

CLINICAL CASES

in HIV

La gestione del paziente HIV/HCV coinfetto

CASO 1

Un caso difficile da trattare
per scarsa compliance
Luchino Chessa

CASO 2

L'ottimizzazione della terapia
antiretrovirale in previsione di trattamento
dell'epatite cronica da HCV con DAA
Andrea Olivani

CASO 3

Sicurezza, efficacia e tollerabilità
di raltegravir in associazione a PI e 3TC in
un paziente sottoposto a trapianto combinato
di fegato/rene e trattato con DAA
Michele de Gennaro

CASO 4

Switch da un regime boosted-PI ad
uno raltegravir-based durante il trattamento
con i nuovi DAA in un paziente cirrotico,
HIV/HCV coinfecto
Filippo Luciani

CASO 5

Tollerabilità ed efficacia di
raltegravir + FTC/TDF in una paziente
coinfecta con ipertensione polmonare
Sergio Ferrara



CLINICAL CASES
inHIV

Supplemento N. 2 a ReAd files - Settembre 2016 - Anno 17 - Numero 3
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

Editore: Effetti srl - via Gallarate 106, 20151 Milano

Stampa: Magicgraph srl - Busto Arsizio (VA)



Introduzione

Mauro Zaccarelli

INMI L.Spallanzani, Roma

La scelta della terapia antiretrovirale, oltre a dover garantire la massima efficacia virologica, deve essere adattata alle caratteristiche cliniche e allo stile di vita del paziente.

Nel caso di pazienti coinfecti con il virus dell'epatite C (HIV/HCV), soprattutto se con fibrosi avanzata o cirrosi, la scelta dei farmaci antiretrovirali deve avere come priorità quella di ridurre al minimo la tossicità epatica e non interferire con il pattern metabolico epatico, in particolare quello mediato da CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8 (citocromo P-450) e dalla P-glicoproteina 1 (P-gp), proteina trasportatrice dal comparto intra-cellulare a quello extra-cellulare di sostanze tossiche, che se attivata riduce la penetrazione cellulare dei nuovi farmaci utilizzati per la terapia dell'epatite C (DAA) (1).

Problematiche gestionali

I farmaci booster, ritonavir (RTV) e cobicistat, utilizzati in combinazione con gli inibitori della proteasi ed elvitegravir sono infatti causa di interazioni con i DAA, difficilmente quantificabili in pazienti con grave compromissione epatica (2). L'utilizzo di farmaci antiretrovirali boosterati è controindicato in associazione con simeprevir, grazoprevir/elbasvir e rende complessa, per necessità di adeguamento di dosaggio, la co-somministrazione con daclatasvir. Inoltre, la presenza di RTV nella co-formulazione di ombitasvir/

paritaprevir, rende questa terapia inutilizzabile con i farmaci antiretrovirali in cui il booster è già presente e coformulato: lopinavir/r, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir o /tenofovir alafenamide, darunavir/cobicistat e atazanavir/cobicistat (3).

Oltre alle interazioni legate al booster, sono state descritte interazioni di altri farmaci antiretrovirali in particolare con NNRTI: efavirenz, nevirapina ed etravirina. I farmaci di questa classe presentano interazioni farmacologiche con quasi tutti i DAA, inclusa la nuova coformulazione sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) i cui livelli plasmatici possono ridursi anche del 50%. Nella cosomministrazione con i DAA, gli NNRTI possono essere impiegati con sicurezza soltanto in associazione con SOF/ledipasvir. L'unico farmaco all'interno della classe degli NNRTI che non presenta interazioni significative è rilpivirina, che però, nei pazienti HIV/HCV coinfecti, si associa a rialzo di transaminasi, anche rilevante (fino a 10 volte i livelli di base) in corso di trattamento, e quindi non può essere considerato un farmaco di scelta nei pazienti HIV/HCV (4).

Oltre al problema delle interazioni farmacologiche, va tenuto presente il rischio di tossicità epatica.

Per la corretta gestione dei pazienti HIV/HCV coinfecti è prioritario scegliere farmaci ARV con un buon profilo di tollerabilità epatica e di interazioni farmacologiche



Lo switch proattivo può essere preso in considerazione nei pazienti coinfecti sia per ridurre la tossicità diretta da farmaco che in previsione dell'inizio della terapia con i DAA

tica diretta dei farmaci antiretrovirali. Tale tossicità si manifesta con il rialzo, anche molto rapido, degli indicatori di laboratorio di tossicità epatica (5), mentre nei pazienti più compromessi si può anche arrivare ad osservare uno scompenso epatico (iperammoniemia, ipoalbuminemia, versamento libero addominale) (6). È paradossale come in pazienti cirrotici coinfecti si possa osservare il primo scompenso epatico proprio in corso di terapia con DAA, con conseguente rischio di fallimento terapeutico e di morte (7). I farmaci antiretrovirali associati a tossicità epatica sono, come già osservato da tempo, quelli appartenenti alla classe degli NNRTI e NRTI che, a fronte di tossicità renale, possono contribuire anche a complicare una iniziale compromissione epatica.

La scelta degli INI

Gli inibitori dell'integrasi raltegravir (RAL) e dolutegravir (DTG), escluso elvitegravir perchè coformulato con il booster di cobicistat e quindi non esente da interazioni, sembrano essere i farmaci più adatti da utilizzare nei pazienti coinfecti, eleggibili al trattamento dell'epatite C con i DAA (8, 9). Entrambi, non presentando interazioni farmacologiche significative (10), possono essere utilizzati liberamente con tutti i DAA; essi, si associano, inoltre, ad un basso livello di tossicità epatica, anche se dati di studi clinici suggeriscono come RAL, con una più bassa tossicità diretta, anche metabolica e renale, possa essere la scelta ottimale (11).

In conclusione, un possibile switch di terapia antiretrovirale può essere preso in considerazione nei pazienti coinfecti sia per la riduzione di tossicità diretta da farmaco che in previsione di un inizio di trattamento con DAA, con l'obiettivo di ridurre al minimo le interazioni farmacologiche.

Bibliografia

1. Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Feb;27(1):36-45.
2. Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Aug 16.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016, Oct 2016; *Journal of Hepatology* (in press).
4. Casado JL. Liver toxicity in HIV-infected patients receiving novel second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors etravirine and rilpivirine. *AIDS Rev.* 2013 Jul-Sep;15(3):139-45.
5. Vispo E, Fernández-Montero JV, Labarga P, et al. Low risk of liver toxicity using the most recently approved antiretroviral agents but still increased in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS.* 2013 Apr 24;27(7):1187-8.
6. Rockstroh JK, Mohr R, Behrens G, Spengler U. Liver fibrosis in HIV: which role does HIV itself, long-term drug toxicities and metabolic changes play? *Curr Opin HIV AIDS.* 2014 Jul;9(4):365-70.
7. Flisiak R, Jaroszewicz J, Janczewska E, et al. Predictors of hepatic decompensation during ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin treatment of genotype 1 and 4 HCV infected patients (real-life AMBER study). *J Hepatol* 2016;64: S815.
8. Khatri A, Dutta S, Dunbar M, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions between Direct-Acting Anti-Hepatitis C Virus Combination Regimens and the HIV-1 Antiretroviral Agents Raltegravir, Tenofovir, Emtricitabine, Efavirenz, and Rilpivirine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Apr 22;60(5):2965-71.
9. Raffi F, Rachlis A, Brinson C et al. Dolutegravir efficacy at 48 weeks in key subgroups of treatment-naive HIV-infected individuals in three randomized trials. *AIDS.* 2015 Jan 14;29(2):167-74.
10. Poizat-Martin I, Naqvi A, Obry-Roguet V, et al. Hepatit' AIDS Study Group. Potential for Drug-Drug Interactions between Antiretrovirals and HCV Direct Acting Antivirals in a Large Cohort of HIV/HCV Coinfected Patients. *PLoS One.* 2015 Oct 21;10(10): e0141164.
11. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, et al. for the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5257 Team. 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 Jun 15;60(12):1842-51.



Un caso difficile da trattare per scarsa compliance

Caso 1

Luchino Chessa

Medicina Interna e Malattie del Fegato,
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari

Introduzione

Il caso clinico tratta di un paziente HIV positivo con coinfezione da HCV, genotipo 3a, naive al trattamento anti-HCV; paziente difficile per il rifiuto alle terapie ARV, specie se complesse, e per la multiresistenza. L'obiettivo è di mettere in evidenza la difficoltà nel trattare pazienti che rifiutano la terapia ARV e quindi la necessità di mettere a punto terapie semplici, possibilmente con scarsi effetti collaterali.

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

Paziente di sesso maschile, di 51 anni, con storia di IDU negli anni '80, HIV+ dal 1986, positività scoperta in occasione di una candidosi esofagea (CD4 27 cellule/mm³), coinfecto con il virus dell'HCV (G3a). Giunto nel nostro centro a giugno 1999, iniziava una ART a base di AZT, 3TC e SQV, con progressivo compenso viro-immunologico. Ad aprile 2009, su richiesta del paziente, la terapia veniva modificata

In un paziente poco compliant e multiresistente, la scelta di una terapia ARV a base di RAL+DRV/r ha portato ad un importante recupero viro-immunologico

con uno switch a TDF/FTC/EFV, ma per vertigini e malessere veniva ripresa la terapia precedentemente impostata. Un test genotipico eseguito ad aprile 2011, in seguito a viremia rilevabile (3-4 log) e calo dei CD4 (<200 cellule/mm³), evidenziava resistenza a tutti gli NRTI e ad alcuni PI. Su insistenza del paziente, nel maggio 2012 veniva deciso di deintensificare la terapia con darunavir (DRV) 1200/r ed etravirina (ETR), quest'ultima sostituita con raltegravir (RAL) dopo una importante reazione muco-cutanea (*Figura 1*). Il paziente riferiva uno stato di benessere ed i controlli evidenziavano un progressivo incremento dei CD4 (239 cellule/mm³ a gennaio 2012) e livelli di HIV-RNA non rilevabili fino ad aprile 2013, quando decideva di sospendere la terapia.

figura 1

Reazione cutanea da farmaci



figura 2

Andamento dei livelli di CD4 e HIV-RNA

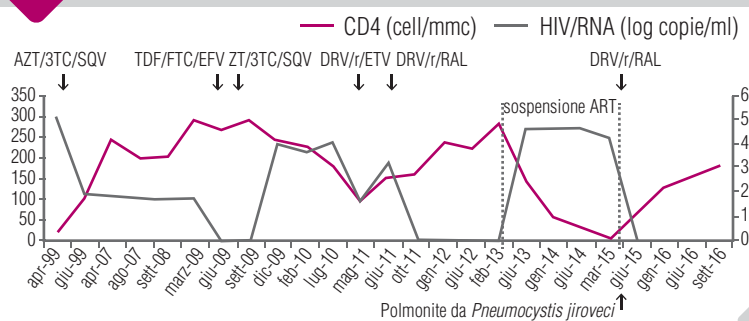
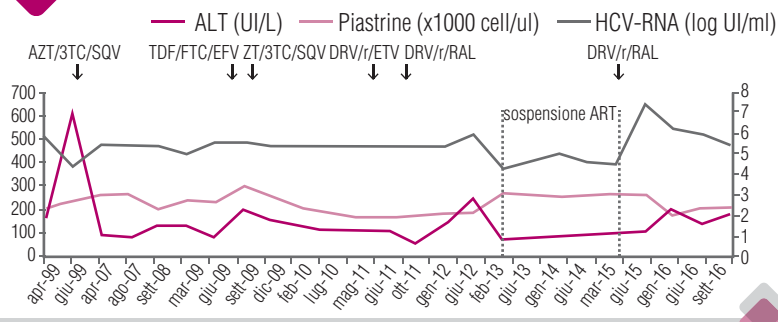


figura 3

Andamento dei valori di ALT, piastrine e dei livelli di HCV-RNA



Nel paziente con coinfezione HIV/HCV la dual therapy RAL+DRV/r è stata ben tollerata e non ha mostrato interazioni con i farmaci DAA

Ad aprile 2015 veniva ricoverato per una polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (CD4 pari a 7 cellule/mm³ e HIV-RNA pari a 24.000 copie/ml); in tale occasione aveva accettato di riprendere la terapia precedentemente sospesa (RAL+DVR). Da allora è stato riscontrato un progressivo incremento dei valori delle cellule CD4, livelli di HIV-RNA non rilevabili ed il paziente riferisce attualmente di star bene (Figura 2). Per quanto riguarda l'infezione da HCV, un Fibroscan eseguito a settembre 2016 evidenziava una stiffness di 27.7 Kpa e per tale motivo ha iniziato il trattamento con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) (Figura 3).

Decisioni terapeutiche

La decisione del 2011 e del 2015, di intraprendere una dual-therapy con DRV 1200/r e RAL, era legata alle molteplici resistenze e al rifiuto del paziente alla terapia, ma anche alla buona tollerabilità dimostrata nella coinfezione con l'HCV.

Se nel 2013 il paziente non avesse sospeso la terapia di sua spontanea volontà, il trattamento avrebbe mantenuto il suo beneficio, come sta accadendo allo stato attuale, con una ripresa dei livelli di CD4 e un HIV-RNA non rilevabile. Poiché il paziente presenta un quadro di cirrosi epatica HCV relata, genotipo 3a, ha intrapreso una terapia di 48 settimane con daclatasvir 60 mg e sofosbuvir 400 mg.

Conclusioni

Il caso in oggetto evidenzia come non tutti i pazienti siano facili da trattare e come sia necessario costruire sul paziente la terapia ARV più idonea. In questo paziente HIV/HCV coinfecto, la dual-therapy a base di RAL e DRV/r è stata ben tollerata e non ha interagito con i nuovi farmaci DAA per il trattamento dell'epatite C. La terapia scelta ha dimostrato di essere ben tollerata anche a livello epatico ed ha permesso di raggiungere importanti risultati viro-immunologici, richiedendo come unica attenzione uno stretto monitoraggio, in considerazione della storia clinica del paziente.

L'ottimizzazione della terapia antiretrovirale in previsione di trattamento dell'epatite cronica da HCV con DAA

Caso 2

Andrea Olivani

U.O. Malattie Infettive ed Epatologia,
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Introduzione

Nei paesi occidentali la coinfezione da HCV rappresenta la più importante causa di morbilità e mortalità nella popolazione HIV positiva e il trattamento dell'epatite C, in questo gruppo di pazienti, risulta prioritario. Gli inibitori della proteasi (PI) anti HIV sono farmaci antiretrovirali potenti e ad alta barriera genetica, non esenti tuttavia da tossicità epatica e metabolica e da interazioni farmacologiche quando associati ai DAA anti HCV.

Raltegravir (RAL) non presenta interazioni farmacocinetiche con questa classe di farmaci tali da rendere necessario un aggiustamento di dosaggio o da definirne controindicata la co-somministrazione, non essendo metabolizzato dal CYP3A4.

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

Si descrive il caso di una donna caucasica di 56 anni con sieropositività per HIV nota dal 1988. Nel 1997 iniziava in altra sede una terapia ARV a base di lamivudina, stavudina e saquinavir (sostituito in seguito con efavirenz), con buon

andamento clinico; la terapia veniva poi sospesa per riferita epatotossicità nel 2004.

Giungeva alla nostra osservazione in stadio B (herpes zoster ricorrente), presentava buoni valori di CD4 (778 cellule/mmc, pari al 17%), HIV-RNA pari a 4 Log ed evidente sindrome lipodistrofica. Presentava, inoltre, un'infezione da HCV ad alta carica virale, genotipo 4, con quadro di cirrosi epatica in buon compenso funzionale (Child A6) ed ipertensione portale

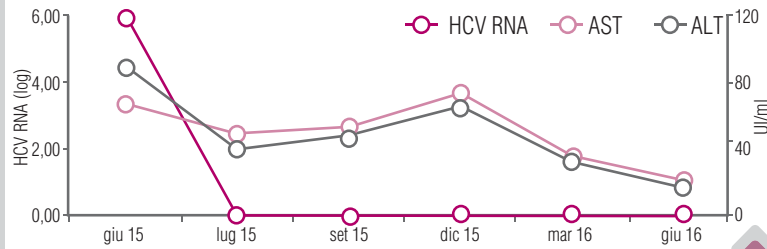
La paziente cirrotica e con ipertensione portale, dopo varie linee terapeutiche, inizia RAL + TDF/FTC in previsione del trattamento con i DAA

tabella 1 Anamnesi farmacologica antiretrovirale

Periodo	Terapia	Motivo di sospensione
1997-2000	3TC + d4T + SQV	Adeguamento linee guida
2000-2004	3TC + d4T + EFV	Epatotossicità Lipodistrofia
2005-2010	TDF + FTC + LPV/r	Epatotossicità
2010-2015	TDF + FTC + FPV	Interazioni farmacologiche Lipodistrofia
2015-oggi	TDF + FTC + RAL	

figura 1

Andamento virologico e biochimico in corso di terapia anti HCV



Lo switch del terzo farmaco ha consentito di mantenere un ottimo controllo viro-immunologico anche in presenza di terapie concomitanti

farmacologiche fra fosamprenavir e daclatasvir (DCV), si iniziava RAL (*Tabella 1*).

La paziente effettuava il trattamento anti HCV con sofosbuvir e daclatasvir per 24 settimane, ottenendo la SVR24, e

manteneva un ottimo controllo viro-immunologico dell'infezione da HIV (*Figura 1*) ed un buon compenso epatico.

(gastropatia congestizia). Iniziava la terapia anti HCV con Peg-IFN alfa2b 180 mcg/settimana e ribavirina 800 mg/die, sospesa dopo un mese per severa anemia e successivo ricovero per grave scompenso idroelettrolitico. Dopo la somministrazione di un'adeguata terapia diuretica, si iniziava la HAART con tenofovir/emtricitabina e lopinavir/ritonavir (LPV/r) con buona risposta viro-immunologica.

Nel 2010, in considerazione del quadro di epatopatia evoluta, si sostituiva il PI optando per fosamprenavir (FPV) non boosterato. Nel 2015, in previsione del trattamento con i nuovi DAA anti HCV, mancando dati precisi di interazioni

Conclusioni

Lo switch del terzo farmaco, dettato sia dalla mancanza di interazioni farmacologiche con le terapie concomitanti, che dall'ottimo profilo di tollerabilità di raltegravir, anche nel paziente cirrotico, si è dimostrato efficace nel controllo dell'infezione da HIV, ben tollerato dalla paziente e maneggevole in presenza di terapie concomitanti.

Bibliografia

1. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014 Jul 19; 384(9939):241-8.
2. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):199-236.
3. Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, et al. Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Apr 15;68(5):543-9.
4. Kirby B, Mathias A, Rossi S, et al. No clinically significant pharmacokinetic interactions between sofosbuvir (GS-7977) and HIV antiretrovirals Atripla, rilpivirine, darunavir/ritonavir, or raltegravir in healthy volunteers. In: 63rd annual meeting of the American association for the study of liver diseases (AASLD), Abstract 1877. Boston (MA); November 9-13, 2012.
5. Vispo E, Mena A, Maida I, et al. Hepatic safety profile of raltegravir in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Mar;65(3):543-7.
6. www.hep-druginteractions.org

Sicurezza, efficacia e tollerabilità di raltegravir in associazione a PI e 3TC in un paziente sottoposto a trapianto combinato di fegato/rene e trattato con DAA

Caso 3

Michele de Gennaro

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

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, in termini di tollerabilità e favorevole profilo metabolico (1). Inoltre, nei soggetti HIV/HCV coinfecti ed in condizioni avanzate di malattia epatica (End Stage Liver Disease, ESLD), per le quali è necessario il ricorso al trapianto di fegato (OLT) (2), tali farmaci hanno permesso di ridurre significativamente la tossicità epatica e le interazioni farmacologiche sia con i farmaci anti-rigetto, che con i nuovi farmaci DAA anti-HCV utili in caso di reinfezione o di eradicazione pre-trapianto (3). I conseguenti switch terapeutici, quando previsti, hanno consentito una adeguata soppressione virologica.

Le nuove terapie antiretrovirali, potenti e ben tollerate, garantiscono una adeguata soppressione virologica anche in pazienti complessi

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

Si descrive il caso di un paziente maschio di 53 anni con pregressa tossicodipendenza dal 1980 al 1990, epatite B acuta nel 1986, pregressa epatite A, primo riscontro di sieropositività per HIV nel luglio 1986 e HCV Ab positività nel luglio 1991, genotipo 4.

Nel giugno 1996 il nadir dei CD4+ è pari all'8% (58 cell/mm³), la carica virale pari a 34.500 copie/ml.

Si segnalano almeno 14 diverse combinazioni di farmaci ARV dall'ottobre del 1992 e quattro fallimenti virologici riscontrati nel maggio 1998, aprile 2000, agosto 2004 e novembre 2005 (*Figura 1*), da attribuire alla scarsa aderenza e agli effetti collaterali (litiasi renale, iperamilasemia, ipertransaminasemia, disturbi gastroenterici).

Nell'aprile 2000 si effettuava una biopsia epatica con riscontro istologico di cirrosi e nel maggio 2000 una diagnosi di diabete mellito (Hb glicata 11.2%) per cui si iniziava una terapia con insulina. Nel maggio 2003 si rilevava iniziale scompenso ascitico che veniva trattato con diuretici.

figura 1

Test genotipici eseguiti nel 2004 e 2005

Campione: 17299		Sottotipo: B (similitudine)		Data: 23/03/1998																																																	
Attività prevista: ■ Completa ■ Buona ■ Parziale ■ Scarso ■ Nulla																																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Inibitori PR</th> <th colspan="2">Regione PR 1-99</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LTV</td> <td>0,5</td> <td>Mutazioni di resistenza</td> <td>13V 63Pw 71Tr 90Mw</td> </tr> <tr> <td>LTV/r</td> <td>1,2</td> <td>Altre mutazioni</td> <td>14Rw 15Vw 62Vw 69K</td> </tr> <tr> <td>PRV/r</td> <td>1,6</td> <td>Note</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IPV/r</td> <td>1,8</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DV/r</td> <td>1,2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IPV/r</td> <td>1,6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RFV</td> <td>0,25</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SQV/r</td> <td>0,5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IPV/r</td> <td>1,6</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Inibitori PR		Regione PR 1-99		LTV	0,5	Mutazioni di resistenza	13V 63Pw 71Tr 90Mw	LTV/r	1,2	Altre mutazioni	14Rw 15Vw 62Vw 69K	PRV/r	1,6	Note		IPV/r	1,8			DV/r	1,2			IPV/r	1,6			RFV	0,25			SQV/r	0,5			IPV/r	1,6										
Inibitori PR		Regione PR 1-99																																																			
LTV	0,5	Mutazioni di resistenza	13V 63Pw 71Tr 90Mw																																																		
LTV/r	1,2	Altre mutazioni	14Rw 15Vw 62Vw 69K																																																		
PRV/r	1,6	Note																																																			
IPV/r	1,8																																																				
DV/r	1,2																																																				
IPV/r	1,6																																																				
RFV	0,25																																																				
SQV/r	0,5																																																				
IPV/r	1,6																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Inibitori RT</th> <th colspan="2">Regione RT 30-229</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3TC</td> <td>0</td> <td>Mutazioni di resistenza</td> <td>69R 70R 118R 184V 219Qw</td> </tr> <tr> <td>ABC</td> <td>0,5</td> <td>Altre mutazioni</td> <td>98S 122E 123E 135T 166Rw 175Vw 196E 214Lw</td> </tr> <tr> <td>LZT</td> <td>0,5</td> <td>Note</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MT</td> <td>0,75</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DDI</td> <td>0,5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>EFV</td> <td>1,2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ETR</td> <td>1,2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3TC</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>EFV</td> <td>1,2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RPV</td> <td>1,2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TDF</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Inibitori RT		Regione RT 30-229		3TC	0	Mutazioni di resistenza	69R 70R 118R 184V 219Qw	ABC	0,5	Altre mutazioni	98S 122E 123E 135T 166Rw 175Vw 196E 214Lw	LZT	0,5	Note		MT	0,75			DDI	0,5			EFV	1,2			ETR	1,2			3TC	0			EFV	1,2			RPV	1,2			TDF	1		
Inibitori RT		Regione RT 30-229																																																			
3TC	0	Mutazioni di resistenza	69R 70R 118R 184V 219Qw																																																		
ABC	0,5	Altre mutazioni	98S 122E 123E 135T 166Rw 175Vw 196E 214Lw																																																		
LZT	0,5	Note																																																			
MT	0,75																																																				
DDI	0,5																																																				
EFV	1,2																																																				
ETR	1,2																																																				
3TC	0																																																				
EFV	1,2																																																				
RPV	1,2																																																				
TDF	1																																																				

Paziente: **3823/S1**
 Data Prelievo: 19. 07. 2004
 Provenienza: M. INFETTIVE- LUCCA

TIPIZZAZIONE (gene pol)

Nella regione esaminata, la sequenza è risultata simile a quella di sottotipo: **B (proteasi); B (RT)**

RESISTENZA GENOTIPICA DI HIV

Nessuna mutazione associata a resistenza

Mutazioni correlate a resistenza

Proteasi: **M46I, G73GS, I84V, L90M**

RT: **M41L, D67N, T69D, K70R, K103Q, V118I, T215F, K219H**

Polimorfismi osservati anche in ceppi sensibili, ma che possono aumentare la resistenza

Proteasi: **K20I, L63P, A71T**

RT:

Inibitori della proteasi	Inibitori nucleosidici RT	Inibitori non nucleosidici RT
APV Resistente (alto)	3TC Resistente (potenziale)	DLV Sensibile
ATV Resistente (alto)	ABC Resistente (intermedio)	EFV Sensibile
IDV Resistente (alto)	AZT Resistente (alto)	NVP Sensibile
LPV Resistente (intermedio)	d4T Resistente (alto)	
NFV Resistente (alto)	ddC Resistente (alto)	
RTV Resistente (alto)	ddI Resistente (intermedio)	
SQV Resistente (alto)	FTC Resistente (potenziale)	
	TDF Resistente (intermedio)	

ANNOTAZIONI

Proteasi: score: APV 86; ATV 66; IDV 66; LPV 43; NFV 126; RTV 66; SQV 91.

RT: score: ABC 59; AZT 183; d4T 73; ddC 84; ddI 54; TDF 48.

HIV-1 genotyping VirocGEN™ II report

Resistance-associated mutations identified:

3823/S1

Tracce rilevate	Generici rilevati	Mutazioni identificate	Mutazioni in distalazioni	Distribuzione geografica (%)	Maxima nel GSO
NNRTI's	Didanosina	✓	8	0-100	100
	Zidovudina	✓	81	0-100	100
	Lamivudina	✓	20	0-100	100
	Abacavir	✓	20	0-100	100
	Zalcitabina	✓	29	0-100	100
NRTI's	Stavudina	✓	29	0-100	100
	Zalcitabina	✓	29	0-100	100
NNRTI's	Nevirapina	✓	4	0-100	100
	Etravirina	✓	4	0-100	100
PI's	Lopinavir	✓	416	0-100	100
	Ritonavir	✓	416	0-100	100
Inibitori della proteasi	Atazanavir	✓	414	0-100	100
	Darunavir	✓	416	0-100	100
Inibitori della proteasi	Atazanavir	✓	416	0-100	100
	Atazanavir	✓	416	0-100	100

Paziente: **3281/S2**
 Data Prelievo: 21. 11. 2005
 Provenienza: M. INFETTIVE- LUCCA

TIPIZZAZIONE (gene pol)

Nella regione esaminata, la sequenza è risultata simile a quella di sottotipo: **B (proteasi); B (RT)**

RESISTENZA GENOTIPICA DI HIV

Nessuna mutazione associata a resistenza

Mutazioni correlate a resistenza

Proteasi: **M46I, G73GS, I84V, L90M**

RT: **M41L, D67N, T69D, K70R, V118I, T215F, K219H, K103Q**

Polimorfismi osservati anche in ceppi sensibili, ma che possono aumentare la resistenza

Proteasi: **K20I, L63P, A71T**

RT:

Inibitori della proteasi	Inibitori nucleosidici RT	Inibitori non nucleosidici RT
APV Resistente (alto)	3TC Resistente (basso)	DLV Resistente (potenziale)
ATV Resistente (alto)	ABC Resistente (intermedio)	EFV Resistente (potenziale)
IDV Resistente (alto)	AZT Resistente (alto)	NVP Resistente (potenziale)
LPV Resistente (intermedio)	d4T Resistente (alto)	
NFV Resistente (alto)	ddI Resistente (intermedio)	
RTV Resistente (alto)	FTC Resistente (basso)	
SQV Resistente (alto)	TDF Resistente (intermedio)	

ANNOTAZIONI

Proteasi: score: APV 76; ATV 71; IDV 66; LPV 42; NFV 121; RTV 66; SQV 91.

RT: score: 3TC 18; ABC 47; AZT 182; d4T 74; ddI 57; FTC 18; TDF 42.

Successivamente, nel giugno 2007, in seguito al riscontro di proteinuria ed incremento dei valori della creatinina, si diagnosticava un quadro di insufficienza renale cronica tanto che, nel novembre 2009, dopo due episodi di sindrome epato-renale, iniziava sedute di dialisi e si proponeva al Centro trapianti di Modena per un trapianto combinato fegato-rene. Tra le altre problematiche emerse si segna-

lava, nel dicembre 2009, posizionamento di TIPSS per ascite refrattaria ed episodi di encefalopatia porto sistemica recidivanti, che comportavano diversi ricoveri. Dal punto di vista terapeutico assumeva, dall'aprile 2007, una terapia antiretrovirale 2007 con lamivudina (3TC), abacavir (ABC) e lopinavir (LPV/r) con ottimale risposta virologica (carica virale non rilevabile, accettabile

stabilità dei parametri immunitari: CD4+ 21% → 260 cellule/mm³ e buona tollerabilità. Visto l'aggravamento delle condizioni generali ed il raggiungimento di un adeguato punteggio MELD, nel giugno 2010 il paziente veniva sottoposto a trapianto combinato di fegato e rene presso il Centro Trapianti di Modena, senza ulteriori complicazioni ed un buon decorso post-operatorio (4).

Decisioni terapeutiche e follow-up

Alla dimissione, tenendo conto delle varie interazioni con i farmaci antirigetto, come tacrolimus, e della funzionalità renale, veniva prescritta una terapia con atazanavir (ATV) 800 mg/die, 3TC 150 mg/die e raltegravir (RAL) 800 mg/die (Figura 2).

Si assisteva successivamente a reinfezione epatica (5), per cui, vista la rapida evoluzione fibrotica documentata con Fibroscan (14 kPa), nel novembre 2012, veniva sottoposto a terapia con Peg-IFN α2a e ribavirina (RBV) per 48 settimane, con relapse dopo 4 settimane dal termine del trattamento.

Nell'ottobre 2014 accedeva al programma di accesso compassionevole con sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV) e RBV (6) per 24 settimane, con SVR confermato attualmente dopo 76 settimane dal termine della terapia.

Durante tale periodo, i parametri immuno-virologici sono rimasti perfettamente controllati, con viremia per HIV co-

Dopo il trapianto, la terapia con raltegravir ha preservato la funzionalità renale ed il controllo viro-immunologico, ed è stata ottimale per il buon profilo di interazioni con i farmaci anti-rigetto

figura 2 interactions.org

Interaction Report

Potential interaction - may require close monitoring, alteration of drug dose or timing of administration (AMBER)

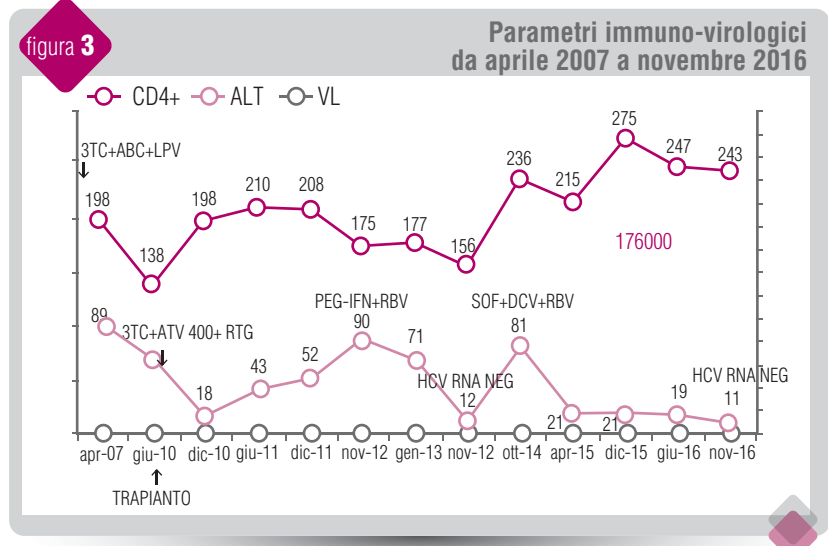
Atazanavir + Tacrolimus
Coadministration may increase plasma concentrations of tacrolimus and could increase or prolong its therapeutic and adverse events. More frequent therapeutic concentration monitoring is recommended until plasma levels have been stabilised.

Atazanavir + Daclatasvir
Coadministration of atazanavir/ritonavir (300/100 mg once daily) and daclatasvir (20 mg once daily) increased daclatasvir AUC, C_{max} and C_{min} by 110%, 35% and 265%, respectively (results dose-normalised to 60 mg dose). The dose of daclatasvir should be reduced to 30 mg once daily when coadministered with atazanavir/ritonavir or atazanavir/cobicistat. No dose reduction is required with atazanavir alone.

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Raltegravir + Tacrolimus
Atazanavir + Sofosbuvir
Raltegravir + Sofosbuvir
Raltegravir + Daclatasvir

figura 3





stantemente non rilevabile e CD4+ con percentuali e valori assoluti rispettivamente tra il 19% ed il 22% e 156/243 cellule/mmc (*Figura 3*).

Considerazioni conclusive

Nel caso in questione abbiamo evidenziato come l'utilizzo degli inibitori dell'integrasi, in particolare raltegravir, in associazione ad atazanavir unboosted e lamivudina, nonostante l'alto pill burden, abbia dimostrato sicurezza, efficacia e tollerabilità in termini di tossicità epatica e metabolica, consentendo inoltre una completa e duratura soppressione virologica in un paziente complesso, sottoposto a tra-

Raltegravir è stato utilizzato come backbone in questo paziente in quanto unico farmaco privo di resistenze e di interazioni con le terapie concomitanti

pianto combinato di fegato/rene, plurifallito e con multiple comorbidità (7).

In particolare si sottolinea, tenendo conto proprio di quest'ultimo aspetto, come il backbone di tale terapia sia stato proprio raltegravir, unico farmaco privo di resistenze e senza interazioni farmacologiche con farmaci quali i DAA e tacrolimus, indispensabili per la sopravvivenza stessa del paziente.

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. [Epub ahead of print]
2. Centro Nazionale Trapianti – Commissione Nazionale AIDS Programma Trapianto di Fegato da donatore cadavere in soggetti HIV positivi Vers 1.0. Disponibile su: http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_5_allegato.pdf. Ultimo accesso in data 10 novembre 2016.
3. Franceschini E, Dolci G, Guaraldi G, et al. Combined liver-kidney transplant in HIV positive patients: Modena experience, ICAR 2015 P96.
4. Duclos-Vall'ee J-C, Féray C, Sebah M et al. Survival and Recurrence of Hepatitis C After Liver Transplantation in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency. Hepatology. 2008 Feb;47(2):407-17.
5. Miro JM, Stock P, Teicher E et al. Virus and Hepatitis C Virus Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. Journal of Hepatology 2015 vol. 62 j 701–71.
6. Dall'Agata M, Gramenzi A, Biselli M, Bernardi M. Hepatitis C virus reinfection after liver transplantation: Is there a role for direct antiviral agents? - World J Gastroenterol 2014 July 28; 20(28): 9253-9260.
7. Gantner P, Bani-Sadr F, Garraffo R, et al. Switch to Ritonavir-Boosted versus Unboosted Atazanavir plus Raltegravir Dual-Drug Therapy Leads to Similar Efficacy and Safety Outcomes in Clinical Practice PLoS One. 2016 Oct 31.

Switch da un regime boosted-PI ad uno raltegravir-based durante il trattamento con i nuovi DAA in un paziente cirrotico, HIV/HCV coinfecto

Caso 4

Filippo Luciani

UOC di Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera di Cosenza

Introduzione

L'infezione da HCV nel paziente già infettato con il virus dell'HIV rappresenta da tempo una priorità di trattamento per le note evidenze presenti in letteratura, le quali ci segnalano un maggiore danno epatico e quindi lo sviluppo precoce di cirrosi e/o HCC (1-2).

L'avvento della nuova terapia anti HCV ha segnato una rivoluzione nella terapia antinfettiva, ma rimane da gestire con cautela il problema delle interazioni farmacologiche (DDI) soprattutto nei pazienti in HAART e, più in generale, nei pazienti in polifarmacoterapia (1-2). Presentiamo il caso di un paziente HIV/HCV coinfecto, cirrotico, che viene switchato con successo a RAL da un regime ARV contenente darunavir/ritonavir (DRV/r) (800/100), al fine di essere trattato con due nuovi agenti antivirali diretti (sofosbuvir + daclatasvir).

tabella 1

Risultati degli esami di laboratorio e strumentali

Esami di laboratorio	Valori al basale
HGB	10 g/dl
WBC	3200
PLT	50.000
ALT	107
αFP	8
Colesterolo totale	92
Bilirubina totale	1.3 mg/dl
Albuminemia	2.9 g/dl
INR	1.2
MELD Score	9
HCV-RNA	4.040.000 UI/mL
HIV-RNA	<20 copie/mL
CD4+	207 cellule/mmc (14%)

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

AC, paziente di sesso maschile, sessantenne, ex-TD da eroina, fumatore, HIV/HCV coinfecto, giungeva alla nostra osservazione nell'ottobre 2015. Era a conoscenza di essere positivo ad entrambi i virus già dal 1997. Il paziente era stato seguito presso altri Centri specialistici con i seguenti schemi terapeutici: 3TC/ZDV + indinavir/r (1997-2001), 3TC/ZDV + lopinavir/r (2002-2009), ATV/r + TDF/FTC (2009-2014), DRV/r (800/100) + TDF/FTC (da febbraio

tabella 2

Risultati della rivalutazione alla fine della terapia

Esami di laboratorio	Valori al follow-up
HGB dopo 24 settimane	11.6
WBC	3.500
PLT	58.000
ALT	29
Bilirubina totale	1.1
Albuminemia	3.1
INR	1.1
MELD score	7
HCV-RNA quantitativo dopo 4 e 24 settimane	Entrambi <15 UI/mL
HIV-RNA	< 20 copie/mL
CD4+	297 (15%)

Il paziente effettua un switch ad un regime a base di raltegravir per la sua tollerabilità epatica e minor impatto in termini di interazioni farmacologiche

2015). Non era stato mai trattato per l'infezione da HCV (genotipo 3a) anche per la sua riluttanza ad assumere una terapia con interferone.

In sede di raccolta dei dati anamnestici esibiva un test genotipico non mostrante resistenze ed esami di laboratorio che documentavano una persistente ipetransaminasemia (v.n. x 2) e, nell'ultimo anno, una lieve anemia (HGB 11 g/dl) e piastrinopenia (PLT 66.000) unitamente ad un controllo virologico ottimale di HIV (VL < 20 copie/mL), ma una ricostituzione immunitaria insoddisfacente (CD4+ 216 cellule/mmc, 14%).

Negli ultimi mesi il paziente riferiva un calo ponderale (3 Kg), astenia marcata e disturbi

alla deglutizione; l'obiettività dimostrava valori pressori normali, lipoatrofia (volto ed arti), spider naevi al tronco ed epato-splenomegalia.

Veniva, quindi, sottoposto ad una serie di esami laboratoristico-strumentali (*Tabella 1*) che evidenziavano un peggioramento della patologia epatica con presenza di franca cirrosi: l'ecotomografia dell'addome superiore metteva in evidenza segni ecografici di ipertensione portale, una ecostruttura del fegato addensata ed un aumento di volume dell'organo con splenomegalia (d.l. 15 cm).

Il paziente veniva sottoposto ad EGDS che metteva in evidenza la presenza di varici esofagee F1w; veniva, quindi, avviata una terapia supplementare con propranololo (20 mg bid).

Terapia e follow-up

Nell'aprile 2016 viene effettuato uno switch ad un nuovo regime ARV a base di raltegravir + TDF/FTC. Tale scelta è stata guidata dal minor impatto di RAL tanto sulla patologia epatica che rispetto a possibili interazioni farmacologiche con la terapia alla quale sarà sottoposto per il trattamento dell'HCV (maggio 2016): daclatasvir (DCV) (60 mg/die) + sofosbuvir (SOF) per 24 settimane senza ribavirina (3-4).

Il paziente è stato rivalutato dopo quattro settimane di trattamento, palesando enzimi epatici nella norma ed HCV-RNA <15 UI/mL. Ha proseguito con regolarità la cura. La rivalutazione a fine terapia ha mostrato l'ottenimento dell'EVR (*Tabella 2*).

Conclusioni

Lo switch a raltegravir si è dimostrato ancora una volta ben tollerato ed efficace sia nella

gestione del virus di HIV, che per quanto attiene le possibili interazioni con i DAA (5-6) e con le altre terapie farmacologiche.

Nell'armamentario terapeutico raltegravir risulta essere un farmaco prezioso contro l'HIV, soprattutto nella gestione di pazienti non più giovanissimi ed affetti da comorbidità importanti e quindi soggetti a polifarmacoterapia. Nel caso qui descritto, oltre alla tollerabilità e maneggevolezza di raltegravir nella cosom-

Con raltegravir, farmaco ben tollerato e maneggevole, è stato ottenuto un importante miglioramento dei parametri immunologici, in presenza di comorbidità epatica

ministrazione con altri farmaci, si sottolinea il miglioramento dei parametri immunologici di un paziente complesso come il malato di cirrosi epatica.

Bibliografia

1. Sulkowski S. Management of acute and chronic HCV infection in person with HIV coinfection. *Journal of Hepatology* 2014; 61: S108–S119
2. Luciani F, Cione E, Caroleo MC et al. New scenarios in the treatment of HIV/HCV co-infection. *J Hum Virol & Retrovirol*; 2015, 2(4): 00049
3. Stambough M et al. Preemptive antiretroviral therapy modifications for the management of potential clinically significant drug interactions with direct acting hepatitis C therapies. *Int J STD AIDS*.2016; 27(3): 235-7
4. Rockstroh JK. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2015; 35(S1): 51-5.
5. Isentress [summary of product characteristics]. Hertfordshire, England: Merck Sharp & Dohme, Ltd: 2011.
6. Ofotokun I, Na L, Landovitz R, 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.

Tollerabilità ed efficacia di raltegravir + FTC/TDF in una paziente coinfecta con ipertensione polmonare

Caso 5

Sergio Ferrara

SC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria OO.RR. Foggia

Introduzione

Grazie alla disponibilità dei regimi IFN-free, oggi il paziente coinfecto non presenta più limitazioni o controindicazioni alla terapia eradicante l'epatite C rispetto alla terapia con interferone (IFN) e ribavirina. Resta cruciale la problematica delle interazioni farmacologiche, non solo tra i DAA anti-HCV e gli antiretrovirali, ma anche con tutti quei farmaci utilizzati, in un concetto di polifarmacoterapia, per la gestione delle sempre più frequenti comorbidità in HIV.

Presentiamo il caso clinico di una paziente di sesso femminile di 58 anni, ex-TD, HIV-positiva dall'ottobre del 1985, che eseguiva controlli solo a partire da marzo 1992, evidenziando una buona situazione viro-immunologica. In anamnesi annoverava un ricovero nell'ottobre 2003 per BPCO e sindrome depressiva reattiva (*Tabella 1*).

Da dicembre 2005 fino a marzo 2011 la paziente non ha eseguito alcun controllo. Si ricoverava nel settembre 2012, riferendo dimagrimento ed astenia marcata e veniva dimessa con una diagnosi di "coinfezione HIV-HCV ad evoluzione in cirrosi (Child A) e gastropatia da reflusso". A causa della progressione della malattia epatica (Fibroscan 22.3 Kpa) e del contestuale decre-

mento significativo dei valori dei CD4 (444 cellule/mmc), associato ad un'alta viremia (HIV-RNA 236.330 copie/mL), si proponeva un programma terapeutico in due tempi. In primis l'inizio della te-

tabella 1

Andamento dell'HIV-RNA

Data	CD4 (cell/mmc)	HIV-RNA (UI/ml)	HAART
Marzo 1992	800 (40%)	ND	naive
Aprile 1997	897 (39%)	3.700	naive
Luglio 2002	774 (43%)	262	naive
Ottobre 2003	920 (46%)	2.235	naive
Dicembre 2005	600 (40%)	6.300	naive
Marzo 2011	904 (%)	36.400	naive
Novembre 2012	528 (41%)	<30	RAL+ TDF/FTC

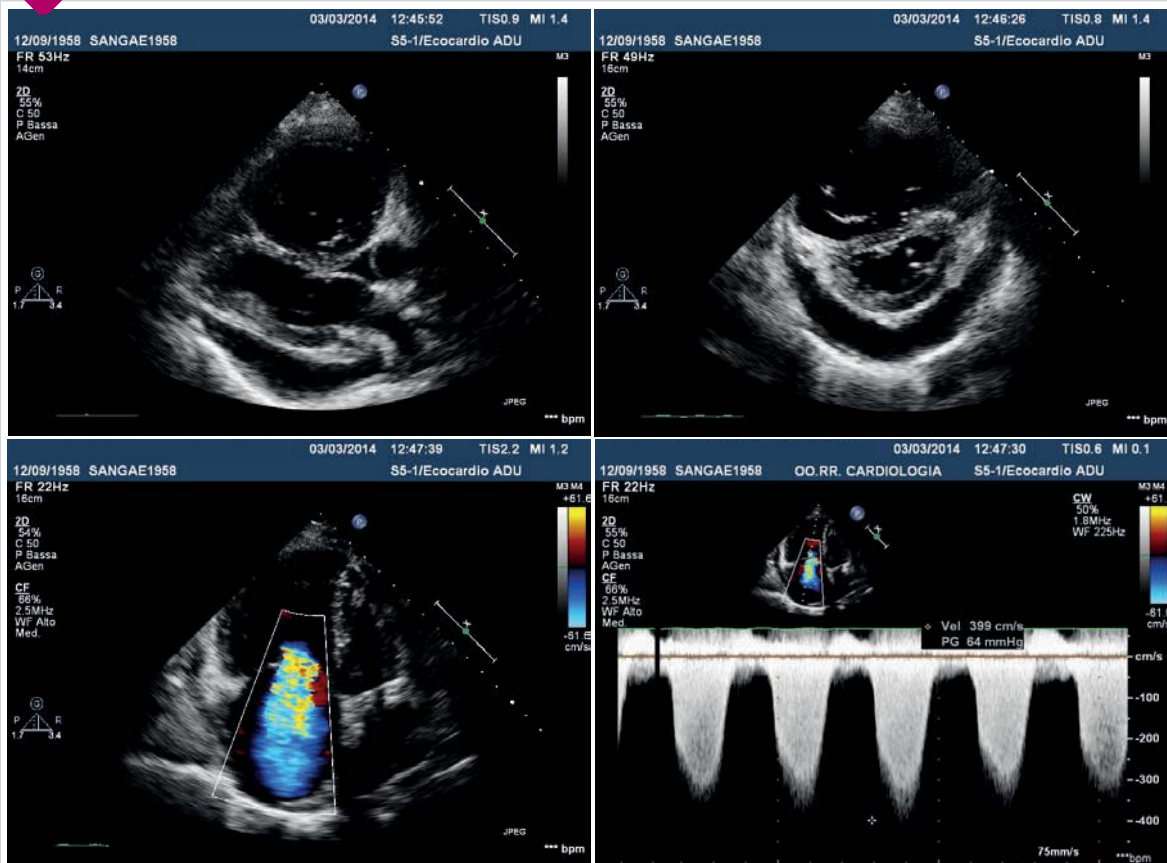
tabella 2

Andamento dell'HCV-RNA

Data	HCV-RNA (copie/ml)
Febbraio 2013	20.350.200
Aprile 2013	1.612.200
Giugno 2013	6.800
Settembre 2013	<21

figura 1

Ecocolor Doppler Cardiaco: rigurgito tricuspidalico severo; versamento pericardico e pleurico



rapia antiretrovirale con raltegravir (RAL) ed emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF), un regime ad alto coefficiente di tollerabilità, convenienze e ridotto pill-burden, caratterizzato inoltre da scarse implicazioni metaboliche e minime interazioni farmacologiche. In un secondo tempo, si programava il trattamento anti-HCV, in considerazione dell'alta carica virale (HCV-RNA 20.305.200 copie/ml), delle transaminasi (AST 163 e ALT 86) e di un genotipo favorevole dell'IL28. Pertanto, nel

febbraio 2013, iniziava il trattamento con Peg-IFN alfa 2a ricombinante (180 mcg/w) e ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane. Si raggiungeva la soppressione dell'HCV-RNA dopo solo 6 mesi di trattamento; si assisteva ad una immediata normalizzazione delle transaminasi, la terapia mostrava un buon profilo di tollerabilità, anche se si riscontrava una lieve anemia senza però la necessità di un aggiustamento di dosaggio di ribavirina (*Tabella 2*).

tabella 3

Risultati del controllo post-terapia

Data	HCV-RNA cp/ml	HIV-RNA cp/ml	CD4 cell/mm ³
Marzo 2016	32431	NR	745
Aprile 2016	Rilevato <12	NR	887
Agosto 2016	NR	NR	895
Ottobre 2016	NR	NR	1033

La scelta di raltegravir è stata fondamentale per il raggiungimento di risultati ottimali in termini di efficacia e sicurezza

Subito dopo la fine del trattamento si ricoverava per scompenso cardiaco. All'ecocolor Doppler cardiaco si evidenziava PAP 75 mmHg (Figura 1); il cateterismo cardiaco dx documentava un'ipertensione polmonare (PAH) precapillare con riduzione della gittata cardiaca in III-IV classe NYHA. Si ritiene che la PAH possa essere considerata una tossicità polmonare indotta dall'IFN, che nell'attuale classificazione è riportato come un possibile fattore di rischio di PAH. Si iniziava quindi tempestivamente una terapia con sildenafil, non tollerata dalla paziente, per cui effettuava uno switch ad una terapia con prostanoide (iloprost per nebulizzatore). Si assisteva al rapido miglioramento della dispnea, alla riduzione degli episodi di cardiopalmo con digossina ed ivabradina e, avendo ben tollerato l'iloprost, si

aggiungeva ambrisentan 5 mg/die. La paziente veniva dimessa ad aprile 2014 in II-III classe NYHA con netto miglioramento delle condizioni cliniche risultando però relapser all'HCV.

Nel dicembre 2015 si proponeva una terapia con sofosbuvir e ledipasvir (SOF/LDV) per 24 settimane in associazione a ribavirina (RBV). Ai controlli si apprezzava sin dal primo mese un abbattimento della carica virale; la non rilevabilità è stata costante per tutta la durata del trattamento e confermata al controllo SVR a 4 settimane dalla sospensione della terapia (Tabella 3).

La paziente esegue attualmente periodici controlli cardiologici e da giugno 2014 non assume più la terapia diuretica, mentre prosegue quella antiretrovirale con una buona compliance, tollerabilità ed un'ottima situazione viro-immunologica.

Conclusioni

Nel caso clinico descritto si evidenzia come il regime terapeutico a base di raltegravir, scelto rispetto ad altri proprio in considerazione delle possibili interazioni farmacologiche con le numerose terapie concomitanti, abbia fornito un beneficio significativo in termini di sicurezza ed efficacia. La forza del risultato ottenuto risiede nell'elevata tollerabilità della combinazione che la rende vantaggiosa in termini di efficacia ed accettabilità da parte del paziente.

Bibliografia

1. Almodovar S. The complexity of HIV persistence and pathogenesis in the lung under antiretroviral therapy: challenges beyond AIDS. *Viral Immunol.* 2014 Jun;27(5):186-99. doi:10.1089/vim.2013.0130. Review.
2. Benatti S, Quinzan G, Bigoni S. et al. Correspondence: Pulmonary complications associated with pegylated interferon and ribavirin in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2014, 28: 2633- 2639
3. Savale L, Sattler C, Günther S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014 Dec;44(6):1627-34. doi: 10.1183/09031936.00057914. Epub 2014 Oct 16.
4. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, Palella F, Mclaughlin M, Green R, Mcgregor D, Stosor V. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfecting patients: a real-world perspective. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep;71(9):2642-5.
5. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, Ridolfo AL, Gervasoni C, Galli M, Antinori S, Sollima S. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfecting patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med.* 2016 Aug 1.

Considerazioni finali

Le esperienze cliniche riportate riassumono molte delle possibili modalità di utilizzo di raltegravir nella pratica clinica, definendolo un farmaco estremamente adatto al trattamento dei pazienti HIV/HCV coinfecti, anche cirrotici o con ridotta/compromessa funzionalità renale.

Il farmaco presenta un buon profilo di tollerabilità epatica e l'assenza di interazioni farmacologiche permette di utilizzarlo facilmente in combinazione con tutti gli altri agenti antiretrovirali e con i farmaci non ARV spesso utilizzati per la gestione di altre patologie concomitanti e comorbidità anche gravi.

Nei casi clinici presentati raltegravir è utilizzato sia in regimi HAART classici, in associazione a backbone nucleosidico, che in dual therapy in combinazione con atazanavir unboosted e darunavir/ritonavir; in tutti gli schemi terapeutici raltegravir ha sempre dimostrato un importante successo virologico senza evidenza di tossicità.

Con l'arrivo dei nuovi DAA, compresi quelli di nuova generazione, lo switch a raltegravir viene spesso effettuato dal medico curante prima del loro inizio al fine di ridurre il rischio di incorrere in eventuali tossicità ed interazioni farmacologiche.

La necessità di assumere la terapia due volte al giorno viene compensata dall'ottimo profilo di tollerabilità di raltegravir, per questo motivo molti pazienti scelgono di rimanere in terapia con questo farmaco anche dopo la fine del trattamento con i DAA anti HCV.

Infine, nel paziente sottoposto a trapianto, raltegravir rappresenta una prima scelta in quanto privo di interazione con i farmaci immunosoppressori e, se associato ad altri farmaci antiretrovirali a basso impatto renale, può essere considerato una prima scelta anche dopo lo stesso trapianto renale.

Mauro Zaccarelli



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.