

CLINICAL CASES in HIV

Approccio terapeutico alla coinfezione HIV/HCV

a cura di **Loredana Sarmati**

Caso 1 Coinfezione HIV/HCV in un paziente diabetico con insufficienza renale
Pietro Colletti, Marcello Trizzino

Caso 2 Efficacia, sicurezza e tollerabilità di raltegravir in un paziente HIV/HCV trapiantato di fegato
Salvatore Sollima

Caso 3 Scelta del regime antiretrovirale nel paziente HIV/HCV con cirrosi avanzata: tra tollerabilità e possibili interazioni
Lorenzo Badia

Caso 4 Coinfezione HIV/HCV: un caso irrisolto
Oscar Cirioni, Massimiliano Bora

Caso 5 Gestione delle interazioni farmacologiche nella coinfezione HIV/HCV
Sandro Panese

ReAdfiles
Resistenza e Adesione alle terapie
nella cura dell'infezione da HIV e da Virus Epatitici

Volume 1

CLINICAL CASES
inHIV

Supplemento n°4 a ReAd files - GIUGNO 2017 - ANNO 18 - NUMERO 2
Trimestrale di aggiornamento medico

Publicazione 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

Coinfezione HIV/HCV: l'efficacia della gestione terapeutica

Loredana Sarmati

Malattie Infettive, Università Tor Vergata, Roma

Introduzione

Il virus dell'epatite C (Hepatitis C Virus-HCV) e il virus dell'Immunodeficienza umana (Human immunodeficiency virus-HIV) condividono le stesse vie di trasmissione pertanto l'occasione della coinfezione è comune. Mondialmente, si ritiene che questa condizione sia condivisa da circa 5-10 milioni di soggetti HIV-sieropositivi e che in Italia approssimativamente un terzo dei pazienti con HIV veicoli anche il virus dell'HCV (1).

La copresenza dei due virus influenza negativamente il decorso e la prognosi di entrambe le infezioni. E' noto come i pazienti HIV-positivi con infezione da HCV abbiano un maggior rischio di evoluzione in epatite cronica, cirrosi e insufficienza epatica rispetto ai soggetti HCV monoinfetti, mentre pazienti con epatite cronica da HCV coinfetti con HIV rispondano meno efficacemente alla terapia antiretrovirale (ARV) in termini di controllo della replicazione di HIV e recupero immunologico, presentando un più alto rischio di mortalità per tutte le cause rispetto ai soggetti con sola infezione da HIV (2-3).

Al di là degli eventi biomolecolari alla base della patogenesi della sfavorevole interazione tra i due virus, esiste la difficoltà del contemporaneo trattamento delle due infezioni, reso spesso po-

La copresenza dei due virus influenza negativamente il decorso e la prognosi di entrambe le infezioni. La tossicità epatica di molti farmaci ARV e le interazioni farmacologiche tra le due terapie rende spesso complessa la gestione della coinfezione

co realizzabile nei soggetti coinfetti dalla maggiore tossicità epatica di molti farmaci antiretrovirali, dalla tossicità di vecchi trattamenti per HCV e dalle attuali interazioni tra l'uso delle nuove terapie per HCV e la terapia ARV.

L'attuale grande numerosità di farmaci per HCV ha rivoluzionato le prospettive di guarigione non solo dei pazienti HCV monoinfetti, ma anche degli HIV/HCV coinfetti in cui i nuovi trattamenti hanno dimostrato un'efficacia terapeutica equivalente a quanto già evidenziato nel monoinfetto HCV. Tuttavia, molti dei nuovi farmaci direct-acting antivirals (DAAs) hanno rilevanti interazioni con diverse classi di farmaci antiretrovirali quali gli inibitori nucleosidici e non nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori delle proteasi e delle integrasi (4).

Raltegravir (RAL) è il farmaco capostipite della

La scelta di RAL garantisce un elevato grado di tollerabilità e sicurezza, anche a livello epatico, grazie alla scarsa influenza sulle vie metaboliche condivise da altri farmaci

famiglia degli inibitori delle integrasi di HIV e il suo uso è stato associato ad un elevato grado di tollerabilità e sicurezza già negli studi di fase II. Studi successivi hanno dimostrato, inoltre, come l'uso di RAL sia associato ad una minore tossicità epatica, rispetto a quanto riscontrato in soggetti trattati con placebo, anche in pazienti ARV-experienced (5).

In relazione allo scarsa tossicità epatica associata a RAL, studi di real-life hanno valutato la sicurezza del farmaco in popolazioni di pazienti HIV/HCV oltre che HIV/HBV coinfezti.

I risultati mostrano una buona tollerabilità della terapia ARV contenente RAL anche nella popolazione di soggetti coinfezti con virus epatitici in cui l'interruzione del trattamento per epatotossicità non sia stato superiore a quanto osservato nei monoinfezti HIV (6).

Molto della scarsa influenza sull'andamento degli enzimi epatici RAL lo deve ai meccanismi di azione alla base del suo metabolismo. Infatti, anche se è metabolizzato dal fegato, l'eliminazione di raltegravir avviene prevalentemente at-

traverso meccanismi di glicuronconiugazione dell'UGT1A1 a livello epatico. Il farmaco non ha nessuna azione sui sistemi enzimatici del tipo citocromo P-450 pertanto, di fatto, ha scarsa o nessuna influenza sul metabolismo di altri composti che stimolano o inibiscono tale via enzimatica.

La sua scarsa influenza su vie metaboliche spesso condivise da altri farmaci fa sì che RAL, insieme a pochi altri farmaci antiretrovirali, sia uno dei maggiormente indicati nella terapia ARV di pazienti coinfezti che debbano iniziare la terapia anti HCV con DAAs. Di fatto, non ha controindicazioni all'uso in associazione con sofosbuvir, ledipasvir, simeprevir, daclatasvir, ombitasvir/paritaprevir e dasabuvir.

La rassegna di casi clinici, che segue questa breve introduzione, è finalizzata a descrivere pazienti HIV/HCV coinfezti in diverse situazioni cliniche in cui l'uso di raltegravir nella composizione della terapia ARV si è dimostrato la scelta più efficace, lasciando al clinico lo spazio per una possibile gestione dell'infezione da HCV.

Bibliografia

1. Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. HIV-HCV co-infection: Epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16(11):1473-83.
2. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2013; 158(9): 658-66.
3. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: Differences by HCV co-infection. *J Hepatol.* 2012; 57(4): 743-51.
4. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - Considerations for Antiretroviral Use in Patients with Coinfections Hepatitis C (HCV)/HIV Coinfection. Disponibile su: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/26/hcv-hiv>. Ultimo accesso: 5 giugno 2017.
5. Steigbigel RT, Cooper DA, Tepler H, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(4):605-12.
6. Weimer LE, Fragola V, Florida M, et al. Response to raltegravir-based salvage therapy in HIV-infected patients with hepatitis C virus or hepatitis B virus coinfection. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(1):193-9.

CASO 1

Coinfezione HIV/HCV in un paziente diabetico con insufficienza renale

Pietro Colletti, Marcello Trizzino

UOC Malattie Infettive, AOUP P. Giaccone, Palermo

Introduzione

Il paziente è un uomo di 54 anni, con coinfezione HIV/HCV nota dal 2001, non drug-abuser, in terapia antiretrovirale dalla diagnosi con d4T + 3TC + EFV fino al 2009, successivamente con EFV + TDF/FTC con risposta viroimmunologica. Il test di tipizzazione HLA B5701 risulta negativo. Presenta cirrosi epatica HCV correlata genotipo 1a, non è mai stato trattato con IFN.

Nel 2012 presentava HCV-RNA pari a 182.000 UI/mL, con un valore di elastometria di 27 kPa, compatibile con fibrosi METAVIR F4, assenza di varici all'esofagogastroduodenoscopia. Il paziente, inoltre, presenta un diabete mellito di tipo II, con retinopatia e neuropatia periferica, in terapia insulinica con scarso compen-

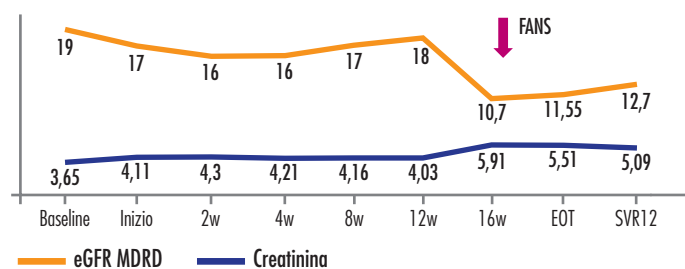
so. E' presente altresì un'insufficienza renale cronica multifattoriale (DM, HIV, HCV) in stadio 4 secondo il National Kidney Foundation (NKF) (eGFR <20 ml/min) con sindrome nefrosica grave. Per tale motivo dal 2012 ha operato uno switch al regime NUC-sparing DRV/r + RAL.

Decisioni terapeutiche e follow-up

A maggio 2016 inizia la terapia con DAAs anti-HCV a base di paritaprevir/ritonavir + ombitasvir e dasabuvir (PTV/r/OBT + DSV) + RBV per 24 settimane con RVR (HCV-RNA negativo alla quarta settimana).

Il paziente, HIV/HCV coinfecto, con cirrosi epatica, diabete ed insufficienza renale cronica effettua uno switch al regime NUC-sparing DRV/r + RAL ed inizia la terapia anti-HCV con DAAs

Figura 1

Evoluzione della funzionalità renale in corso di trattamento anti-HCV

Tabella

1

Regimi raccomandati per pazienti con danno renale severo

Regimi raccomandati per pazienti con danno renale severo:
CrCl <30 mL/min o End-Stage Renal Disease (ESRD)

1a	1b	2 [§]	3 [§]	4
PTV/r/OBT+ DSV+RBV	PTV/r/OBT+ DSV	SOF/VEL	SOF/VEL+RBV	ELB/GRZ
		SOF+DCV	SOF+DCV+RBV	
ELB/GRZ±RBV	ELB/GRZ			

[§] Solo nei casi con urgenza al trattamento. Il trattamento va interrotto immediatamente in caso di peggioramento della funzionalità renale. AASLD e IDSA prevedono l'utilizzo di Peg-IFN + RBV nei genotipi 2 e 3

EASL 2016

In 16° settimana si è assistito ad un peggioramento della funzionalità renale (creatinina 5.91 mg/dL, eGFR MDRD 10,7 mL/min), con un quadro di acidosi metabolica e soltanto dopo numerose sollecitazioni viene ammessa l'automedicazione per lombosciatalgia con abuso di FANS. A novembre 2016 il paziente giunge alla fine del ciclo di terapia con DAAs con risposta virologica sostenuta a 12 settimane (SVR12) dalla fine del trattamento.

Nonostante il successo virologico su HIV, la risposta al trattamento con DAAs anti-HCV, l'attuale buon compenso metabolico e l'attenta esclusione di farmaci nefrotossici, la funzionalità renale resta severamente compromessa con valori di eGFR tra 10 e 12 ml/min (Figura 1), non necessitando in atto di trattamento emodialitico.

Commento

170 milioni di persone nel mondo hanno una infezione da HCV e 35 milioni sono coinfecte con il virus dell'HIV.

L'infezione da HIV modifica la storia naturale dell'infezione da HCV incrementandone la replicazione virale, riducendo il tasso di clearance spontanea dopo l'infezione acuta, accele-

rando il processo di fibrosi, aumentando il tasso di scompenso epatico e di morte per complicanze di malattia epatica e riducendo la risposta alla terapia anti-HCV.

L'avvento delle nuove terapie con DAAs di 2° generazione ha radicalmente cambiato il panorama di trattamento della coinfezione HIV/HCV, dal momento che i soggetti coinfecti mostrano tassi di risposta in termini di SVR comparabili a quelli dei mono-infecti HCV.

Nei soggetti con infezione da HIV, fattori quali etnia, sesso, età, comorbidità, coinfezione con HBV e HCV, drug-addiction e farmaci nefrotossici condizionano il rischio di progressione del danno renale.

I pazienti con CKD avanzata hanno limitate opzioni terapeutiche ed in assenza di studi clinici randomizzati (RTC) su PI boosterati numerosi dati di letteratura e di real-life suggeriscono come DRV possa essere l'opzione di scelta (1).

In tale scenario il regime NUC-sparing RAL+DRV/r può essere considerato un regime raccomandato in termini di efficacy e safety (2).

HIV e HCV sono fattori indipendenti di danno renale e la negativizzazione dell'HCV-RNA riduce la progressione del danno.

Relativamente alla funzione renale i pazienti devono essere attentamente monitorati e possono beneficiare, con una attenta scelta delle poche opzioni terapeutiche, dei nuovi trattamenti con DAAs (3): regimi con PTV/r/OBT+DSV o con ELB/GRZ possono essere usati nei pazienti con CKD stadio 4 e 5.

Nel caso in esame il danno renale multifattoriale ha determinato una severa progressione della CKD, accentuata da automedicazione con prodotti da banco. Il complesso management deve essere effettuato con una attenta scelta di

regimi farmacologici anti-HIV (4, 5) e anti-HCV (6-8) "kidney safe" (Tabella 1) che non necessitano di complesse modifiche in corso di progressione di danno renale ed in caso di dialisi.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la dual therapy RAL + DRV/r è un'opzione terapeutica raccomandata in termini di efficacia e sicurezza

Bibliografia

1. Jose S, Nelson M, Phillips A, et al. Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir. *AIDS*. 2017 Feb 20; 31(4):485-492.
2. Jabłonowska E, Pulik P, Kalinowska A, et al. Efficacy and safety of nucleoside-sparing regimen based on raltegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *J Med Virol*. 2017 Apr 8. doi: 10.1002/jmv.24826.
3. Rossi C, Raboud J, Walmsley S, et al. Hepatitis C co-infection is associated with an increased risk of incident chronic kidney disease in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2017 Apr 4; 17(1):246.
4. Calza L, Danese I, Magistrelli E, et al. Dual Raltegravir-Darunavir/Ritonavir Combination in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients on Antiretroviral Therapy Including a Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Plus Two Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. *HIV Clin Trials*. 2016 Feb; 17(1):38-47.
5. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. First-line RAL + DRV/r is non-inferior to TDF/FTC + DRV/r: the NEAT001/ANRS143 randomised trial. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2014 March 3-6; Boston, MA.
6. Kwo PY, Badshah MB. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20:235-241.
7. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015 Oct 17; 386(10003):1537-45.
8. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral combination for patients with Hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016 Jun; 150(7).

CASO 2

Efficacia, sicurezza e tollerabilità di raltegravir in un paziente HIV/HCV trapiantato di fegato

Salvatore Sollima

U.O Malattie Infettive III, ASST Fatebenefratelli Sacco, Università degli Studi di Milano

Introduzione

Negli ultimi anni, la disponibilità dei farmaci anti-virali ad azione diretta (DAAs) ha rivoluzionato il trattamento dell'infezione da HCV, anche nei pazienti coinfecti da HIV e sottoposti a trapianto di fegato, i quali possono così aspirare ad una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei pazienti trapiantati monoinfetti (1, 2).

Presentiamo il caso di un paziente HIV/HCV-positivo con recidiva di infezione da HCV severa dopo trapianto di fegato, e che ha risposto in maniera straordinaria alla terapia antivirale con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (regime 3D) in corso di terapia antiretrovirale di combinazione (cART) con raltegravir (RAL).

Presentazione ed anamnesi

Un uomo di 47 anni HIV/HCV-positivo, pregreso tossicodipendente, giungeva alla nostra osservazione nel gennaio 2006. In anamnesi patologica risultava:

- infezione da HIV nota dal 1986 e seguita regolarmente presso un centro di malattie infettive dal 1995

- infezione cronica da HCV genotipo 1b nota dal 1995
- riscontro di candidosi e leucoplachia villosa orale nel 1995
- diagnosi di diabete mellito nel 2002, per cui era stata intrapresa terapia insulinica
- pregressa infezione da HBV asintomatica.

Nel corso degli anni, il paziente aveva eseguito diversi regimi di ARV (Tabella 1).

Il nadir dei CD4+ era stato 25 cellule/mmc nel novembre 1995, al momento dell'inizio della terapia ARV con didanosina.

All'epoca, inoltre, le piastrine risultavano 38.000/mmc, i livelli di AST ed ALT erano, rispettivamente, 176 e 173 U/L, e la γ GT era 122 U/L; l'albumina, la colinesterasi (CHE) ed il PT apparivano invece nella norma. Negli anni successivi, gli indici di funzionalità epatica erano rimasti invariati.

Nel 2000 e nel 2003, con un HCV-RNA >1.000.000 UI/mL ed il riscontro ecografico di epatosplenomegalia, era stato proposto un trattamento con interferone pegilato (Peg-IFN) + ribavirina, rifiutato però dal paziente.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia, la sicurezza e tollerabilità dei regimi ARV a base di raltegravir nel trattamento di pazienti con cirrosi avanzata, anche nel contesto del trapianto di fegato

Decisioni terapeutiche e follow-up

Quando il paziente giungeva alla nostra attenzione, i CD4+ erano 551 cellule/mmc, l'HIV-RNA <50 copie/mL, le piastrine 100.000/mmc, l'ALT 137 U/L, la γ GT 219 U/L e l'alfa-fetoproteina (AFP) 238 ng/mL; venivano eseguiti un'ecografia ed una TAC addominale, che non evidenziavano lesioni epatiche focali.

Nel febbraio 2006, la cART veniva semplificata a tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) 245/200 mg+efavirenz (EFV) 600 mg/die e veniva intrapresa la terapia per l'HCV con Peg-IFN α -2a 180 μ g una volta/settimana + ribavirina 1.000 mg/die. Sfortunatamente, per il crollo delle piastrine a 36.000/mmc e la comparsa di porpora, il trattamento veniva sospeso dopo otto settimane.

Nei mesi successivi, un FibroScan mostrava una stiffness epatica di 28 kPa suggestiva di fibrosi F4 secondo la scala METAVIR, l'ecografia addominale mostrava un fegato cirrotico, gli indici di funzionalità epatica rimanevano stabili, con un'AFP di 100-300 ng/mL. La cART veniva ulteriormente semplificata a TDF/FTC/EFV in singola compressa.

Nel gennaio 2011 l'ecografia e la risonanza magnetica nucleare rivelavano una lesione focale in V-VIII segmento epatico suggestiva di epatocarcinoma (HCC), che veniva trattata con termoablazione mediante radiofrequenza.

Nel luglio 2011 il paziente veniva sottoposto a trapianto di fegato, per cui veniva introdotta terapia immunosoppressiva con ciclosporina; per le interazioni farmacologiche, veniva effettuato uno switch terapeutico da EFV a raltegravir 400 mg x 2/die, mantenendo TDF/FTC come back-

Tabella

1

Linee di terapia antiretrovirale

ART	Inizio	Motivo dello switch
ddl	11/1995	-
d4T + 3TC + IDV	10/1996	HIV-RNA alto
d4T + 3TC + EFV	04/2001	Semplificazione
ddl + 3TC + EFV	05/2004	Semplificazione (once daily)
TDF/FTC + EFV	02/2006	Semplificazione
TDF/FTC/EFV	09/2008	Semplificazione (STR)
TDF/FTC + RAL	07/2011	Interazioni farmacologiche
ABC/3TC + RAL	07/2013	Nefropatia

ART, terapia antiretrovirale; ddl, didanosina; d4T, stavudina; 3TC, lamivudina; IDV, indinavir; EFV, efavirenz; TDF, tenofovir disoproxil fumarato; FTC, emtricitabina; RAL, raltegravir; ABC, abacavir; STR, single tablet regimen

bone della cART. Un mese dopo il trapianto, i livelli di AST, ALT e AFP erano normali e le piastrine risultavano 308.000/mmc.

Tuttavia, già pochi mesi dopo, si manifestava una recidiva dell'infezione da HCV estremamente aggressiva, con un HCV-RNA di 14.327.799 UI/mL e una progressiva insufficienza epatica (albumina sierica 3 g/dL, CHE 2.400 U/L) che causava edemi declivi ed ascite, costringendo il paziente a ripetute paracentesi. Inoltre, si manifestava progressivamente una sindrome nefrosica con una proteinuria di 5 g/24 ore, che contribuiva alla formazione di ascite: una biopsia renale evidenziava un quadro di glomerulonefrite membranoproliferativa associata a glomerulosclerosi diffusa, per cui veniva effettuata una terapia con steroide ad alte dosi e diuretici, con scarso beneficio.

Veniva quindi modificata la cART, sostituendo TDF/FTC con abacavir/lamivudina (ABC/3TC). Persistendo il quadro di insufficienza epatica, a cui si associava un quadro di progressiva insufficienza renale, nel marzo 2014 una biopsia epatica mostrava sovvertimento parenchimale, fibrosi pervenulare e perisinusoidale, proliferazione duttare; il FibroScan rivelava una stiffness

epatica di 23 kPa.

Nel luglio 2014 il paziente presentava un punteggio MELD di 20 ed era classificabile come Child-Pugh B9. Data la gravità del quadro clinico, veniva ammesso all'uso compassionevole del regime 3D. La terapia antivirale ad azione diretta per 24 settimane portava ad un rapido miglioramento della funzionalità epatica, con una riduzione del punteggio MELD a 12, e ad una veloce negativizzazione dell'HCV-RNA, a cui faceva seguito il raggiungimento dell'SVR (Figura 1).

Purtroppo, la funzionalità renale rimaneva invariata. Nei mesi successivi la creatinina aumentava ulteriormente, raggiungendo il valore di 5,8 mg/dL, per cui nel marzo 2016 veniva iniziato il trattamento emodialitico.

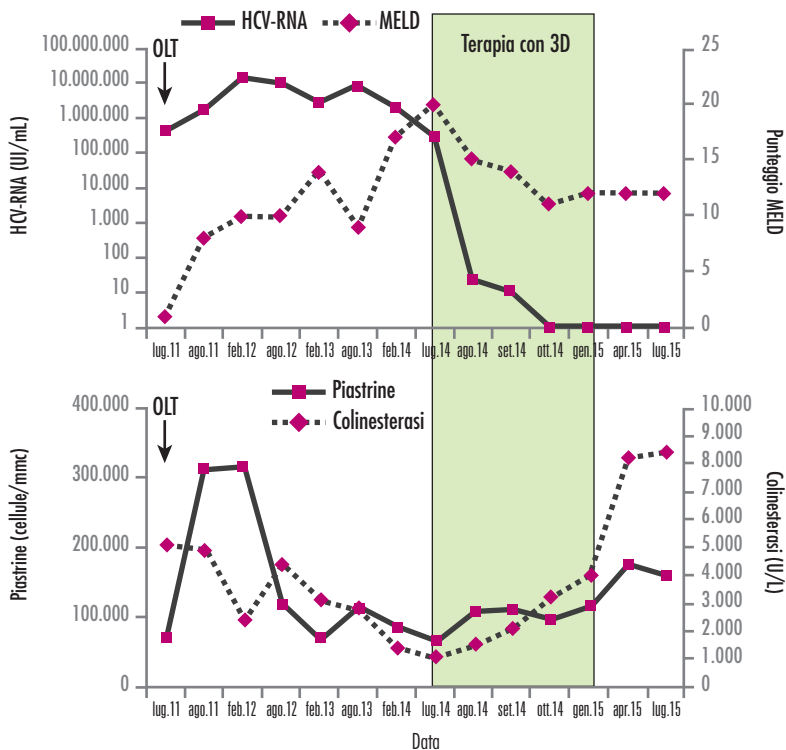
Nel novembre 2016 veniva avviato l'iter diagnostico per l'inserimento in lista d'attesa per il trapianto di rene. All'ultimo controllo ambulatoriale, i CD4+ erano 479 cellule/mmc, l'HIV-RNA stabilmente <50 copie/mL, gli indici di funzionalità epatica nella norma. Il paziente proseguiva la terapia cART con ABC/3TC e RAL.

Commento e conclusioni

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia, la sicurezza e tollerabilità dei regimi ARV a base di raltegravir nel trattamento di pazienti HIV/HCV

Figura 1

Miglioramento della funzionalità epatica con DAAs per 24 settimane



Straordinaria la risposta del paziente alla terapia antivirale con DAAs somministrata contemporaneamente alla terapia antiretrovirale a base di RAL, a conferma di come i regimi basati sull'inibitore delle integrasi siano la scelta ideale per i pazienti HIV/HCV coinfezti

coinfezti (3-5), anche in presenza di cirrosi avanzata (Child-Pugh C), situazione in cui l'incremento delle concentrazioni plasmatiche di RAL è privo di significato clinico (6, 7).

Da quando il trapianto di fegato è diventato una opzione terapeutica ARV comune per il trattamento dell'insufficienza epatica terminale e dell'HCC nei pazienti HIV/HCV-positivi (8), è emersa la validità dell'inibitore delle integrasi anche

in questo contesto, dove le interazioni farmacologiche tra immunosoppressori e inibitori della proteasi, agenti booster o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa obbligano spesso, quando possibile, a modificare il regime antiretrovirale.

E se nei pazienti trapiantati l'esposizione a RAL può risultare aumentata, nella stragrande maggioranza dei casi questo non ha alcun impatto sui profili di tollerabilità e sicurezza del farmaco (9). L'altro punto di forza di RAL sta nella compatibilità con tutti i DAAs disponibili ed utilizzati per il trattamento dell'epatite cronica C nei pazienti coinfecti, che, finalmente, hanno la stessa probabilità dei pazienti monoinfecti di eradicare l'HCV, anche nel caso di infezione recidivante dopo trapianto epatico (1, 2).

Da sottolineare, infine, la possibilità di impiego di RAL anche in presenza di insufficienza renale, che spesso interviene a complicare il quadro clinico dei pazienti cirrotici o immunosoppressi dopo trapianto di fegato (10).

Il caso che abbiamo descritto è a nostro avviso interessante perché ripercorre la storia della terapia ARV, compresi gli errori talvolta fatti nella selezione dei regimi terapeutici. Inoltre, esso evidenzia un difetto per lungo tempo comune a molti infettivologi, ovvero aver concentrato l'attenzione sull'HIV, trascurando la coinfezione da HCV spesso presente in questi pazienti.

E ancora, esso appare singolare per la gravità della recidiva di infezione da HCV dopo il trapianto di fegato ed il rapido miglioramento della funzionalità epatica dopo l'inizio della terapia con DAAs, che si associava al raggiungimento dell'SVR.

Infine, esso mostra come raltegravir, per le sue caratteristiche farmacocinetiche e la mancanza di interazioni farmacologiche significative, sia efficace, ben tollerato e sicuro in situazioni cliniche diverse. In conclusione, i regimi a base di raltegravir si possono considerare la terapia cART di scelta nei pazienti HIV/HCV-positivi anche clinicamente complessi.

Bibliografia

1. Londoño MC, Manzano C, Rimola A, et al. IFN-free therapy for HIV/HCV-coinfecting patients within the liver transplant setting. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:3195-201.
2. Grant JL, Hawkins C, Brooks H, et al. Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection. *AIDS* 2016; 30:93-8.
3. Macías J, Neukam K, Portilla J, et al. Liver tolerance of raltegravir-containing antiretroviral therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1346-50.
4. Rockstroh J, Teppler H, Zhao J, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med* 2012; 13:127-31.
5. Taramasso L, Madeddu G, Ricci E, et al. Raltegravir-based therapy in a cohort of HIV/HCV co-infected individuals. *Biomed Pharmacother* 2015; 69:233-6.
6. Barau C, Braun J, Vincent C, et al. Pharmacokinetic study of raltegravir in HIV-infected patients with end-stage liver disease: the LIVERAL-ANRS 148 study. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1177-84.
7. Hernández-Novoa B, Moreno A, Pérez-Eliás MJ, et al. Raltegravir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfecting patients with advanced liver cirrhosis (Child-Pugh C). *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:471-5.
8. Fox AN, Vagefi PA, Stock PG. Liver transplantation in HIV patients. *Semin Liver Dis* 2012; 32:177-85.
9. Cattaneo D, Puoti M, Sollima S, et al. Reduced raltegravir clearance in HIV-infected liver transplant recipients: an unexpected interaction with immunosuppressive therapy? *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:1341-5.
10. Iwamoto M, Hanley WD, Petry AS, et al. Lack of a clinically important effect of moderate hepatic insufficiency and severe renal insufficiency on raltegravir pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1747-52.

CASO 3

Scelta del regime antiretrovirale nel paziente HIV/HCV con cirrosi avanzata: tra tollerabilità e possibili interazioni

Lorenzo Badia

U.O. Malattie Infettive, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Introduzione

La disponibilità dei regimi anti-HCV ad azione antivirale diretta (DAAs) ha consentito di offrire una terapia eradicante anche a pazienti con cirrosi epatica avanzata ed end stage liver disease, categorie storicamente escluse dai trattamenti basati su interferone (1). Nell'attuale scenario terapeutico, i pazienti HIV/HCV coinfeziti non sono più considerati una popolazione speciale, in quanto presentano tassi di SVR sovrapponibili a quelli dei monoinfeziti HCV (2). La contemporanea presenza della terapia antiretrovirale comporta tuttavia nei pazienti HIV/HCV alcune problematiche peculiari, legate essenzialmente alla tollerabilità epatica del regime e alle possibili interazioni con i DAAs (3).

Anamnesi e storia terapeutica

Si descrive il caso di una donna caucasica di 58 anni, con coinfezione HIV/HCV (genotipo 1a) nota dal 1992, afferita al nostro Centro nell'agosto del 2014.

La paziente era in terapia antiretrovirale da maggio 1997; il nadir di linfociti CD4+ era di 250 cellule/mmc e non erano presenti in anamnesi fallimenti virologici, né eventi AIDS-definienti o HIV-relati. La storia della terapia precedente alla presa in carico è riassunta nella **Tabella 1**.

Dal punto di vista epatologico si presentava un quadro clinico di scompenso, per presenza di ascite, con score MELD di 16 e Child-Pugh B8.

L'elastografia epatica documentava una stiffness di 23,5 kPa e varici esofagee F1, mentre l'imaging dell'addome escludeva formazioni sospette per carcinoma epatocellulare. La paziente non presentava altre comorbidità.

Tabella

1

Storia terapeutica

Da	A	Regime	Motivo cambio
05/1997	03/2002	D4T + 3TC + IDV	volontà della paziente
04/2003	07/2003	D4T + 3TC + LPV/r	intolleranza a LPV/r
10/2003	10/2008	AZT/3TC + NVP	epatotossicità da NVP
10/2008	06/2013	TDF/FTC + FPV/r	adeguamento alle linee guida
06/2013	08/2014	TDF/FTC + ATV/r	

La paziente, in attesa di trapianto per scompenso epatico, sviluppa iperbilirubinemia durante terapia con ATV/r+FTC/TDF

Decisioni terapeutiche e follow-up

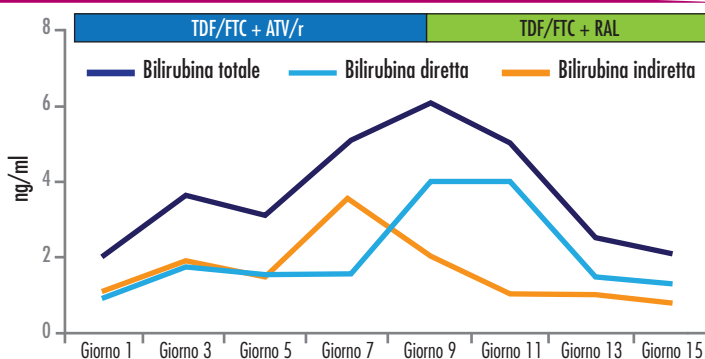
La paziente veniva ricoverata in Degenza per il quadro di scompenso epatico e per l'inizio dello studio per l'inserimento in lista d'attesa per trapianto di fegato. La paracentesi consentiva di escludere una peritonite batterica spontanea e di risolvere l'ascite; tuttavia nei giorni seguenti si assisteva ad un progressivo aumento dei valori di bilirubinemia (Figura 1). Veniva quindi effettuato uno switch del trattamento antiretrovirale a TDF/FTC + RAL, con rapido miglioramento di tale parametro. La paziente veniva posta in lista d'attesa per il trapianto di fegato e a gennaio 2015 iniziava il trattamento anti-HCV con sofosbuvir 400 mg/die + daclatasvir 60 mg/die + ribavirina 1.000 mg/die per 24 settimane con buona tollerabilità e con conseguimento di SVR24. Non si rendevano necessarie ulteriori modifiche della terapia antiretrovirale, che manteneva il controllo viro-immunologico durante il trattamento anti-HCV. La paziente è tuttora in lista d'attesa per il trapianto, con un quadro di labile compenso, presentando saltuari episodi di ascite/pleurite e ascite.

Commento e conclusioni

L'utilizzo di un regime ARV basato su un inibito-

Figura 1

Andamento della bilirubina



re delle proteasi boosterizzato in pazienti con grave compromissione epatica può portare facilmente a tossicità aggiuntiva da sovraesposizione, per il metabolismo epatico dei PI/r e la loro finestra terapeutica relativamente ristretta.

In questo contesto, raltegravir appare come una possibile opzione terapeutica, innanzitutto per la sostanziale assenza di tossicità anche in caso di elevata esposizione ematica secondaria a ridotto metabolismo epatico (4).

Inoltre l'assenza di interazioni farmacologiche sia con i regimi anti-HCV ad azione antivirale diretta (DAA) sia con gli immunosoppressori rendono il regime da noi scelto adatto nel paziente candidato a terapia anti-HCV e/o a trapianto di fegato.

Bibliografia

1. Burstow NJ, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *Int J Gen Med*. 2017 Feb 17; 10:39-52.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
3. Sulkowski MS. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection. *J Hepatol*. 2014 Nov; 61(1 Suppl):S108-19.
4. Barau C, et al. Pharmacokinetic study of raltegravir in HIV-infected patients with end-stage liver disease: the LIVERAL-ANRS 148 study. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15; 59(8):1177-84. doi: 10.1093/cid/ciu515. Epub 2014 Jul 3.

CASO 4

Coinfezione HIV/HCV: un caso irrisolto

Oscar Cirioni, Massimiliano Bora

Clinica di Malattie Infettive, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona

Presentazione e anamnesi

Analizziamo il caso clinico di P.G., uomo di 57 anni, affetto da diabete mellito insulino-dipendente.

Nel 2001 veniva riscontrata infezione da HIV (classificazione CDC: gruppo A2) ed epatite cronica HCV correlata, genotipo 3, presso il reparto Malattie Infettive di Bergamo. Il paziente giungeva alla nostra attenzione nel 2011.

Per la problematica di HIV il paziente è stato trattato a partire da luglio 2005 con vari schemi terapeutici HAART: in particolare da settembre 2008 a oggi è in terapia con raltegravir (RAL) + tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC). Tale schema è sempre stato ben tollerato (Tabella 1).

Nel corso di questi anni, il paziente ha sempre presentato un ottimo compenso viro-immunologico (HIV-RNA non rilevato; media linfociti CD4+ 632 cellule/mmc). In Figura 1 è riportato l'andamento della viremia di HIV. Per quanto riguarda i valori di linfociti CD4 (Figura 2) possiamo rilevare come essi si siano sempre mantenuti sopra la soglia ottimale di 500 cellule/mmc, con un valore me-

dio di 632 cellule/mmc. Non si sono mai verificate infezioni opportunistiche o altre patologie HIV correlate da quando il paziente è seguito dal nostro centro. Considerata la gestione ottimale di HIV, la problematica epatica risultava preminente, ma a causa della piastrinopenia (valori negli anni compresi tra 36.000 cellule/mmc e 46.000 cellule/mmc) è sempre stata controindicata la terapia con IFN Peg + ribavirina.

Il fibroscan eseguito a marzo 2012 evidenzia severa riduzione dell'elasticità epatica (stiffness epatica di 34,4 Kpa), correlabile ad una fibrosi F4

Tabella

1

Storia terapeutica

Schema	Data inizio
Abacavir 300 mg + lamivudina 150 mg + zidovudina 300 mg	Luglio 2005
Lamivudina 150 mg + tenofovir disoproxil 245 mg + efavirenz 50 mg	Settembre 2005
Lamivudina 150 mg + tenofovir disoproxil 245 mg + nevirapina 200 mg	Aprile 2007
Emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg + raltegravir 400 mg	Settembre 2008

Il paziente, da anni in terapia con RAL+TDF/FTC, ha sempre presentato un ottimo compenso viro-immunologico, senza lo sviluppo di infezioni opportunistiche ne comorbidità

secondo lo score Metavir delle epatiti croniche HCV correlate. L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) di giugno 2012 mostrava la presenza di varici F2 nell'esofago distale. Nell'agosto 2012 eseguiva una ecografia addome di controllo che evidenziava: "fegato di dimensioni nei limiti con ipertrofia del lobo caudato e struttura modicamente e diffusamente iperriflettente come da epatopatia steatosica. Piccola cisti di 1 cm del IV segmento. Asse splenoportale di ampiezza aumentata, con ridotta velocità del flusso pari a 8 cm/s, come nei casi di ipertensione portale di medio grado. Milza in sede ingrandita con diametro bipolare di 18 cm)".

A gennaio 2013 il paziente eseguiva una TC con una evidenziazione di una formazione epatica nodulare con cercine ipervascolarizzato ("epatomegalia a struttura disomogenea con presenza di formazione nodulare con cercine ipervascolarizzato a carico del IV segmento di 2,4 cm meritevole di approfondimento con Risonanza Magnetica Nucleare (RMN). Formazione angiomatosa al IV segmento di 2 cm. Minuta cisti di 7 mm al III segmento epatico"), ad una successiva RMN addome tale lesione si dimostrava compatibile con ascesso cronico ("formazione nodulare di diametro 2,3 cm a carico del IV segmento epatico che presenta una iperintensità periferica nelle immagini T2 pesate con edema del parenchima epatico perilesionale. Il reperto potrebbe essere compatibile in prima ipotesi con ascesso cronico").

A febbraio 2013 il paziente veniva ricoverato presso la nostra Clinica per eseguire una biopsia della lesione epatica; prima della procedura, alla luce della piastrinopenia severa (37.000 cellule/mmc), veniva trasfuso con una sacca di piastrine. La procedura risultava ben tollerata e non si evidenziavano segni di sanguinamento nelle ore successive. Il referto biptico della lesione era suggestivo per nodulo rigenerativo.

A gennaio 2014 eseguiva legatura delle varici

Figura 1

Andamento HIV-RNA

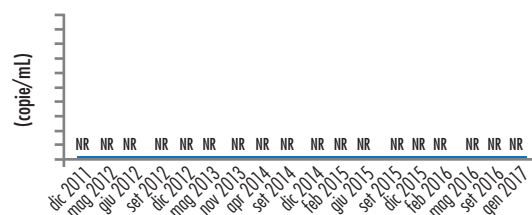
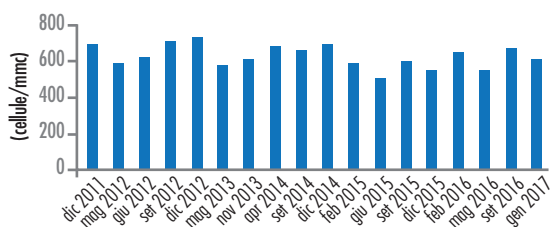


Figura 2

Andamento dei linfociti CD4



esofagee. Nei successivi controlli semestrali con EGDS si rilevava assenza di varici esofagee residue, in esiti cicatriziali di pregresse legature endoscopiche. A RMN addome di controllo di settembre 2014 si evidenziava la comparsa di una lesione emorragica ("piccolo nodulo di circa 9 mm al III segmento epatico, iperintenso nelle pesature T1, probabile espressione di nodulo a con-

Figura 3

Andamento di HCV-RNA durante la terapia con sofosbuvir+ ribavirina per 24 settimane

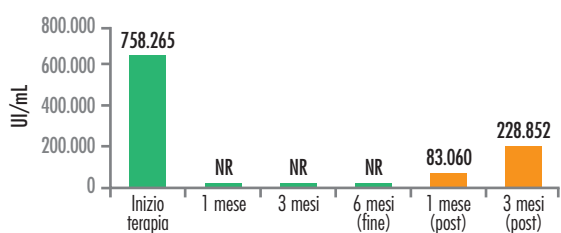


Tabella
2

Interazioni farmacologiche tra DAAs e farmaci ARV

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
NRTI	Abacavir	•	•	•	•	•	•	•
	Emtricitabina	•	•	•	•	•	•	•
	Lamivudina	•	•	•	•	•	•	•
	Tenofovir	•	•	•	•	•	•	•
NNRTI	Efavirenz	•	•*	•	•*	•	•	•
	Etravirina	•	•	•	•	•	•	•
	Nevirapina	•	•	•	•	•	•	•
	Rilpivirina	•	•*	•*	•	•	•	•
PI	Atazanavir; atazanavir/r; atazanavir/cobi	•	•*	•*	•§	•	•	•
	Darunavir/r; darunavir/cobi	•	•*	•*	•§	•	•	•
	Lopinavir/r	•	•*	•*	•	•	•	•
Inibitore dell'entry/INI	Dolutegravir	•	•	•	•	•	•	•
	Elvitegravir/cobi/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarate	•	•*	•*	•	•	•	•
	Elvitegravir/cobi/emtricitabina/tenofovir alafenamide	•	•	•	•	•	•	•
	Maraviroc	•	•	•	•	•	•	•
	Raltegravir	•	•	•	•	•	•	•

*Aumento noto e anticipato delle concentrazioni di tenofovir nei regimi contenenti tenofovir. Si raccomanda attenzione e un frequente monitoraggio renale.

§ Atazanavir/cobicistat e darunavir/cobicistat sono controindicati con 3D.

Legenda dei colori: Verde: nessuna interazione clinicamente rilevante attesa. Giallo: interazione potenziale che può richiedere un aggiustamento di dosaggio, alterando le somministrazioni o il monitoraggio aggiuntivo. Rosso: questi farmaci non dovrebbero essere co-somministrati.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis 2016

tenuto emoderinico”), invariati gli altri reperti. A marzo 2015 si decideva per l’inizio della terapia per anti HCV con lo schema sofosbuvir (SOF) + ribavirina (RBV) 1.200 mg/die per 24 settimane. Nelle successive visite ambulatoriali di controllo, si evidenzia una buona tollerabilità al trattamento. Agli esami ematici di fine II mese di terapia si evidenziava un calo dei valori di emoglobina (in totale 4 g/dL rispetto ai valori di inizio terapia), per questo si decideva di diminuire il dosaggio di RBV prima a 1.000 mg/die, poi a 800 mg/die per un ulteriore calo dell’Hb evidenziato in un successivo emocromo di controllo. Nei successivi 4 mesi di

terapia non si riscontravano altri effetti collaterali legati alla terapia, ma si poneva una nuova diagnosi di arteriopatia obliterante degli arti inferiori. Il paziente infatti lamentava da alcune settimane affaticabilità e dolorabilità degli arti inferiori. A luglio 2015 veniva effettuata una RMN dei vasi agli arti inferiori che evidenziava occlusioni arteriose multiple a livello delle arterie dell’arto inferiore destro e sinistro con presenza di circoli collaterali.

L’andamento della terapia per l’eradicazione dell’epatite C, evidenziava una viremia HCV-RNA iniziale pari a 758.265 UI/mL, diventata poi non rilevabile tra il III ed il VI mese di trattamento con una contemporanea normalizzazione dei valori delle transaminasi. Al controllo della viremia al I mese post-terapia si riscontrava però una ripositivizzazione dell’HCV-RNA (83.060 UI/ml), ulterior-

mente aumentato al III mese post-terapia (228.852 UI/mL); il paziente veniva quindi classificato come relapser alla terapia. In **Figura 3** possiamo analizzare l’andamento dell’HCV-RNA. A giugno 2016, a circa 9 mesi di distanza dal termine del primo trattamento per HCV, si decideva di intraprendere un secondo schema con SOF + daclatasvir (DCV) della durata di 24 settimane. Anche in questo caso la terapia HAART in atto non risultava avere interazioni farmacologiche con la terapia per l’HCV (**Tabella 2**). Durante le visite ambulatoriali di controllo il paziente riferiva una buona tollerabilità alla terapia.

Come unico effetto collaterale lamentava una lieve astenia. La viremia ad inizio terapia risultava essere 1.494.227 UI/mL, mentre le viremie al I mese, III mese e a fine terapia (dicembre 2016) erano non rilevabili con una costante normalizzazione delle transaminasi.

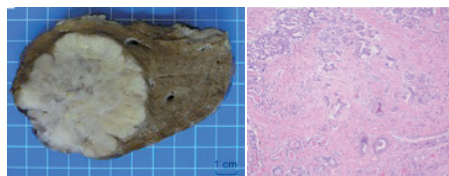
A dicembre 2016, in concomitanza della fine della terapia, il paziente eseguiva una RMN addome di controllo, che evidenzia un aumento della lesione nodulare al IV segmento (*"epatomegalia a struttura marcatamente disomogenea in relazione a cirrosi, con incremento volumetrico sia della lesione che delle piccole pseudonodularità perilesionali precedentemente segnalate al IV segmento epatico (diametro massimo di 4,6 cm vs 2,8 cm di giugno 2015) con associato edema perilesionale limitrofo: utile valutazione specialistica e ripetizione del prelievo istologico"*). Il paziente veniva quindi preso in carico dal reparto di Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti che a marzo 2017 eseguiva una resezione del IV-V segmento epatico.

All'esame macroscopico dei segmenti epatici asportati (11x6,5x4 cm) si evidenzia una neoplasia di consistenza dura di colore bianco a margini mal definiti di 10 cm (Figura 4).

All'esame istologico si poneva diagnosi di colangiocarcinoma: *"Colangiocarcinoma intraepatico ben differenziato con aree poco differenziate e con depositi di calcio; il tipo di crescita è mass forming, presenti immagini di invasione vascolare neoplastica. La neoplasia infiltra i margini inferiori e craniali di resezione. Il restante paren-*

Figura
4

Colangiocarcinoma mass forming (aspetto macro e microscopico)



chima è sede di cirrosi con focolai di infiltrazione neoplastica in sede subglissoniana". Inoltre, al controllo ematico del III mese post terapia (fine marzo 2017) si rilevava una nuova ripositivizzazione dell'HCV-RNA (257.523 UI/mL) e un nuovo rialzo delle transaminasi (ALT 254 U/L).

Il paziente risultava relapser anche al secondo schema di terapia, unico caso di fallimento a due diversi schemi di terapia anti-HCV attualmente descritto nel nostro centro.

Commento e conclusioni

Il caso mostra come nell'era delle nuove terapie epatiche per l'HCV, caratterizzate da straordinarie percentuali di risposta ed ottima tollerabilità, siano comunque possibili insuccessi terapeutici, in particolare nei pazienti con epatopatie in stadio avanzato come nel nostro caso. Questo caso ribadisce ulteriormente l'importanza di uno stretto follow-up, soprattutto nei pazienti con fibrosi epatiche avanzate, tramite esami ematochimici, esami strumentali (ecografia addome e se necessario TC-RMN addome) ed infine EGDS.

Bibliografia

1. Soriano V, Barreiro P, et al. Towards hepatitis C eradication from the HIV-infected population. *Antiviral Research* 2014, 15:1-7.
2. Burgess S, et al. Drug interactions with direct-acting antivirals for hepatitis C. Implications for HIV and transplant patients, *Annals of pharmacotherapy* 2015, 49:674-687.
3. Grint D, et al. Liver-related death among HIV/hepatitis C virus coinfecting individuals: implication for the era of directly acting antivirals, *AIDS* 2015, 29:1205-1215.
4. Rockstroh J. Optimal therapy of HIV/HCV coinfecting patients with direct acting antivirals, *Liver international* 2015, 53:51-55.
5. Naggie S, Sulkowski MS. Management of patients coinfecting with HCV and HIV: a close look at the role for direct-acting antivirals. *Gastroenterology* 2012; 142:1324-1334.

CASO 5

Gestione delle interazioni farmacologiche nella coinfezione HIV/HCV

Sandro Panese

Malattie Infettive, Ospedale dell'Angelo, Mestre (VE)

Introduzione

Tra le neoplasie associate all'HIV il linfoma non Hodgkin è il più frequente, in particolare nelle popolazioni con elevata prevalenza di coinfezione da HCV (1).

L'avvento dei farmaci ad azione antivirale diretta per l'HCV in questa tipologia di pazienti, che spesso assume numerosi altri farmaci, pone conseguenti problemi di interazione farmacologica.

Presentazione, anamnesi e storia terapeutica

La sig.ra M.C. è nata nel 1968. È HIV e HCV + dal 1998 (ex PWID). Nel 1999 inizia terapia antiretrovirale. Nella **Tabella 1** viene riassunta la storia terapeutica della paziente.

I primi cambi di terapia sono stati indotti da intolleranze. Successivamente la paziente ha presentato scarsa compliance, arrivando anche a decidere di non assumere alcuna terapia per alcuni anni dopo la gravidanza, avvenuta nel 2003. Dal 2006 la paziente è sempre stata costante nell'assume-

re le terapie e si è sempre presentata ai controlli mostrando un'ottima risposta virologica (HIV-RNA non rilevabile), ma una non altrettanto soddisfacente risposta immunologica, come descritto in **Figura 1**.

Vengono eseguiti test di resistenza su PBMCs, non essendo stata riscontrata in circolo carica virale rilevabile; non sono state rilevate mutazioni significative di resistenza. La paziente viene anche sottoposta ad indagini ematologiche, che si concludono evidenziando una linfopenia indotta da HCV-Gt 3a. Viene quindi preso in considerazione un nuovo trattamento con Peg-IFN + riba-

Tabella

1

Storia terapeutica

Inizio terapia	Schema ARV	Note
20/07/1999	AZT+ddC+NFV	Sospesa il 04/05/2000 per disturbi GI
04/05/2000	AZT+3TC+NVP	Sospesa il 09/05/2000 per rash, febbre
09/05/2000	AZT+3TC+ABC	Sospesa il 16/05/2000 per rash
15/06/2000	AZT+3TC+ddI	Autosospesa il 16/02/2001 per terapia con P/R per HCV
17/03/2003	AZT+3TC+LPV/r	Autosospesa il 26/10/2003 per fine gravidanza
04/12/2006	AZT+3TC+LPV/r	Cambio terapia il 19/02/2008 per scarso incremento CD4
19/02/2008	3TC+TDF+LPV/r	Cambio terapia il 25/01/2010 per scarso incremento CD4
25/01/2010	FTC+TDF+MVC+RAL+T20	T20 sospeso dopo 2 mesi per modesta risposta sui CD4; da allora la restante terapia è invariata

virina (la paziente era già stata trattata con IFN α 2a + ribavirina nel 2003, terapia sospesa al 2° mese per intolleranza), che viene iniziato nel 2013.

Dopo una iniziale parziale risposta, vi è stata una ripresa della replicazione virale di HCV per cui la terapia è stata sospesa al 4° mese per mancata risposta.

Nel 2015 si esegue nuovo esame Fibroscan, che dà un risultato di 6.8 kPa; la diagnosi è di fibrosi F2 secondo lo score METAVIR, che suggerisce una non indicazione del trattamento per HCV con DAAs secondo i criteri AIFA.

Arriviamo a novembre 2016, quando la paziente accusa algie addominali diffuse, astenia, calo ponderale di 4 kg. All'ecografia addominale presenta multiple linfadenomegalie addominali confermate all'esame TAC. Viene eseguita la biopsia della massa: la diagnosi è di linfoma a grandi cellule B diffuso "Activated B-cell" (ABC-DLBCL) con indice di proliferazione Ki-67 del 40%.

A gennaio 2017 la paziente inizia la chemioterapia con schema SC-EPOC-RR (etoposide-prednisone-vincristina-ciclofosfamida-doxorubicina-rituximab).

La diagnosi di linfoma non Hodgkin consente quindi l'avvio della terapia per HCV, secondo il criterio AIFA 3. Lo schema indicato, per genotipo 3a con fibrosi non avanzata e precedente trattamento, è composto da sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) + ribavirina (RBV) per 12 set-

timane (2). La paziente assume inoltre una terapia complessa per cui vengono valutate le potenziali interazioni secondo il tool online HEP Drug Interactions (3).

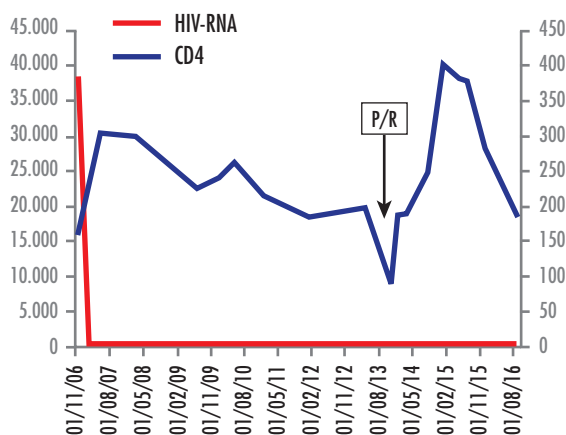
Questa analisi, oltre ai dati della letteratura (4), mostra le seguenti potenziali ("amber") interazioni:

- RBV+FTC/TDF: eventi di scompenso epatico rilevati in soggetti in trattamento con Peg-IFN+RBV
- RBV+allopurinolo: anemia
- DCV+RTV: riduzione posologia DAC se associato ad ATV, non con DRV
- DCV+doxorubicina: interazioni non note, necessario stretto monitoraggio.

La terapia con SOF+DCV+RBV per 12 settimane viene portata a termine con buona tolleranza da parte della paziente, con andamenti di AST/ALT e viremia di HCV come illustrato in **Figura 2**.

Figura 1

Andamento viro-immunologico



Raltegravir ha contribuito a una buona gestione di un paziente che presentava diverse comorbidità e potenziali interazioni farmacologiche tra i farmaci antivirali, antiretrovirali e antineoplastici prescritti

Conclusioni

La paziente è ancora in fase di follow-up, per quanto l'HCV-RNA risulti ancora non rilevabile a 4 settimane post terapia.

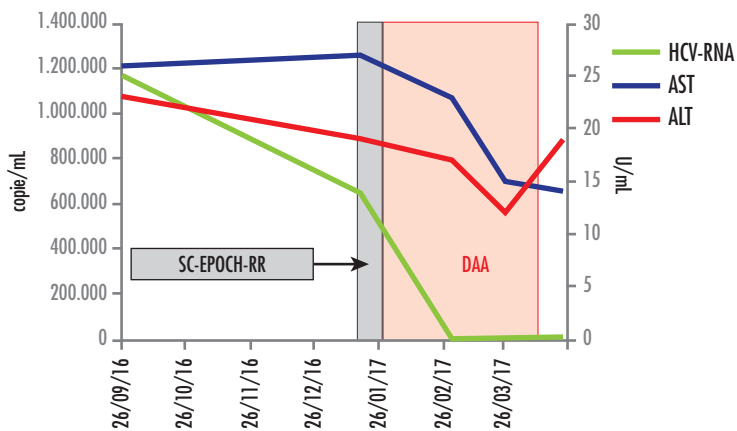
Lo stretto monitoraggio clinico ed ematochimico ha consentito di prendere tempestivi provvedimenti che hanno ridotto gli effetti avversi (epoetina alfa è stata somministrata per anemia), permettendo così alla paziente di portare a termine la terapia antivirale.

In pazienti coinfecti con HIV/HCV l'utilizzo di raltegravir, che la paziente assume dal 2010, non pone problemi di interazioni con i farmaci DAA.

In merito al trattamento dell'epatite C, l'estensione dei nuovi criteri AIFA ai pazienti in fase

Figura 2

Andamento della malattia epatica



più precoce di infezione è verosimile che possa portare a prevenire stadi avanzati di malattia HCV correlata.

Bibliografia

1. McGinnis KA, et al. Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: the roles of HIV, hepatitis C infection, and alcohol abuse. J Clin Oncol. 2006 Nov 1; 24(31):5005-9.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2016.
3. <http://www.hep-druginteractions.org/checker>
4. Kirpal K, et al. Drug-Drug Interactions Among Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Medications. Infect Dis Ther 2015 Jun; 4(2): 159-172.

COMMENTO CONCLUSIVO

La bella serie di casi riportati, illustra bene l'attuale complessità di molti pazienti HIV infetti con lunghe storie di coinfezione da HCV, sottoposti, nel tempo, ad articolate modifiche della terapia ARV, successive alla ridotta aderenza ma anche agli effetti collaterali e alla complessiva scarsa tollerabilità dei primi trattamenti ARV. La maggioranza dei casi descritti arriva al trattamento dell'infezione da HCV non tempestivamente, con quadri di fibrosi epatica avanzata e scompenso funzionale del fegato, a volte già trapiantato per epatocarcinoma. Sono spesso copresenti altre comorbidità, in particolare renale e metabolica. E' interessante notare come i casi descritti testimonino l'indiscutibile efficacia dei nuovi trattamenti per HCV, con successi terapeutici sempre raggiungibili anche in pazienti molto complessi da trattare.

L'altra considerazione, di commento alla lettura dei casi, è che sicuramente raltegravir è il farmaco scelto nella maggioranza dei casi di switch terapeutico. Lo switch avviene, anche fuori dal progetto terapeutico per HCV, per tossicità precedentemente cumulate da molteplici modifiche della terapia ARV. E' interessante notare, comunque, come raltegravir sia stato impiegato nelle diverse situazioni cliniche, rappresentate in pazienti con altre comorbidità, quali l'insufficienza renale o il diabete mellito.

In conclusione, da questa breve rassegna, emergono l'estrema complessità del paziente HIV/HCV coinfecto, la necessità della sua cura e l'attenzione necessaria a ritagliare una terapia per HIV che tenga conto delle numerose comorbidità accumulate nell'arco della sua vita. In questo senso raltegravir ha le caratteristiche di maggior tollerabilità associate all'indiscutibile efficacia virologica.

Loredana Sarmati

Volume 1

CLINICAL CASES
in HIV





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.

