

CLINICAL CASES

in HIV

La gestione delle patologie cardiovascolari in HIV

a cura di **Giuseppe V.L. De Socio**

Caso 1 Scelta della terapia ARV nel paziente naive con comorbidità cardiovascolare **Stefania Cicalini**

Caso 2 Infarto miocardico in un paziente coinfecto: ruolo degli INI nel rischio cardiovascolare **Sergio Ferrara**

Caso 3 Gestione del regime antiretrovirale in un paziente con pregresso evento cardiovascolare: la “strettoia” fra tollerabilità e interazioni farmacocinetiche **Salvatore Martini**

Caso 4 Regime NRTI-sparing con raltegravir in un paziente con comorbidità **Daniela Messeri**

Caso 5 Dual therapy nel paziente HIV+ con comorbosità cardiovascolare **Alfredo Pennica**

Caso 6 Modello di gestione multidisciplinare della comorbidità cardiovascolare **Maria Cristina Tettoni**

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

Volume 2

CLINICAL CASES
inHIV

Supplemento n°2 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

La patologia cardiovascolare e l'infezione da HIV

Giuseppe V.L. De Socio

Clinica di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Perugia, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Perugia

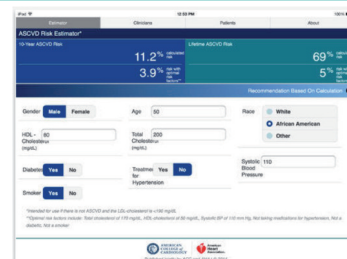
Introduzione

Per l'infettivologo è diventato inevitabile occuparsi di fattori di rischio e di prevenzione cardiovascolare (CV) perchè l'attesa di vita dei pazienti HIV positivi è cambiata radicalmente, così le patologie croniche proprie della popolazione generale sono oggetto di attenzione clinica crescente. Nella pratica clinica il profilo di rischio CV globale del paziente può essere valutato attraverso algoritmi di stima del rischio facilmente accessibili e utilizzabili. Un esempio di calcolatore del rischio, è l'ASCVD Risk Estimator (Figura 1), proposto dall'American College of Cardiology/American Heart Association Task Force (ACC/AHA) (1). Il grado di affidabilità nella popolazione HIV positiva è probabilmente inferiore rispetto alla popolazione generale, in ogni caso fornisce una prima indicazione, eventualmente perfezionabile con indagini strumentali. Gli interventi per la prevenzione CV riguardano tre ambiti diversi ma interconnessi: i fattori di rischio cardiovascolari tradizionali, i fattori collegati alla malattia infiammatoria cronica da HIV, e la tossicità CV dei farmaci antiretrovirali. Nella Figura 2 è riportato a titolo esemplificativo uno schema di comportamento pratico per le indicazioni alla prescrizione delle statine, applicando l'algoritmo ASCVD. I fattori di rischio CV tradizionali, ampiamente rappresentati nella popolazione HIV positiva, devono essere attentamente identificati e

trattati seguendo le linee guida valide per la popolazione generale. A tale proposito occorre ricordare che la gestione dell'ipertensione e della dislipidemia è purtroppo spesso disattesa nei pazienti HIV positivi (2, 3) e che l'utilizzo di farmaci per la prevenzione cardiovascolare richiede considerazioni accurate in merito alle poli-terapie e alle interazioni farmacologiche. In aggiunta la quota di fumatori tra i pazienti HIV positivi è almeno il doppio di quella della popolazione generale, di conseguenza strategie d'intervento per ridurre l'abitudine al fumo di sigaretta sono certamente prioritarie (4). La soppressione virologica è parte fondamentale tra gli interventi per la riduzione del rischio CV, questo è stato dimostrato da due studi cardine della te-

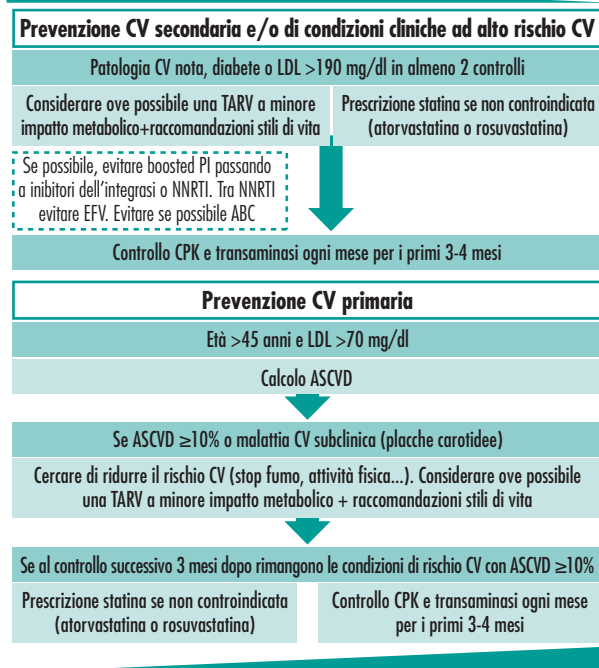
Figura 1

Calcolatore del rischio cardiovascolare: ASCVD Risk Estimator



Disponibile sul sito <http://www.cvriskcalculator.com/>

Figura 2 Schema sintetico esemplificativo per le indicazioni all'inizio di una terapia con statina



rapia antiretrovirale lo SMART (5) e lo studio INSIGHT START (6). L'inizio precoce della terapia antiretrovirale e la sua prosecuzione, controllando l'infezione da HIV, riducono la mortalità in generale, e riducono specificamente anche l'incidenza di eventi CV. La scelta di molecole a più basso impatto sul metabolismo lipidico come quelle di più recente introduzione, hanno un

Per prevenire gli eventi CV è fondamentale scegliere molecole a più basso impatto sul metabolismo lipidico e sulla pressione arteriosa

vantaggio aggiuntivo in termini di prevenzione degli eventi CV. La terapia antiretrovirale può influenzare, favorevolmente o negativamente, anche la pressione arteriosa. Da indagini recenti la pressione arteriosa è risultata meglio controllata in pazienti ipertesi trattati con inibitori dell'integrasi rispetto ad altri regimi, lo studio aveva arruolato principalmente pazienti trattati con il primo inibitore dell'integrasi, raltegravir (3). L'effetto favorevole riguardante il miglior controllo della pressione arteriosa può trovare almeno due possibili spiegazioni, una migliore efficienza degli inibitori dell'integrasi nel ridurre l'infiammazione sistemica (7) e una minore interazione con i farmaci antipertensivi. Il ruolo dell'infiammazione cronica sullo sviluppo di eventi cardiovascolari è di particolare interesse non solo nell'ambito dell'infezione da HIV.

Uno studio prospettico, recentemente pubblicato, ha mostrato in una ampia coorte americana che l'infarto del miocardio di tipo II, maggiormente legato ad una patogenesi "infiammatoria", è più frequente nei soggetti HIV positivi rispetto ai controlli (8). Una più dettagliata conoscenza dei meccanismi patogenetici nella genesi degli eventi CV potrà meglio indirizzare gli interventi preventivi negli HIV positivi.

Bibliografia

1. American College of Cardiology/American Heart Association. 2013 prevention guidelines tools: CV risk calculator. Disponibile su: http://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/PreventionGuidelines/UCM_457698_Prevention-Guidelines.jsp. Ultimo accesso in data 15 marzo 2017.
2. De Socio GV, Ricci E, Parruti G, et al. Statins and Aspirin use in HIV-infected people: gap between European AIDS Clinical Society guidelines and clinical practice: the results from HIV-HY study. *Infection* 2016; 44:589-97.
3. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, et al. CISAI Study Group. Time trend in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in a contemporary cohort of HIV-infected patients: the HIV and Hypertension Study. *J Hypertens* 2017; 35:409-416.
4. De Socio G, dell'Ormo M. Il fumo di sigaretta, un fattore di rischio maggiore per la popolazione HIV-positiva: strategie di intervento. *Journal of HIV and ageing* 2016; 1:67-72.
5. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*. 2008; 13:177-87.
6. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373:795-807.
7. Martínez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM, et al. SPIRAL Trial Group. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS*. 2012; 26:2315-26.
8. Crane HM, Paramsothy P, Drozd DR, et al. Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS) Cohort. Types of Myocardial Infarction Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in the United States. *JAMA Cardiol*. 2017 Jan 4.

CASO 1

Scelta della terapia ARV nel paziente naive con comorbidità cardiovascolare

Stefania Cicalini

UOC Immunodeficienze Virali, INMI Lazzaro Spallanzani, IRCCS Roma

Introduzione

Il caso è quello di un uomo anziano, iperteso, con dislipidemia in trattamento, che viene a conoscenza della positività per anticorpi anti-HIV nel corso di esami di screening per intervento chi-

La scelta della terapia ARV di prima linea deve considerare la presenza di comorbidità età-correlate, terapie concomitanti in atto e tossicità d'organo

Tabella

1

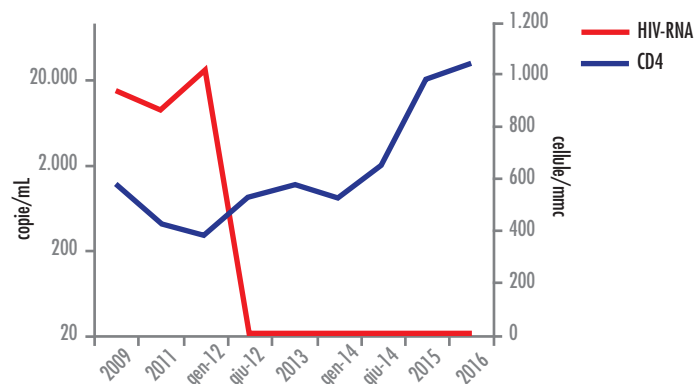
Comorbidità, terapie concomitanti e valori viro-immunologici alla diagnosi e nel follow-up

Anno	Età	HIV-RNA copie/ml	CD4/mm ³	Comorbidità	Terapie concomitanti
2009	61	14.607	567	Cardiopatía ischemica, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia	Bisoprololo, ramipril, atorvastatina, lansoprazolo
2011	63	9.221	423	Cardiopatía ischemica, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, adenomioma prostatico, sindrome depressiva	Bisoprololo, ramipril, atorvastatina, lansoprazolo, febuxostat, sulpiride, paroxetina
2012	64	26.303	387	INIZIA TERAPIA ARV	
2013	65	n.r.	573	Cardiopatía ischemica, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, sindrome depressiva, insufficienza renale MODIFICA TERAPIA ARV	Bisoprololo, ramipril, atorvastatina, lansoprazolo, febuxostat, lisina acetilsalicilato, omega polienoici, allopurinolo, calcitriolo, olanzapina
2014	66	n.r.	651		
2015	67	n.r.	978	Cardiopatía ischemica, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, sindrome depressiva, IRC, litiasi biliare, aneurisma dell'aorta addominale	Bisoprololo, ramipril, atorvastatina, lansoprazolo, febuxostat, lisina acetilsalicilato, omega polienoici, allopurinolo, calcitriolo, alprazolam, citalopram
2016	68	n.r.	1.039		

n.r.: non rilevato; IRC: insufficienza renale cronica

Figura 1

Andamento viro-immunologico



rurgico. Il caso sottolinea l'importanza di iniziare una terapia antiretrovirale (ARV) che tenga conto delle comorbidità età-correlate, delle terapie croniche concomitanti, della eventuale tossicità d'organo, utilizzando farmaci a basso impatto metabolico e limitato potenziale di interazione farmacologica.

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

AB, uomo, 61 anni, esegue il test HIV nel 2009 per screening per intervento di sostituzione valvolare aortica.

In anamnesi il paziente presenta ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, by-pass aorto-coronarico per cardiopatia ischemica. Ha familiarità per diabete mellito. E' in terapia con farmaci antipertensivi e ipolipemizanti (Tabella 1).

Non fuma. Il rischio cardiovascolare (CV) del paziente stimato mediante algoritmo di Framingham è pari al 12%.

Alla diagnosi il paziente presenta HIV-RNA pari a 14.607 copie/ml e CD4 567 cellule/mmc. GRT: wild type.

Nella gestione del paziente anziano con comorbidità CV è importante valutare l'utilizzo di farmaci ARV lipid-friendly e a basso rischio di interazioni farmacologiche

Decisioni terapeutiche e follow-up

Già nel 2009 le Linee guida evidenziano il contributo di una prolungata e non controllata replicazione virale, dell'infiammazione cronica e dell'immunoattivazione sulla funzionalità dell'endotelio vascolare e sul processo ateroscle-

rotico, e suggerivano l'inizio della terapia ARV come strategia di riduzione del rischio CV. Si propone quindi l'inizio della ARV, ma il paziente, che presenta una sindrome depressiva reattiva in terapia farmacologica, ripetutamente rifiuta.

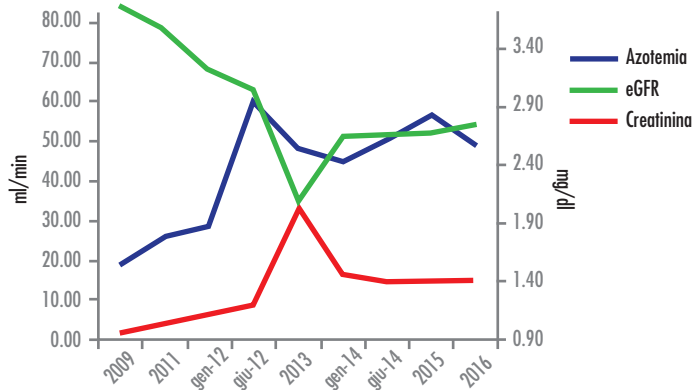
A gennaio 2012, con HIV-RNA 26.303 copie/ml e CD4 387 cellule/mmc, il paziente si convince e finalmente inizia TDF/FTC e raltegravir che assume con buon controllo viro-immunologico e ottima tollerabilità (Figura 1).

Il paziente presenta nel tempo un progressivo deterioramento della funzionalità renale (eGFR 35) con comparsa di proteinuria (345 mg/24 ore) per cui sospende TDF/FTC e inizia etravirina in associazione a raltegravir (Figura 2). Il paziente mantiene a tutt'oggi un ottimo controllo viro-immunologico con HIV-RNA non rilevato e CD4 1.093 cellule/mmc, presenta un recupero parziale della funzionalità renale (eGFR 54) ed un miglioramento della proteinuria (196 mg/24 ore).

Conclusioni e commento

Il caso sottolinea la complessità della gestione clinica e terapeutica del paziente anziano con malattia da HIV per le frequenti comorbidità osser-

Figura 2 Andamento degli indici di funzionalità renale



vate in questo gruppo di pazienti, con un impatto rilevante sulla qualità della vita.

In particolare appare fondamentale la scelta di regimi terapeutici che tengano conto della "polypharmacy", delle interazioni farmacologiche, dell'impatto sul profilo lipidico e della fragilità d'organo, in particolare renale ed ossea, maggiormente frequente con l'avanzare dell'età. Il caso evidenzia inoltre la necessità di ricorrere a regimi terapeutici "NUC-sparing", a base di nuove

Con l'avanzare dell'età, la scelta di regimi sicuri, ben tollerati e che preservano la fragilità d'organo, diventa cruciale per il successo terapeutico

associazioni di farmaci ARV che favoriscano la tollerabilità, mantenendo l'efficacia virologica. In quest'ottica appaiono vantaggiose le caratteristiche di raltegravir in termini di versatilità, scarsa tossicità metabolica e d'organo, basso potenziale di interazione farmacologica, associati ad elevata potenza antivirale.

In merito al rischio CV, ancora da definire è il ruolo che le diverse classi di farmaci antiretrovirali potrebbero avere su infiammazione e immunoattivazione e la rilevanza clinica in termini di riduzione del rischio CV.

Dati di letteratura suggeriscono un effetto favorevole dello switch a raltegravir nei pazienti experienced viro-soppressi, benefico che tuttavia resta da dimostrare nel paziente naive e nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. 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>. Ultimo accesso: 21 aprile 2017.
2. Glesby MJ. Cardiovascular complications of HIV infection. *Top Antiviral Med* 2017; 24:127-131.
3. Lacson JCA, Barnes RP, Bahrami H. Coronary artery disease in HIV-infected patients: downside of living longer. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19:18.
4. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 511-4.
5. Calcagno A, Nozza S, Mussini C, et al. Ageing with HIV. A multidisciplinary review. *Infection* 2015; 43:509-22.
6. Monteiro P, Perez I, Laguno M, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69:742-8.
7. Martínez E, D'Albuquerque PM, Liibre JM, et al. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS*. 2012; 26:2315-26.

CASO 2

Infarto miocardico in un paziente coinfecto: ruolo degli INI nel rischio cardiovascolare

Sergio Ferrara

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

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle più frequenti comorbidità correlate all'infezione da HIV ed una delle più comuni cause di morte non-AIDS correlate, rappresentando l'8-15% circa dei decessi (1).

I soggetti HIV positivi hanno un rischio di malattia coronarica del 50-70% più elevato rispetto alla popolazione generale, anche in presenza di una viremia soppressa e di un buon assetto im-

munitario con prognosi peggiore per il rischio di recidive e complicanze (2). Un'eventuale coinfezione HIV/HCV, fattore predittivo indipendente per malattie cardiovascolari, incrementa ulteriormente il rischio. La peculiarità dei pazienti HIV positivi comporta una complessità di gestione multidisciplinare che richiede interventi mirati che permettano un corretto management sia dei fattori di rischio tradizionali sia HIV-correlati.

Presentazione, anamnesi e storia terapeutica

Presentiamo il caso clinico di un uomo di 53 anni, con sieropositività scoperta nel settembre 2006 in occasione di un ricovero. All'ingresso presentava un grave quadro viro-immunologico: CD4 9 (3%); CD4/CD8 0,04; HIV-RNA 356.970 copie/ml e risultava HCV positivo, GT3.

Alla TC torace si documentava una pneumopatia compatibile con infezione da *P. jiroveci*. Iniziava terapia con lopinavir/ritonavir (LPV/r) + emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF) e al controllo dopo due mesi risultava virosoppresso con modico recupero immunologico.

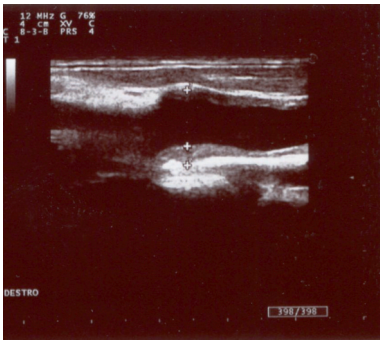
Nel febbraio 2008 si riscontrava la presenza di linfadenopatie confluenti, a pacchetto, su cui, nel marzo 2008, si eseguiva biopsia che docu-

Tabella 1

Andamento viroimmunologico del paziente prima della semplificazione a EFV/TDF/FTC

Data	CD4 cell/mm ³ (%)	HIV-RNA (cp/ml)
Settembre 2006	9 (3%)	356.970
Ottobre 2006	56 (8%)	<100
Aprile 2007	126 (6%)	<100
Novembre 2007	156 (6%)	<100
Gennaio 2008	147 (7%)	<100
Dicembre 2008	228 (12%)	<100
Ottobre 2009	255 (15%)	<30
Novembre 2010	242 (17%)	<30
Marzo 2011	285 (18%)	<30

Figura 1

Placca ateromascica
ipoecogena

mentava un Linfoma di Hodgkin a varietà sclero-nodulare. Pertanto effettuava il trattamento chemioterapico con successo e ottenendo guarigione. Il paziente assumeva la terapia antiretrovirale con ottima aderenza e buoni valori viro-immunologici; dagli esami si riscontrava una lieve dislipidemia.

Nel novembre 2010 l'Eco-TSA segnalava un ispessimento medio-intimale per cui si consigliava dieta, esercizio fisico e si prescriveva statina per l'effetto pleiotropico di riduzione dei marcatori sierici di flogosi e di rallentamento dell'aterosclerosi (4), ma che il paziente rifiutava (Tabella 1).

Nel marzo 2011 la terapia antiretrovirale veniva semplificata ad EFV/TDF/FTC con grande soddisfazione del paziente.

Nell'aprile 2011 il paziente eseguiva fibroscan che documentava una bassa fibrosi F1 (4.1 KPa), ed IL28 segnalava un genotipo omozigote CC. Il paziente presentava un'alta carica virale ($>10^6$) con transaminasi normali, ma rifiutava il trattamento interferonico per timore degli effetti collaterali.

Nonostante un'ottima situazione viro-immunologica e normalizzazione dei trigliceridi, persisteva un aumento del colesterolo e, nell'ottobre

2014 il riscontro all'Eco-TSA di una placca in sede bulbare (Figura 1), per cui si insisteva con il paziente per l'inizio di una statina associata alla cardioaspirina (3), tuttavia assunta in modo discontinuo.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel gennaio 2015 in previsione di un possibile trattamento con DAA si consigliava uno switch a raltegravir (RAL) + FTC/TDF, combinazione con scarse implicazioni metaboliche e limitate interazioni farmacologiche. Tale modifica permetteva un guadagno immunologico con persistente viro-soppressione (Tabella 2).

A dicembre 2015 il paziente iniziava terapia con DAA (sofosbuvir e daclatasvir per 12 settimane) in base al criterio 3 AIFA. Fin dal primo mese si evidenziava un abbattimento della carica virale che persisteva per tutto il trattamento e perdura all'SVR 24 (Tabella 3).

Dopo 40 giorni dal termine del trattamento con i DAA il paziente si ricoverava per infarto miocardico acuto NSTEMI. Dopo posizionamento di stent medicato su IVA veniva dimesso con prescrizione di terapia antipertensiva, antitrombotica e ipolipemizzante che il paziente assume regolarmente unitamente alla HAART (RAL+FTC/TDF) senza problemi di interazione.

Tabella 2
Andamento viroimmunologico
da aprile 2011 a gennaio 2015

Data	CD4 cell/mm ³ (%)	HIV-RNA (cp/ml)	HCV-RNA (cp/ml)
Aprile 2011	CD4 250 (16%)	<30	13.293.700
Marzo 2012	CD4 289 (17%)	<30	11.010.390
Marzo 2013	CD4 324 (22%)	<30	12.523.400
Marzo 2014	CD4 320 (22%)	<30	2.973.155
Gennaio 2015	CD4 261 (20%)	<30	2.481.179

Tabella
3

**HIV-RNA e HCV-RNA da dicembre 2015
a dicembre 2016**

Data	HCV-RNA (copie/ml)	CD4 cellule/mm ³ (%)	HIV-RNA (copie/ml)
Dicembre 2015	1.091.027	356	n.r.
Gennaio 2016	<12	414	n.r.
Febbraio 2016	n.r.	354	n.r.
Marzo 2016 - EOT	n.r.	395	n.r.
Luglio 2016 - SVR 12	n.r.	570	n.r.
Settembre 2016 - SVR24	n.r.	497	n.r.
Dicembre 2016 - FU	n.r.	416	n.r.

fattoriale: accanto ai fattori di rischio tradizionali è emerso il ruolo svolto dall'endotelio come organo regolatore del tono vasale, dell'infiammazione e della formazione di trombi. Gli eventi infiammatori sostenuti dalla replicazione virale residua e dai fattori immuno-ricostruttivi, infatti, hanno un ruolo rilevante.

Dati recenti dimostrano come gli inibitori dell'integrasi (INI),

tra cui raltegravir, potrebbero avere un'attività intrinseca antinfiammatoria tale da ridurre lo stato infiammatorio residuo, che è alla base del meccanismo patogenetico delle diverse comorbidità dei pazienti HIV positivi (5), attraverso un meccanismo di azione probabilmente legato all'inibizione della traslocazione microbica. Si tratta di studi ad oggi limitati, ma che aprono un campo di ricerca di ampia rilevanza clinica.

Commento e conclusioni

L'IMA era un evento prevedibile in questo paziente in considerazione della sua storia clinica. Studi di coorte hanno dimostrato un significativo aumento del rischio di IMA nei pazienti esposti alla terapia con inibitori della proteasi di prima generazione: ciò ha indirizzato gli infettivologi verso una visione lipidocentrica piuttosto semplicistica. Il rischio cardiovascolare, infatti, è multi-

Bibliografia

1. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *Jama Intern Med* 2013; 173:614-622.
2. Largis I, Cottenet J, Molins G, et al. Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French national hospital medical information database. *Circulation* 2013; 127:1767-1774.
3. Suchindran S, Regan S, Meigs J, et al. Comparison of aspirin use and incident myocardial infarction rates in HIV+ and HIV- patients in a large US Healthcare System. CROI 2013 Paper 65.
4. Drechler H, Zhang S, Maalouf N, et al. Impact of statin exposure on mortality and non-aids complications in HIV patients on HAART. CROI 2013 Paper 765.
5. Kelesidis T, Tran TT, Stein JH, et al. Changes in inflammation and immune activation with atazanavir, raltegravir, darunavir-based initial antiviral therapy. *ACTG 5260. Clin Infect Dis.* 2015; 61:651-60.

CASO 3

Gestione del regime antiretrovirale in un paziente con pregresso evento cardiovascolare: la "strettoia" fra tollerabilità e interazioni farmacocinetiche

Salvatore Martini

UOS Diagnosi e Terapia Immunodeficienza Acquisita, Università della Campania, Luigi Vanvitelli di Napoli

Introduzione

La comorbidità cardiovascolare (CV) appare sempre più frequente essendo associata all'aging, alla flogosi indotta dall'HIV, alla tossicità di alcuni farmaci antiretrovirali (1). L'evento CV, oltre ad avere un impatto clinico, si associa ad una polifarmacologia che rende di fatto molto complessa la gestione della TARV. Il caso clinico è relativo ad un paziente (pz) con infezione da HIV, stabilmente trattato con terapia antiretrovirale (TARV), che subisce un infarto del miocardio (IMA). Tale case report è paradigmatico delle difficoltà di gestione di una TARV che debba adattarsi alle mutate esigenze del paziente, risultando contemporaneamente efficace, tollerata e compatibile con la terapia cardiologica post-infarto.

Anamnesi e storia terapeutica

Il case report è relativo ad un uomo italiano che scopre nel 2009, all'età di 45 anni, la sua sieropositività per HIV, in seguito ad una donazione di sangue. L'infezione è stata contratta con rapporti eterosessuali non protetti. I primi esami del maggio 2009 mostrano CD4 pari a 154 cellule/mmc, con HIV-RNA pari a 150.000 copie/ml ed assenza di mutazioni di resistenza al baseline (Tabella 1).

Clinicamente presenta lesioni cutanee da herpes zoster al fianco ed alla coscia sx e candidosi orale e

viene pertanto classificato come B3 secondo i CDC. Inizia la HAART con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC)+lopinavir/ritonavir (LPV/), ma non tollera tale regime per dispepsia ed enterite, per cui dopo 1 mese si esegue uno switch a zidovudina/lamivudina (AZT/3TC)+ nevirapina (NVP). Dopo 5 mesi non si ottiene alcun miglioramento immunologico (CD4 <200), per cui si intraprende un nuovo regime in dual therapy NRTI-sparing con darunavir/r (DRV/r) +raltegravir (RAL), inibitore di integrasi, all'epoca di recente introduzione nella TARV.

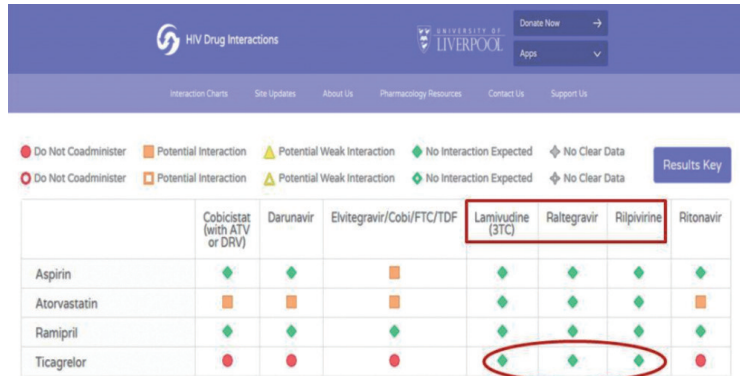
Tabella

1

Dati al baseline

Sesso	Maschile
Età	45
Fattori di rischio per HIV	Rapporti eterosessuali non protetti
CD4+ (cellule/mmc)	154 (12%)
HIV-RNA (copie/ml)	150.000
Test di resistenza	Assenza di mutazioni
Marker epatitici B e C	Assenti
Classificazione CDC	B3
Patologie associate	Herpes zoster; candidosi orale
Framingham risk score	6,3%
Fattore di rischio CV	Fumatore di circa 30 sigarette/die

Figura 1
Analisi delle interazioni farmacologiche



braccio dx. A giugno 2015 esegue DEXA che mostra osteoporosi lieve femorale (T -2,6; Z -2,3) e severa lombare (T -3,6; Z -3,2).

Nel febbraio 2016 presenta IMA e viene trattato con angioplastica ed applicazione di stent, cui segue terapia con specifici farmaci cardiologici (bisoprololo, cardioaspirina, ramipril, atorvastatina). Si valutano a tal punto le interazioni farmacocinetiche con la TARV ricorrendo alle Drug Interaction Charts, disponibili on line sul sito della University of Liverpool (Figura 1).

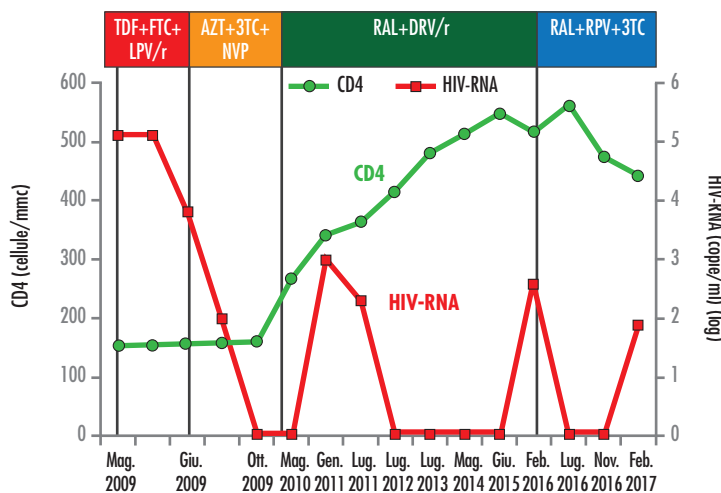
Quest'ultimo regime appare efficace e ben tollerato garantendo un'ottima durability, infatti, dopo 5 anni di terapia, l'HIV-RNA è assente, mentre i CD4 sono risaliti a circa 500 cellule/mmc. Nel maggio 2014 il paziente viene coinvolto in un incidente stradale, cui segue una frattura all'avam-

Decisioni terapeutiche e follow-up

Valutando le interazioni ed il profilo di tollerabilità degli antiretrovirali, si evince che le opzioni terapeutiche valide sono estremamente ridotte. Il paziente, infatti, non può essere trattato con TDF, avendo osteoporosi (2); non può fare abacavir (ABC) per recente episodio di IMA (3); non sarebbero indicati i PI/r associati a maggior rischio cardiovascolare (CV) (4), ma soprattutto incompatibili farmacocineticamente con la terapia cardiologica; allo stesso modo non sono utilizzabili regimi in STR che contengono ABC o TDF e/o cobicistat.

Di fatto l'unico regime possibile è l'associazione di 3TC+RAL+rilpivirina (RPV)+RAL. Il nuovo regime viene introdotto nell'aprile 2016 e mostra buona tollerabilità, oltre che efficacia sul piano viro-immunologico, ottenendo dopo 10 mesi 443 CD4 e HIV-RNA negativo, nonostante un blip viremico con HIV-RNA <100 copie/ml (Figura 2-3).

Figura 2
Andamento viro-immunologico



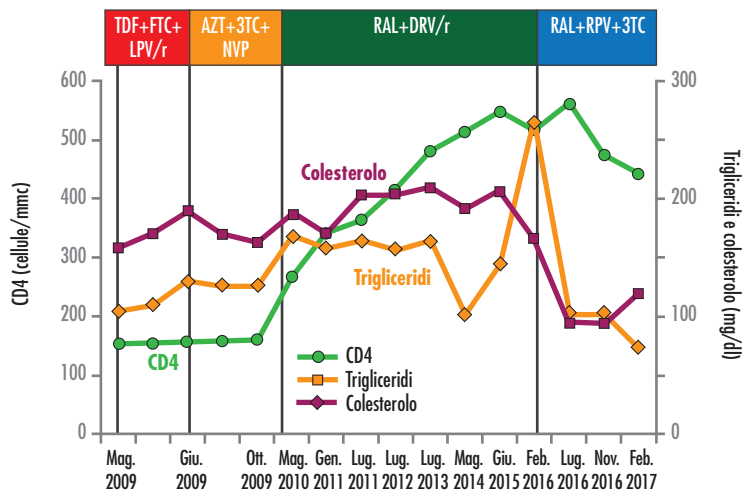
Commento e conclusioni

Il case report è utile per comprendere come bastino pochi eventi clinici, come osteoporosi ed IMA, per complicare fortemente la gestione della TARV.

Queste comorbidità, associate all'aging, saranno sempre più frequenti nei pazienti HIV+, con conseguente polifarmacologia ed interazioni farmacocinetiche con la TARV (5). In questo caso il regime introdotto appare ben tollerato e scevro da interazioni farmacocinetiche, ma nel complesso presenta bassa barriera genetica. Si è avuta una iniziale efficacia viro-immunologica, ma restano poche le opzioni residue in caso di fallimento. L'avvento di TAF (tenofovir alafenamide), pro farmaco del TDF, con migliore tollerabilità ossea e renale ed analoga efficacia, potrà comunque consentire maggiori alternative terapeutiche con recupero del backbone ad NRTI. L'introduzione di RAL, come capostipite degli inibitori di integrasi, è stato in ogni caso decisivo per il trattamento di pz. complicati, garantendo efficacia, tollerabilità ed assenza di interazioni farmacocinetiche. Bisogna infine sottolineare l'importanza della prevenzione del rischio CV nei pazienti HIV+, da perseguire con corrette abitudini

Figura 3

Andamento immunologico-lipidico



In un paziente in politerapia, RAL+RPV+3TC ha dimostrato di essere una terapia efficace nel lungo termine, ben tollerata e priva di interazioni farmacologiche

di vita, con l'adozione di farmaci ipolipemizzanti, con la valutazione dell'IMT (intima media thickness) e del Framingham risk score per la predizione del rischio CV, oltre che con l'ottimizzazione della TARV, ricorrendo allo switch proattivo per i pazienti a rischio. Solo in questo modo si può ridurre il rischio CV ed evitare di ritrovarsi in "vicoli ciechi" con grosse difficoltà nella prescrizione di una TARV valida.

Bibliografia

1. Lacson JC, Barnes RP, Bahrami H. Coronary Artery Disease in HIV-Infected Patients: Downside of Living Longer. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Apr; 19(4):18.
2. Casado JL, Santiuste C, Vazquez M, Bañón S, et al. Bone mineral density decline according to renal tubular dysfunction and phosphaturia in tenofovir-exposed HIV-infected patients. *AIDS.* 2016 Jun 1; 30(9):1423-31.
3. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, et al. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS.* 2011 Jun 19; 25(10):1289-98.
4. Hunt K, Hughes CA, Hills-Niemenen C. Protease inhibitor-associated QT interval prolongation. *Ann Pharmacother.* 2011 Dec; 45(12):1544-50.
5. Burgess MJ, Zeuli JD, Kasten MJ. Management of HIV/AIDS in older patients-drug/drug interactions and adherence to antiretroviral therapy. *HIV AIDS (Auckl).* 2015 Oct 27; 7:251-64.

CASO 4

Regime NRTI-sparing con raltegravir in un paziente con comorbidità

Daniela Messeri

U.O. Malattie Infettive, UOC Malattie Infettive 2 Pistoia, Usl Centro Toscana

Introduzione

Negli ultimi anni si sta assistendo ad un invecchiamento della popolazione con infezione da HIV, sia a causa di una maggior sopravvivenza delle persone portatrici del virus, sia per l'incremento delle nuove diagnosi nelle persone anziane (circa 17.3% delle nuove diagnosi colpisce persone con età > 50 anni). Negli anziani con infezione da HIV gioca un ruolo fondamentale la presenza di comorbidità e la conseguente "politerapia" (1).

Presentazione clinica, anamnesi e storia terapeutica

Maschio, nato nel 1954, giunge alla nostra osservazione nell'agosto 2006. All'anamnesi forte fumatore (40 sigarette/die), riferiti rapporti bisessuali occasionali non protetti, diabete mellito di tipo 2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali, complicato da retinopatia. È in occasione di un intervento di laserterapia per distacco retinico che il paziente esegue il test HIV che risulta positivo. Nel settembre 2006 esegue esami ematici di primo inquadramento che mostrano un quadro immunologico con 168 CD4 e HIV-RNA 84.000 copie/ml. I restanti esami sono nella norma a parte una glicemia non controllata (188 mg/dl a digiuno

no con HbA1c 7.1) e modesta iperlipidemia (trigliceridi a 344 mg/dl e colesterolo totale 235 mg/dl), creatinina nella norma (0.90 mg/dl).

Inizia il trattamento ARV con AZT/3TC e efavirenz. Per il riscontro dopo due mesi di terapia di importante anemia (Hb da 13.6 a 10.8 mg/dl), AZT viene sostituito con TDF. Immodificata la restante terapia.

Nel febbraio 2007 si assiste ad un incremento degli enzimi pancreatici (lipasi 3.166 mg/dl e amilasi 576 mg/dl) in assenza di qualsiasi sintomatologia. Sospende la HAART, esegue un'ecografia dell'addome che non evidenzia alterazioni significative e una TC addome che mostra un quadro di "pancreas divisum" confermato dalla colangiogramma a cui il paziente si sottopone.

Viene valutato dai colleghi gastroenterologi che non indicano alcun trattamento in quanto il quadro è asintomatico. Si assiste ad una progressiva riduzione degli enzimi pancreatici e, nonostante lipasi ancora alterata, viene reintrodotta la HAART con TDF/FTC e LPV/r.

Gli esami successivi mostrano enzimi pancreatici quasi normalizzati, buon recupero immunologico con 462 CD4 e abbattimento della carica virale (HIV-RNA <40 copie/ml). Il paziente però riferisce importante diarrea che limita le sue normali

Figura
1

Interazioni farmacologiche tra farmaci ARV e non ARV

	ATV	COBI	DRV	DTV	EVG/COBI FTC/TDF	EVG/COBI FTC/TAF	FTC/TAF	FTC	MRV	RAL	RTV
Aspirina											
Atorvastatina											
Bisoprololo											
Clopidogrel											
Ciclofosfamide											
Doxorubicina											
Escitalopram											
Furosemide											
Insulina											
Irbesartan											
Prednisone											
Ramipril											
Vincristina											

■ Controindicato
 ■ Potenziali interazioni
 ■ No interazioni

Adattata da HIV Drug Interactions www-hiv-druginteractions.com

attività, per cui nel dicembre 2007 viene modificata la HAART con TDF/FTC e efavirenz, successivamente convertita in un regime a single tablet (STR) con TDF/FTC/EFV. Negli esami ematici di follow-up è presente ipertrigliceridemia e modeste alterazioni di lipasi e amilasi. Per il progressivo incremento della creatinemia si decide di sospendere TDF/FTC/EFV, esegue HLA B5701 che risulta positivo e nel maggio 2010 inizia terapia con DRV/r e ETV. Sospende anche gli ipoglicemizzanti orali ed inizia la terapia con insulina.

Nel febbraio 2011 viene ricoverato in UTIC per infarto miocardico anteriore e sottoposto ad angioplastica con residua funzionalità contrattile ridotta, con EF del 35%. Inizia un politrattamento con cardioaspirina, clopidogrel 75 mg, atorvastatina 40 mg, ramipril, successivamente sostituito con irbesartan, bisoprololo 1,25, furosemide e insulina.

Nel luglio 2011 per episodi di *claudicatio intermittens* esegue ecocolordoppler degli arti inferiori che mostra arteriopatia obliterante. Il paziente ai controlli successivi mostra viremie sempre determinabili. Esegue genotipo di HIV che mostra mutazione E138K con R per tutti gli NNRTI. Il paziente riferisce di aver assunto con molta irregolarità la HAART.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel settembre 2011 si decide di modificare la terapia antiretrovirale, tenendo conto delle resistenze, delle comorbidità e delle possibili interazioni con la politerapia che il paziente sta assumendo. Si decide per un

regime NRTI-sparing utilizzando raltegravir (RAL) e atazanavir non boosterizzato (2, 3).

Nel maggio 2014 viene sottoposto ad un intervento di chirurgia vascolare per stenosi femorale con posizionamento di stent, complicato da nuova ostruzione con successivo intervento di ricanalizzazione. Nell'agosto 2014 per ischemia e gangrena, si esegue amputazione del 2° e 3° dito del piede destro. Si assiste inoltre ad un progressivo peggioramento della creatinina (2.61 mg/dl) e dell'eGFR 25.

Il bilancio immunologico si mantiene stabile intorno ai 400 CD4, ma con una viremia persistentemente rilevata a basso titolo.

Nel dicembre 2016 il paziente viene ricoverato per episodio polmonitico. Alla TC torace vengono riscontrate multiple adenopatie diffuse confermate anche alla TC addome che hanno posto il sospetto di malattia linfoproliferativa. Sottoposto

In un paziente in chemioterapia, il trattamento con RAL+TAF/FTC è stato efficace, non ha portato alla comparsa di effetti collaterali, né interferito con le terapie concomitanti

a biopsia linfonodale è stata confermata la diagnosi di linfoma non Hodgkin.

In previsione di intraprendere anche una chemioterapia, necessaria per il trattamento del LNH (dai colleghi oncologi è stata proposta CHOP), vista la scarsa risposta al trattamento e in previsione di una modifica di terapia, ha eseguito un nuovo test genotipico che ha confermato il precedente e non ha evidenziato resistenze agli INI.

Vista l'ottima tollerabilità di RAL, la quasi nulla interazione con la cospicua terapia in atto (Figura 1) e in previsione anche dell'importante chemioterapia, tenendo conto anche dell'insufficienza renale ingravescente si è deciso di confermare la te-

rapia con RAL 400 mg x 2 e nelle scorse settimane ha sostituito ATV con FTC/TAF, di recente introduzione.

Conclusioni

La terapia con raltegravir è stata ben tollerata, non ha portato a comparsa di effetti collaterali e non ha interferito con le numerose terapie concomitanti. La somministrazione bis in die non ha rappresentato un ostacolo in questo paziente politrattato, già abituato all'assunzione di molti farmaci in concomitanza nell'arco della giornata (4). È stata più problematica la scelta del 2° farmaco con cui accompagnarlo a causa delle comorbidità (insufficienza renale ingravescente, cardiopatia ischemica cronica), delle interazioni farmacologiche, delle caratteristiche intrinseche del paziente (HLA B5701 positivo) e delle resistenze virali (E103K).

Raltegravir si è dimostrato un ottimo compagno di viaggio, ma di quale compagno in futuro? (5).

Bibliografia

1. Wing EJ. HIV and aging. *International Journal of Infectious Disease* 2016; 53:61-68.
2. Marinaro L, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of atazanavir (200 mg twice daily) plus raltegravir (400 mg twice daily) dual regimen in the clinical setting. *Journal of Clinical Virology* 2017; 87:30-36.
3. Gantner P, et al. Switch to Ritonavir-Boosted versus Unboosted Atazanavir plus Raltegravir Dual-Drug Therapy Leads to Similar Efficacy and Safety Outcomes in Clinical Practice. *PLoS One*. 2016 Oct 31; 11(10):e0164240.
4. Trottier B, et al. Tolerability is more important than simplicity for treatment durability. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2; 17(4 Suppl 3):19765.
5. Thurn M. Faces of Frailty in Aging with HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2017; 14:31-37.

CASO 5

Dual therapy nel paziente HIV+ con comorbidità cardiovascolare

Alfredo Pennica*Azienda Ospedaliera Universitaria S. Andrea - "Sapienza" Università di Roma***Introduzione**

Le malattie cardiovascolari, in particolare la cardiopatia ischemica, sono una patologia emergente nella popolazione HIV.

Con l'avvento delle terapie antiretrovirali efficienti e il conseguente aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti HIV, nei paesi occidentali si è osservato un aumento del rischio di infarto miocardico rispetto alla popolazione generale.

Le cause sono molteplici e complesse in parte rappresentate dai fattori di rischio tradizionali (dismetabolismo lipidico, disturbi del metabolismo glicidico, familiarità per malattie cardiovascolari), ai quali vanno ad aggiungersi il danno derivante dalla replicazione virale incontrollata e dalla prolungata esposizione ai farmaci antiretrovirali.

Presentazione del caso ed anamnesi

Il caso clinico in esame riguarda un uomo di 55 anni, diabetico, giunto alla nostra osservazione per comparsa di episodi febbrili con picchi fino a 38,5°C associati a brividi scuotenti, della durata di circa 24 ore, a cadenza imprecisata.

Successivamente il paziente presentava ipopressia, vomito post-prandiale.

Gli esami praticati mettevano in evidenza leucopenia (linfociti totali 870 cellule/mmc), stato anemico (Hb 10.4 g/l), piastrinopenia (80.000/mmc), iposodiemia, iperkaliemia.

L'Rx torace metteva in evidenza un focolaio broncopneumonico in sede posterobasale sinistra, con lieve versamento costofrenico omolaterale, e l'EGDS una neoformazione rilevata, tondeggiante di circa 1 cm, mobile, ricoperta da mucosa apparentemente normale che all'esame istologico risultava essere sede di gastrite cronica con aree di metaplasia intestinale.

Visto il quadro ematologico presentato veniva eseguito lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie con evidenza di una severa riduzione dei CD4 (2 cellule/mmc) per cui veniva richiesto il test HIV che risultava positivo (HIV-RNA 144.000 copie/mL).

Considerato il quadro immunologico altamente

Tabella

1

Genotipizzazione**Mutazioni note**

Proteasi: L63A/D/H/P, V77I, I93L

Trascrittasi inversa: nessuna

Integrasi: nessuna

Tropismo GP120/V3: T2I, H13N, I14M, F20W, Q32K (FPR: 14.7%)

Figura 1
Andamento viro-immunologico dopo lo switch a RAL+FTC/TDF

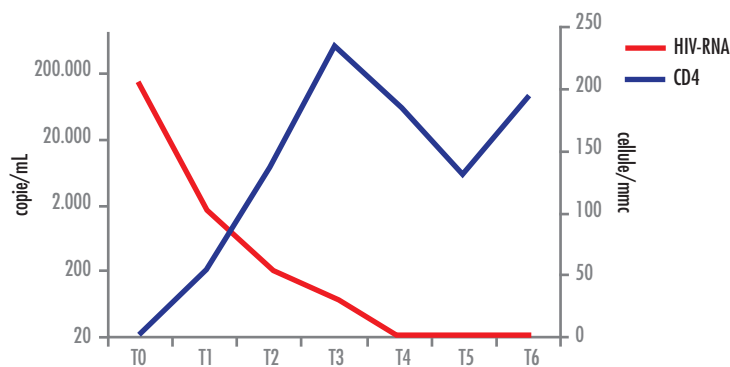
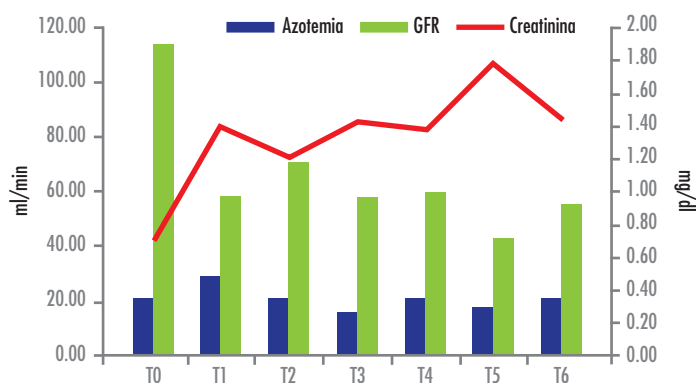


Figura 2
Andamento del profilo renale dopo lo switch a RAL+FTC/TDF



deteriorato si ravvisava l'opportunità di un rapido inizio della terapia antiretrovirale con darunavir 800/ritonavir (DRV/r) (800 mg/100 mg) + emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF) in attesa della refertazione della genotipizzazione, inviata nel frattempo (Tabella 1).

Nel corso del ricovero per insorgenza di grave bradiaritmia il paziente veniva trattato con massaggio cardiaco esterno ed impianto di PMK temporaneo. Stabilizzato, veniva trasferito in UTIC,

dove però insorgeva una tempesta aritmica su allungamento del QTc trattata mediante multipli shock elettrici ed una disfunzione ventricolare sinistra. Pertanto veniva sottoposto a defibrillazione ed a coronarografia selettiva bilaterale con posizionamento di stent su tratto medio del primo ramo dell'arteria circonflessa.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Considerate le comorbidità presentate (cardiovascolare, dismetabolismo glicidico) e la polifarmacia resasi necessaria nel frattempo, si decideva di sostituire l'inibitore della proteasi con un inibitore dell'integrasi (raltegravir, RAL) con mantenimento del successo virologico ottenuto (Figura 1).

Successivamente, dato il peggioramento della funzionalità renale con drastica riduzione del GFR, si decideva per la sospensione di TDF e data l'inopportunità, per prudenza, di inserire abacavir, si sostituiva l'associazione FTC/TDF con nevirapina (NVP) sfruttando l'assoluta assenza, al genotipo, di mutazioni nella trascrittasi inversa (Figura 2).

Si modificava quindi la terapia antiretrovirale passando ad una dual-therapy NUC-sparing con RAL+NVP, che risultava efficace nel mantenere il buon controllo viro-immunologico ottenuto, nel migliorare il filtrato glomerulare e nel controllare adeguatamente il quadro lipidico (Figura 3). Nella popolazione HIV il processo aterosclerotico risulta accelerato e maggiormente complesso. Nei pazienti sieropositivi, infatti, i tradizionali fattori di rischio appaiono amplificati e la replicazione virale incontrollata associata all'esposizione

Per il peggioramento della funzione renale, si effettua uno switch a RAL+NVP, con successo viroimmunologico, miglioramento del filtrato glomerulare e controllo del profilo lipidico

ai farmaci antiretrovirali (per se o tramite disturbi del metabolismo dei lipidi e del glucosio), possono insieme promuovere eventi ischemici acuti ed improvvisi. Inoltre numerosi studi attribuiscono un ruolo importante all'infiammazione cronica ed all'attivazione immunitaria che potrebbero portare ad una disfunzione vascolare ed all'aterotrombosi.

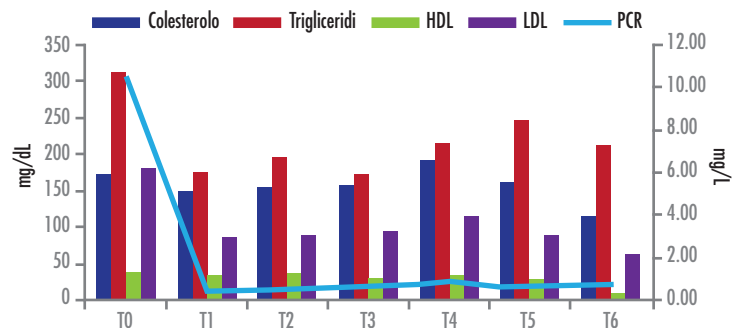
Commento e conclusioni

Nel caso descritto, abbiamo visto come possa rivelarsi immediata la necessità di fare fronte ad improvvise "defaillance" d'organo (cuore, rene) fin dall'inizio della storia terapeutica del paziente HIV, trovandosi di conseguenza costretti a ridurre fin da subito la tossicità, il rischio di interazioni farmacologiche e di possibili "adverse effect" sen-

za però interrompere la terapia antiretrovirale. La necessità di prevenire la malattia coronarica in questa popolazione ad alto rischio, attraverso l'uso di strumenti impiegati nella popolazione generale, rivisitati per i nuovi fattori e rischio vascolare aterosclerosi-HIV correlati, come l'infiammazione cronica, l'attivazione immunitaria ed alcuni farmaci antiretrovirali, è oggi diventata una priorità irrinunciabile. In questo senso l'attuale disponibilità di farmaci antiretrovirali a basso impatto e rischio cardiologico rappresenta un'arma importante al fine di una prevenzione cardiovascolare primaria nei pazienti con infezione da HIV.

Figura 3

Andamento del profilo lipidico dopo lo switch a RAL+FTC/TDF



CASO 6

Modello di gestione multidisciplinare della comorbidità cardiovascolare

Maria Cristina Tettoni

Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

Introduzione

Lo screening delle comorbidità non HIV-correlate è parte integrante della valutazione infettivologica (1, 2) e particolare attenzione va posta alla gestione del rischio cardiovascolare e alla prevenzione della malattia coronarica per la sua incidenza e gravità (4).

Nel 2013 è stato creato un progetto di collaborazione assistenziale tra il nostro Dipartimento di Malattie Infettive (Ambulatorio 5) e la Cardiologia Universitaria con l'obiettivo di creare

un algoritmo di screening per la prevenzione della malattia cardiovascolare (Figura 1) ed un percorso cardiologico per pazienti ad alto rischio cardiovascolare e/o sospetta cardiopatia (3).

Presentazione clinica, anamnesi e storia terapeutica

Si tratta di un uomo di 52 anni: ex tossicodipendente, fumatore, BMI pari a 20.2, con familiarità per ipertensione e cardiopatia.

Nel 2014: ictus temporo-occipitale sx con crisi epilettica.

Nel gennaio 2015: diagnosi di AIDS, polmonite da *P. jirovecii* e polmonite da *Myc. xenopi*. Al baseline: HIV-RNA= 58.6340 copie/ml (clade B, WT); CD4=12 cellule/mm³ (3% ratio=0). Alla dimissione è stato avviato al follow-up ambulatoriale con le seguenti terapie: FTC/TDF, RAL, MVC; rifampicina, isoniazide, azitromicina ed etambutolo; valproato, cardioaspirina e co-trimossazolo in profilassi secondaria.

Figura

1

Algoritmo diagnostico assistenziale

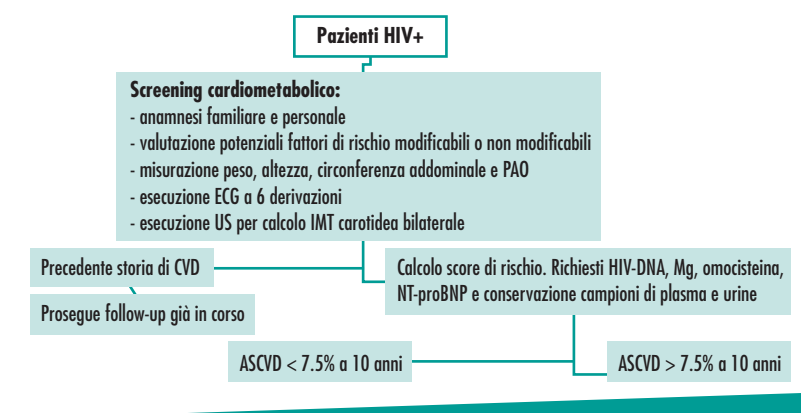


Figura 2

Risultati della valutazione multidisciplinare (1)

Paziente		Data di n.	14-giu-83	Età	50,8	Genere	M	ETNIA	CAU	Data	07-mar-17
Scolarità_anni		Fratture	0			CVD=1		FRAT FEM=1	AR=1		
Fumo	1	Alcolici	0	Sostanze	1	D,DIA,HPT,C			Coinfezioni	HCV	
Comorbidità	COBATTERIOSI DA XENOPI.	ICTUS OCCIPITO-TEM	HPT	1	antiPPT_anni	0,1	DIAB	0	antiDIAB_anni	0	
IPECOL	0	antiCOL_anni	0	Ansia	0	Depressione	1	Prec_CARD	0	CMV	1
Trep											
OSTEOP SECONDARIA	0										0
ARVs	TDF/TC+DLT	NN	0	PI	0	NRTIs	1	INSTI	1	CCR5i	0
Co-drugs	LORAZEPAM	TALOFEN	DEPAKIN	VITAMINA D	VALSARTAN	METADONE					
Statine	0	Fibrati	0	ASA	0	TAD	0	Cortison	0		
Peso	73 H	190	PAO_S	110	PAO_D	60	CIRC_add	86	IMT	1	1
									CUS	NF	NF
3_DOM	1	IHDS	8,5	CLOCK	1	FAB	16			NF	NF
CD4	243	CD4%	18%	ratio	0,7	VL	5	Nadir	12	VL_setpoint	586340
In Tp dal	27/03/2015	Durata_Tp	1,9	<50 dal	18/08/2015	Durata_sop	18,9	Ha fatto ddl, d4T, IDV?	0	Outcome antiC	DAA
Anni_IDV	0,0	Anni_LPV	0,0	ABV	0,0						
Hb	14,8	PLT	175	AST	22	ALT	14	GLI	80	Proteinuria	30
COLT	151	COLHDL	41	COLLDL	93	TG	110	CR	1	A2D	
Na	137	K	4,9	P	3,1	Ca	9,9	PTH		vit-D	31,1

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel marzo 2016 la HAART è stata semplificata a FTC/TDF + RAL con mantenimento dell'efficacia terapeutica (CD4=246 cell/mmc ed HIV-RNA <20 copie/ml).

Alla visita di febbraio 2017 riscontro di cefalea, emorragia retinica e valori pressori elevati POS=180/110 mmHg; su consiglio cardiologico inizia la terapia con valsartan 40 mg con una buona risposta.

Il paziente è stato valutato all'ambulatorio 5 (Figura 2 e 3) e per riscontro all'Intima Media Tickness di placca focale di 1 cm bilaterale, nonostante il basso rischio CV (ASCVD <7.5%), viene inviato all'approfondimento cardiologico che ha escluso cardiopatia in atto (ecocardiogramma e 6MWT negativi).

A conferma di placche ateromasiche bilaterali non emodinamicamente significative all'ecoTSA è stata introdotta la te-

rapia con statina in prevenzione primaria, confermata la terapia antiaggregante (5) ed antiipertensiva ed allestito un follow-up cardiologico annuale.

Figura 3

Risultati della valutazione multidisciplinare (2)

CD4	243	VL	5	Durata_sopp	18,9 mesi	
Nadir	12	Setpoint	586340	Outcome antiC	DAA	
eGFR (MDRD)	83,8	BMI	20,2	FIB-4	1,71	
eGFR (CGT)	90,5	Circ_add	86	Fibrosi	F2-F3	
ECG	QT	QTc		CUS	NF	
IperVenSx	0	Note		PAO	110/60	
NEURO	3_domande	1	IHDS	8,5	ClockT	1
	FAB	16	/18		TIROIDE	
Fram_CVD_10	11,6%	Cuore_10	5,1%	D:A:D_5	#####	
ASCVD_10	6,0%	VACS-H	0	Sd.Metab	NO	
Esami al prossimo prelievo	Mg	nT-proBNP	omocist	HIV DNA quant		
	2 Rosse "Amb 5"	TDM anti-ipertensivi?	CMVAb			

Il caso presentato, esempio del programma di assistenza multidisciplinare al paziente HIV+ con comorbidità CV, sottolinea la corretta scelta di un farmaco come raltegravir che abbina efficacia nel lungo termine, un ottimo profilo di tollerabilità e scarse interazioni farmacologiche

Commento e conclusioni

Il caso descritto è un esempio di programma di assistenza multidisciplinare del paziente HIV positivo. Va sottolineata la corretta scelta di un regime

di switch contenente raltegravir, che abbina efficacia nel lungo termine con un ottimo profilo di tollerabilità e scarse interazioni farmacologiche in un paziente AIDS presenter con comorbidità.

Bibliografia

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione clinico diagnostica delle persone con infezione da HIV, Novembre 2016.
2. European Aids Clinical Society (EACS), gennaio 2017.
3. Islam FM, Wu J, Janson J, et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. HIV Med 2012, Sep; 13(8):453-68.
4. Calza L. Gestione del rischio cardiovascolare nel paziente HIV-positivo. JHA 2017; 2(1):2-4.
5. De Socio G, Ricci E, Parruti G, et al. Statins and Aspirin use in HIV-infected people: gap between European Aids Clinical Society guidelines and clinical practice: the result from HIV-HY study. Infection 2016; 44:589-97.

COMMENTO CONCLUSIVO

Casi presentati evidenziano le attuali problematiche cliniche emergenti, legate all'invecchiamento e alle pluri-patologie. La prevenzione cardiovascolare (CV) e la successiva gestione di eventi clinici CV sono attualmente una parte importante della pratica clinica quotidiana svolta dall'infettivologo.

L'utilizzo di strumenti semplici, mutuati dalla popolazione generale, per identificare i soggetti a maggior rischio CV, pur non avendo la sensibilità e la specificità ideale desiderata, sono un valido ausilio e permettono di avere un alto livello di attenzione verso la patologia cardiaca, la cui prevalenza purtroppo non può che aumentare. L'approccio multidisciplinare permette certamente interventi più competenti nel percorso decisionale. La terapia antiretrovirale ha la necessità di essere adattata con intelligenza a situazioni cliniche complesse, nelle quali è indispensabile considerare tutti i fattori in gioco, specialmente quando la gran parte dei regimi "standard" sono difficilmente utilizzabili.

Raltegravir, come dimostrano i casi clinici proposti in questo volume, è stato utilizzato in triplice o in duplice terapia conservando efficacia e tollerabilità, sfruttando i vantaggi della minore interazione farmacologica, del minore impatto sul metabolismo lipidico, della possibilità di utilizzo anche in presenza di insufficienza renale.

Giuseppe V.L. De Socio



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.