

CLINICAL CASES

INHIV

La tollerabilità come driver di aderenza e persistenza al trattamento

CASO 1

La paura degli eventi avversi:
un temibile avversario per il medico,
il paziente e per la cura
Alessandra Bandera

CASO 2

Uso di raltegravir in una paziente
che presenta effetti collaterali in
corso di terapia con PI/r
Angela Londero

CASO 3

Importanza della tollerabilità della terapia
ARV: switch da PI a raltegravir
Antonella Franco

CASO 4

Switch a raltegravir in
un paziente con scarsa tollerabilità
alla terapia antiretrovirale
Fosca Niero

CASO 5

La tollerabilità della terapia antiretrovirale
come mezzo per la gestione a lungo termine
di pazienti complessi: un caso clinico
Andrea Costantini



Supplemento N. 3 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

Giancarlo Orofino

Malattie Infettive I, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

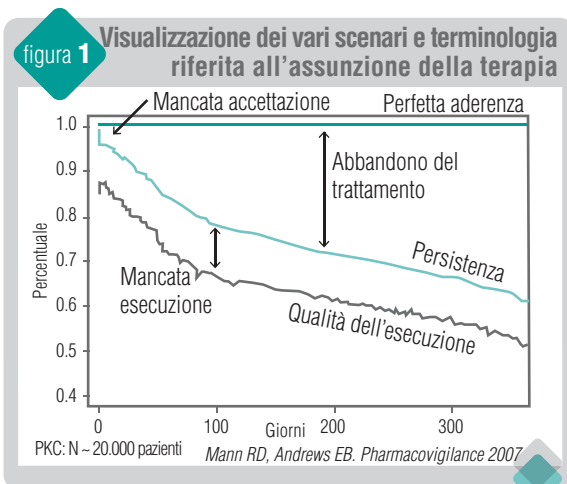
La progressiva trasformazione dell'infezione da HIV da patologia a prognosi infausta a patologia cronica, grazie agli straordinari successi della terapia antiretrovirale, ha costituito sicuramente uno dei più grandi successi nella storia della medicina degli ultimi 50 anni, ma apre anche a nuovi scenari dal punto di vista assistenziale, rispetto ai quali bisognerà essere preparati (1).

L'aspettativa di vita delle persone sieropositive è nettamente migliorata, la progressione della malattia verso stadi peggiori è sostanzialmente bloccata e i pazienti con l'infezione da HIV devono confrontarsi con una organizzazione della propria vita basata anche sulle cure e i controlli medici. Sono i concetti ben noti di aderenza e persistenza (Figura 1) che si applicano non solo ai trattamenti farma-

cologici, ma a tutte quelle situazioni di salute nelle quali è prevista l'acquisizione di una capacità (skill) ed il radicamento di tale condizione nella vita quotidiana; pensiamo per esempio ad un soggetto impegnato nella riduzione del peso tramite una dieta o alla cessazione del fumo di sigaretta attraverso un programma personalizzato di disassuefazione. Aderire è fare propria, condividere, una scelta proposta da un "provider" di salute (generalmente un medico); persistere, invece, è mantenere nel tempo quella decisione, attraverso l'utilizzo degli strumenti necessari per il raggiungimento del risultato. L'infezione da HIV non sfugge alle "regole", ben delineate per altre patologie, che riguardano il vasto campo dell'aderenza (2) e che individuano 4 attori principali: il paziente, il trattamento, la malattia, l'organizzazione del servizio di cura. Questi sono i fattori cardine attorno ai quali ruota e si sviluppa tutta la problematica. All'interno di ognuno di essi vi sono elementi imm modificabili (come l'età, il sesso, la personalità, la malattia vera e propria, etc) ed altri modificabili. Tra questi ultimi ovviamente vi è il regime antiretrovirale, sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo. Gli effetti collaterali dei farmaci sono infatti tra i principali motivi di non aderenza e non persistenza terapeutica.

Gli effetti collaterali legati ai farmaci ARV sono tra i principali motivi di non aderenza e non persistenza alla terapia

figura 1 Visualizzazione dei vari scenari e terminologia riferita all'assunzione della terapia



Questo era vero agli albori della terapia ARV (3), quando oggettivamente i farmaci erano gravati da pesanti eventi avversi, quali diarrea, anemia, lipodistrofia, nausea, neuropatia, ma continua ad essere vero anche oggi essendo questi ultimi ancora tra le principali cause di interruzione della terapia (*Tabella 1*) (4), nonostante siano stati compiuti eccezionali passi in avanti in termini di tollerabilità, soprattutto con i farmaci recentemente approvati e commercializzati.

Sono varie le ipotesi che cercano di spiegare questo fenomeno. Tra i possibili motivi si annoverano:

1. una certa "impellenza" a proporre subito il trattamento antiretrovirale, approccio suggerito dalle indicazioni degli esperti e dalle Linee guida, che può andare a discapito del lavoro di preparazione del paziente, che nel passato poteva durare anche anni: un paziente poco preparato alla terapia può andare incontro infatti alla enfaticizzazione di alcuni effetti collaterali
2. l'età avanzata di un certo numero di pazienti, gravati già da altre comorbidità e conseguenti politerapie: vi possono essere ricadute negative sia in termini di interazioni farmacologiche, che di sovraesposizione a quantità eccessive di farmaco a causa di processi metabolici o farmacocinetici alterati
3. una certa difficoltà dei sistemi di cura a dedicare spazi e tempi adeguati al counselling sulla corretta assunzione dei farmaci.

Soluzioni preordinate o codificate non esistono, anche se l'esperienza proveniente dalla gestione

Bibliografia

1. Mayer KH, Krakower DS. Antiretrovirals for HIV Treatment and Prevention: The Challenges of Success. *JAMA*. 2016; 316:151-3.
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 ; 353:487-97.
3. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al for the AdICONA Study Group. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 28:445-9.
4. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, et al for the ICONA Foundation Study Group. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71:263-71.
5. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. *Ann Intern Med*. 2012;156:817-33

tabella 1

Principali cause di interruzione del primo regime antiretrovirale

Periodo considerato: 01/2008 – 10/2014. (Campione: 1.389 pazienti)

Causa di interruzione	Percentuale
Semplificazione terapeutica	29
Intolleranza	21
Tossicità	19
Altre cause	18
Fallimento	8
Interruzione pianificata	4

Di Biagio A, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016

Il coinvolgimento del paziente nella scelta del regime ARV è fondamentale per il successo terapeutico proprio perchè oggi, così come in passato, lo sviluppo degli eventi avversi rappresenta la principale causa di interruzione al trattamento

di altre patologie storicamente croniche (diabete, ipertensione, depressione, etc.) può aiutare a non ricadere negli stessi errori. Una strada da percorrere è sicuramente quella della personalizzazione della terapia (semplificazione, de-intensificazione, ottimizzazione) e dell'educazione dei pazienti a partecipare maggiormente alle scelte che riguardano la propria salute, compresa la soglia di accettabilità e di gestione di alcuni effetti collaterali. Tutto ciò con un particolare riguardo alla gestione degli eventuali eventi avversi e con particolare attenzione alle condizioni di fragilità (donne in gravidanza, persone con problemi di abuso di sostanze o senza fissa dimora, adolescenti, immigrati irregolari, etc.) (5).

La paura degli eventi avversi: un temibile avversario per il medico, il paziente e per la cura

Caso 1

Alessandra Bandera

UO Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera
San Gerardo, Monza

Introduzione

Nei Paesi Occidentali circa il 25% dei pazienti con diagnosi di HIV-positività non accede al trattamento antiretrovirale e il 5-10% di quelli che ricevono il trattamento non raggiungono la soppressione virologica (1,2). I fattori che influenzano principalmente l'accesso alle cure e l'aderenza al trattamento sono molteplici e includono le scarse conoscenze, la paura, lo stigma, insieme ai fattori emotivi e sociali (3-5).

Riassunto

Il caso clinico proposto è emblematico della paura dei pazienti rispetto alla possibile presentazione di eventi avversi e alla percezione della tossicità rispetto alla qualità di vita e alle dinamiche sociali.

Presentazione, anamnesi e storia terapeutica

Il signor XX, di 44 anni, proveniente da un altro centro italiano, si è presentato presso il nostro ambulatorio nel settembre 2015. La sieropositività per HIV era stata riscontrata nel febbraio 2008, durante un ricovero per polmonite interstiziale da *Pneumocystis jirovecii*.

Non erano presenti comorbidità significative. Alla diagnosi, la situazione viro-immunologica era caratterizzata da una conta linfocitaria T CD4+ di 14 cellule/mmc (pari al 3.8%) e da una viremia plasmatica di HIV pari a 40.586 copie/ml. Durante il ricovero è stata intrapresa la terapia antiretrovirale con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) e lopinavir/ritonavir (LPV/r) con una buona risposta virologica (soppressione virologica a 4 mesi dall'inizio della terapia) (*Figura 1*).

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nei primi sei anni di trattamento si sono rese necessarie numerose modifiche della terapia antiretrovirale, mantenendo invariato il backbone nucleosidico (TDF/FTC) e sostituendo periodicamente l'inibitore della proteasi per la comparsa di effetti collaterali che compromettevano la qualità di vita del paziente (intolleranza gastroenterica a LPV/r, sindrome vertiginosa in correlazione all'uso di atazanavir, intolleranza gastrica a saquinavir, stato

**La storia terapeutica del paziente
è caratterizzata da numerosi e periodici
switch a causa di importanti eventi
avversi associati alla classe dei PI**

tabella 1

Storia terapeutica del paziente

Schema terapeutico	Durata	Motivo sospensione	Frequenza della reazione avversa negli studi registrativi
TDF/FTC + LPV/r	02/2008-07/2008	Diarrea	LPV: Molto comune ($\geq 1/10$)
TDF/FTC + ATV/r	07/2008-11/2008	Vertigini	ATV: Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
TDF/FTC + SQV/r	11/2008-04/2010	Intolleranza gastrica	SQV: Molto comune ($\geq 1/10$)
TDF/FTC + LPV/r	04/2010-10/2013	Diarrea	LPV: Molto comune ($\geq 1/10$)
TDF/FTC + DRV/r	10/2013-06/2014	Ansia	DRV: Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
ETV + RAL	06/2014-03/2015	Disturbi del sonno	ETV: Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
ETV + DTG	03/2015-06/2015	Interazioni farmacologiche	
RPV + DTG	06/2015-09/2015	Cefalea	DTG: Molto comune ($> 1/10$)
TDF/FTC + RAL	09/2015-in corso		

Il paziente, a causa di tossicità ed interazioni farmacologiche correlate ai precedenti regimi terapeutici, effettua uno switch a RAL+TDF/FTC riferendo un'ottima tollerabilità, compliance e aderenza al trattamento

si concordava con lo stesso la scelta di un regime che potesse garantire un basso rischio di eventi avversi e un ridotto profilo di interazioni farmacologiche. Il paziente avviava dunque il trattamento con TDF/FTC e raltegravir (RAL), che sta

proseguendo tuttora, riferendo un'ottima tollerabilità, aderenza e compliance. La situazione viro-immunologica attuale è caratterizzata dal mantenimento della soppressione virologica e da una conta linfocitaria T CD4 di 406 cellule/mmc (pari al 24%).

d'ansia generalizzato associato all'uso di darunavir). Durante questo periodo la viremia plasmatica si manteneva soppressa e si assisteva ad un lento, ma progressivo, recupero dei linfociti T CD4 (fino a 255 cellule/mmc, pari al 19%). Da luglio 2014 a settembre 2015 il paziente è trattato con regimi NRTI-sparing a base di inibitori dell'integrasi (INI) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI); anche in questo biennio sono stati effettuati periodici switch terapeutici per riferita scarsa tolleranza (cefalea associata all'uso di dolutegravir, DTG) ed interazioni farmacologiche.

Giunto alla nostra osservazione, il paziente presentava viremia non rilevabile e linfociti T CD4 pari a 295 cell/mmc (20%). Considerando la scarsa tollerabilità ai numerosi farmaci utilizzati nel passato, si effettuava un approfondito counselling al paziente e

Discussione

Nel caso descritto appare chiaro come l'accettazione della terapia antiretrovirale e degli effetti collaterali ad essa correlati possano avere un impatto considerevole sulla gestione del paziente con infezione da HIV. Nella relazione con il paziente risulta fondamentale indagare la paura degli eventi avversi per poter scegliere il regime di trattamento più appropriato.

Bibliografia

- Engelhard EA, Smit C, Van Sighem A, et al. Impact of HIV care facility characteristics on the cascade of care in HIV-infected patients in the Netherlands. *AIDS*. 2016;30(2):301-10.
- Mey A, Plummer D, Dukie S, et al. Motivations and Barriers to Treatment Uptake and Adherence Among People Living with HIV in Australia: A Mixed-Methods Systematic Review. *AIDS Behav*. 2016 Nov 8.
- Newmann CE, Mao L, Persson A, et al. "Not until I'm absolutely hal-dead and have to": accounting for non-use of antiretroviral therapy in semi-structured interviews with people living with HIV in Australia. *AIDS Patient Care STDS*. 2015;29:267-78.
- Gold RS, Ridge DT. "I will start treatment when I think the time is right": HIV-positive gay men talk about their decision not to access antiretroviral therapy. *AIDS Care*. 2001;13(6):693-708.
- Down I, Prestage G, Triffitt K, et al. Recently diagnosed gay men talk about HIV treatment decisions. *Sex Health*. 2014;11:200-6.

Uso di raltegravir in una paziente che presenta effetti collaterali in corso di terapia con PI/r

Caso 2

Angela Londero
Divisione Malattie Infettive,
Università di Udine

Introduzione

La bassa aderenza alla terapia antiretrovirale rappresenta ancor oggi un problema rilevante nella gestione dell'infezione da HIV. Uno dei fattori che maggiormente influenza la compliance del paziente è la tollerabilità dello schema terapeutico scelto. Infatti, l'assunzione di regimi terapeutici non ben tollerati impatta la qualità di vita del paziente, con conseguente elevato rischio di bassa aderenza al trattamento (1). Inoltre, emerge chiaramente dai dati di letteratura come la bassa aderenza comporti per il paziente un rischio di fallimento virologico di mancato recupero immunologico e progressione clinica della malattia (2).

Presentazione del caso clinico e storia terapeutica

Si riporta il caso di una paziente di origine africana di 36 anni, in Italia dal 2003, anno in cui viene riscontrata l'infezione da HIV, stadiazione A2 secondo i criteri CDC 1993. I primi esami viro-immunologici effettuati in data 7/8/03 rilevavano: CD4+ 402 cellule/mm³ (23%) e HIV-RNA 288.000 copie/ml. A gennaio 2004 si rilevava nadir immunologico: CD4+ 378 cellule/mm³ (27%) e HIV-RNA 125.000 copie/ml; non veniva eseguito il test per le resistenze di HIV al baseline.

Non vi era coinfezione con virus epatitici.

Da maggio 2004 è stata avviata la terapia antiretrovirale con AZT/3TC + efavirenz (EFV), con ottima risposta viro-immunologica e discreta tollerabilità soggettiva; per semplificazione, a novembre 2012, si passava ad una terapia di associazione in STR con EFV/FTC/TDF. A dicembre 2012 la paziente esprimeva il desiderio di maternità, si modificava quindi la terapia antiretrovirale: veniva interrotto il trattamento con EFV/FTC/TDF ed avviato quello a base di AZT/3TC + LPV/r.

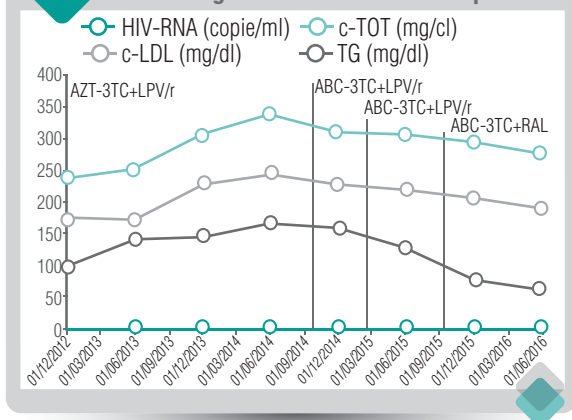
Dallo switch terapeutico la paziente ha lamentato comparsa di addominalgie e alvo alterno e riportato calo dell'aderenza al trattamento, con alcune dimenticanze nell'assunzione dei farmaci.

A ottobre 2014, poiché persisteva una lieve anemia, si proponeva una ulteriore modifica della TARV con sospensione di AZT/3TC ed avvio (alla luce di HLA B5701 negativo) di ABC/3TC, sempre in associazione a LPV/r. Complessivamente, agli esami ematochimici, si rilevavano una importante ipercolesterolemia totale, ipercolesterolemia LDL ed un incremento della

La paziente, a fronte di una lunga storia terapeutica con PI ed eventi avversi ad essi correlati, ha sempre mostrato un basso livello di aderenza alle cure

figura 1

Andamento dei valori lipidici e virologici nel corso della terapia ARV



trigliceridemia dopo lo switch alla terapia con LPV/r. Nonostante la paziente abbia mantenuto una costante soppressione virologica in corso di tale trattamento, si consigliava a marzo 2015 una nuova modifica della terapia ARV, mantenendo ABC/3TC e iniziando ATV/r 300/100 qd al posto di LPV/r. Nonostante il cambio terapeutico, la paziente ha continuato a lamentare addominalgie e alvo alterno, con conseguente compliance non ottimale nell'assunzione dei farmaci consigliati.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Alla luce di tali effetti collaterali e della persistente iperlipemia, si effettuava, ad ottobre 2015, un nuovo switch per iniziare una terapia non più a base di PI boosterato bensì di un nuovo terzo agente; interrotto ATV/r, la paziente iniziava infatti RAL 400 mg bid,

Lo switch a raltegravir ha portato a buoni risultati clinici, al miglioramento della compliance e dell'aderenza al trattamento

mantenendo invariato il backbone di ABC/3TC. Dalla modifica terapeutica, la paziente ha riferito ottima compliance al trattamento, scomparsa delle addominalgie, regolarizzazione dell'alvo, ed il mantenimento di un'ottima risposta virologica. Inoltre, dopo lo switch a raltegravir si è assistito ad un trend di riduzione dei valori di colesterolo totale, LDL e trigliceridi (Figura 1).

Conclusioni

Nel caso di pazienti poco aderenti al trattamento, l'indicazione delle Linee guida è di impostare una terapia a base di PI/r, farmaci ad alta barriera genetica con i quali il rischio di comparsa di mutazioni genotipiche è inferiore rispetto a quello dei regimi basati su farmaci a più bassa barriera genetica (3). Tuttavia, se il regime terapeutico comporta effetti collaterali, il paziente potrebbe assumere la terapia con minor compliance o con compliance selettiva solo per alcune molecole. Il case report dimostra come lo switch a regimi a base di farmaci meglio tollerati e con minori effetti collaterali quali RAL, porti il paziente ad assumere la terapia antiretrovirale con maggior compliance grazie a un miglioramento della qualità di vita, permettendo quindi di ottimizzare l'assunzione del farmaco stesso. Inoltre, così come dimostrato anche da dati riportati in letteratura, nel presente caso clinico (4), lo switch da PI/r a RAL ha anche portato ad un miglioramento dei valori dei lipidi plasmatici.

Bibliografia

1. Shet A, Kumarasamy N, Poongulali S, et al. Longitudinal Analysis of Adherence to First-Line Antiretroviral Therapy: Evidence of Treatment Sustainability from an Indian HIV Cohort. *Curr HIV Res.* 2016;14(1):71-9.
2. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e3361.
3. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Dicembre 2015. Disponibile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf Ultimo accesso in data 10 novembre 2016.
4. Fabbiani M, Mondì A, Colafigli M, et al. Safety and efficacy of treatment switch to raltegravir plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in patients with optimal virological control: 48-week results from a randomized pilot study (Raltegravir Switch for Toxicity or Adverse Events, RASTA Study). *Scand J Infect Dis.* 2014;46(1):34-45.

Importanza della tollerabilità della terapia ARV: switch da PI a raltegravir

Caso 3

Antonella Franco
UOC Malattie Infettive -
Ospedale Umberto I°, Siracusa

Introduzione

Come stabilito dalle Linee guida italiane, l'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è da correlare a molteplici fattori che riguardano sia la salute della persona con HIV, a breve e a lungo termine, che il ruolo della cART nella riduzione della trasmissibilità dell'infezione, mirante anche a contenere l'epidemia stessa.

E' ormai noto l'effetto della cART nei soggetti con linfociti T CD4 < 500 cellule/mmc, indicando come la cART sia associata ad un beneficio clinico sulla progressione verso l'AIDS o la morte anche in pazienti con linfociti T CD4+ >500 cellule/mmc.

La terapia intrapresa precocemente è inoltre associata ad un superiore recupero immunologico. Infine, l'infezione non trattata ed una viremia non controllata (anche a livelli elevati di linfociti T CD4+) sono state associate ad un aumento dell'infiammazione cronica e ad un rischio aumentato di eventi non-AIDS definenti a carico di vari organi e apparati (1).

L'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è un momento cruciale nella gestione del programma di cura dell'HIV/AIDS, il cui successo, che in gran parte dipende dall'aderenza al percorso di trattamento, richiede

accettazione, comprensione e condivisione da parte del paziente.

Una buona relazione medico-paziente è determinante e fondamentale per garantire il successo terapeutico e deve essere caratterizzata da:

- reciproca fiducia
- qualità della comunicazione condivisa
- obiettivi condivisibili e condivisi.

Il principale obiettivo dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) nella paziente con HIV/AIDS è quindi di ridurre la morbosità e la mortalità correlata all'infezione e migliorare, conseguentemente, la qualità di vita dell'individuo.

E' la soppressione virologica plasmatica (la non rilevabilità) entro 3-6 mesi, derivante dall'inizio del trattamento assunto secondo prescrizione, che ne consente il raggiungimento e che, al contempo, comporta un recupero dell'assetto immunologico del paziente, una riduzione dei livelli di infiammazione cronica e delle complicanze ad essa associate (1).

Una buona relazione medico-paziente, caratterizzata da una reciproca fiducia, da obiettivi condivisi e una terapia efficace e tollerata, è fondamentale per garantire il successo terapeutico

figura 1

Andamento dei livelli di HIV-RNA nel tempo

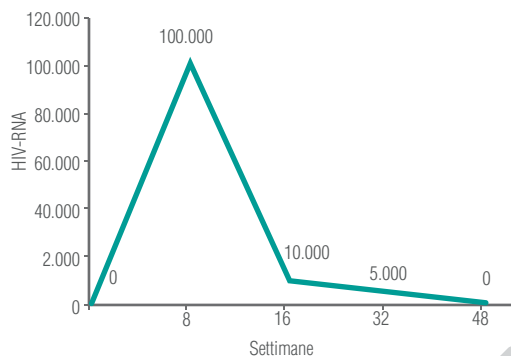
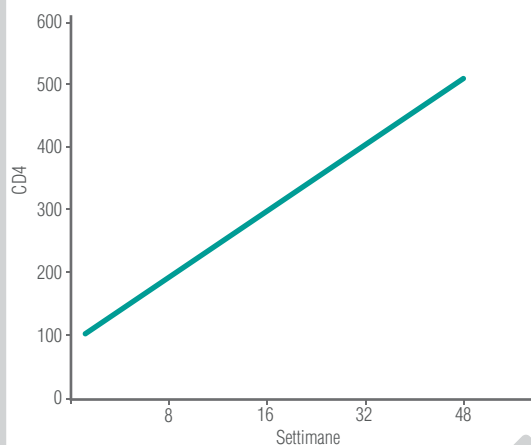


figura 2

Andamento dei livelli di CD4 nel tempo



Durante il trattamento con i PI/r, la paziente riscontra numerosi eventi avversi a livello lipidico, metabolico e gastrointestinale; si effettua così uno switch a RAL+FTC/TDF, regime che garantisce elevata tollerabilità, aderenza e persistenza al trattamento

Presentazione del caso clinico e storia terapeutica

SB è una donna di 33 anni eterosessuale. Nel 2013 ha ricevuto diagnosi di positività per HIV, presenta HIV-RNA >100.000 copie/ml e i CD4 al nadir sono 126 cellule/mmc. È HbsAg negativa, HCV negativa, VDRL negativa IFA per EBV, CMV, Toxo negativa.

In anamnesi riscontriamo nessun intervento chirurgico, nessuna familiarità per malattie cardiovascolari e metaboliche, nessuna storia di tossicodipendenza. La paziente, in una situazione sentimentale stabile, mostra desiderio di genitorialità.

All'esame obiettivo presenta linfonodi laterocervicali, candidosi orale, dermatite seborroica, febbricola. Al torace presenta lieve riduzione MV alle basi, l'Rx è negativo.

Nel 2013 inizia la terapia con AZT/3TC e LPV/r. Dopo 6 mesi la paziente mostra livelli di HIV-RNA non rilevabili, CD4 pari a 540 cellule/mmc, colesterolo totale pari a 280 mg/dl, trigliceridi 310 mg/dl, Hb 10.5 gr/dl. Lamenta lieve nausea e senso di peso in sede epigastrica; viene sospesa la terapia per ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia, per disturbi gastrointestinali e lieve anemia, e viene sostituita con ATV + FTC/TDF.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel 2014, al primo controllo di follow-up si riscontrano livelli di HIV-RNA non rilevabili, CD4 pari a 600 cellule/mmc, bilirubina 4.8 mg/ml (indiretta 3.8 mg/ml), ittero sclerale, livelli di colesterolo totale <200 mg/dl, livelli di trigliceridi <200 mg/dl. La paziente non presenta alcun disturbo a livello gastrointestinale. Si decide quindi di effettuare uno switch dalla classe dei PI alla classe degli INI. Nel 2014 inizia infatti la terapia con raltegravir + FTC/TDF.

Con questa terapia, durante tutti i controlli di

tabella 1

Storia terapeutica della paziente

Terapia	LPV/r+AZT/3TC	ATV/r+TDF/FTC	TDF/FTC+RAL
Colesterolo mg/dl	280	180	170
Trigliceridi mg/dl	310	170	150
Hb	10.5	12	12.0
Bilirubina totale/indiretta mg/dl	1.4/0.9	4.8/3.5	1.5/0.7
Eventi avversi	Dolore addominale, anemia	Iperbilirubinemia	Nessuno

Lo switch a RAL ha permesso di ottenere una buona risposta viro-immunologica ed una normalizzazione dei valori lipidici e metabolici precedentemente alterati

(TG), apoB e apoA1, mentre non sono stati evidenziati cambiamenti significativi nel braccio con il PI (lopinavir).

follow-up fino ad oggi, l'HIV-RNA si è mantenuto non rilevabile (*Figura 1*), i CD4 >500 cellule/mmc (*Figura 2*), Hb 12 gr/dl, colesterolo totale 170 mg/dl, trigliceridi 150 mg/dl, bilirubina totale 1.5 mg/dl (*Tabella 1*). Assenti i disturbi gastrointestinali.

Si può notare che con lo switch a raltegravir si è ottenuta la normalizzazione dei livelli di colesterolo, trigliceridi e bilirubina, e, con la sospensione di AZT, è migliorata anche l'anemia.

Conclusioni

Nel studio Spiral-Met, in pazienti virologicamente soppressi, nel braccio raltegravir è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dei parametri lipidici, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi

Nello studio ACTG 5257 il trattamento con ATV/r o DRV/r è stato associato ad un aumento statisticamente significativo dei valori di colesterolo LDL e TG rispetto a raltegravir.

Raltegravir ha dimostrato un miglior profilo lipidico rispetto ai due PI boosterati. Inoltre le Linee guida raccomandano come farmaci di 1° scelta la classe degli INI e raltegravir, oltre ad essere il primo INI messo a punto dalla ricerca, è anche quello con le maggiori e migliori evidenze di efficacia e di tollerabilità.

In questa paziente, raltegravir ha garantito una elevata efficacia viro-immunologica, un buon profilo lipidico, una buona tollerabilità gastrointestinale, senza dare luogo ad eventi avversi. Tutto questo ha portato al miglioramento dell'aderenza al trattamento, della persistenza alla terapia e durability nel tempo.

Bibliografia

1. Saumoy M, Sánchez-Quesada JL, Martínez E et al. LDL subclasses and lipoprotein-phospholipase A2 activity in suppressed HIV-infected patients switching to raltegravir: Spiral substudy. *Atherosclerosis*. 2012 Nov;225(1):200-7.
2. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ et al. ACTG 5257 Study Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Annals of Internal Medicine* 2014; 161:461-471.
3. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Dicembre 2015. Disponibile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf. Ultimo accesso in data 10 novembre 2016.

Switch a raltegravir in un paziente con scarsa tollerabilità alla terapia antiretrovirale

Caso 4

Fosca Niero
Divisione Malattie Infettive
ASST FBF Sacco, Milano

Introduzione

Nell'ambito del trattamento dell'infezione da HIV abbiamo a disposizione numerosi farmaci con un'efficacia tale da permettere un ottimo controllo immuno-virologico e un conseguente prolungamento della vita media.

L'efficacia deve essere però associata ad una elevata tollerabilità della terapia, tale da assicurare al paziente una buona qualità di vita (1) e permettere una regolare assunzione del farmaco, condizione necessaria per assicurare una durabilità a lungo termine della terapia stessa.

Raltegravir, primo degli inibitori dell'integrasi, ha dimostrato di possedere oltre ad un'elevata efficacia (2), anche un ottimo profilo di tollerabilità (3).

Presentazione del caso clinico

Paziente maschio di 54 anni, omosessuale, HIV positivo noto dal 1985, giunto alla nostra osservazione nel 2004 (in precedenza seguito

tabella 1

Storia terapeutica del paziente

Anno	Stato immunovirologico	Terapia	Effetti collaterali
dal 1993 al 2000	Non disponibile	AZT AZT-DDI 3TC-d4T-IDV 3TC-d4T-NFV	Intolleranza gastroenterica
2000	Non disponibile	D4T-DDI-EFV	Disturbi del sonno-ansia
2001	Non disponibile	D4T-DDI-RTV	Diarrea-epigastralgie
Maggio 2004	VL>500.000 cp/ml CD4=159/mmc (7%)	D4T-3TC-LPV/r	Diarrea-neuropatia
Ottobre 2004	VL=2.400 cp/ml CD4=210/mmc (8%)	FTC/TDF-LPV/r	Diarrea-nausea
Agosto 2005	VL=40.000 cp/ml CD4=331/mmc (9%)	FTC/TDF-FPV/r	Diarrea-epigastralgie- ipercolesterolemia
Aprile 2010	VL=1.745 cp/ml CD4=271/mmc (15%)	FTC/TDF-FPV	Diarrea- epigastralgie
Ottobre 2011	VL=63.000 cp/ml CD4=340/mmc (16%)	MVC-DRV/r	Insomnia-crisi d'ansia- ipercolesterolemia
Maggio 2014	VL=113 cp/ml CD4=335/mmc (16%)	FTC/TDF-RAL	-

La tollerabilità come driver di aderenza e persistenza al trattamento

presso altro centro). Anamnesi patologica: nel 2004 diagnosi di sindrome ansioso depressiva, nel 2006 linfoma NH trattato con emicolectomia e chemioterapia, nel 2007 polineuropatia sensitivo motoria demielinizzante, nel 2009 gastrite cronica e herpes zoster. Il paziente presenta una storia di terapia antiretrovirale lunga e complessa (*Tabella 1*) con numerosi switch ed utilizzo di varie classi di farmaci.

Dal 1993 al 2014 ha assunto vari schemi di duplice e triplice terapia PI e NNRTI-based, che non hanno mai portato ad un controllo virologico stabile, a causa di una scarsa aderenza dovuta alla presenza di multipli effetti collaterali, tali da condizionare la qualità della vita del paziente. Il paziente, infatti, nel corso degli anni riferiva costantemente di assumere la terapia in modo irregolare, sospendendone l'assunzione anche per diversi giorni o settimane a causa degli effetti collaterali che tali terapie comportavano.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel maggio 2014, sulla base del test genotipico di resistenza ai farmaci antiretrovirali (*Tabella 2*), della storia terapeutica e dei multipli effetti collaterali manifestati in precedenza sia con gli NNRTI che con i PI e gli inibitori dell'entry, si è deciso di modificare la terapia introducendo raltegravir. Tale terapia, ottimamente



tabella 2

Interpretazione del test genotipico di resistenza ai farmaci antiretrovirali

Resistenza a 3TC-FTC- ABC-AZT-d4T-DDI; ETR-RPV-EFV-NEV

Sensibilità a TDF, a tutti PI e INI

Da 2 anni il paziente assume RAL+TDF/FTC riportando un completo controllo viro-immunologico senza effetti collaterali

tollerata dal paziente, è sempre stata assunta regolarmente e ciò ha consentito di raggiungere uno stabile e completo controllo virologico. A distanza di più di 2 anni il paziente non lamenta effetti collaterali e gli esami indicano una persistenza dell'efficacia viro-immunologica (CD4=460 cellule/mmc e HIV-RNA <37 copie/ml).

Conclusioni

La terapia a base di raltegravir, con il suo ottimo profilo di tollerabilità, ha permesso, dopo 21 anni di terapie antiretrovirali mal tollerate dal nostro paziente, e di conseguenza assunte irregolarmente, di raggiungere una buona aderenza, un controllo immuno-virologico mai raggiunto con le precedenti terapie e di contribuire al miglioramento della qualità di vita del paziente stesso.

Bibliografia

1. Gakhar H, Kamali A, Holodniy M. Health-related Quality of Life Assessment after Antiretroviral Therapy: A Review of the literature. *Drugs*. 2013; 73(7):651-672.
2. Lennox J, De Jesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374 (9692): 796-806.
3. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection. *JAIDS*. 2009; 52 (3): 350-6.

La tollerabilità della terapia antiretrovirale come mezzo per la gestione a lungo termine di pazienti complessi: un caso clinico

Caso 5

Andrea Costantini

SOD Servizio Regionale di Immunologia Clinica e Tipizzazione
Tessutale, Università Politecnica delle Marche & Azienda Ospedaliero
Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Introduzione

La disponibilità di farmaci antiretrovirali sempre più potenti e maneggevoli ha determinato la riduzione della mortalità e delle morbidità AIDS-correlate, garantendo ai pazienti HIV positivi una sopravvivenza sovrapponibile a quella della popolazione generale (1). Le attuali Linee guida consigliano di fatto un inizio immediato della terapia antiretrovirale (ART) in tutti i pazienti sieropositivi (2).

Invecchiare con l'HIV significa dover sovente convivere con molteplici comorbidità e terapie concomitanti che possono rendere complessa la gestione del paziente e della ART.

Sebbene la situazione stia progressivamente migliorando, i dati della letteratura continuano ad indicare una elevata percentuale di switch della terapia di prima linea già dopo uno o due anni dal suo inizio (3-4).

A questo si deve aggiungere come l'età media alla diagnosi di infezione da HIV stia gradualmente aumentando (5), il che rende più probabile "intercettare" pazienti che fin dall'inizio presentino patologie concomitanti e terapie farmacologiche in atto.

Presentazione ed obiettivi

Il caso clinico illustrato è quello di un uomo giunto alla nostra osservazione a fine 2011 all'età di 71 anni per malattia da HIV verosimilmente contratta poco tempo prima attraverso rapporti sessuali occasionali.

Obiettivi:

- evidenziare il potenziale impatto della scelta del regime ARV iniziale sulla persistenza al trattamento
- porre l'accento sul basso potenziale di interazioni farmacologiche dei regimi ARV a base di raltegravir (RAL)
- sottolineare il basso impatto metabolico dei regimi a base di inibitori dell'integrasi, RAL in particolare.

Anamnesi e storia terapeutica

Pur non essendo disponibile un test negativo prima della diagnosi e sebbene l'HIV Avidity Index fosse pari a 0.81 (cut-off per definire una infezione "recente" ≤ 0.80), i dati clinico-anamnestici del paziente suggerivano come l'esposizione al virus fosse verosimilmente avvenuta nella prima metà del 2011

La tollerabilità come driver di aderenza e persistenza al trattamento

(possibile fase acuta caratterizzata da febbre, faringodinia, astenia, calo ponderale e poliadenopatia).

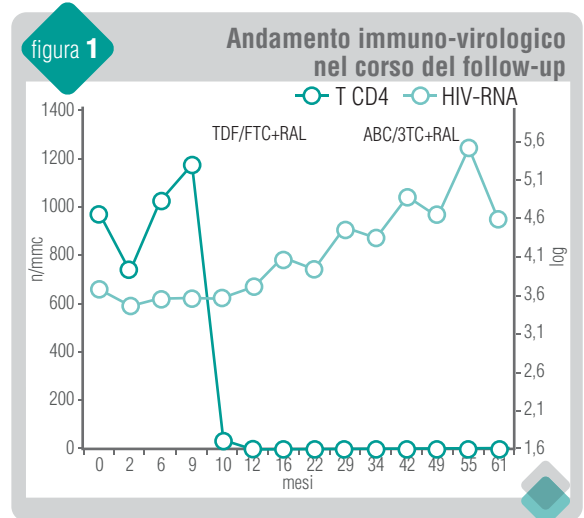
Il test di resistenza ai farmaci antiretrovirali, effettuato peraltro solo sulla trascrittasi inversa e sulla proteasi, non evidenziava alcuna mutazione significativa.

La ricerca dell'aplotipo HLA B*5701 era negativa.

All'epoca della diagnosi non risultavano pregresse esposizioni ad HBV, HCV e Lue. Il paziente si dichiarava tuttavia un forte fumatore (circa 20 sigarette al giorno) e presentava numerose patologie concomitanti, di seguito elencate:

- ipercolesterolemia
- ipertensione arteriosa
- aterosclerosi carotidea (non emodinamicamente significativa)
- ipertrofia prostatica
- cataratta bilaterale
- maculopatia degenerativa umida all'occhio destro (precedentemente trattata con iniezioni intravitreali a base di bevacizumab)
- psoriasi caratterizzata da periodiche riacutizzazioni
- nodulo tiroideo delle dimensioni di 4 centimetri circa (funzionalità tiroidea nella norma)
- artrosi diffusa del rachide
- polipi intestinali recidivanti (asportati per via endoscopica)
- carcinoma basocellulare (pregressa asportazione)
- incontinenza venosa bilaterale (pregressi interventi di safenectomia).

Al primo accesso presso il nostro ambulatorio, anche la terapia farmacologica in atto era piuttosto complessa e composta da alufosina cloridrato, pravastatina 40 mg, cardioaspirina, irbesartan e lutein Omega 3 (integratore ali-



mentare utilizzato come protezione per la macula lutea).

La situazione immuno-virologica alla diagnosi appariva nel complesso buona (*Figura 1*), con un numero di T CD4 superiore a 500 cellule/mm³ e HIV-RNA di poco superiore a 40.000 copie/ml.

Nessuna alterazione di rilievo era, inoltre, rilevabile negli esami ematochimici di routine (*Figura 2*).

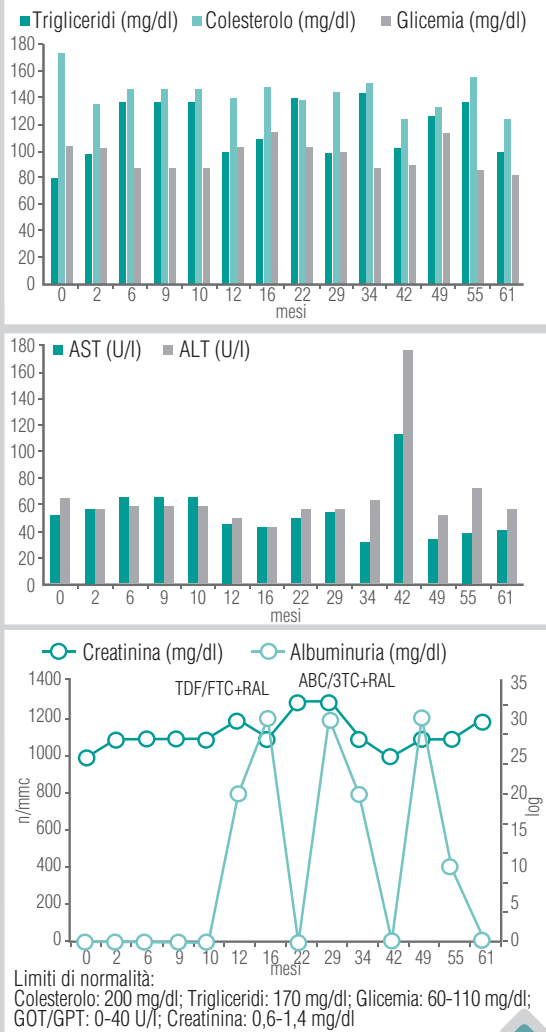
Decisioni terapeutiche e follow-up

Sulla base dei risultati sopra descritti e perchè esplicitamente richiesto dal paziente, si è deciso di procrastinare l'inizio della terapia antiretrovirale fino a giugno 2012, epoca in cui il paziente ha iniziato RAL + FTC/TDF (questi ultimi sostituiti con 3TC/ABC a marzo 2014 per tendenza all'incremento della creatinina e comparsa di albuminuria).

Pronta e pienamente soddisfacente la risposta virologica, con livelli di HIV-RNA al di sotto del

figura 2

Andamento dei parametri metabolici e degli indici di funzionalità epatica e renale nel corso del follow-up



cut-off da settembre 2012; in seguito non sono mai stati registrati blip viremici (Figura 1). Rapida e pressoché completa la ricostituzione immunologica, con profilo fenotipico linfocitario

sostanzialmente nei limiti da dicembre 2012. Sempre ben tollerata la HAART dal punto di vista soggettivo; nessuna manifestazione HIV-correlata, nessun impatto sul metabolismo, nessuna modifica degli indici di citonecrosi epatica e di colestasi nel corso del follow-up (Figura 2).

Tra gli episodi clinici salienti occorsi nel periodo di osservazione si segnalano fibrillazione atriale ricorrente (da novembre 2011) e crisi ipertensiva (marzo 2016).

Sono state effettuate, inoltre, modifiche/integrazioni terapeutiche con propafenone, nebivololo, pantoprazolo, dutasteride, integratori alimentari a base di vitamine, sali minerali, oligoelementi, luteina, zeaxantina, collagene, glucosamina, condroitin solfato, metilsulfonilmetano ed altri.

Conclusioni e commento

Il caso sopra descritto, di non difficile gestione dal punto di vista immuno-virologico, ma al tempo stesso complesso per le numerose comorbidità e terapie concomitanti, evidenzia la notevole tollerabilità e lo scarso potenziale di interferenza farmacologica dei regimi ARV basati sull'utilizzo di RAL (Tabella 1), di cui viene confermata anche l'ottima durability, peraltro ben documentata in letteratura (6).

Tollerabilità e scarso potenziale di interazione appaiono tanto più importanti quanto più sono presenti comorbidità, terapie complesse che si modificano nel tempo, utilizzo di integratori il cui potenziale di interferenza è spesso difficile da prevedere.

L'età avanzata rappresenta di per sé un ulteriore possibile fattore di fragilità che suggerisce la scelta di regimi terapeutici a più basso impatto metabolico possibile.

Il caso presentato ribadisce i vantaggi di un inizio

tabella 1

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e terapie concomitanti[§]

	TDF	ABC	3TC/FTC	RAL
Alfuzosina	No interazione	No interazione	No interazione	No interazione
Pravastatina	No interazione	No interazione	No interazione	No interazione
Cardioaspirina	Interazione potenziale*	No interazione	No interazione	No interazione
Irbesartan	No interazione	No interazione	No interazione	No interazione
Propafenone	No interazione	No interazione	No interazione	No interazione
Nebivololo	No interazione	No interazione	No interazione	No interazione
Pantoprazolo	No interazione	No interazione	No interazione	No interazione
Dutasteride	No interazione	No interazione	No interazione	No interazione

[§] Non riportate per mancanza di dati le interazioni tra i farmaci antiretrovirali e gli integratori che il paziente ha dichiarato di utilizzare nel corso del follow-up. * Possibile aumento del rischio di nefrotossicità.

www.hiv-druginteractions.org

Il caso evidenzia la notevole tollerabilità e lo scarso potenziale di interazioni farmacologiche dei regimi antiretrovirali basati sull'utilizzo di raltegravir

so impatto metabolico, di cui RAL rappresenta uno degli esempi più concreti.

Entrambi i backbone utilizzati si sono rivelati valide "spalle" di RAL; il passaggio ad ABC/3TC è stato effettuato soprattutto per

salvaguardare i reni, che avevano cominciato a mostrare iniziali segnali di "affaticamento", forse in parte legati alla possibile interazione farmacologica tra aspirina e tenofovir DF.

precoce della terapia, in grado di garantire una immunoricostruzione più rapida e completa (7); tali vantaggi sono peraltro strettamente collegati alla disponibilità di farmaci ben tollerati e a bas-

Bibliografia

1. Lewden C, Chene G, Morlat P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS* 2007;46: 72-77.
2. Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 17 Dicembre 2015. Disponibile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf. Ultimo accesso in data 10 novembre 2016.
3. McManus H, Hoy JF, Woolley I et al. Recent trends in early stage response to combination antiretroviral therapy in Australia. *Antivir Ther.* 2015;20:131-139.
4. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, et al. Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving toward individualized therapy. *J AIDS.* 2016;71:263-271.
5. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 Dicembre 2014. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2015, Volume 28 – Supplemento 1.
6. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of Raltegravir versus Efavirenz when combined with Tenofovir/Emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-Year results from STARTMRK. *J AIDS.* 2013;63:77-85.
7. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J AIDS.* 2007;45:183-192.



Considerazioni finali

Nel commento di casi clinici non bisogna mai cadere nell'errore di voler individuare delle possibili incongruenze, perché sempre e su tutto vince la conoscenza del paziente. Le strategie terapeutiche adottate devono sempre essere ricondotte al patto medico-paziente, che è alla base di ogni relazione terapeutica. In uno dei casi, in particolare, viene proprio citata la frase "volontà del paziente", che mi sembra riassume pienamente questo concetto.

Ciò premesso, e quindi considerando che per quel determinato paziente sia stato interpretato il giusto percorso da parte del suo curante, dalla disamina dei casi presentati emergono a mio avviso tre punti meritevoli di sottolineatura:

- 1.** in una patologia cronica, quale ormai l'infezione da HIV/AIDS, può annoverarsi solo un percorso terapeutico che abbia anche una componente "educazionale" del paziente (per quanto non pienamente esplicitata) e che porti al raggiungimento dell'outcome clinico, ossia la non progressione della malattia verso stadi più avanzati grazie alla costante soppressione della replicazione virale. Emerge da questi casi l'impegno dei colleghi per realizzare ciò, pur con fatica e con la gravante di condizioni culturali e sociali dei pazienti non sempre ottimali;
- 2.** l'impressionante evoluzione, in senso migliorativo, della farmacopea anti HIV a disposizione del clinico, che ha imparato a giocare d'anticipo e a proporre al paziente farmaci migliorativi (soprattutto in termini di convenienza e tollerabilità) anche a fronte di un successo virologico già raggiunto con il precedente schema terapeutico;
- 3.** l'efficacia e la duttilità di un farmaco come raltegravir. Nella storia dei farmaci antiretrovirali degli ultimi 10 anni, abbiamo assistito al fenomeno della sostituzione di vecchie molecole con altre più innovative, all'interno delle 3 "storiche" classi, cioè NRTI, NNRTI e PI.

I nuovi sostituiscono i vecchi, per cui oggi non è più proponibile un trattamento che si basi su molecole quali AZT, ddI, d4T, indinavir e (a mio avviso) anche efavirenz.

Nella classe degli inibitori dell'integrasi (INI o INSTI), invece, vediamo nella pratica clinica quotidiana come la molecola capostipite (raltegravir) conservi ancora una sua straordinaria efficacia e tollerabilità, requisiti particolarmente apprezzati in alcune "popolazioni" di pazienti HIV positivi, numericamente crescenti, quali appunto i soggetti "aging", spesso in trattamento polifarmacologico, o quelli con alterazioni metaboliche; con un unico "tallone di Achille", la bisomministrazione al giorno.

Giancarlo Orofino

**La tollerabilità come driver di aderenza
e persistenza al trattamento**





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.

