

CLINICAL CASES in HIV

La gestione del paziente HIV positivo con comorbidità

CASO 1

Un paziente con HIV
e comorbidità cardiovascolare
Emanuele Focà

CASO 2

HIV, osteoporosi e non solo:
descrizione di un caso clinico
Benedetta Canovari

CASO 3

Dual therapy (raltegravir + nevirapina)
nel paziente anziano polipatologico
Marcello Mazzetti

CASO 4

Switch a raltegravir
in un paziente anziano uremico
con dislipidemia da boosted PI
Elio Manzillo

CASO 5

Il ruolo di raltegravir nella scelta
della terapia antiretrovirale nel paziente anziano
in terapia plurifarmacologica
Elena Visconti



CLINICAL CASES
inHIV

Supplemento a ReAd files N. 4 - 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

Stefano Rusconi

Divisione Clinizzata di Malattie Infettive, DIBIC Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano

La storia naturale dell'infezione da HIV ha subito delle modifiche impressionanti, fortunatamente in senso positivo, in cui la parte fondamentale è stata rappresentata dall'applicazione di terapie antiretrovirali altamente efficaci (HAART). Questi regimi terapeutici sono in grado di sopprimere il virus dell'HIV in maniera estremamente efficace e, in parallelo, garantire una qualità di vita ottimale delle persone sieropositive, sia attraverso una ottima tollerabilità che un impatto minimale sui parametri di laboratorio. Il raggiungimento di una riacquistata qualità di vita e longevità tra le persone con infezione da HIV non ha però significato un ritorno completo alla salute. Al-

tre infezioni virali sono frequenti nella persona sieropositiva e sono implicate nell'insorgenza di neoplasie, malattia di fegato ed invecchiamento accelerato. Diventa necessario arrivare alla comprensione di come l'HIV attui questo cross-talk con le altre infezioni virali, considerando il contesto di un sistema immune che va incontro al fisiologico processo di invecchiamento (1).

Le scelte terapeutiche

La scelta dei composti antiretrovirali da inserire nella combinazione terapeutica dipende dall'efficacia che la combinazione stessa presenta, dalla precedente storia terapeutica, dall'evidenza di resistenze genotipiche eventualmente presenti, ma anche dall'impatto metabolico di cui le classi farmacologiche sono gravate. Gli inibitori della proteasi (PI) presentano il peggiore profilo lipidico tra i farmaci antiretrovirali in pratica clinica, mentre altri farmaci, quali etravirina, rilpivirina, maraviroc e raltegravir, hanno un impatto lipidico più favorevole rispetto alle

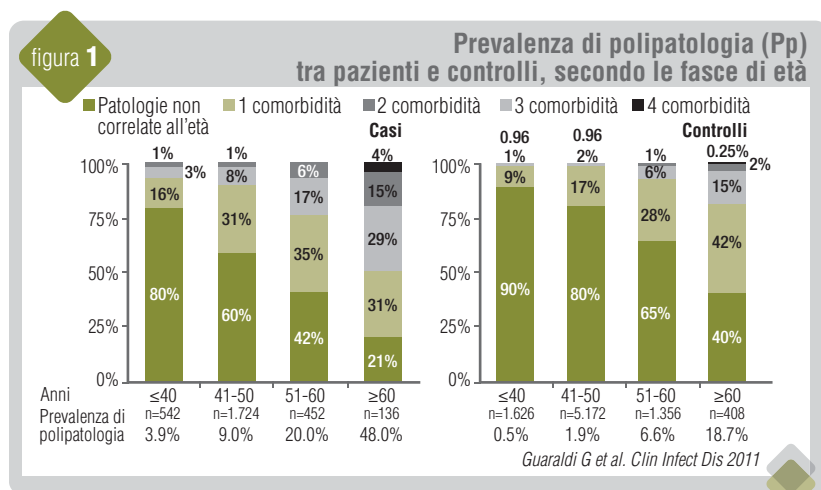
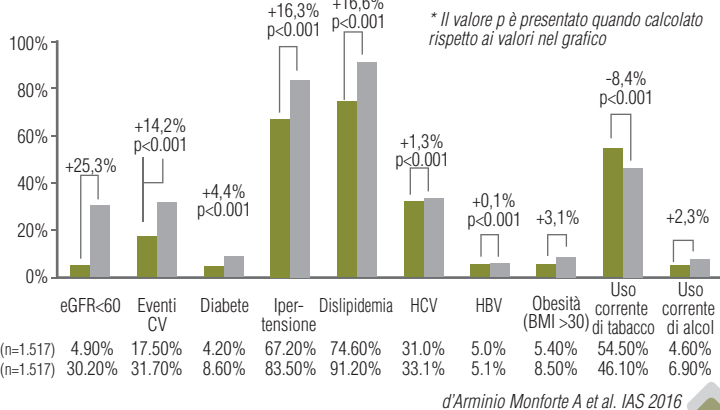


figura 2

Coorte ICONA: prevalenza di comorbidità e di fattori di rischio comportamentali nel 2004 e 2014



Dal 2004 al 2014 la coorte ICONA ha registrato un incremento delle comorbidità e dei comportamenti a rischio, ad eccezione del fumo

altre classi di farmaci antiretrovirali. Il fenomeno della lipodistrofia, ancorchè ridotto rispetto al passato, è legato all'infiammazione sistemica, alla dislipidemia, al diabete, all'ipertensione e al declino funzionale, a sua volta indice di un processo di invecchiamento accelerato. Anche il fenomeno della lipoipertrofia è più comune nelle persone con infezione da HIV, probabilmente legato all'incremento dell'obesità nella popolazione generale.

Tutte queste caratteristiche, più evidenti ora che ci siamo allontanati dalla fase di emergenza dell'infezione da HIV, rappresentano un fattore di rischio esponenziale per la comparsa di comorbidità e fragilità nella popolazione HIV-positiva nonostante il controllo della replicazione virale (2). L'evoluzione delle comorbidità è stata più evidente negli ultimi anni e a carico delle persone con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale. Oltre alle patologie collegate allo stato di

immunodepressione è senza dubbio aumentata la polipatologia legata all'infiammazione, brace mai spenta che persiste oltre la soppressione virologica. La polipatologia che è stata esaminata ha incluso: ipertensione, diabete mellito, ipotiroidismo, malattie cardiovascolari e fratture ossee (3) (Figura 1).

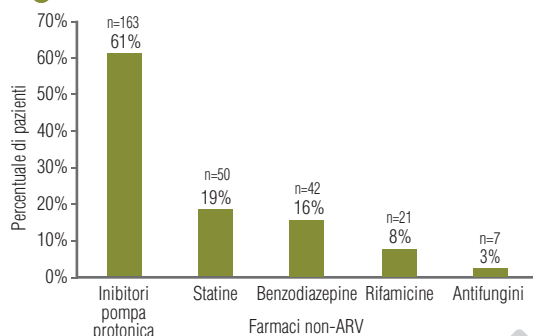
I dati della Coorte ICONA

La coorte ICONA ha recentemente indagato l'evoluzione delle comorbidità nei pazienti seguiti prospetticamente, mediante un'analisi cross

sectional nel 2004 e nel 2014. L'analisi ha evidenziato un incremento delle comorbidità e dei comportamenti a rischio, con l'eccezione del fumo. Un altro dato interessante è rappresentato dalla porzione di soggetti over-50 che è aumentata dal 13.1% nel 2004 al 51.8% nel 2014, come atteso. Dal 2004 al 2014 all'interno della coorte ICONA si è osservato un miglioramento significativo dei marcatori HIV-correlati (CD4 e HIV-RNA), parallelamente ad un incremento della patologia renale, cardiovascolare e dei fattori di rischio correlati. Questa survey concludeva che un'attenta gestione dell'infezione da HIV, comprendente un'adeguata selezione dei farmaci antiretrovirali e una diagnosi tempestiva delle maggiori comorbidità, potrebbe essere in grado di gestire più efficacemente le stesse e condurre ad un significativo miglioramento della qualità di vita delle persone con HIV/AIDS (4) (Figura 2).

figura 3

Farmaci non-ARV prescritti nella coorte HOPS (2006-2010)



Haltzman C et al, J Gen Intern Med 2013

Il fenomeno della polifarmacia

Una popolazione che invecchia è una popolazione che tendenzialmente assume più farmaci, contemporaneamente tale fenomeno viene identificato con il nome di polifarmacia (uso di 4 o più farmaci da parte di un paziente, di solito con una età >65 anni). Per le persone con infezione da HIV, il fenomeno non implica solamente un maggiore carico di farmaci, con il conseguente rischio di tossicità e di ridotta aderenza,

Il fenomeno della polifarmacia nei soggetti con HIV implica un conseguente rischio di potenziali interazioni farmacologiche, tossicità e ridotta aderenza

ma anche l'eventualità potenziale di interazioni farmacologiche che spesso sono misconosciute. Sempre più frequentemente gli studi di coorte, sia nazionali che internazionali, hanno cercato di intercettare e quantificare il fenomeno. Negli ultimi anni la coorte statunitense HOPS ha calcolato, nel periodo 2006-2010, che il 7% dei soggetti ha presentato un'evidenza moderata di interazioni ed il 33% ha presentato un'evidenza elevata. Le variabili associate alla prescrizione di un farmaco (sia ARV che non-ARV) controindicato sono state: l'età avanzata (>50 anni), l'ansietà, la dislipidemia, un carico elevato di farmaci non-antiretrovirali e l'uso di PI (5) (Figura 3). Questo maggior carico sia di comorbidità che di polifarmacia (6), e in senso allargato alla definizione di fragilità (7), assumerà sempre più rilevanza con il passare del tempo e con l'invecchiamento fisiologico della popolazione di cui ci prendiamo cura, condizionando maggiormente la scelta di terapie antiretrovirali patient's friendly.

Bibliografia

1. Taddei TH, Lo Re V 3rd, Justice AC. HIV, aging, and viral coinfections: taking the long view. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016 Oct;13(5):269-278.
2. Calvo M, Martinez E. Update on metabolic issues in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014 Jul;9(4):332-339.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011 Dec;53(11):1120-1126.
4. d'Arminio Monforte A, Aragão F, De Luca A et al. Evolution of comorbidities in HIV patients in Italian ICONA cohort: cross sectional analysis in 2004 and 2014. 21st International AIDS Conference, Durban, South Africa - 18-22 July 2016. Abstract A-792-0207-02697.
5. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med.* 2013 Oct;28(10):1302-1310.
6. Smit M, Cassidy M, Cozzi-Lepri A et al. Quantifying the future clinical burden of an ageing HIV-positive population in Italy: a mathematical modelling study. HIV Drug Therapy Conference, Glasgow, UK - 23-26 October 2016. Abstract P156 [submitted to Clinical Infectious Diseases].
7. Piggott DA, Muzaale AD, Varadhan R et al. Frailty and cause-specific hospitalization among persons aging with HIV infection and injection drug use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Aug 11. pii: glw142. [Epub ahead of print].

Un paziente con HIV e comorbidità cardiovascolare

Caso 1

Emanuele Focà
Divisione Malattie Infettive,
Università di Brescia

Introduzione

L'invecchiamento della popolazione HIV+, accelerato rispetto alla popolazione generale (1), è un aspetto della cura del paziente che non può prescindere dalla valutazione delle comorbidità multiple e delle terapie concomitanti (2). Inoltre è stato dimostrato come esista una significativa differenza di prevalenza di comorbidità tra la popolazione HIV+ e quella sieronegativa (3).

Di seguito viene presentata la storia di un paziente HIV+ con multiple comorbidità, guidate da quella cardiovascolare, e con necessità di adeguamento continuo del regime antiretrovirale a causa del rischio di interazioni dato dalle terapie concomitanti.

Presentazione del paziente e storia terapeutica

GP, classe 1935, caucasico, eterosessuale, ha scoperto la sua sieropositività nel 1995 (all'età di 60 anni). Al momento della diagnosi è stata riscontrata una candidosi esofagea e un linfoma gastrico MALT HP+ trattato con terapia eradicante per *Helicobacter pylori*. Nel 1996, il

nadir dei linfociti T-CD4+ è stato di 19 cellule/mmc (4,3%). Ha iniziato il trattamento antiretrovirale nel 1996 con AZT in monoterapia seguito da diversi regimi non-HAART (*Tabella 1*).

La risposta virologica è stata soddisfacente (il paziente si è mantenuto virosoppresso dal 2008) ed i regimi terapeutici sono stati ottimizzati nel tempo. Negli anni sono state diagnosticate diverse comorbidità che hanno imposto l'assunzione di numerose terapie concomitanti (*Tabella 1*), alcune delle quali (ad esempio la radioterapia per l'adenocarcinoma prostatico) hanno avuto anche un impatto sull'assetto immunitario del paziente (*Figura 1*).

La terapia antiretrovirale, negli anni, è stata adeguata soprattutto per venire incontro alle ingravescenti problematiche cardiovascolari e renali.

La necessità di un regime "kidney-friendly" è, infatti, divenuta prioritaria soprattutto alla luce della concomitante patologia cardiologica che avrebbe potuto peggiorare la funzione renale. Inoltre, gli stessi farmaci concomitanti prescritti avrebbero potuto avere un impatto sul rene e, sebbene inizialmente il problema delle interazioni sia stato forse sottovalutato, con il passare

tabella 1

Storia clinica del paziente

Anno diagnosi	Età del paziente	cART in atto	Comorbidità	Terapie concomitanti
1999	64	SQV+3TC+d4T	Meningioma	Fenobarbital
2002	67	IDV/r + ddl+d4T	Sindrome nefrosica con IRC Dislipidemia Ipertensione arteriosa	Ramiprila Fluvastatina Omega 3 Fenobarbital
2003	68	EFV+d4T+ddl	Fibrillo-flutter atriale (con cardioversione elettrica)	Atenololo Amiodarone Warfarin
2004	69	EFV+ABC+TDF		Paroxetina
2007	72	ATV (400 mg)+ABC+TDF	adenoCa prostatico (radioterapia) proctite post-attinica	Ferroso solfato Acido folico
2011	77	ATV (400 mg)+ABC+RAL	IRC stadio III	Amiodarone Atenololo Warfarin Ramipril Fluvastatina
2014	79	RAL+ABC+3TC	IRC stadio IV Ca in situ del glande	Diltiazem Bisoprololo Amlodipina Irbesartan/HCT Warfarin Fluvastatina

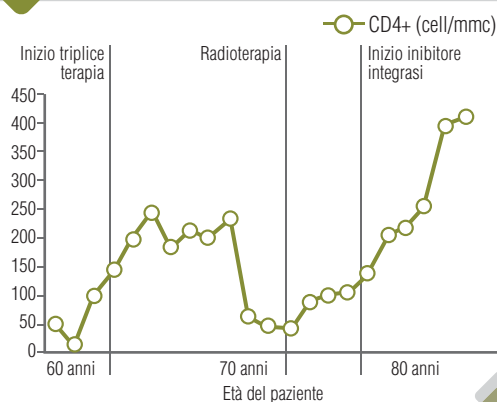
SQV: saquinavir; 3TC: lamivudina; d4T: stavudina; IDV: indinavir; r: booster di ritonavir; EFV: efavirenz; ddl: didanosina; ABC: abacavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; ATV: atazanavir; RAL: raltegravir

La valutazione e la gestione delle interazioni farmacologiche influisce sull'efficacia dei trattamenti concomitanti, soprattutto se prevedono farmaci da somministrare con cautela

del tempo è divenuto prioritario. E' possibile che la mancata valutazione delle interazioni possa aver influito sull'efficacia dei trattamenti concomitanti, in particolare per quanto riguarda l'utilizzo di antiaritmici, ipolipemizzanti ed antipertensivi che possono essere controindicati o da somministrare con cautela, per il rischio di interazioni farmacologiche soprattutto se cosomministrati con inibitori delle proteasi boosterati.

figura 1

Andamento dei CD4+





Lo switch a RAL + ABC/3TC ha permesso di mantenere una buona risposta viroimmunologica, di diminuire l'impatto renale ed evitare possibili interazioni farmacologiche

Decisioni terapeutiche e follow-up

E' stato, pertanto, necessario adeguare il trattamento antiretrovirale e la scelta di un regime costruito attorno ad un inibitore dell'integrasi (raltegravir nella fattispecie), accompagnato da abacavir e da lamivudina (a dose ridotta in accordo con la funzione renale del paziente), ha consentito di mantenere un'ottima risposta virologica, di evitare possibili interazioni, di

minuire drasticamente l'impatto renale e soprattutto consentire un recupero immunologico soddisfacente (*Figura 1*).

Conclusioni

L'adeguamento del regime antiretrovirale è necessario per prevenire possibili interazioni farmacologiche con i trattamenti concomitanti soprattutto quando questi si riferiscono alle classi di farmaci comunemente utilizzate per prevenire o trattare problemi cardiovascolari (ipolipemizzanti, anticoagulanti, ACE inibitori, beta-bloccanti e diuretici), in particolare in pazienti con più di 50 anni (4).

Bibliografia

1. Kendall CE, Wong J, Taljaard M et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. BMC Public Health 2014;14:161.
2. Calcagno A, Nozza S, Mussini C et al. Ageing with HIV: a multidisciplinary review. Infection. 2015 Oct;43(5):509-22. doi: 10.1007/s15010-015-0795-5. Epub 2015 May 19.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. Clin Infect Dis. 2011 Dec;53(11):1120-6.
4. Marzolini C, Back D, Weber R et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. J Antimicrob Chemother. 2011 Sep;66(9):2107-11. Epub 2011 Jun 16.

HIV, osteoporosi e non solo: descrizione di un caso clinico

Caso 2

Benedetta Canovari

U.O. Malattie Infettive, A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord,
Presidio San Salvatore, Pesaro

Introduzione

Un esame di mineralometria ossea è ormai da diversi anni raccomandato da varie Linee guida per i pazienti con infezione da HIV, a partire dall'età di 50 anni, se di sesso maschile, e a partire dalla menopausa se di sesso femminile, in presenza di fattori di rischio per osteoporosi e fratture. Tale raccomandazione deriva dall'evidenza di una maggiore prevalenza e di una più precoce insorgenza della perdita di massa ossea nella popolazione HIV positiva rispetto alla popolazione generale, con tutte le conseguenze che ne derivano in termini di morbidità e qualità della vita.

Descriviamo il caso di una paziente affetta da infezione da HIV e da alcune significative comorbidità, inclusa una severa osteoporosi che, essendo stata rilevata precocemente, è stata gestita con verosimile beneficio. Si tratta di un caso emblematico nel contesto dell'attuale panorama dell'infezione da HIV dei nostri ambulatori, in cui i pazienti invecchiano con la loro infezione cronica ed un complesso corollario di altre problematiche, condizionate più o meno direttamente dall'infezione da HIV stessa e dalla terapia antiretrovirale, nel quale il monitoraggio periodico

offre la possibilità di gestire alcune patologie, minimizzandone l'impatto.

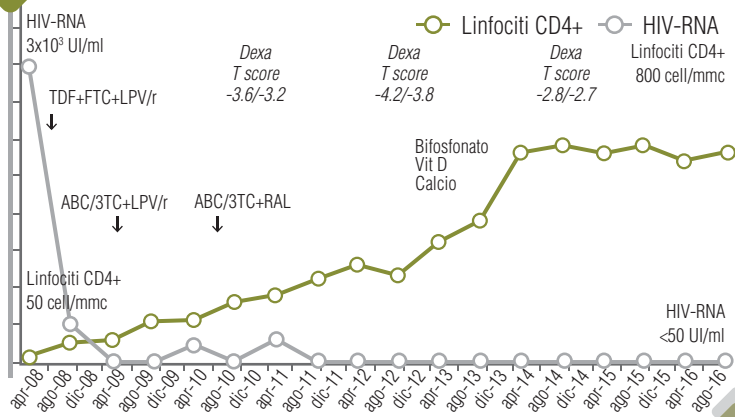
Anamnesi e storia terapeutica

La paziente che descriviamo è una donna italiana, nata nel 1959, che ha sempre vissuto nella nostra zona (costa adriatica marchigiana), di professione cameriera, costituzionalmente magra (BMI stabilmente basso: 17-20), con una significativa abitudine tabagica, modica bevitrice di alcolici. Negli anni '80 ha fatto uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa, per alcuni anni, epoca in cui ha acquisito le infezioni da HIV e da HCV (marito negativo per entrambe le infezioni).

La diagnosi di infezione da HIV e di epatite cronica "nonA-nonB", ovvero da HCV, risale al 1988, ma per diversi anni la paziente è stata bene, ha effettuato solo rari controlli e non ha assunto alcuna terapia. Tra i 30 e i 35 anni di età ha avuto due gravidanze e due figli (entrambi HIV e HCV negativi). Il solo controllo disponibile di quegli anni (1996) documenta una buona condizione immunologica (CD4+ 780 cellule/mm³), poi la signora non si è più sottoposta ad alcun con-

figura 1

Andamento clinico della paziente dal 2008



trollo clinico, fino a quando la sindrome da immunodepressione da HIV si è manifestata in maniera acuta e grave.

Nel 2008 la paziente ha avuto un arresto cardiaco: è stata subito soccorsa, defibrillata, intubata e ricoverata in Rianimazione. Le indagini effettuate hanno documentato un severo deficit immunitario e un'alta carica virale di HIV (CD4+ 50 cellule/mm³, HIV-RNA 3 x 10⁶ copie/ml), associati ad un'infezione disseminata da CMV (CMV-DNA ad alta carica su sangue e BAL) con miocardite e cardiopatia ischemica (coronarografia: stenosi severa rami epicardici, ipoacinesia diffusa ventricolo sx), per cui è stato posizionato un PMK-defibrillatore.

Superato questo drammatico esordio clinico, la paziente ha iniziato la terapia ARV, con TDF/FTC e LPV/r, associata al trattamento dell'infezione da CMV. Il recupero immunologico è stato rapido e robusto, mentre il controllo virologico nei primi anni non è stato ottimale, verosimilmente a causa di episodiche irregolarità nelle assunzioni dei

farmaci.

Nell'arco di circa un anno la paziente ha recuperato una qualità di vita pressoché "normale", sebbene si sia evidenziato un lieve rallentamento ideomotorio attribuibile all'encefalopatia post-anossica.

La problematica relativa all'epatite cronica da HCV (genotipo 1a), con viremia presente, indici epatici quasi sempre nella norma, reperti ecografici nella norma, è stata meglio definita con un esame istologico, che ha mostrato un quadro di epatite cronica a modesta attività e non evolutiva (Ishak G2-S1).

Al compimento dei 50 anni di età, nel 2009, questa paziente HIV e HCV positiva, con basso BMI, tabagista, appena entrata in menopausa, in terapia ARV con TDF/FTC e LPV/r, con CD4+ pari a 700 cellule/mm³ e HIV-RNA <50 copie/ml, ha effettuato il primo esame DEXA con evidenza di osteoporosi ed un significativo rischio di fratture: DXA lombare: T-score pari a -3.6, DXA femorale: T-score pari a -3.2 (FRAX score: major osteoporotic pari a 10, hip fracture pari a 6.7).

Il dosaggio della vitamina D mostrava valori moderatamente ridotti (24 ng/ml), con calcio, fosforo, creatinina, ALP nella norma.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Tenendo conto delle note segnalazioni della letteratura che evidenziano una correlazione fra inizio della terapia ARV, in particolare

La gestione del paziente HIV positivo con comorbidità

con regimi terapeutici contenenti TDF e PI, ed osteoporosi, nel 2010-2012 è stato modificato lo schema di trattamento antiretrovirale, prima con lo switch da TDF ad ABC/3TC (paziente HLA-B 5701 negativa), poi con lo switch da LPV/r a raltegravir (RAL).

Le modifiche terapeutiche sono state ben tollerate ed hanno consentito di mantenere un buon controllo virologico ed un ulteriore recupero immunologico.

Un secondo esame DEXA nel 2013 è risultato sostanzialmente stazionario, rispetto al precedente del 2010.

In quell'anno il quadro clinico della paziente si è ulteriormente complicato con la comparsa di ipertiroidismo sintomatico (diarrea profusa, calo ponderale, aritmie ipercinetiche), per cui è stata avviata la terapia con metimazolo e, successivamente, anche quella con supplementi di vitamina D, calcio e bifosfonati (ibandronato).

Nel 2015, dopo circa 2 anni di terapia con bifosfonati e 3 anni dalle modifiche della terapia ARV, la paziente ha effettuato il suo terzo esame DEXA, questa volta con rilievo di miglioramento del quadro di osteoporosi: DEXA vertebrale: T-score pari a -2.8; DEXA femorale: T-score pari a -2.7. Ad oggi, alla fine del 2016, nonostante la severità dell'esordio clinico del 2008 e le importanti comorbidità, questa paziente di 55 anni HIV e HCV positiva da oltre 25, conduce una vita autonoma, pressoché normale.

I controlli clinici periodici mostrano un buon compenso cardiologico e un buon

controllo dei parametri tiroidei; i dati immuno-virologici sono buoni: CD4+ pari a 1.200 cellule/mmc e HIV-RNA <50 copie/ml (Figura 1).

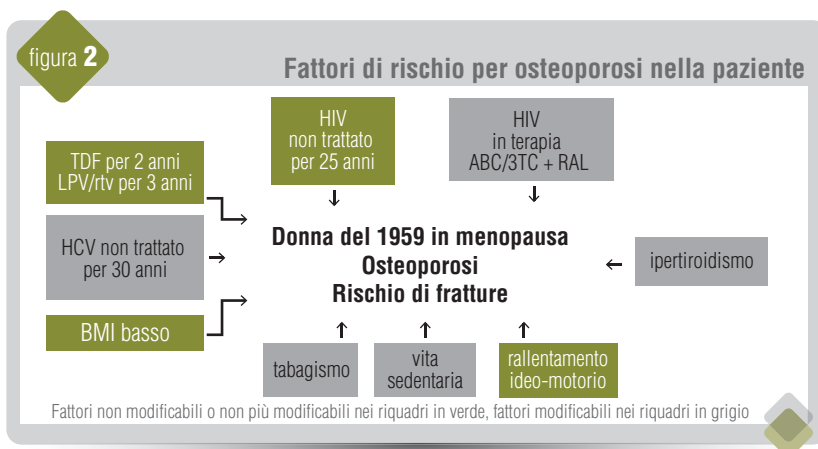
I dati di citolisi e di funzionalità epatica sono nella norma e non c'è evidenza di evolutività dell'epatite cronica da HCV (infezione che tuttavia ci auguriamo di poter eradicare presto, con i farmaci DAA, non appena le normative AIFA lo consentiranno!).

La terapia cronica consiste in: ABC/3TC, RAL, vitamina D, calcio, bifosfonato, cardioaspirina, bisoprololo, ramipril, metimazolo, canrenone, furosemide.

Nonostante le reiterate raccomandazioni, la paziente non ha smesso di fumare e non ha modificato le abitudini di vita tendenzialmente sedentarie.

Commento e conclusioni

Tra le comorbidità non AIDS-definienti associate all'infezione da HIV, in questa paziente l'osteoporosi si è presentata come particolarmente significativa, in considerazione della presenza di fattori di rischio tradizionali (razza caucasi-





ca, basso BMI, tabagismo, infezione cronica da HCV, età post-menopausale), associati a quelli relati all'infezione da HIV (flogosi cronica correlata all'infezione da HIV avanzata, terapia ARV con TDF e PI, encefalopatia post-anossica con rallentamento ideo-motorio e aumentato rischio di cadute) (*Figura 2*).

L'individuazione del problema in epoca relativamente precoce, tramite la valutazione della densità ossea, ci ha portato a mettere in atto misure di minimizzazione del danno da terapia ARV (switch da TDF/FTC+LPV/r a ABC/3TC+RAL) e misure di trattamento mirato (bifosfonati, vitamina D, calcio), che hanno consentito di ottenere buoni risultati.

Per i pazienti di età superiore ai 50 anni, che co-

I controlli periodici e lo switch a regimi più tollerabili sono aspetti importanti per diagnosticare e gestire al meglio le patologie correlate all'aging, come quella ossea, nei pazienti HIV+

stituiscono ormai più di un terzo della popolazione con infezione da HIV, che seguiamo regolarmente nel nostro ambulatorio, i periodici controlli infettivologici offrono una preziosa occasione per diagnosticare precocemente, monitorare e gestire al meglio l'osteoporosi e le altre patologie tipiche dell'invecchiamento, nell'intento di prolungare, per quanto possibile, una buona qualità della vita.

Bibliografia

1. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, et al. Osteoporotic Fracture Risk Associated with Cumulative Exposure to Tenofovir and Other Antiretroviral Agents. *AIDS*. 2012, 26, 825-831
2. Bedimo R, Maalouf NM, Lo Re V 3rd. Hepatitis C virus coinfection as a risk factor for osteoporosis and fracture. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 May;11(3):285-93.
3. Brown TT, Hoy J, Borderi M et al. Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1242-51
4. Compston J. HIV infection and bone disease. (Review). *J Intern Med* 2016; 280: 350– 358.
5. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010;51:937-946

Dual therapy (raltegravir + nevirapina) nel paziente anziano polipatologico

Caso 3

Marcello Mazzetti
SOD Malattie Infettive e Tropicali,
AOUC, Firenze

Introduzione

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) nel paziente anziano presenta particolari difficoltà data la frequente presenza di altre patologie associate alla infezione cronica da HIV.

In questi pazienti lo scopo della cART non mira solo alla soppressione della carica virale e al recupero, almeno parziale, dei linfociti CD4, ma anche ad evitare le interazioni farmacologiche (DDI) con altri regimi terapeutici complessi.

Infine è necessario tener conto della maggiore fragilità, nel paziente anziano, di organi ed apparati che possono essere esposti alle reazioni avverse direttamente indotte dalla cART.

In tale prospettiva può avere un razionale la semplificazione terapeutica dopo aver indotto stabilmente la soppressione virale. Le Linee guida internazionali, tuttavia, non forniscono indicazioni univoche sulle strategie di semplificazione.

Presentazione del caso clinico

Soggetto di sesso maschile, di 76 anni, etnia caucasica, infettatosi con il virus dell'HIV per via sessuale oltre 22 anni fa. Nel 1994 il pazien-

te si presentava in buone condizioni generali, ma con un importante deficit immunologico (CD4=234 cellule/mm³).

Altre patologie: positività per HBsAg (DNA assente, ALT normali, portatore inattivo) e tabagismo importante pregresso. Il paziente ha sempre mostrato una aderenza ottimale alla terapia proposta (*Tabella 1*).

Il test genotipico effettuato nel 2001 indicava una resistenza farmacologica per NRTI (parziale per TDF) e per nelfinavir (NFV).

Risultavano invece efficaci gli altri PI e la classe degli NNRTI.

Contestualmente hanno cominciato a manifestarsi importanti comorbidità (*Tabella 2*).

tabella 1

Storia terapeutica del paziente

Periodo	cART	Outcome
1994-1999	AZT+ddl	Fallimento virologico
1999-2001	d4T+3TC+NFV	Fallimento virologico
2001	FPV/r+EFV	Tossicità neurologica
2001-2008	FPV/r+NVP	Tossicità metabolica

tabella 2

Comorbidità e rispettivi trattamenti

Patologia	Terapia
Iperensione arteriosa essenziale	Ramipril e doxazosina
Ipercolesterolemia	Atorvastatina
Ipertrofia prostatica benigna	Tamsulosina
Nefrolitiasi sintomatica	Terapia idropinica e FANS
Discopatia lombare sintomatica	Tizanidina
Osteoporosi sintomatica	Colecalciferolo e acido ibadronico
Gastropatia iatrogena	Omeprazolo e antiacidi

tabella 3

Risultati a 8 anni di follow up

Parametro	Outcome
Controllo viremia HIV (cut-off 20 copie/ml)	Target persistentemente non rilevabile
Recupero immunologico	Linfociti CD4 = 880 cellule/mm ³ (pari al 44%)
Rapporto CD4/CD8 (v.n. >1)	Stabilmente >1
HBV status	Portatore inattivo stabile
Comorbidità	Stabilizzazione clinica
Necessità di follow-up ambulatoriale	Semestrale (bassa assistenza)
Costo della terapia antiretrovirale	ca. 400 euro/mese (inferiore alla media STR)

La dual therapy RAL+NVP si è rivelata essere una opzione terapeutica valida e ben tollerata soprattutto in presenza di comorbidità e potenziali interazioni farmacologiche

Bibliografia

1. Reliquet V, Chirouze C, Allavena C et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 2014;19(1):117-23. doi: 10.3851/IMP2691. Epub 2013 Oct 22.
2. Calcagno A, Montrucchio C, Capetti A et al. Raltegravir Plus Nevirapine as Maintenance Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Patients: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics. *Curr HIV Res.* 2016;14(1):54-60.
3. European AIDS Clinical Society Guidelines, Version 8.0. October 2015. Disponibile all'indirizzo: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf. Ultimo accesso in data 7 novembre 2016.
4. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Dicembre 2015. Disponibile su http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf. Ultimo accesso in data 7 novembre 2016.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponibile su <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Pdf. Ultimo accesso in data 7 novembre 2016.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Dal 2008, avendo a disposizione l'inibitore dell'integrasi raltegravir, e tenendo conto delle numerose comorbidità concomitanti e delle potenziali interazioni farmacologiche con PI, si decide di modificare la terapia con il seguente schema terapeutico: RAL 400 mg x 2, nevirapina 200 mg x 2. Dopo 8 anni di follow-up i risultati raggiunti sono illustrati nella *Tabella 3*.

Conclusioni

Questo caso, caratterizzato da un lungo follow-up (96 mesi) suggerisce che, pur in assenza di un consenso unanime di opinion leader e di studi clinici, la dual-therapy RAL+NVP può rappresentare una valida opzione di mantenimento.

E' tuttavia indispensabile una aderenza terapeutica ottimale data la bassa barriera genetica di questa associazione.

Nel paziente polifarmacologico, l'obiettivo primario della cART può essere non tanto quello di ridurre il numero di compresse o di somministrazioni (STR), quanto quello di assicurare una non interferenza con gli altri farmaci (DDI) e una bassa tossicità complessiva di una terapia priva di PI e NRTI.

Switch a raltegravir in un paziente anziano uremico con dislipidemia da boosted PI

Caso 4

Elio Manzillo

Divisione di Malattie Infettive e dell'emigrazione,
UOS Malattie infettive emergenti e riemergenti, Azienda
Ospedaliera Dei Colli - Ospedale D. Cotugno, Napoli

Introduzione

Da tempo è noto come l'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) abbia determinato l'allungamento della vita dei soggetti con infezione da HIV.

Contestualmente, sempre con maggiore frequenza, da alcuni anni, il numero di soggetti anziani (>50 anni) con nuova diagnosi di infezione rappresenta una parte sempre più consistente della popolazione HIV positiva.

Dati dei Centers for Disease Control di Atlanta indicano come il numero totale di casi di AIDS tra i soggetti adulti con età >50 anni sia diventato cinque volte maggiore nel corso degli ultimi dieci anni, e che un ulteriore incremento sia previsto nel corso dei prossimi anni (1).

Nel tempo l'età mediana dei pazienti HIV+ naive, è risultata più elevata, ed un numero sempre maggiore di pazienti viene diagnosticato in età avanzata, come si evince anche dai dati aggiornati

Rispetto al passato è in aumento il numero delle diagnosi di HIV in età avanzata, con maggior rischio di progressione di malattia ed interazioni farmacologiche che richiedono terapie sempre più mirate e personalizzate

nati al 31/12/2015, forniti dal Centro Operativo AIDS (COA), che sottolineano il fenomeno anche nel nostro Paese (2, 4) (Figura 1).

Nella figura si osserva come la mediana dell'età al momento della diagnosi di positività per HIV sia passata dai 26 anni nei maschi e 24 nelle femmine all'inizio dell'epidemia, a 41 e 36 anni rispettivamente nel 2014; le fasce di età più rappresentate sono state quella dei 30-39 anni (32.1% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV), con un'incidenza di 14.0 nuovi casi

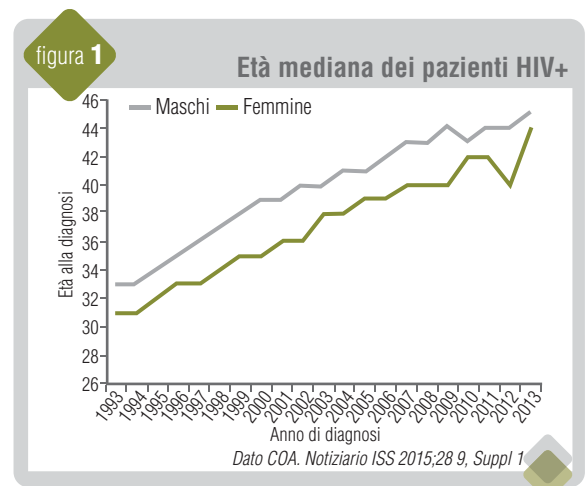


figura 2

Numero ed incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, per fasce di età (2014)

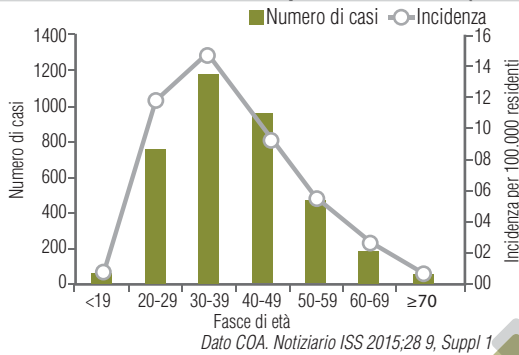


tabella 1

Caratteristiche del paziente anziano HIV+

Caratteristiche del paziente anziano (>50 anni) con infezione da HIV

- Più rapida progressione dell'infezione
- Maggiore riduzione delle cellule T CD4+
- Diagnosi di HIV in fase avanzata di infezione
- Maggiore mortalità AIDS e non AIDS correlata
- Maggiore immunoattivazione
- Numerose comorbidità (CV, renali, metaboliche, cognitive, ossee, neoplastiche)
- Necessità di politerapie per il trattamento delle comorbidità non-HIV correlate
- Maggiore ospedalizzazione

Linee guida HIV/AIDS 2016

tabella 2

Risultati degli esami di screening al basale

Test per farmacoresistenza NRTI/PI	Sensibilità a tutte le classi
HLA-B57	Negativo
Test Trofile	R5 tropico
Test per la Lue	Negativo
HCV-RNA quali/quantitativo	Assente

per 100.000 residenti, e quella dei 40-49 anni (26.1% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 10.2 nuovi casi per 100.000 residenti (Figura 2).

L'evoluzione dell'infezione da HIV nei soggetti over 50, come evidenziato anche nelle Linee guida Italiane del 2016 (Tabella 1), è caratterizzata da una più rapida progressione verso eventi AIDS e morte, da una più veloce riduzione della conta dei CD4, dalla coesistenza di patologie concomitanti, che spesso necessitano di trattamenti diversi, i quali non sempre, per interazioni farmacologiche, sono compatibili con la terapia antiretrovirale e spesso richiedono un percorso ragionato del clinico sia nella scelta dei farmaci da utilizzare per la terapia ARV che nello stretto monitoraggio del paziente a 360° (5).

Alla diagnosi di positività per HIV, tra le patologie concomitanti, le principali, quali gli eventi cardiovascolari, l'insufficienza epatica, renale e le neoplasie, possono rappresentare una causa frequente di decessi non HIV correlati.

Presentazione del caso clinico

Il caso clinico riportato descrive la storia di FM, maschio eterosessuale di 64 anni al momento della diagnosi di infezione da HIV (nel 2010), naive, coinfecto con il virus dell'HCV ed affetto da insufficienza renale cronica in trattamento dialitico e riscontrato positivo al test per HIV occasionalmente, proprio per l'inizio della dialisi. Il paziente giunge alla nostra osservazione nell'ottobre del 2010 con positività per HIV nota dal mese di maggio dello stesso anno. Alla diagnosi di positività per HIV la viremia era 240.506 copie/ml, i CD4 pari 397 cellule/mm³ (12%), la ratio CD4/CD8: 0.4.

Al momento della diagnosi, oltre alla comorbidità renale trattata con dialisi trisettimanale presso altro

centro, e alla coinfezione con l'HCV, il paziente presentava ipertensione arteriosa controllata farmacologicamente. Anamnesi negativa per eventi cardiovascolari acuti, diabete e MST.

Al basale, il paziente è stato sottoposto agli esami di screening riportati in *Tabella 2*. L'assenza di positività per HCV-RNA non ha consentito la genotipizzazione del virus dell'HCV.

Il paziente, per problemi personali relativi alla volontà di non comunicare il proprio stato di infezione ai familiari, ritarda di alcuni mesi l'inizio della terapia ARV.

In data 14/03/2011 il paziente inizia la terapia ARV con l'associazione abacavir/lamivudina (ABC/3TC) + fosamprenavir/ritonavir (FPV/r).

La negatività per HLA-B57 ha consentito l'uso di ABC, mentre è stato scelto fosamprenavir come PI, per l'abitudine dell'epoca di considerarlo il PI dotato di minore tossicità metabolica. D'altra

parte, la coesistenza dell'uremia cronica impediva l'uso sia di lopinavir che di atazanavir per il loro "peso" in termini di nefrotossicità.

Per oltre 3 anni il paziente ha ben tollerato la terapia a base di boosted PI; durante questo periodo il paziente è stato sottoposto a controlli trimestrali sia per quanto riguarda l'efficacia viro-immunologica della terapia adottata, sia

per il monitoraggio dell'eventuale tossicità dei farmaci anche in considerazione dell'età del paziente e soprattutto delle comorbidità renale ed epatica. I risultati del follow-up sono riportati nelle *Figure 3-5*.

Nel corso dell'osservazione, il paziente è stato sottoposto a rilevazione periodica di HCV-RNA, risultata sempre undetectable, impedendo di

figura 3

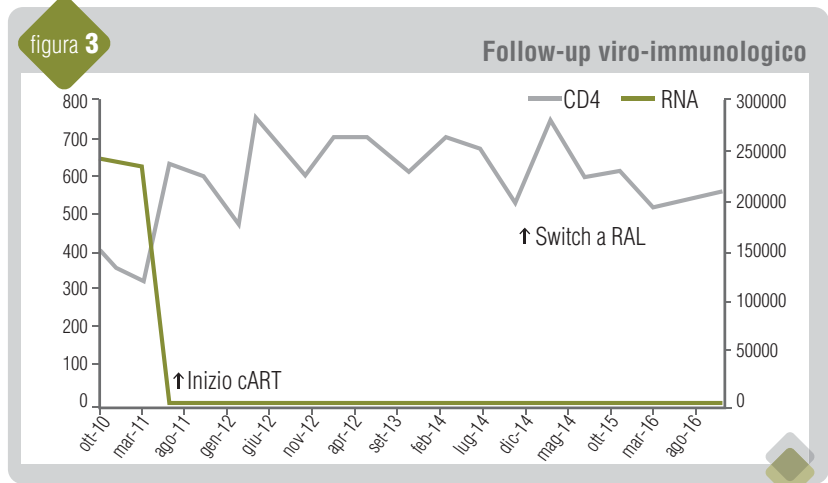


figura 4

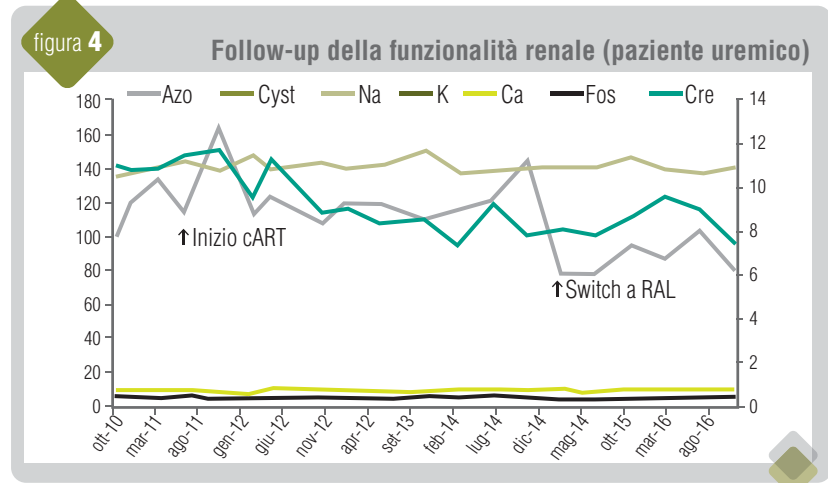
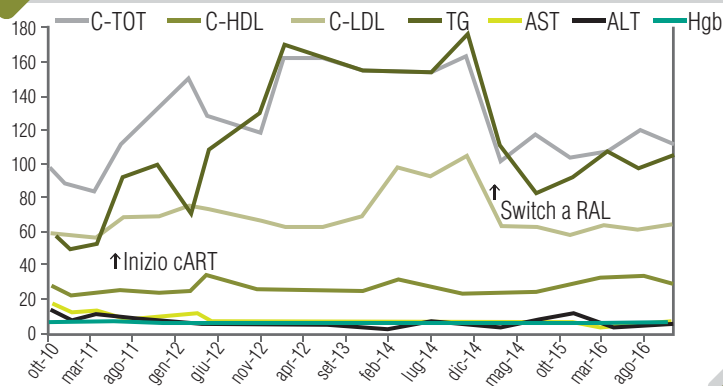


figura 5

Follow-up chimico clinico



Dopo lo switch a raltegravir si sperimenta un'elevata potenza, una buona efficacia viro-immunologica, un'ottima tollerabilità ed importanti benefici anche a livello metabolico

fatto la genotipizzazione del virus stesso.

Dall'analisi dei grafici appare evidente come il paziente pur tollerando bene la terapia antiretrovirale con PI/r (numero compresse e somministrazione BID) abbia manifestato, nel corso dell'osservazione, dislipidemia non presente al basale, che in buona parte può essere imputabile alla terapia con PI e al doppio booster di ritonavir. Tale evidenza, nel soggetto anziano, ha rappresentato una ulteriore comorbidità che ci ha indotti a valutare con attenzione l'opportunità di uno switch terapeutico per limitare il dismetabolismo lipidico in un paziente ormai vicino ai 70 anni.

Decisioni terapeutiche e follow-up

In data 21/10/2014 al paziente è stata modificata la terapia ARV; la classe dei PI è stata sostituita con quella degli inibitori dell'integrasi: il nuovo regime terapeutico ha incluso RAL+ ABC/3TC. Il nuovo schema di TARV, pur mantenendo la

somministrazione BID legata a raltegravir, ha ridotto il pill burden da 5 a 3 compresse/die sfruttando non solo la potenza, ma anche la buona tollerabilità della classe degli INI e il basso impatto metabolico di raltegravir come si evince nelle *Figure 4 e 5* e nella scheda tecnica del farmaco (6).

Al recente controllo di ottobre 2016, mentre appare immutata la potenza e l'efficacia della terapia antiretrovirale adottata (mantenimento della viro-soppressione e una conta dei CD4 stabilmente >500 cellule/mmc), si apprezza la stabilità dei parametri lipidici

entro i valori normali. Invariati, anche se ridotti, i valori relativi all'insufficienza renale; stabile il resto della chimica clinica.

Conclusioni

L'aumentata numerosità dei pazienti anziani (>50 anni), sia per effetto della diffusione e dell'efficacia della cART, la quale induce l'aumento dell'aspettativa di vita dei soggetti HIV+, che dello spostamento in avanti della mediana dell'età dei soggetti con nuova diagnosi di infezione da virus dell'immunodeficienza umana, apre nuovi orizzonti epidemiologici, clinici e terapeutici nella popolazione con HIV. Tali pazienti, come nel caso clinico esposto, spesso presentano comorbidità non necessariamente HIV-correlate che inducono il clinico ad una considerazione più "allargata" del trattamento del paziente anziano, dovendo considerare politerapie non sempre

La gestione del paziente HIV positivo con comorbidità



modificabili e/o associabili alla terapia antiretrovirale.

In tal senso raltegravir, per la potenza virologica, le scarse interazioni farmacologiche e il basso impatto metabolico, ha semplificato la gestione del paziente anziano con comorbidità. L'assenza di coformulazione, a differenza degli altri INI, lo rende inoltre, più duttile alla terapia antiretrovirale che, nel soggetto over 50, deve tener conto di altre terapie per il trattamento delle comorbidità coesistenti.

Nel caso esposto, lo switch a raltegravir non solo ha permesso di mantenere l'efficacia viro-immunologica del precedente trattamento con PI, ma non ha influito in maniera negativa né sulla comorbidità renale del paziente uremico, né su

Raltegravir, grazie alla sua potenza virologica, alle scarse interazioni e al basso impatto metabolico, consente di mantenere un'elevata efficacia viro-immunologica senza alcun impatto sulle comorbidità renali ed epatiche

quella epatica presente in un paziente coinfecto con HCV, seppure spontaneamente virosoppresso per questo virus.

La terapia con raltegravir ha quindi consentito di risolvere il dismetabolismo lipidico che, anche in considerazione dell'età del paziente, è da considerarsi un obiettivo importante in termini di safety oltre che di tollerabilità metabolica della terapia antiretrovirale.

Bibliografia

1. Delpierre C, Cuzin L, Lauwers-Cances V. High-risk groups for late diagnosis of HIV infection: a need for rethinking testing policy in the general population. *AIDS patients care STDS*. 2006; 20: 838-47.
2. Centro Operativo AIDS. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV in Italia al 31 dicembre 2015. *Notiziario ISS – 2016: vol. 29 (9, Suppl 1)*.
3. Calcagno A, Nozza S, Mussini C et al. Ageing with HIV: a multidisciplinary review. *Infection*. 2015 Oct;43(5):509-22. doi: 10.1007/s15010-015-0795-5. Epub 2015 May 19.
4. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, et al. Aging with HIV vs. HIV Seroconversion at Older Age: A Diverse Population with Distinct Comorbidity Profiles. *PLoS ONE* 2015; 10(4): e0118531. doi:10.1371/journal.pone.0118531.
5. Bisacchia F, Celesia BM, La Rosa R et al. Immuno-virological response and clinical outcome in naïve elderly patients treated with antiretroviral therapy (HAART). *BMC Geriatrics*. 2010, 10 (Suppl. 1): A87.
6. Isentress. Riassunto delle caratteristiche di prodotto.

Il ruolo di raltegravir nella scelta della terapia antiretrovirale nel paziente anziano in terapia plurifarmacologica

Caso 5

Elena Visconti
UOC Malattie Infettive,
Policlinico Gemelli, Roma

Introduzione

In questi anni abbiamo assistito al costante aumento dell'età media dei pazienti con infezione da HIV determinato sia dall'incremento della sopravvivenza grazie alla terapia HAART, sia dalle diagnosi effettuate in pazienti late presenter.

In questa tipologia di pazienti la scelta della HAART è spesso complicata dalla presenza di numerose comorbidità e dalla terapia plurifarmacologica che assumono prima della diagnosi di HIV o a seguito di eventi morbosi non infettivi correlati all'invecchiamento.

Presentazione del caso clinico e storia terapeutica

RB, maschio, eterosessuale, di 60 anni (nato il 7-10-1951), è stato inviato presso il nostro Ambulatorio nel settembre 2011 dopo aver eseguito il test Ab anti-HIV risultato positivo presso la Clinica dermatologica, ove si era recato per il trattamento della psoriasi.

Il paziente presentava anamnesi patologica positiva per cardiopatia dilatativa post-ischemica, successiva a 4 episodi di sindrome coronarica acuta con successivi interventi di rivascolariz-

zazione per cui effettuava una terapia con numerosi farmaci (*Tabella 1*).

Come fattori di rischio il paziente presentava familiarità per eventi cardiovascolari precoci, ipertensione arteriosa, oltre ad essere un fumatore di circa 40 sigarette/die.

Non riferiva precedenti infezioni opportunistiche maggiori e lo status viro-immunologico documentava: CD4+116 cellule/mm³ (10%) e HIV-RNA 263.100 copie/ml. Genotipo HIV "naive" con assenza di resistenze. eGFR: 92 ml/ora/1,73 m².

La terapia HAART doveva essere assolutamente prescritta per diversi motivi: condizione viro-immunologica, età avanzata quale fattore predisponente a progressione più rapida dell'infezione, cardiopatia su base ischemica ipoteticamente aggravata da azione infiammatoria sistemica HIV-correlata.

La scelta della HAART doveva valutare soprattutto le possibili interazioni con la terapia plurifarmacologica di base, in particolare le note interazioni della classe degli NNRTI con i PPI e degli inibitori delle proteasi con le statine, soprattutto perchè non era proponibile alcuna modifica della terapia stessa.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel 2011 la scelta è stata quella di prescrivere FTC/TDF e raltegravir, terapia che il paziente ha proseguito fino a oggi con un buon compenso viro-immunologico, ottima aderenza (*Figura 1*) e assenza di interazioni con i farmaci prescritti negli anni successivi alla diagnosi (*Tabella 1*).

Conclusioni e commento

Nel corso dei 5 anni successivi, la scelta della terapia HAART nel paziente esaminato, si è rivelata corretta per la persistenza della soppressione virale, l'ottimo recupero immunologico e per la buona tollerabilità, nonostante le terapie non HAART concomitanti.

Raltegravir è tuttora un farmaco di prima scelta nella prescrizione della HAART nel paziente con infezione da HIV naive ed experienced.

La scarsa interazione di raltegravir con il sistema del citocromo P450 riduce al minimo le potenziali interazioni con altri farmaci, facendogli assumere, anche attualmente, un ruolo chiave nella gestione della terapia HART in pazienti in terapia plurifarmacologica.



tabella 1

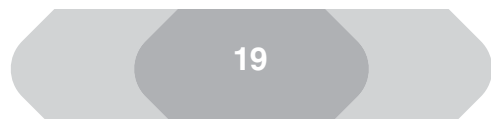
Comorbidità e terapia farmacologica pre- e post diagnosi di infezione da HIV

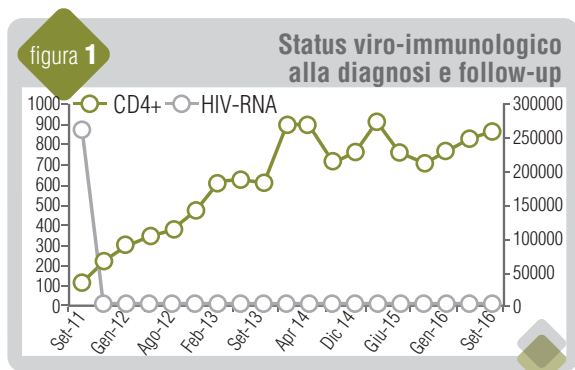
Comorbidità	Terapia farmacologica	Pill burden
1999, Iperensione arteriosa 2000, 4 episodi di IMA 2002, 2008	Ramipril 2.5 mg/die Furosemide 25 mg/die ASA 100 mg/die Atorvastatina 100 mg/die Lansoprazolo 15 mg/die	
2005, Rivascularizzazione chirurgica 2008 con 4 cabg. Coronaria destra residua stenosi 70% per tentativo inefficace di angioplastica		
2011 Psoriasi	Ciclosporina (sospesa 2014)	
2011 Infezione da HIV	TDF/FTC+raltegravir Cotrimossazolo (sospeso 2012)	
2012 BPCO	Astensione assoluta da fumo	
2013 Ipertrofia prostatica	Tamsulosina 0,4 mg/die	
2015 Scempenso cardiaco congestizio da scarsa aderenza alla terapia cardiologica Anemia sideropenica	Ramipril 2.5 mg/die Furosemide 25 mg ogni 12 ore Spirinolattone 25 mg/die Bisoprololo cloridrato 1.25 mg/die Ivabridina cloridrato 5 mg ogni 12 ore ASA 100 mg/die Atorvastatina 20 mg/die Omega polienoici 1000 mg /die Lansoprazolo 15 mg/die Tamsulosina 0.4 mg/die Ferroso solfato	

La terapia FTC/TDF + RAL ha evidenziato un buon profilo viro-immunologico, ottima aderenza e assenza di interazioni farmacologiche con le terapie concomitanti

Nella popolazione generale, l'assunzione di una terapia plurifarmacologica è associata a minore aderenza alla stessa.

Alcuni studi dimostrano invece che i pazienti anziani con HIV aderiscono maggiormente alla terapia HAART rispetto a quelli giovani





giovani. In particolare i pazienti anziani in terapia plurifarmacologica sono già abitudinari

ad assumere correttamente una terapia cronica e sono maggiormente coscienti dei rischi associati alla mancata assunzione della stessa.

Analogamente la duplice somministrazione quotidiana di raltegravir non risulta problematica in pazienti che assumono altri farmaci con le stesse modalità.

La ridotta aderenza alla terapia può essere, invece, determinata dalla comparsa di ulteriori comorbidità correlate all'invecchiamento, che possono fisicamente ridurre la capacità di assumere farmaci.

Bibliografia

1. Cuzin L, Katlama C, Cotte L, et al. Ageing with HIV. Do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? *HIV Medicine* 2016; 1-7.
2. Burgess MJ, Zeuli JD, Kasten MJ et al. Management of HIV/AIDS in older patients—drug/drug interactions and adherence to antiretroviral therapy. *HIV/AIDS research and Palliative Care* 2015; 7 251-264.
3. Ghidde L, Simone MJ, Salow MJ, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging* 2013; 30:809–19.
4. Niesta-Navalòn C, Franco-Miguel JJ, Gascon-Canovas JJ, Rentero-Rotondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. *HIV Medicine* 2015;16 273-279.
5. Wing E.J. HIV and aging. *Int J Infect Dis* 2016 Dec;23:61-68.

Commento

I casi clinici presentati riguardano i soggetti con infezione da HIV con età >50 anni e diverse forme di comorbidità. Il leitmotiv è una situazione clinica complicata, anche da fattori non modificabili quali l'età o il sesso, in cui è stato raggiunto un buon equilibrio immuno-virologico, ma dove è stata necessaria un'ottimizzazione del regime terapeutico antiretrovirale.

Sappiamo che l'evoluzione delle comorbidità può continuare anche al raggiungimento della soppressione virologica, con particolare riferimento alla patologia cardiovascolare. A questo processo si sommano abitudini di vita quali il fumo di sigaretta, la sedentarietà, il ridotto apporto nutrizionale di minerali, che aggravano il processo di invecchiamento, solo parzialmente arginato dalle supplementazioni con integratori e minerali, quali calcio e vitamina D.

I soggetti di cui è stato descritto il caso clinico erano in trattamento antiretrovirale da lungo tempo o erano arrivati all'osservazione medica in condizione di emergenza (CD4 <50 cellule/mm³ e/o HIV-RNA ≥ 500.000 copie/mL); pertanto erano stati trattati immediatamente con la classe di farmaci che al tempo era maggiormente usata, cioè i PI potenziati da ritonavir accompagnati da 2 inibitori (includendo un inibitore timidinico) della trascrittasi inversa.

Ciò che è stato molto proficuo dal punto di vista terapeutico, non lo è stato per quanto riguarda la tossicità e la tollerabilità. L'evoluzione in senso pro-infiammatorio è stata riscontrata in 4 casi su 5, peggiorata dalla presenza di altre infezioni virali (HBV, HCV e CMV). Il fattore età ha giocato un ruolo importante sia per quanto riguarda il deterioramento renale e osseo, che per quanto concerne la polifarmacologia, con il conseguente rischio di interazioni farmaco-farmaco (DDI).

Nelle situazioni cliniche presentate, con un insieme di condizioni quasi inestricabili tra fattori modificabili o meno, il "deus ex machina" è stata l'introduzione di un farmaco appartenente ad una nuova classe, quella degli inibitori dell'integrasi: raltegravir. L'adeguamento del regime antiretrovirale, anche come terapia dual, mediante l'introduzione di raltegravir, ha consentito di ottenere miglioramenti metabolici significativi e di spezzare il meccanismo di progressione delle comorbidità in parte sostenuto dai precedenti farmaci antiretrovirali.

La sostituzione delle componenti farmacologiche, la ricerca di stili di vita più salutari e le strategie indirizzate a ridurre le anomalie metaboliche, quali l'abbassamento di trigliceridi e del colesterolo LDL, sono necessarie per preservare uno stato di salute a 360° nelle persone HIV-positivo in generale e nel processo di invecchiamento.

Stefano Rusconi



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.