FTC/TDF. Le prime due settimane di trattamento con EVG/COBI/FTC/TDF sono caratterizzate da cefalea e nausea.

Nonostante i sintomi riportati, il regime antiretrovirale in corso non viene modificato. I sintomi vanno incontro a spontanea risoluzione nel corso della terza settimana di trattamento. L'HIV-RNA risulta < 37 copie/ml sia ai controlli di luglio 2014 che di settembre 2014.

I controlli di settembre 2014 hanno mostrato un modesto aumento della creatininemia plasmatica (da 0.72 mg/dl in epoca pre - EVG/COBI/FTC/TDF a 0.81

LA MIGLIORATA ADESIONE AL NUOVO REGIME EVG/COBI/FTC/TDF OTTIENE IL CONTROLLO IMMUNO-VIROLOGICO DELL'INFEZIONE

Andamento temporale dei parametri immuno-virologici

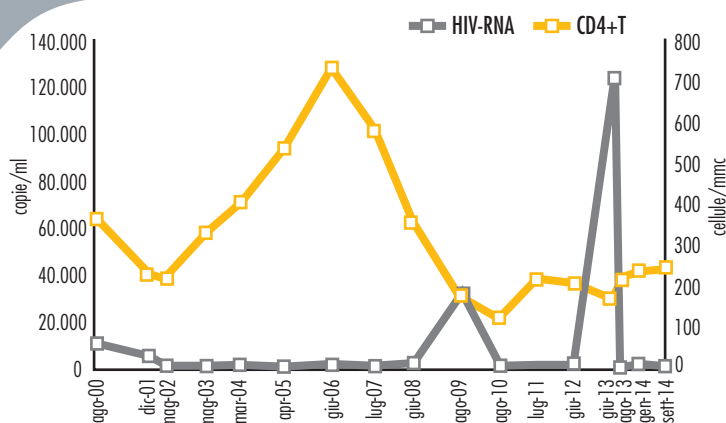


FIGURA 1

mg/dl a settembre 2014), meritevole di monitoraggio nel tempo. Attualmente la paziente è asintomatica e riporta un'ottima aderenza a EVG/COBI/FTC/TDF.

Discussione

Nonostante i progressi fallimentari e le resistenze acquisite, EVG/COBI/FTC/TDF si è dimostrato una valida alternativa per il trattamento di una paziente experienced con aderenza subottimale a regimi caratterizzati dall'assunzione di più compresse nell'arco della giornata.

Sono assolutamente necessari ulteriori studi per validare l'utilizzo di EVG/COBI/FTC/TDF in questo specifico sotto-gruppo di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. **Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al.** Simplification of coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 weeks results of a randomized, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Inf Dis* 2014; 14 (7):581-589.
2. **Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, et al.** One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4:115-125.
3. **Libre JM, Clotet B.** Once-daily single tablet regimens: a long and winding road to excellence in antiretroviral treatment. *AIDS Rev* 2012; 14:168-78.

UN CASO LATE PRESENTER CON ALTA VIREMIA

Marco Campus U.O.C. "Malattie Infettive", ASL Cagliari

Introduzione

La disponibilità di nuove classi di farmaci antiretrovirali rende possibile l'approccio al paziente con HIV

IL PAZIENTE CON SCARSA COMPLIANCE HA UNA RISPOSTA IMMUNO-VIROLOGICA INCOMPLETA ALLA HAART E SVILUPPA UNA SCROFOLA

Risultato del primo test di resistenza (luglio 2013)

Mutazioni RT associate alla resistenza: non è stata trovata alcuna mutazione rilevante

Inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa (RT)

| | Interpretazione |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| Abacavir (ABC) | Nessuna evidenza di resistenza |
| didanosina (ddI) | Nessuna evidenza di resistenza |
| lamivudina (3TC)/emtricitabina (FTC) | Nessuna evidenza di resistenza |
| stavudina (d4T) | Nessuna evidenza di resistenza |
| tenofovir (TDF) | Nessuna evidenza di resistenza |
| zidovudina (AZT) | Nessuna evidenza di resistenza |

Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (RT)

| | Interpretazione |
|-------------------|--------------------------------|
| Efavirenz (EFV) | Nessuna evidenza di resistenza |
| etravirina (ETR) | Nessuna evidenza di resistenza |
| nevirapina (NVP) | Nessuna evidenza di resistenza |
| rilpivirina (RPV) | Nessuna evidenza di resistenza |

Mutazioni PR associate alla resistenza: M36L

Inibitori della proteasi

| | Interpretazione |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Atazanavir (ATV) | Nessuna evidenza di resistenza |
| ATV/r | Nessuna evidenza di resistenza |
| darunavir + ritonavir (DRV/r) | Nessuna evidenza di resistenza |
| fosamprenavir (FPV) | Nessuna evidenza di resistenza |
| FPV/r | Nessuna evidenza di resistenza |
| indinavir (IDV) | Nessuna evidenza di resistenza |
| IDV/r | Nessuna evidenza di resistenza |
| lopinavir + ritonavir (LPV/r) | Nessuna evidenza di resistenza |
| nelfinavir (NFV) | Nessuna evidenza di resistenza |
| saquinavir + ritonavir (SQV/r) | Nessuna evidenza di resistenza |
| tipranavir + ritonavir (TPV/r) | Nessuna evidenza di resistenza |

Q **TABELLA 1**

naive, mediante strategie terapeutiche impensabili fino a qualche anno orsono, con l'obiettivo del risparmio di classi farmacologiche che possono essere utilizzate in modo proficuo in fasi più avanzate del lungo percorso terapeutico del paziente.

Presentazione del paziente e della problematica clinica

Il paziente, maschio di 33 anni, giunge alla nostra attenzione il 12 giugno 2013 due giorni dopo aver scoperto di essere sieropositivo per HIV.

Quali sono le problematiche di questo paziente? Rapporti sessuali non protetti, sia eterosessuali sia omosessuali, l'uso più o meno saltuario di sostanze psicoattive ad uso ludico - ricreativo, uno stato di percezione del proprio stato di salute che, a dir poco, possiamo definire "disforico", un'attività lavorativa saltuaria spaziente da lavori pesanti con macchinari a lavori che si protraggono fino alle prime luci dell'alba. In ultimo, i valori immunovirologici al basale mostrano una viremia HIV pari a 1.149.123 copie/ml, CD4 pari a 34 cellule/mmc, (5,9%) e un rapporto CD4/CD8 pari a 0.1.

Storia terapeutica

Il paziente ci riferì la comparsa, a partire dal dicembre del 2012, di una sintomatologia caratterizzata da astenia ingravescente, calo ponderale di oltre 10 Kg e febbre notturna.

Per tali motivi eseguì svariati accertamenti e, in ultimo, il 10 giugno 2013, la ricerca di HIV-Ab, con esito positivo.

Come già segnalato, al basale la viremia HIV risultò pari a 1.149.123 copie/ml, mentre le sottopopolazioni linfocitarie si presentavano con questo profilo immunologico: CD4 34 cellule/mmc (5.9%), CD8 343 cellule/mmc (58.5%), rapporto CD4/CD8 0.1 T.O.R.C.H. e marker epatitici risultarono negativi.

Il 3 luglio 2013 il paziente iniziò la HAART basata su LPV/r + RAL; la scelta terapeutica venne orientata dall'atteggiamento disforico del paziente stesso, con conseguente esclusione di farmaci che avevano effetti collaterali sul Sistema Nervoso Centrale, dall'attività la-

vorativa, dall'uso saltuario di sostanze psicoattive a scopo ludico-voluttuario, dall'assenza del referto per HLA-B5701, dall'idea di riservare la classe degli NRTI ad un successivo aggiustamento terapeutico.

Alla settimana 4, la viremia calò a 920 copie/ml, i CD4 aumentarono a 347 cellule/mmc (15,0%) e i CD8 a 1255 cellule/mmc (54,4%); il rapporto CD4/CD8 0,3; nel frattempo arrivò il referto HLA-B5701 (negativo), mentre al test genotipico di resistenza venne riscontrata solo la mutazione M36L (Tabella 1).

Il 12 settembre 2013 il paziente si presentò al controllo lamentando una tumefazione latero-cervicale, già esaminata ecograficamente, che così venne descritta: "...presenza di aggregato linfonodale disomogeneamente ipoecogeno con alterazione strutturale delle ghiandole linfatiche, di mm 68 x 16, di significato non univoco, con presenza di altre adenopatie adiacenti lungo tutta la catena giugulare...", questo referto ci fece porre il sospetto di scrofolo.

Tale sospetto venne confermato da una coltura Bactec positiva per BK da materiale aspirato dalla lesione, cui fece da contraltare la negatività del Quantiferon; si decise, provvisoriamente, di non trattare la scrofolo, vista anche la netta contrarietà del paziente ad assumere altri farmaci.

Al controllo della settimana 12 (07 ottobre 2013), la viremia HIV era pari a 227 copie/ml, i CD4 a 226 cellule/mmc (11,9%), i CD8 a 964 cellule/mmc (50,9%), il rapporto CD4/CD8 era 0,2 e per tale motivo si decise di implementare la terapia con ABC/3TC.

Dopo 30 giorni la situazione apparve sostanzialmente immutata con la viremia HIV pari a 85 copie/ml, i CD4 pari a 238 cellule/mmc (11,7%), i CD8 pari a 1123 cellule/mmc (55,3%) e il rapporto CD4/CD8 uguale a 0,2, il paziente era in discrete condizioni generali e la lesione scrofulacea stazionaria.

A febbraio 2014 la viremia di HIV è 174 copie/ml, i CD4 sono 314 cellule/mmc (11,1%), i CD8 1549 cellule/mmc (54,7%), il rapporto CD4/CD8 0,2; nel marzo successivo la viremia di HIV è 118 copie/ml, i CD4 sono pari a 317 cellule/mmc (15,7%), i CD8 943 cellule/mmc (46,7%) e il rapporto CD4/CD8 è 0,3.

Decisioni terapeutiche e follow-up a 3 mesi

Quali possono essere state le cause di questa incompleta risposta immunovirologica? La presenza di mutazioni minoritarie che possano lavorare "sotto-

PER MIGLIORARE L'ADESIONE, IL PAZIENTE PASSA A EVG/COBI/TDF/FTC E INIZIA LA TERAPIA ANTI-TB CON UNA COMBINAZIONE DI FARMACI SOMMINISTRABILI INSIEME AL NUOVO REGIME STR

Risultato del test di resistenza agli INI (giugno 2014)

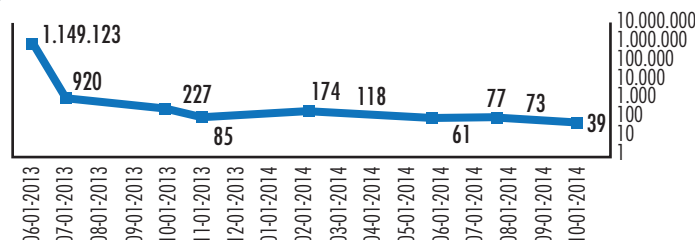
| | |
|---|--|
| Mutazioni primarie di resistenza agli INI | Nessuna |
| Mutazioni accessorie di resistenza | Nessuna |
| Altre mutazioni di resistenza | M50I, A91T, L101I, S119G, T122I, T125A, K136N, D167E |

Inibitori dell'integrasi

| | |
|--------------------|-----------|
| dolutegravir (DGV) | Sensibile |
| elvitegravir (EVG) | Sensibile |
| raltegravir (RAL) | Sensibile |

Q TABELLA 2

Andamento della viremia HIV



Q FIGURA 1

traccia"? La compliance non ottimale del paziente? L'interferenza tra infezione da HIV e scrofolo?

Nell'ipotesi di una scarsa compliance del paziente sono state prese in considerazione le diverse opzioni:

- Sostituzione di LPV/r con DRV 600/100 BID (scelta che permette di somministrare lo stesso numero di pillole, ma con un aumento della spesa).
- Associazione alla terapia corrente di ETR (aumento del numero di pillole, maggiore spesa).
- Semplificazione a STR con EFV/FTC/TDF (riduzione del numero di pillole, assunzione QD, minore spesa, ma persistenze dei fattori causali che avevano fatto escludere questo regime in prima battuta).
- Semplificazione a STR con RPV/FTC/TDF (riduzione del numero di pillole, assunzione QD, minore spesa, ma all'epoca questo STR non era rimborsabile per l'indicazione nello switch).

A DUE MESI DALL'INIZIO DEL NUOVO STR, IL PAZIENTE PRESENTA SOLO ALCUNI POLIMORFISMI SECONDARI E A TRE MESI DI FOLLOW-UP OTTIENE UNA BUONA RISPOSTA IMMUNO-VIROLOGICA, CON RISOLUZIONE DELLA LESIONE SCROFULACEA

Andamento dei CD4 e del rapporto CD4/CD8

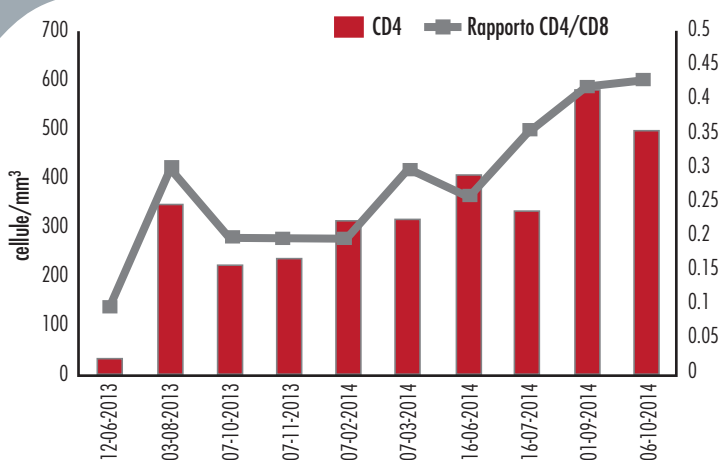


FIGURA 2

- Semplificazione a STR con EVG/COBI/FTC/TDF (riduzione del numero di compresse, assunzione QD e minore spesa).

Per cercare di ovviare alla possibile compliance non ottimale, nel mese di aprile 2014 si richiede l'STR EVG/COBI/FTC/TDF, recentemente reso disponibile, valutando anche i risultati degli studi 102 & 103, che ne confermano l'efficacia in questa tipologia di paziente.

Il 16 giugno 2014 il paziente inizia perciò l'assunzione di EVG/COBI/FTC/TDF e, contemporaneamente, la terapia antitubercolare con etambutolo, pirazinamide, isoniazide e nicotinamide, avendo cura di prescrivere l'assunzione della nicotinamide ad almeno quattro ore di distanza dalla nuova HAART.

Si ricorda che, con EVG/COBI/FTC/TDF, non può essere coassministrata rifampicina, che provoca

una marcata riduzione di EVG/COBI.

Un risultato analogo si ha con rifabutina, anche se in misura minore, mentre streptomina è sconsigliata per la nefrotossicità che si può sommare a quella propria di COBI e TDF. I valori immunovirologici a questo nuovo T0 furono i seguenti: viremia di HIV 61 copie/ml e CD4 pari a 408 cellule/mmc (13,78%), CD8 1595 cellule/mmc (53,86%) e rapporto CD4/CD8 pari a 0,26.

Alla settimana 4 del nuovo regime terapeutico (siamo al 16 luglio 2014), la viremia HIV è pari a 77 copie/ml e i CD4 sono pari a 334 cellule/mmc (17,33%), i CD8 sono 947 cellule/mmc (49,18%), il rapporto CD4/CD8 è 0,35, si evidenzia il progressivo miglioramento della lesione scrofulacea.

Un controllo effettuato il 28 agosto, ci mostra i seguenti valori: la viremia di HIV è pari a 73 copie/ml e i CD4 sono 579 cellule/mmc (18,29%), i CD8 1384 cellule/mmc (43,70%) e il rapporto CD4/CD8 è 0,42; nel dubbio che potessero essere state generate mutazioni per gli inibitori dell'integrasi, visto il lungo periodo di viremia dosabile, si richiede test di resistenza per INI presso altro Centro, che mise in evidenza solo dei polimorfismi non inficianti nessuno dei farmaci appartenenti alla classe (Tabella 2).

Al controllo della settimana 12 (ottobre 2014) la viremia di HIV è < 40 copie/ml e i CD4 sono 499 cellule/mmc (19,27%), i CD8 sono 1165 cellule/mmc (44,93%) e il rapporto CD4/CD8 è 0,4.

In **Figura 1** e **2** sono riportati l'andamento della viremia HIV, dei CD4 e del rapporto CD4/CD8.

La lesione scrofulacea appare in risoluzione, il paziente sta bene.

Conclusioni

Questo caso clinico dimostra, una volta di più, quanto sia difficile riuscire a trovare una terapia antiretrovirale adeguata, tenendo conto anche degli specifici problemi del singolo paziente, intesi non solo come comorbidità "sensu strictu", ma anche come fattori psicologici, sociali ed ambientali.

Probabilmente in questo caso, se fosse stata disponibile al momento di proporre la prima linea terapeutica, l'STR EVG/COBI/FTC/TDF sarebbe stata quella di prima scelta.

TRATTAMENTO CON EVG/COBI/FTC/TDF COFORMULATO NELL'INFEZIONE ACUTA

Marco Ripa^{1,2}, Alessia Carbone^{1,2}, Stefania Chiappetta^{1,2}, Andrea Poli¹, Silvia Nozza¹, Antonella Castagna¹, Giuseppe Tambussi¹ ¹Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Malattie Infettive, ²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Introduzione

L'infezione primaria da HIV (primary HIV infection, PHI) costituisce una fase cruciale nella patogenesi della malattia. Durante le fasi più precoci dell'infezione i CD4 vengono drasticamente ridotti e, in assenza di terapia antiretrovirale, in seguito ad un iniziale parziale recupero, si assiste ad una progressiva riduzione sino alla condizione di AIDS.

Diversi autori hanno indagato la possibile utilità della terapia antiretrovirale combinata (combined antiretroviral therapy, cART) negli stadi precoci dell'infezione, sottolineandone i vantaggi sui parametri immunologici e virologici.

In linea teorica, inoltre, l'utilizzo in corso di PHI di una cART che comprenda un inibitore dell'integrasi potrebbe risultare utile nel ridurre la formazione del reservoir di HIV, andando a interferire con l'integrazione del complesso virale all'interno del genoma cellulare.

In questo articolo viene descritta l'esperienza della Divisione di Malattie Infettive dell'Ospedale San Raffaele nel trattamento di pazienti con PHI con un regime cART costituito da EVG/COBI/FTC/TDF coformulato in mono-somministrazione giornaliera (STR).

Presentazione e decisioni terapeutiche

Quattro pazienti diagnosticati in corso di PHI, definita sulla base di una positività al test HIV di IV generazione associato ad un Western Blot con pattern negativo o indeterminato e classificati secondo la stadiazione di Fiebig (1), sono stati trattati presso la Divisione di Malattie Infettive dell'Ospedale San Raffaele con EVG/COBI/FTC/TDF.

I pazienti sono stati valutati al basale, a 4 e a 12 settimane, ad eccezione di un paziente il cui follow-up è alla 8^a settimana di terapia.

Prelievi di sangue periferico sono stati effettuati in occasione delle visite allo scopo di valutare para-

I PAZIENTI CON PHI TRATTATI HANNO OTTENUTO UNA NETTA E RAPIDA RISPOSTA VIROLOGICA CON UN IMPORTANTE AUMENTO DEI CD4

Variatione delle cellule CD4

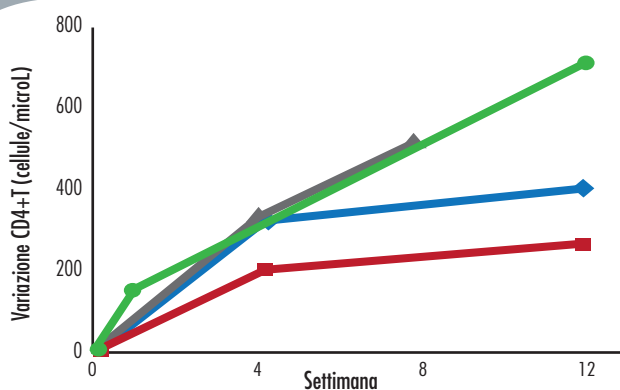


FIGURA 1

Andamento della carica virale

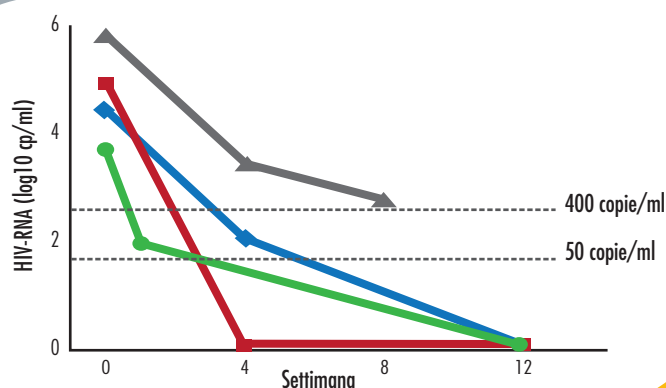


FIGURA 2

IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE ACUTA È RISULTATO EFFICACE, NON HA COMPORTATO TOSSICITÀ SIGNIFICATIVE, CON OTTIMA COMPLIANCE

Andamento del filtrato glomerulare secondo CKD-EPI

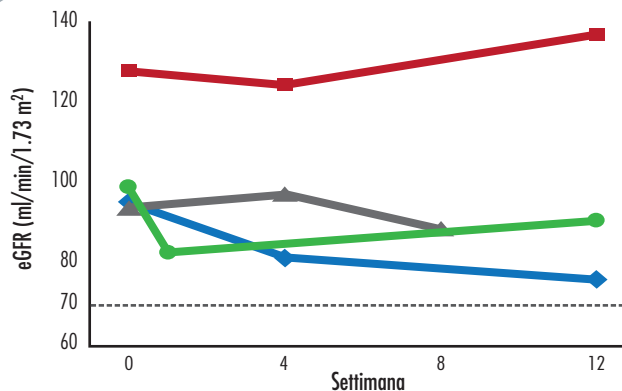


FIGURA 2

metri immunovirologici (conta cellulare assoluta e percentuale di CD4+ e CD8+, carica virale plasmatica di HIV-RNA) ed ematochimici (creatinina, trigliceridi, colesterolo totale). I risultati sono riportati come mediana (range interquartile).

Tutti i pazienti si sono presentati con sindrome retrovirale acuta (da febbre e linfadenopatia a malessere generalizzato). Il valore mediano di linfociti T CD4+ assoluti era 561 cellule/mmc (293/774), con una percentuale del 23.4% (10.4/28.6) e un rapporto CD4:CD8 di 0.41 (0.14/0.76). Il valore mediano di carica virale era 4.7 log₁₀ copie/ml (3.9/5.6).

Tre pazienti sono stati classificati in Fiebig V; il paziente classificato in Fiebig III ha registrato il maggior valore di viremia (5.82 log₁₀ copie/ml) e il valore più basso di linfociti T CD4+ assoluti e percentuali (226 cellule/mmc, 7.3%). Tre pazienti si sono presentati con malattie a trasmissione sessuale concomitanti: un paziente con una proctite da *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, un paziente con una sifilide latente e un paziente con una infezione attiva da HBV.

Tutti i pazienti avevano un valore basale di filtrato glomerulare stimato secondo CKD-EPI maggiore di 70 [97.4 ml/min/1.73m² (94.5/120.7)].

Decisioni terapeutiche e follow-up a 3 mesi

Tutti i pazienti hanno riportato ottima compliance, in assenza di riferite mancate assunzioni. Il trattamento è risultato ben tollerato, senza che si siano verificati eventi avversi o tossicità significative. In tutti i pazienti i sintomi legati alla sindrome retrovirale acuta si sono risolti rapidamente entro la 4^a settimana dall'inizio del trattamento.

Al termine del follow-up, si è osservato un incremento dei valori di linfociti T CD4+ assoluti e percentuali [+468 cellule/mmc (303/670), +9.4% (1.2/19.4); (Figura 1)], ed un incremento del rapporto CD4:CD8 [+0.3 (0.1/0.7)]. Inoltre, i 3 pazienti giunti alla 12^a settimana di follow-up hanno riportato valori di HIV-RNA plasmatico sotto le 50 copie/ml (Figura 2), con una riduzione mediana di HIV-RNA di 4.1 log₁₀ copie/ml (-4.8/-3.2), considerando anche il paziente giunto alla 8^a settimana di follow-up (viremia di 666 copie/ml).

I valori di creatinina plasmatica e di filtrato glomerulare non si sono modificati in maniera significativa [creatinina: +0.07 mg/dl (-0.07/0.16); eGFR -6.7 ml/min/1.73m² (-16.4/5.6); (Figura 3)].

Infine, anche i valori di colesterolo totale [-4 mg/dl (-26/18)] e trigliceridi [+29 mg/dl (-22/43)] non hanno registrato modifiche significative.

Conclusioni

In conclusione, i pazienti con PHI trattati con EVG/COBI/FTC/TDF presso la Divisione di Malattie Infettive dell'Ospedale San Raffaele hanno riportato una netta e rapida risposta virologica, associata ad un notevole incremento di linfociti T CD4+. Inoltre il trattamento è risultato ben tollerato, con ottima compliance e in assenza di significativa tossicità farmacologica.

L'impatto di una terapia antiretrovirale costituita da una coformulazione di EVG/COBI/FTC/TDF in monosomministrazione giornaliera sull'outcome immunovirologico dei pazienti trattati in corso di PHI sarà valutato a lungo termine su casistiche più ampie di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS. 2003 Sep 5; 17(13):1871-9.

UNA SFIDA TERAPEUTICA IN UNA PAZIENTE NAIVE

Giovanni Cenderello, Anna Venturini SC Malattie Infettive, EO Ospedali Galliera, Genova

Il caso descrive le problematiche cliniche di una paziente recentemente valutata e presa in carico dal nostro servizio per infezione da HIV. Nella paziente è stata necessaria l'introduzione di terapia antiretrovirale ad alta efficacia in un contesto clinico e psicologico molto complesso.

Il quadro era, infatti, caratterizzato dalla presenza di diversi elementi clinici di recente diagnosi quali l'infezione da HIV ed una neoplasia mammaria; inoltre l'anamnesi patologica remota evidenziava la presenza di emorragie polmonari recidivanti per teleangectasia emorragica ereditaria (HHT-Malattia di Rendu Osler) e pregressa conizzazione per displasia cervicale.

Introduzione

Il caso è di particolare interesse poiché riguarda una paziente naive che necessita di terapia cART in presenza di molteplici interazioni farmacologiche (Tabella 1) e di un quadro psicologico difficile.

Monitoraggio del tono dell'umore

La paziente è stata sottoposta a questionario EQ-5D-3L per valutazione del tono dell'umore (Figura 1).

Presentazione della casistica e decisioni terapeutiche

La paziente, di 37 anni, con diagnosi di infezione da HIV in corso di iter diagnostico per neoplasia mammaria, viene sottoposta a nodulectomia (T1aNOMO) per adenocarcinoma mammario e successivamente a radioterapia e terapia con tamoxifene.

Alla prima valutazione la paziente si presenta preoccupata con tono dell'umore depresso ed una scarsa capacità progettuale per il futuro. La stadiazione immuno-virologica in tale occasione evidenziava una carica virale di 187.000 copie/ml il conto di CD4 pari a 107 cellule/mmc. Il genotipo è wild type. La paziente era scarsamente propensa ad iniziare la terapia antiretrovirale.

Tra le diverse opzioni terapeutiche disponibili, sulla base di quanto riportato nelle Linee Guida Italiane del

IL VANTAGGIO DELLA SCELTA DI EVG/COBI/FTC/TDF NELLA TERAPIA INIZIALE IN UNA DONNA HIV+ CON INTERAZIONI FARMACOLOGICHE E UN QUADRO PSICOLOGICO COMPLESSO

Interazioni tra farmaci

| | CYP2D6 | CYP3A4 | CYP3A5 |
|--------------|--------|--------|--------|
| Tamoxifene | ✓ | ✓ | ✓ |
| Ritonavir | ✓ | ✓ | ✓ |
| Cobicistat | No | ✓ | No |
| Elvitegravir | No | No | No |

Q **TABELLA 1**

VAS (Questionario EQ-5D-3L)

Si richiede di indicare nella scala qui riportata la sua opinione sul suo stato di salute oggi.

Per favore disegni una linea dal riquadro sotto verso qualsiasi punto della scala che indichi il suo stato di salute oggi.

Il suo stato di salute oggi

Il miglior stato di salute immaginabile

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

Il peggior stato di salute immaginabile

Q **FIGURA 1**

Ministero della Salute (1), abbiamo valutato le seguenti:

- EFV/TDF/FTC: sconsigliata per gli effetti sul Sistema Nervoso Centrale
- RPV/TDF/FTC: non indicata per pazienti con carica virale > 100.000 copie/ml
- PI/r + TDF/FTC: da valutare per le interazioni farmacologiche ed il carico di "pillole"
- EVG/COBI/TDF/FTC: è stata considerata la scelta adatta nella nostra paziente. La terapia basata sul-

LA PAZIENTE GRAZIE ALLA VERSATILITÀ E TOLLERABILITÀ DEL NUOVO REGIME, MOSTRA UNA RISPOSTA VIROLOGICA COMPLETA, SENZA EFFETTI COLLATERALI RILEVANTI

Caratteristiche e andamento della paziente

| | Basale | +14 gg | +30 gg | +3 mesi |
|---------------------|------------------|-----------|--------------|--------------|
| Carica virale | 187.000 copie/ml | 120 | <20 copie/ml | <20 copie/ml |
| CD4+ | 107 cell/mmc | n.d. | n.d. | 207 cell/mmc |
| Ratio CD4/CD8 | 0.2 | n.d. | n.d. | 0.2 |
| CD4+ (%) | 11 | n.d. | n.d. | 14 |
| Creatinina | 0.5 mg/dl | 0.7 mg/dl | 0.7 mg/dl | 0.6 mg/dl |
| P | 3.2 mg/dl | 3.3 mg/dl | 3.0 mg/dl | 3.2 mg/dl |
| VAS stato di salute | 45 | 60 | 75 | 79 |

TABELLA 2

L'STR comprendente l'inibitore dell'integrasi risultava ideale per la nostra paziente: infatti garantiva un'elevata potenza antivirale ed al tempo stesso un ridotto pill burden (una sola compressa/die) ed al tempo stesso riduceva le potenziali interazioni tra farmaci, rispondendo alle caratteristiche di una terapia antiretrovirale ideale (terapia con numero ridotto di compresse, una sola somministrazione al giorno, elevata potenza antivirale, ridotte interazioni con le terapie in atto).

Decisioni terapeutiche e follow-up a 3 mesi

L'osservazione clinica evidenzia una risposta virologica completa, con carica virale in netta riduzione dopo 14 giorni e completamente soppressa dopo 30 giorni di terapia (Tabella 2).

Inoltre non sono stati rilevati effetti collaterali di sorta. La creatinina ha presentato un lieve incremento, con mantenimento di GFR > 90 ml/min.

Contemporaneamente è stato osservato un notevole miglioramento del tono dell'umore, della percezione del proprio stato di salute e della capacità progettuale.

Dopo 3 mesi di terapia le condizioni cliniche della paziente si dimostrano ulteriormente migliorate, con la stabilizzazione del quadro virologico ed un netto miglioramento immunologico con un recupero sia assoluto che percentuale dei CD4.

Conclusioni

Il nostro caso evidenzia in maniera semplice le potenzialità di questo nuovo STR, sottolineandone la versatilità e la tollerabilità nel breve termine.

L'affidabilità e gli effetti collaterali nel lungo termine dovranno essere verificati nel lungo periodo, ma sicuramente oggi è disponibile una nuova potente opzione coformulata utile nei pazienti naive con grave immunocompromissione e che necessitano di un rapido abbattimento della carica virale (2).

Il follow-up a medio termine (3 mesi), inoltre, evidenzia un recupero immunologico precoce ed efficace.

BIBLIOGRAFIA

1. **Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1.** http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf
2. **Di Biagio A, Prinapori R, Taramasso L, et al.** Which Patients have Greatest Need for Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF-Based Therapy? *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2014 Jul 16.

IL REGIME EVG/COBI/FTC/TDF NELL'ESPERIENZA DEL DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE DELL'O. BUSTO ARSIZIO

Clara Abeli, Barbara Menzagli, Raffaella Visonà, Paola Vitiello, Tiziana Quirino U.O. Malattie Infettive, Ospedale di Circolo di Busto Arsizio (VA)

Introduzione

Gli studi effettuati negli anni sull'infezione da HIV hanno evidenziato che un alto livello di aderenza al trattamento ben correla con la durata della soppressione della carica virale.

E' altresì dimostrato che le terapie Single Tablet Regimen (STR) favoriscono la compliance dei pazienti. EVG/COBI/FTC/TDF è un nuovo STR che ha dimostrato nei trial efficacia terapeutica, tollerabilità e minima tossicità a lungo termine.

Lo scopo di questa presentazione è illustrare l'esperienza nell'utilizzo di questo nuovo farmaco nell'Unità Operativa di Malattie Infettive dell'Ospedale di Busto Arsizio sia in ambito sperimentale che clinico.

Presentazione

La nostra esperienza nell'utilizzo di EVG/COBI/FTC/TDF ha avuto inizio con la partecipazione allo studio GS-US-236-0121, studio di fase 3b, randomizzato, in aperto, che valutava il passaggio da regimi costituiti da un NNRTI più FTC/TDF ad un trattamento STR contenente EVG/COBI/FTC/TDF in pazienti con infezione da HIV-1 che avevano carica virale non rilevabile.

Abbiamo arruolato 6 pazienti, tutti in terapia con tenofovir/emtricitabina/efavirenz; di questi, 2 sono stati randomizzati a proseguire la terapia in corso, mentre 4 sono passati al regime EVG/COBI/FTC/TDF.

I pazienti in terapia con EVG/COBI/FTC/TDF, 3 maschi ed 1 femmina, avevano un'età media di 47 anni (range 33-56 anni); la media dei linfociti T CD4+ al basale era di 530 cellule/mmc (range 406-697/mmc), l'HIV RNA era < 20 copie/ml da almeno sei mesi. Tutti i pazienti hanno completato le 96 settimane di trattamento.

Non si sono osservati eventi avversi; in particolare non si sono osservati effetti sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), nè problemi di tossicità renale (come da protocollo e scheda tecnica del farmaco, la funzionalità renale veniva valutata ogni 12 settimane con creatinina sierica, clearance della creatinina, esame delle urine).

La viremia si è sempre mantenuta non rilevabile ed il quadro immunologico era stabile. L'aderenza alla terapia è sempre stata superiore al 95% per tutti i pazienti.

Dall'immissione in commercio del farmaco, abbiamo trattato con EVG/COBI/FTC/TDF altri 15 pazienti, 13 maschi e 2 femmine, di età media pari a 47 anni

NELLA CASISTICA DI PAZIENTI EVG/COBI/FTC/TDF HA CONFERMATO EFFICACIA VIROIMMUNOLOGICA E BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ

Riassunto della casistica

Semplificazione in 15 pazienti experienced, di cui:

| | |
|------------------------|------------|
| Fosamprenavir/r | 8 pazienti |
| Darunavir/r | 3 pazienti |
| Atazanavir/r | 2 pazienti |
| Lopinavir/r | 2 pazienti |
| 1° linea terapeutica | 3 pazienti |
| 2° linea terapeutica | 1 pazienti |
| 3° linea terapeutica | 3 pazienti |
| > 3° linea terapeutica | 8 pazienti |

QTABLELLA 1

NEI PAZIENTI TRATTATI NON SI SONO OSSERVATI EVENTI AVVERSI NÉ ALTERAZIONI DELLA FUNZIONALITÀ RENALE AD UN FOLLOW-UP DI 96 SETTIMANE

Risultati della valutazione a 3 mesi

1 paziente ha sospeso per rash cutaneo

Negli altri 14 pazienti:

Eventi avversi: nessuno

Funzionalità renale: nella norma

HIV RNA: < 20 copie/ml

In 2 pazienti: riduzione di colesterolo totale e LDL e trigliceridi

Q TABELLA 2

(range 38-60 anni). Tutti provenivano da un regime terapeutico contenente TDF/FTC + inibitore della proteasi.

Otto pazienti erano trattati con fosamprenavir/r BID, tre pazienti con darunavir/r 800/100 mg/QD, due pazienti con lopinavir/ritonavir e due pazienti con atazanavir/r 300/100 mg QD.

Tre pazienti erano in prima linea terapeutica, 1 paziente in seconda linea, 3 pazienti in terza linea e 8 pazienti oltre la terza linea terapeutica (Tabella 1).

La media dei linfociti T CD4+ era 796 cellule/mmc (range 420-1480/mmc) e l'HIV RNA era < 20 copie/ml da almeno 6 mesi.

In tutti i casi la decisione di modificare la terapia è stata motivata dalla necessità di ridurre il numero di compresse e/o di somministrazioni giornaliere, al

fine di favorire l'aderenza. I pazienti sono stati valutati in termini di efficacia viro-immunologica e di tollerabilità, con particolare riferimento alla funzionalità renale, valutata attraverso la determinazione della creatinina sierica, esame chimico-fisico delle urine e calcolo della clearance della creatinina con la formula MDRD.

Un paziente ha sospeso la terapia dopo due settimane per comparsa di rash cutaneo. Gli altri 14 pazienti, a distanza di tre mesi dall'inizio della terapia, presentavano una viremia < 20 copie/ml. Non si sono osservati eventi avversi né alterazioni della funzionalità renale. In due pazienti si è osservata una riduzione del colesterolo totale e LDL e dei trigliceridi (Tabella 2).

Discussione

Pur tenendo in considerazione il ridotto numero di pazienti complessivamente trattati, la nostra esperienza con EVG/COBI/FTC/TDF sia nell'ambito dello studio sperimentale che nella pratica clinica, ci ha permesso di osservare che tale regime terapeutico appare ben tollerato.

Nell'ambito dello studio clinico, nessun paziente ha manifestato eventi avversi a carico del SNC o alterazione della funzionalità renale, con un follow-up di 96 settimane. Si conferma inoltre l'efficacia viro-immunologica e l'elevata compliance.

Per quanto riguarda le valutazioni di efficacia e tollerabilità la nostra casistica è numericamente ridotta e ha un follow-up troppo breve per poterci permettere valutazioni conclusive. Ci sembra però che nella pratica clinica, l'utilizzo di questo regime terapeutico possa essere particolarmente indicato nelle semplificazioni da regimi contenenti inibitori della proteasi, al fine di ridurre il pill burden e favorire l'aderenza del paziente con HIV nel lungo termine.

LA SCELTA TERAPEUTICA IN UNA PAZIENTE CON COMORBIDITÀ E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Sara Bigoni USC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione

La scelta della terapia antiretrovirale disponibile è oggi ampia e recentemente si è arricchita di nuovi regimi. Impostare per il paziente con HIV un percorso terapeutico complessivo che sia sicuro, tollerabile e renda il massimo dell'efficacia, è la vera sfida odierna.

Inoltre, è oggi richiesta una prospettiva di successo terapeutico a lungo termine corrispondente all'aspettativa di vita del paziente stesso. E' quindi importante porre attenzione al bilanciamento complessivo della terapia in termini di interazioni farmacologiche, di efficacia, di sicurezza nonché di risposta alle esigenze del paziente. L'importanza clinica delle interazioni farmacologiche è difficile da prevedere. Nelle situazioni in cui è probabile un'interazione farmaco-farmaco, vanno prese in considerazione le possibili alternative terapeutiche.

Per gli ARV questo aspetto è fondamentale per la scelta del regime più corretto ed efficace, soprattutto nell'intento di mantenere il paziente in terapia il più a lungo possibile.

Anamnesi e storia terapeutica

Una donna di 43 anni viene riconosciuta affetta da infezione da HIV nel settembre 2011, quando presentava febbre e agli esami ematici si rilevava leucopenia. Alla tipizzazione linfocitaria T i CD4+ erano 611 cellule/mmc l'HIV RNA era pari a circa 6.000.000 copie/ml. Agli esami iniziali, inoltre, la determinazione per mutazione di HLA B5701 risultava presente. In anamnesi la paziente presentava:

- storia di aritmie ventricolari complesse (non ulteriormente precisabili per mancanza di documentazione), per cui assumeva bisoprololo
- sindrome ansioso-depressiva, attacchi di panico e insonnia, per cui assumeva escitalopram e alprazolam

LA SCELTA DI EVG/COBI/FTC/TDF HA CONSIDERATO GLI ASPETTI PECULIARI DEL CASO, COME LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE, LE COMORBIDITÀ E LE PREFERENZE

Linea temporale degli eventi clinici e delle decisioni

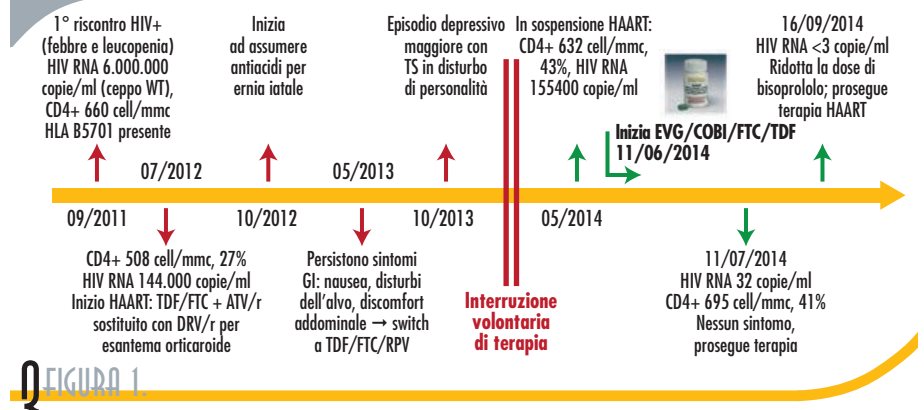


FIGURA 1

- ernia iatale in terapia discontinua con antiacidi e inibitori di pompa protonica.

Decisioni terapeutiche e follow-up a 3 mesi

Inizialmente non è stata avviata la terapia poiché l'indicazione non era stringente e la paziente presentava instabilità emotive e psicologiche ritenute non idonee a garantire una corretta aderenza al trattamento.

Nel luglio 2012, a seguito di un ulteriore calo dei CD4+ a 508 cellule/mmc, è stata avviata terapia con TDF/FTC + ATV 300/r, quest'ultimo sostituito con DRV/r per esantema orticarioide esordito circa 10 giorni dopo l'avvio di terapia. Fin dalle prime fasi di terapia la paziente lamentava disturbi gastrointestinali, in particolare nausea, alterazioni dell'alvo sia in termini di frequenza che consistenza, sensazione di discomfort addominale.

EVG/COBI/FTC/TDF È UN'OPZIONE DI SWITCH EFFICACE, BEN TOLLERATA E CHE PERMETTE DI UTILIZZARE MOLTI FARMACI IN CO-SOMMINISTRAZIONE

Vista la persistenza di questi sintomi, nel maggio 2013 si sospendeva DRV/r a favore di un STR con TDF/FTC/RPV. Nell'ottobre 2013, dopo un episodio depressivo maggiore e tentato suicidio, la paziente interrompeva volontariamente la ART in corso.

Si presentava presso il servizio ambulatoriale a maggio 2014 con esami ematici che mostravano una conta linfocitaria CD4+ di 632 cellule/mmc (43%) e una viremia di HIV di 155.400 copie/ml. A questo punto era necessario prendere in considerazione tutti gli aspetti critici del riavvio di terapia antiretrovirale:

- concomitante terapia con bisoprololo per aritmia ventricolare;
- concomitante terapia con escitalopram per sindrome ansiosa-depressiva;
- concomitante terapia con inibitore di pompa protonica per ernia jatale;
- desiderio della paziente di terapia con il minor numero di compresse possibile;
- HIV RNA > 100.000 copie/ml.

Nel giugno 2014 si avviava, quindi, terapia con EVG/COBI/FTC/TDF. Al successivo controllo ambulatoriale dell'11 luglio 2014 la paziente riferiva ottima tollerabilità al trattamento in atto. Gli esami ematici mostravano HIV RNA nettamente ridotto, pari a 32 copie/ml, e non vi erano segni di tossicità.

A settembre 2014 si è resa necessaria una valutazione infettivologica urgente, a seguito di un episodio di enterite acuta seguito da profonda astenia, per cui ha effettuato un accesso in PS, dove ha eseguito ECG che mostrava bradicardia sinusale (50 bpm), per la quale è stata ridotta la dose di bisoprololo con buona efficacia. Sono stati, inoltre, consigliati inoltre i dosaggi degli ormoni tiroidei. In questa occasione l'HIV RNA era < 3 copie/ml e la conta linfocitaria T CD4+ era stabile rispetto al controllo precedente.

Discussione

Le interazioni farmacologiche sono una forte discriminante nella scelta della ART. Inoltre queste non sono sempre note e prevedibili sia nella frequenza che nell'entità. Il caso (**Figura 1**) mette in luce questi aspetti che combinati alle esigenze della paziente, impongono un'attenta riflessione. La scelta di un STR adatto ha considerato che:

- TDF/FTC/EFV ha mostrato di avere eventi avversi neuropsichici; da recenti lavori, aumenterebbe il rischio di ideazione suicidaria;
- TDF/FTC/RPV mostra specifiche interazioni con la terapia concomitante, in particolare con gli inibitori di pompa protonica ed escitalopram. Per quanto riguarda i primi, è documentato che la loro somministrazione insieme a RPV riduce l'efficacia di quest'ultima alterandone di fatto il processo di assorbimento.

Per escitalopram, non vi è una specifica controindicazione alla co-somministrazione. Tuttavia anche RPV ha mostrato un potenziale effetto di allungamento dell'intervallo QT e quindi un rischio più elevato di torsione di punta, anche se a dose più elevata di quella utilizzata nella pratica clinica (75 mg). Il suo utilizzo, però, insieme ad un altro farmaco come escitalopram, che presenta un rischio noto di allungamento dell'intervallo QT, deve far porre al clinico particolare attenzione. EVG/COBI/FTC/TDF è un'opzione di switch STR efficace, ben tollerata e che consente l'impiego sicuro anche in casi di concomitante somministrazione di altri farmaci largamente utilizzati come gli inibitori di pompa protonica e gli antiacidi. Sono comunque da considerare le potenziali interazioni farmacologiche indotte dal booster di cobicistat, potente inibitore di CYP3A e debole inibitore di CYP2D6. Queste interazioni non sempre sono studiate e note. Fra queste l'interazione tra EVG/COBI/FTC/TDF e bisoprololo, che è stata però gestita con successo attraverso una riduzione di dosaggio di quest'ultimo.

BIBLIOGRAFIA

1. **Crauwels H, van Hleswijk RP, Stevens M, et al.** Clinical perspective on drugs-drugs interactions with the non nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. *AIDS Rev* 2013; 15,87-101.
2. **www.drug-interaction.com**
3. **Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al.** Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide: An Analysis of Trial Data. *Annals Intern Med*, 2014; 161(1):1-10.
4. **Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q.** Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2013; 9:259-271.
5. **Scheda Tecnica di STRIBILD®.** http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140909129732/anx_129732_it.pdf
6. **Scheda Tecnica di EVIPLERA®.** http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002312/WC500118802.pdf

LA TERAPIA CON EVG/COBI/FTC/TDF NELLA CASISTICA DELL'UNITÀ MALATTIE INFETTIVE OSPEDALE RIUNITI, ANCONA

Alessandra Mataloni, Alessandra Riva, Lucia Brescini, Marcello Tavio Malattie Infettive Emergenti e dell'Immunodepresso, Dipartimento Gastroenterologico e dei Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria-Ospedali Riuniti Umberto I - GM Lancisi - G Galesi, Ancona

Introduzione

Nel corso degli anni la terapia HAART si è consolidata, dimostrando sempre una maggiore efficacia nel ridurre morbilità e letalità associate all'infezione da HIV. In questo nuovo scenario, è mutato profondamente il quadro dell'infezione: le terapie sono diventate croniche, un'importante percentuale di pazienti HIV "anziani", con sempre maggiori problemi di aderenza, di tossicità, di comorbidità e di interazioni farmacologiche. In questo ambito, si è resa necessaria la disponibilità di farmaci che presentino maneggevolezza e minore tossicità a lungo termine.

Negli ultimi anni l'introduzione degli STR ha "rivoluzionato" la vita dei pazienti con HIV, aumentando l'adesione e rendendo più gestibile la terapia. EVG/COBI/FTC/TDF è un'associazione di due nuovi farmaci, un inibitore dell'integrasi e un booster farmacocinetico, con un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NtRTI), disponibile in un'unica compressa, dotato di praticità nell'assunzione e di efficacia clinica.

La nostra casistica comprende 3 pazienti naive al trattamento che hanno iniziato la terapia antiretrovirale con EVG/COBI/FTC/TDF da tre mesi, appena il farmaco si è reso disponibile presso la nostra struttura.

Presentazione

La nostra casistica riguarda 3 pazienti naive, due pazienti con infezione non databile e un paziente con infezione recente (datata 7 mesi prima della diagnosi). I pazienti erano tutti di sesso maschile, con età compresa tra 45 e 63 anni, i fattori di rischio erano rapporti sessuali a rischio.

I CD4 al basale erano 267 cellule/mmc (28%) nel paziente con infezione recente e 49 (9%) e 96 cellule/mmc (10.3%) nei pazienti advanced naive.

IL NUOVO STR HA FAVORITO L'ADERENZA E RESO PIÙ GESTIBILE LA TERAPIA NEI PAZIENTI SIA CON INFEZIONE RECENTE CHE ADVANCED NAIVE

Caratteristiche dei pazienti in terapia

| | Paziente 1 | Paziente 2 | Paziente 3 |
|------------------------------------|---|-----------------------|-----------------|
| Età | 45 | 63 | 60 |
| Sesso | M | M | M |
| Primo test per HIV positivo | Luglio 2014 | Giugno 2014 | Luglio 2014 |
| Naive | Si | Si | Si |
| AIDS | No | No | Retinite da CMV |
| CD4 al basale | 267 (28%) | 49 (9%) | 96 (10.3%) |
| HIV RNA al basale | 52729 | 556910 | 949171 |
| Resistenze | 101 | 90M | -- |
| Comorbidità | Carcinoma anale in trattamento chemio e radioterapico | Iperensione arteriosa | -- |
| Note | Verosimile infezione recente (dicembre 2013) | | |

Q **TABELLA 1**

Storia terapeutica

Il paziente con infezione recente si presentava al nostro centro dopo diagnosi di carcinoma anale sottoposto a chemio e radioterapia, senza altre patologie associate.

Il secondo paziente effettuava terapia per ipertensione arteriosa, il terzo paziente aveva una diagnosi di AIDS per retinite da CMV per cui stava effettuando trattamento con ganciclovir ev (**Tabella 1**).

Andamento dei CD4 in 3 mesi di terapia

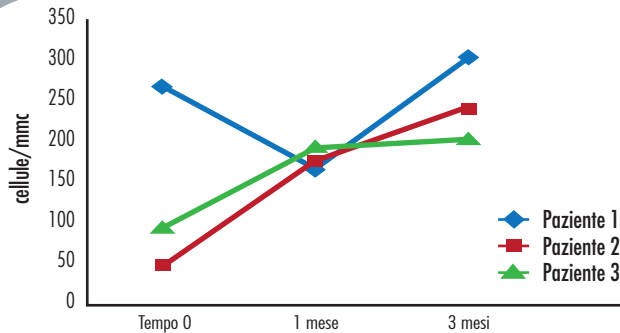


FIGURA 1

Andamento della viremia in 3 mesi di terapia

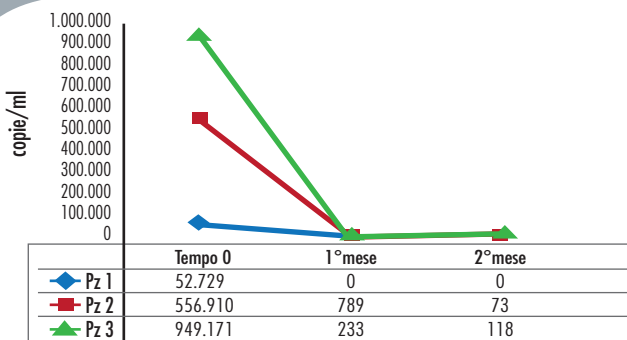


FIGURA 2

Decisioni terapeutiche e follow-up a 3 mesi

Dopo tre mesi di terapia con EVG/COBI/FTC/TDF tutti i pazienti hanno riferito buona tollerabilità, fa-

IN TUTTI I PAZIENTI TRATTATI CON EVG/COBI/FTC/TDF SI È OSSERVATA UNA RAPIDA RISPOSTA IMMUNOVIROLOGICA CON UN BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ

cilità nell'assunzione regolare della terapia e hanno mostrato una buona risposta viro-immunologica: il paziente 1 ha presentato un aumento del numero dei CD4 (304 cellule/mm³) e azzeramento della viremia ad un mese dall'inizio; i pazienti 2 e 3, che presentavano un'immunosoppressione più severa, hanno mostrato un importante aumento dei linfociti (rispettivamente 243 e 204 cellule/mm³) e calo della viremia da HIV (73 copie/ml e 118 copie/ml) (Figure 1 e 2).

Agli esami di controllo solo il paziente 2 ha presentato un lieve rialzo della creatinina dopo circa due settimane di terapia (creatinina 1,6 mg/dl), con normalizzazione a tre mesi dall'inizio.

Discussione

Nel nostro centro abbiamo selezionato tre pazienti naive in cui si rendeva necessario l'utilizzo di una terapia basata su EVG/COBI/FTC/TDF, che permettesse un recupero viro-immunologico rapido, che non avesse interazioni con le terapie in atto, e che fosse il più possibile pratica e tollerabile per i pazienti.

In tutti i pazienti trattati con EVG/COBI/FTC/TDF, limitatamente al breve periodo di follow-up, si è osservata una buona e rapida risposta viro-immunologica con ottima tollerabilità e scarsi effetti collaterali.

UNA NUOVA OPZIONE TERAPEUTICA IN PAZIENTI COMPLESSI

Elena Orsetti, Susanna Mazzocato, Oscar Cirioni, Francesco Barchiesi, Sefora Castelletti, Andrea Giacometti

Clinica Malattie Tropicali, parassitologia, epatite croniche, Dipartimento Gastroenterologico e dei Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I- GM Lancisi- G Sales, Ancona

Introduzione

I progressi della terapia HAART dal 1996 ad oggi hanno consentito ad una percentuale elevata di soggetti con HIV di avere un controllo duraturo della replicazione virale con riduzione della morbilità e mortalità. Il limite di tale terapia consiste nell'impossibilità attuale di ottenere l'eradicazione definitiva dell'infezione, per cui il trattamento deve essere continuato a tempo indefinito, con possibile sviluppo di problemi di aderenza, di tossicità e comorbidità (1, 2).

Negli ultimi anni l'introduzione degli STR ha modificato la vita dei pazienti con HIV, che sono passati da regimi terapeutici complessi, che richiedevano l'assunzione di molte compresse al giorno ad una singola capsula una volta al giorno, così da rendere più facile la gestione della terapia aumentando l'aderenza e quindi più efficace il trattamento (3, 4).

Recentemente si è aggiunto allo spettro degli STR disponibili, il nuovo EVG/COBI/FTC/TDF, una monocompressa con l'elevata potenza derivata dall'associazione di due nuovi farmaci - un inibitore dell'integrasi e un booster che ne prolunga la permanenza in circolo - e due farmaci usati da anni per trattare l'HIV, un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (Nrti), con la praticità di un'unica somministrazione.

Casistica clinica

Da giugno 2014 tra i pazienti afferenti presso il nostro Ambulatorio dell'infezione da HIV sono stati selezionati diversi candidati alla trattamento con il

L'STR È STATO UTILIZZATO IN ALCUNI PAZIENTI CON UNA LUNGA STORIA DI INFEZIONE E TERAPIA ARV, CHE PRESENTAVANO BASSA COMPLIANCE, EVENTI AVVERSI E COMORBIDITÀ

Caratteristiche cliniche

| | Paziente 1 | Paziente 2 | Paziente 3 | Paziente 4 |
|---------------------------------------|--|--|---|----------------------------------|
| Sesso | F | F | M | F |
| Età | 50 | 49 | 55 | 41 |
| Fattori di rischio | Tossicodipendenza (TD) | Tossicodipendenza (TD) | Tossicodipendenza (TD) | Tossicodipendenza (TD) |
| Anni infezione da HIV | 23 | 18 | 24 | 18 |
| Anni in ARV | 19 | 15 | 19 | 7 |
| Esposizione farmacologica | AZT, ddC, 3TC, ddl, NVP, ABC, ATV/r, TDF, DRV/r, RAL | AZT, ddl, d4T, NVP, 3TC, TDF, RAL, LPV/r | AZT, d4T, 3TC, EFV, ABC, LPV/r, ATV/r, RAL, DRV/r | TDF, 3TC, RAL, DRV/r, ATV/r, EFV |
| N. switch terapeutici | 21 | 11 | 10 | 10 |
| N. sospensioni ARV > 3 mesi | 7 | 3 | 7 | -- |
| Resistenze farmacologiche | 20R, 36I | n.d. | 35M, 211K, 103N, 238T, 245T, 62V, 63P, 77I | K20I, M36I, L89M |
| Comorbidità | Disturbo ansioso-depressivo | Disturbo ansioso-depressivo | Cirrosi da HCV Disturbo bipolare | Obesità |

Tabella 1

nuovo STR sulla base della sempre più complessa gestione della terapia antiretrovirale, caratterizzata da una bassa compliance terapeutica e da un insoddisfacente controllo viro-immunologico. In totale sono stati arruolati 4 pazienti; 3 hanno effettuato un follow-up clinico di almeno 3 mesi, mentre 1 paziente non ha effettuato più controlli dopo il primo mese dall'inizio della nuova terapia.

Tutti i pazienti avevano una lunga storia di infezione da HIV (range 18-24 anni) ed erano in terapia antiretrovirale da diversi anni (range 7-19).

Caratteristiche comuni erano una storia di numerosi switch terapeutici (range 10-21) per effetti collaterali

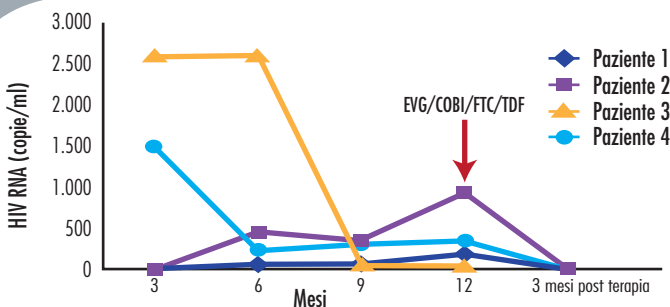
DOPO L'OTTIMIZZAZIONE ALL'STR NEI PAZIENTI È AUMENTATA LA COMPLIANCE CON RAPIDO MIGLIORAMENTO DEL CONTROLLO DELLA CARICA VIRALE E BUON PROFILO DI SAFETY

Profilo viro-immunologico basale

| | Paziente 1 | Paziente 2 | Paziente 3 | Paziente 4 |
|--------------------|------------|----------------------|------------------|---------------|
| HAART | DRV/r+NVP | AZI+3TC+LPV/r RAL | DRV/r+3TC ABC | TDF+3TC+ATV/r |
| CD4 (cellule/mmc) | 262 | 400 | 349 | 1259 |
| HIV RNA (copie/ml) | 190 | 930 | 56 | 240 |

Q **TABELLA 2**

Viremia di HIV pre e post terapia



Q **FIGURA 1**

e scarsa efficacia e di diverse sospensioni autonome e prolungate del trattamento antiretrovirale (range 3-5), riferibili a una bassa tollerabilità, difficoltà nel ricordarsi di assumere le compresse, dubbia convinzione sulla necessità ed efficacia di un'assunzione continuativa della terapia e non accettazione della malattia.

Tra le comorbidità più frequenti si riscontrava un disturbo dell'umore (**Tabella 1**). Al basale tutti i pazienti erano in HAART; la media dei linfociti T CD4 era di 567 cellule/mmc (range 400-259) e della viremia era di 354 copie/ml (range 930-56) (**Tabella 2**).

Alle successive visite ambulatoriali i pazienti hanno riferito di assumere la terapia con una regolarità maggiore rispetto al passato (compliance stimata del 95%) sia per il fatto di dover assumere una sola compressa al giorno sia per l'ottima tollerabilità del nuovo trattamento.

Solamente una persona ha riportato cefalea nella prima settimana, regredita poi spontaneamente. Al controllo del primo mese si è assistito in tutti i pazienti ad una netta riduzione della carica virale ed in due casi si è raggiunta la non rilevabilità della viremia; al terzo mese tutti i pazienti avevano l'HIV RNA < 40 copie/ml (**Figura 1**).

Nessun soggetto ha sviluppato alterazione della funzionalità renale e/o aumenti significativi della creatinina sierica.

Conclusioni

Nel corso di questi anni la terapia antiretrovirale si è consolidata dimostrando una notevole efficacia nel ridurre la morbilità e la letalità associate all'infezione da HIV.

Accanto ai successi ottenuti, si sono però evidenziati sia problemi legati alle potenziali tossicità farmacologiche sia alla difficoltà nella gestione del trattamento. Nella nostra casistica abbiamo voluto approfondire il problema gestionale di una terapia a lungo termine nei pazienti con HIV difficili con una storia di non aderenza e di scarsa efficacia terapeutica, scegliendo la strada della semplificazione, unita all'ottimizzazione. Grazie alla monosomministrazione giornaliera di un'unica compressa con scarsi effetti collaterali si è assistito ad un netto aumento della compliance terapeutica, comprovato dal miglioramento del profilo virologico nonostante il breve periodo di follow-up.

BIBLIOGRAFIA

1. **Colombo GL, Di Matteo S, Antinori A, et al.** Economic evaluation of initial antiretroviral therapy for HIV-infected patients: an update of Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013; 5:489-496.
2. **Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, et al, for the Italian HIV Guidelines Working Group.** Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 2011. *New Microbiol.* 2012; 35(2):113-59.
3. **Lyseng-Williamson KA, Scott LJ.** Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen: a guide to its use in HIV-1 infection. *Clin Drug Investig.* 2012; 32(10):715-22.
4. **Cohen C, Elion R, Ruane P, et al.** Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011; 25(6): F7-12.

