

CLINICAL CASES in HIV

L'infezione da HIV nelle donne

Introduzione e commento
Cristina Gervasoni

CASO 1

Terapia antiretrovirale in gravidanza: c'è spazio per gli inibitori dell'integrasi?
Emanuele Focà, Anna Celotti

CASO 2

La scelta terapeutica nella donna con HIV in fase avanzata di gravidanza
Marzia Garau

CASO 3

ART in epoca periconcezionale e in gravidanza: *challenges* e *novelties* sull'uso degli inibitori dell'integrasi
Carmela Pinnetti

CASO 4

La gestione delle comorbidità in HIV: un caso clinico con grave osteoporosi
Paola Corsi

ReAd*files* Volume 1
CLINICAL CASES
inHIV

Supplemento n°1 a ReAd files - GIUGNO 2019 - ANNO 20 - NUMERO 1
Trimestrale di aggiornamento medico

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003
(conv. In L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB Milano

Direttore Scientifico e Coordinamento Scientifico HIV: A. Lazzarin
Coordinamento Scientifico Virus Epatitici: M. Rizzetto
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Comitato di Redazione: A. Castagna, L. Meroni, S. Rusconi
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: F. Tacconi
Impaginazione: M. Compostini
Segreteria di Redazione: F. Rebora, E. Valli

Editore: Effetti srl - via Giorgini 16, 20151 Milano
Stampa: Magicgraph srl - Busto Arsizio (VA)

INTRODUZIONE

L'infezione da HIV nelle donne

Cristina Gervasoni

III Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Contrariamente a quanto una parte della letteratura medica talvolta sembra suggerire, dal punto di vista biologico e clinico la donna non è 'solo e semplicemente' un uomo di piccola taglia; e non solo per le scontate differenze anatomiche (**Figura 1**). È ben noto, infatti, che la diversità si estende anche alla suscettibilità e al decorso di molte malattie. Un settore di patologia in cui il genere femminile è particolarmente svantaggiato è rappresentato dal vasto gruppo delle infezioni sessualmente trasmissibili tra cui HIV/AIDS, per le sue drammatiche conseguenze, costituisce l'esempio più eclatante. Nelle donne l'infezione da HIV ha una storia diversa, spesso più sfavorevole.

Studi trasversali e longitudinali hanno evidenziato, sia nell'infezione acuta che cronica, che le donne hanno cariche virali plasmatiche inferiori e conte di CD4 superiori rispetto agli uomini; tuttavia, nonostante i più bassi livelli di viremia, le donne hanno un rischio 1,6 volte più elevato di progressione verso l'AIDS.

Gli studi clinici

Gli studi che guidano i clinici nella scelta della terapia antiretrovirale ottimale per il sesso femminile sono in numero assai limitato. Le donne sono di regola sottorappresentate nei trial registrativi, a larga maggio-

ranza attuati in Paesi in cui, tra le persone con HIV, la componente femminile risulta fortemente minoritaria o costituita (come ad esempio negli USA) prevalentemente da minoranze etniche con forti connotazioni di disagio sociale. Se è ben noto che il bambino non può essere considerato, ai fini farmacocinetici e farmacodinamici, come un "uomo in miniatura", tale definizione non può essere estesa, per evidenti motivi, neppure alla donna, sottorappresentata negli studi in quanto generatrice di variabilità, ma poi trattata sulla base di standardizzazioni che tengono conto solo in parte di queste stesse differenze.

Le linee guida

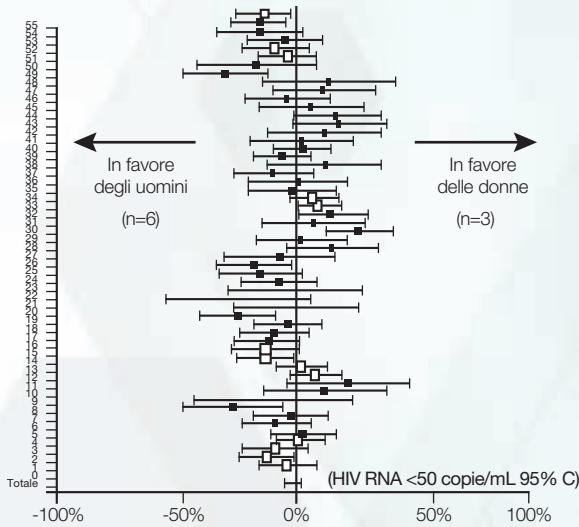
Se si eccettuano le indicazioni all'uso della terapia antiretrovirale in gravidanza, le raccomandazioni riguardo l'inizio della terapia sono simili per uomini e donne con gli stessi obiettivi nelle diverse fasi del trattamento. Nella donna, la scelta della terapia antiretrovirale iniziale, ma

Nella scelta di una terapia, considerare la donna solo come un "uomo in miniatura" è riduttivo e spesso sbagliato

FIG. 1 Differenze anatomiche tra uomini e donne

Parametri	Valori maschi adulti	Valori femmine adulte	Valori gravide
Peso corporeo (kg)	78	68	72.5
Altezza (cm)	176	162	162
Superficie corporea (cm ²)	18,000	16,000	16,500
Acqua totale (L)	42.0	29.0	33.0
Acqua extracellulare (L)	18.2	11.6	15.0
Acqua intracellulare (L)	23.8	17.4	18.8

FIG. 2 Metanalisi FDA: simile efficacia della HAART nei due sessi



Soon G, et al. 50th ICAAC 2010. Abstract H-1812

anche nelle fasi successive, deve tuttavia tener conto, oltre che delle caratteristiche del farmaco (potenza, tollerabilità, praticità, convenienza, esperienze cliniche disponibili), delle abitudini di vita e delle comorbidità intercorrenti, anche dell'età, con particolare riguardo sia alla fase fertile sia alle fasi climaterica e menopausale e delle eventuali terapie ormonali in corso con le possibili interazioni farmacologiche.

La risposta ai farmaci

La risposta al trattamento antiretrovirale, a parità di accesso alle cure e di aderenza alla terapia, non presenta una differenza significativa tra uomini e donne (Figura 2).

In vari studi clinici e di coorte, pur con il già citato limite della sperequazione nel numero di

Le donne manifestano più eventi avversi farmaco-correlati rispetto agli uomini

La HAART è efficace nelle donne come negli uomini, ma le donne hanno più probabilità di interrompere il trattamento ARV per tossicità o intolleranza rispetto agli uomini

inclusioni, risulta una risposta ai farmaci di sostanziale equivalenza sia per genere sia per età. Le donne, però, ricevono più frequentemente un trattamento antiretrovirale “non standard” (o non incluso tra i preferiti nelle principali linee guida) rispetto agli uomini. È verosimile che la scelta di trattamenti diversi dai preferiti derivi soprattutto dalla necessità di adattare la cura a particolari esigenze di tollerabilità o di effetti collaterali più frequenti nel sesso femminile, penalizzato verosimilmente dai dosaggi standard delle terapie. Nelle donne sono, infatti, più frequenti gli ef-

fetti collaterali al trattamento, probabilmente per la minor massa corporea che comporta a parità di dose assunta, concentrazioni di farmaco maggiori (Figura 3), e i cambiamenti del regime terapeutico per tossicità. Più marcato in associazione con i farmaci antiretrovirali di prima generazione, questo fenomeno si è andato attenuando, senza però scomparire, dopo l'introduzione dei farmaci più recenti.

FIG. 3 Differenza tra i sessi per gli eventi avversi

Cause di differenza	Cause farmacologiche	Fattori farmacologici
Le donne sono spesso sottopeso	Farmacocinetiche	<ul style="list-style-type: none"> ■ Minor volume di distribuzione ■ Minore binding proteico ■ Ridotta clearance
Le donne sono più vulnerabili	Farmacodinamiche	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alterazioni nel numero dei recettori ■ Minor affinità di legame ■ Alterata trasduzione dei pathway biochimici
Le donne in genere prendono più farmaci	Interazioni tra farmaci	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alterazioni nella farmacocinetica ■ Alterazioni nella farmacodinamica

L'aderenza

La minore aderenza alla terapia nelle donne rispetto agli uomini rappresenta probabilmente un ulteriore connotato legato a questa situazione e mette l'accento sul ruolo di vari fattori riscontrati quali depressione, carenza di supporti relazionali, auto-percezione di lipodistrofia, disturbi del sonno e alti livelli di stress psicofisico, che contribuirebbero a rendere maggiormente vulnerabile la donna nell'assunzione quotidiana di una terapia da assumere illimitatamente nel tempo.

Conclusione

Anche per quanto riguarda l'infezione da HIV e la terapia antiretrovirale, il genere femminile è stato ed è ancora oggi sotto molti aspetti colpevolmente trascurato. Questioni cruciali di farmacocinetica e farmacodinamica non hanno

Quando si pianifica un regime antiretrovirale, vanno considerate le possibili barriere individuali e sociali e la fase della vita della donna alla quale si intende somministrarlo

ricevuto risposte sufficienti e la variabilità individuale al femminile è stata spesso scotomizzata per poi ricorrere a generalizzazioni discutibili.

Per quanto i grandi risultati conseguiti possano aver in parte causato un certo calo di attenzione su quanto va oltre il risultato terapeutico *tout court*, l'adeguamento all'esigenze della "metà del cielo" di trattamenti da assumere per la vita merita una stagione di rinnovata curiosità scientifica e di impegno nella risoluzione delle criticità tuttora pendenti.

Bibliografia

1. Van Lunzen J, Altfeld M. Sex differences in infectious diseases-common but neglected. *J Infect Dis* 2014; 209 Suppl 3:S79-80.
2. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344:720.
3. Delmas MC, Jadand C, De Vincenzi I, et al. Gender difference in CD4+ cell counts persist after HIV-1 infection. SEROCO Study Group. *AIDS* 1997; 11:1071-3.
4. Meditz AL, MaWhinney S, Allshouse A, et al. Sex, race, and geographic region influence clinical outcomes following primary HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2011; 203:442-51.
5. Patterson K, Napravnik S, Eron J, et al. Effects of age and sex on immunological and virological responses to initial highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2007; 8:406-10.
6. Wandeler G, Keiser O, Hirschel B, et al. A comparison of initial antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study and the recommendations of the International AIDS Society-USA. *PLoS One* 2011; 6:e27903.
7. Pérez-Molina JA, Mora Rillo M, Suárez-Lozano I, et al; Gesida 5808 Study Group. Response to combined antiretroviral therapy according to gender and origin in a cohort of naive HIV-infected patients: GESIDA-5808 study. *HIV Clin Trials* 2012; 13:131-41.
8. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One* 2013; 8:e80242.
9. Ofotokun I, Pomeroy C. Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs. *Top HIV Med* 2003; 11:55-9.
10. Currier JS, Spino C, Grimes J, et al. Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The Aids Clinical Trials Group 175 Team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:316-24.
11. Puskas CM, Forrest JI, Parashar S, et al. Women and vulnerability to HAART non-adherence: a literature review of treatment adherence by gender from 2000 to 2011. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011; 8:277-87.

CASO 1

Terapia antiretrovirale in gravidanza: c'è spazio per gli inibitori dell'integrasi?

Emanuele Focà, Anna Celotti

Divisione di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Brescia e ASST Spedali Civili di Brescia

Introduzione

Le raccomandazioni sull'utilizzo delle diverse classi di farmaci antiretrovirali in gravidanza sono spesso condizionate dalla mancanza di robuste evidenze scientifiche, a causa delle difficoltà, principalmente etiche, ad inserire donne in gravidanza in studi registrativi o trial clinici.

La scelta del miglior regime antiretrovirale, dunque, deve spesso basarsi sui dati di studi retrospettivi, studi condotti su animali, case report, e sull'esperienza clinica del medico prescrittore.

Anamnesi e storia terapeutica

La paziente è una donna di 41 anni, con infezione da HIV nota dal 2005, a trasmissione sessuale. Al momento della diagnosi presenta HIV RNA pari a 631 copie/ml e un valore di CD4 pari a 392 cellule/mmc (23,1%); non presenta coinfezioni con virus epatitici, né coinfezione luetica; l'aplotipo HLA*B5701 è negativo; presenta anamnesi remota sostanzialmente muta e non assume nessuna terapia concomitante.

Nel 2009 si osserva una progressiva riduzione del valore dei CD4, con un nadir pari a 309 cellule/mmc (19,3%) per cui viene iniziata terapia antiretrovirale (TARV) con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) associati ad efavirenz (EFV),

E' alta l'attenzione alla scelta dei farmaci più sicuri nel trattamento delle donne con HIV, fertili o in gravidanza

assunta con ottima aderenza da parte della paziente con immediata e stabile soppressione della viremia plasmatica.

Nel 2011 la paziente comunica il desiderio di una gravidanza, per cui la terapia viene modificata, passando a TDF/FTC + atazanavir/ritonavir (ATV/r), nuovamente modificata nel 2014 con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) + ATV/r per iniziale rialzo della creatinina e diminuzione della funzione renale, mentre nel 2015 viene sostituito ATV/r con dolutegravir (DTG) per intolleranza soggettiva ad ATV e ritonavir (ittero sclerale e nausea).

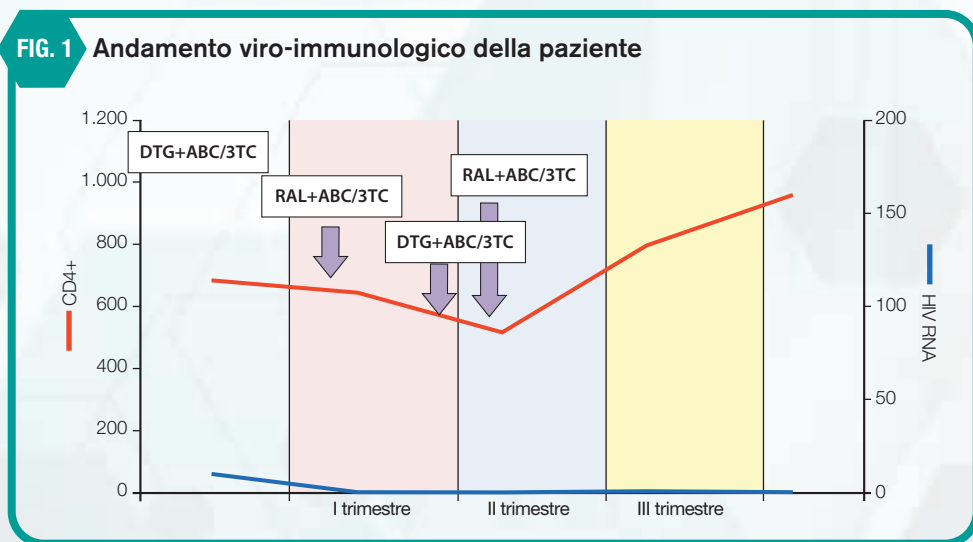
Decisioni terapeutiche e follow-up

A gennaio 2016 la paziente comunica di essere in stato di gravidanza (età gestazionale: 8 settimane); viene valutata presso l'ambulatorio infettivologico specifico per il follow-up della gravidanza e la terapia antiretrovirale viene modificata, in considerazione dell'assenza di dati sull'utilizzo di DTG in gravidanza e dell'intolleranza della paziente agli inibitori della proteasi, costruendo un regime contenente ABC/3TC + raltegravir (RAL) 400 mg BID.

Tuttavia, il medico che rivede la paziente non condivide tale modifica terapeutica, in quanto RAL è registrato per l'utilizzo in gravidanza in fascia "C" (6) mentre DTG in classe "B" (7). Viene, quindi, nuovamente modificata la TARV riprendendo DTG.

Dopo circa un mese, vengono presentati i dati preliminari dello studio sulla farmacocinetica di DTG in gravidanza del network IMPAACT, che segnalano un'elevata concen-

FIG. 1 Andamento viro-immunologico della paziente



La scelta della terapia ABC/3TC+RAL prima e dopo il parto garantisce una ottimale risposta viro-immunologica, tollerabilità e assenza di difetti neonatali o trasmissione di HIV

trazione di DTG con emivita prolungata nei neonati, e vengono riportati i casi di 4 bambini con anomalie congenite nati da madre in terapia con DTG (1).

Si decide, quindi, di modificare ancora una volta la terapia sostituendo DTG con RAL, che la paziente assume regolarmente fino al termine della gravidanza, con viremia stabilmente soppressa e valori assoluti di CD4+ in aumento anche nel terzo trimestre (Figura 1).

La paziente prosegue la terapia con ABC/3TC + RAL anche dopo il parto (attualmente è passata alla formulazione QD), considerata l'eccellente risposta viro-immunologica, l'ottima tollerabilità soggettiva e l'assenza di segni di tossicità. Il follow-up non ha evidenziato alcun difetto neonatale del bambino né trasmissione verticale del virus.

Commento e conclusioni

Sebbene gli inibitori dell'integrasi (INI) siano raccomandati come farmaci di prima scelta nel trattamento dei soggetti HIV positivi, il loro utilizzo in gravidanza è tuttora considerato un'alternativa agli inibitori della proteasi (PI), eccezione fatta per alcuni casi specifici come il trattamento della paziente naïve o alto-viremica già in stato di gravidanza avanzata, in cui l'utilizzo degli InSTI in sostituzione o in aggiunta ai PI è raccomandato dalle linee guida italiane (2).

Ciò nonostante, la classificazione di sicurezza in gravi-

danza espressa in scheda tecnica è molto spesso il driver della scelta terapeutica, e la relativa mancanza di dati sulla sicurezza di alcune molecole può ridurre le scelte a disposizione del clinico.

D'altro canto, è l'esperienza clinica del medico prescrittore associata ai dati di sorveglianza post-marketing che deve essere alla base del miglior regime in gravidanza, in termini di sicurezza ed efficacia.

Riguardo la classe degli INI, infatti, oltre il già citato report di malformazioni neonatali con DTG (sebbene diverse tra loro e quindi senza una dimostrazione di correlazione tra l'assunzione del farmaco da parte della madre e il difetto del neonato) (1), e l'evidenza di elevata concentrazione trans-placentare del farmaco (1, 3), recentemente è stato divulgato un report di uno studio prospettico in corso che ha mostrato un eccesso di difetti del tubo neurale in neonati da madri trattate con DTG (4).

Ciò ha portato ad un'attenzione particolare nel trattamento non solo delle donne in gravidanza, ma anche di coloro che, in età fertile, potrebbero esprimere un desiderio di maternità.

Al contrario, tra gli inibitori dell'integrasi, il solo raltegravir, possiede dati di pratica clinica sufficientemente solidi da potersi considerare una valida opzione nel trattamento della donne con HIV in gravidanza.

FIG. 3 Terapia antiretrovirale in gravidanza secondo le linee guida italiane

Quale regime	Raccomandazione
Regime consigliato: due inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) + un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (PI/r) OPPURE due NRTI + un inibitore dell'integrasi (INI)	All
Regime alternativo: due NRTI + un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI)	All
Quale molecola	
NRTI: tenofovir/emtricitabina; possibile considerare abacavir/lamivudina se HIV RNA <100.000 cp/ml	All
PI: atazanavir/r OPPURE darunavir/r	All
INI: raltegravir. Non vi sono evidenze a riguardo di dolutegravir, da considerare in caso di infezione acuta da HIV in gravidanza	All
NNRTI: efavirenz da non iniziare prima della VI settimana di gestazione OPPURE rilpivirina se HIV RNA <100.000 cp/ml e CD4+ >200/mm ³	BII
Farmaci non raccomandati	
Non vi sono informazioni sufficienti circa l'utilizzo in gravidanza di TAF o sue combinazioni e cobicistat o sue combinazioni	All
Non raccomandati: nelfinavir, indinavir, saquinavir, fosamprenavir, tipranavir, etravirina, maraviroc, enfuvirtide	BII

Linee guida italiane 2017

Raltegravir 400 mg può essere impiegato in gravidanza

Lo studio sulla farmacocinetica di raltegravir in gravidanza della coorte PANNA (5), nel quale sono state arruolate 22 pazienti gravide con infezione da HIV, già in terapia con raltegravir o che hanno iniziato raltegravir in corso di gravidanza, ha mostrato valori plasmatici mediani di raltegravir all'interno del range di efficacia virologica; non è stata evidenziata nessuna trasmissione verticale di HIV all'interno della coorte, ne registrata alcuna anomalia congenita nei neonati. In conclusione, è stata l'esperienza clinica che ha fornito dati solidi sull'efficacia e la sicurezza di raltegravir in gravidanza, rendendolo al momento l'unico farmaco appartenente alla classe degli INI raccomandato in gravidanza dalle Linee Guida italiane (**Tabella 1**) (2).

Nota 1:

Raltegravir 400 mg due volte al giorno deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Nota 2:

Una moderata quantità di dati in donne in gravidanza (tra 300 – 1.000 esiti di gravidanza dall'esposizione nel primo trimestre) non indica alcuna malformazione o tossicità fetale/neonatale di raltegravir 400 mg due volte al giorno. Gli studi condotti su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Raltegravir 400 mg due volte al giorno deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Bibliografia

- Mulligan N, Best BM, Capparelli E, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in HIV-infected pregnant and postpartum women. CROI 2016, # 438.
- Linee Guida Italiane. Utilizzo dei farmaci antiretrovirali e gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. www.salute.gov.it/imgs/C_17-pubblicazioni_2696_allegato.pdf.
- Mulligan N, Best BM, for the IMPAACT P1026s Protocol Team. Dolutegravir pharmacokinetics in pregnant and postpartum women living with HIV. AIDS. 2018; 32(6):729-737. doi: 10.1097/QAD.0000000000001755.
- Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. N Engl J Med. 2018 Sep 6; 379(10):979-981. doi:10.1056/NEJMc1807653. Epub 2018 Jul 24.
- Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, et al. Pharmacokinetics of Newly Developed Antiretroviral Agents in HIV-Infected Pregnant Women PANNA Network; PANNA Network. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. Clin Infect Dis. 2015 Sep 1; 61(5):809-16. doi: 10.1093/cid/civ366. Epub 2015 May 5.
- RCP Isentress https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004815_038312_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
- RCP Tivicay https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004834_043195_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.

La scelta terapeutica nella donna con HIV in fase avanzata di gravidanza

Marzia Garau

Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale SS. Trinità, Cagliari ASL 8

Introduzione

La HAART deve essere immediatamente somministrata alle donne in gravidanza che scoprono di essere state infettate dal virus HIV. Diviene, quindi, indispensabile confermare rapidamente il profilo di sicurezza dei farmaci antiretrovirali quali raltegravir anche in relazione alla resistenza diffusa ai farmaci presentata da alcune donne, in particolare le gestanti a cui viene diagnosticata l'infezione alla fine della gravidanza e che necessitano con estrema urgenza di una soppressione virale efficace.

Presentazione, anamnesi e storia terapeutica

La paziente, caucasica, ha 22 anni, è HCV positiva ed è sieropositiva per HIV dalla nascita da trasmissione verticale (MTCT), ha sempre mostrato una scarsa aderenza e presenta un virus multiresistente con parziale sensibilità a darunavir ed etravirina (**Tabella 1**).

La paziente, HIV per MTCT, poco aderente con virus multiresistente, inizia la HAART alla 23^a settimana di gestazione con DRV+ETV+RAL

TAB.1 Risultato dei test di resistenza

Mutazioni RT associate alla resistenza: M41L, V118I, E138A, L210W, T215D*/S*Y

Inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa (RT)	Interpretazione
abacavir (ABC)	Probabile resistenza
didanosina (ddl)	Resistenza
lamivudina (3TC)/emtricitabina (FTC)	Nessuna evidenza di resistenza
stavudina (d4T)	Resistenza
tenofovir (TDF)	Resistenza
zidovudina (AZT)	Resistenza

Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (RT)	Interpretazione
efavirenz (EFV)	Nessuna evidenza di resistenza
etravirina (ETR)	Probabile resistenza
nevirapina (NVP)	Nessuna evidenza di resistenza
rilpivirina (RPV)	Resistenza

Mutazioni PR associate alla resistenza: L101, F53L, A71V, V82*

Inibitori della proteasi	Interpretazione
atazanavir (ATV)	Probabile resistenza
ATV/r**	Nessuna evidenza di resistenza
darunavir + ritonavir (DRV/r)	Nessuna evidenza di resistenza
fosamprenavir (FPV)	Probabile resistenza
FPV/r**	Nessuna evidenza di resistenza
indinavir (IDV)	Resistenza
IDV/r**	Probabile resistenza
lopinavir + ritonavir (LPV/r)	Probabile resistenza
nelfinavir (NFV)	Resistenza
saquinavir + ritonavir (SQV/r)	Probabile resistenza
tipranavir + ritonavir (TPV/r)	Nessuna evidenza di resistenza

**Inibitori della proteasi con ritonavir a basso dosaggio per potenziamento farmacologico

L'interpretazione si basa sull'interpretazione di un gruppo di esperti internazionali (il Consensus Panel) di dati in vitro e in vivo comprendenti i dati fenotipici e della risposta virologica disponibili nel mese di giugno 2011 per la correlazione della proteasi e delle sequenze della RT con la resistenza ai farmaci antiretrovirali. Essi comprendono mutazioni primarie e secondarie.

*I codoni contrassegnati con un asterisco si riferiscono al o ai Commenti in corsivo contenuti nelle sezioni Dettagli delle mutazioni

Dopo intensificazione con MVC alla 32^a settimana, partorisce un bambino HIV-, confermando la rapida efficacia e la safety della ART basata su RAL

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel 2013 la paziente si ripresenta presso i nostri ambulatori alla 27^a settimana di gestazione in condizioni generali discrete. Questa la sua situazione viro-immunologica: HIV-RNA 34.054 copie/ml e CD4 100 cellule/mmc. Da alcuni anni la paziente non assumeva alcuna terapia HAART.

Si inizia, quindi, prontamente una terapia HAART con darunavir/r 600/100 mg per 2 volte die + etravirina 200 mg per 2 volte die e raltegravir 400 mg per 2 volte die. La paziente per problematiche psichiatriche non assume le compresse e frantuma, quindi, la terapia non fruibile in altra formulazione. Dopo 2 settimane di terapia vengono ripetuti gli esami, la paziente presenta HIV-RNA 3.317 copie/ml e CD4 122 con una percentuale del 12% ed un rapporto CD4/CD8 di 0.3.

Alla 32^a settimana di gestazione presenta HIV-RNA 1.568 copie. Si intensifica, quindi, la HAART aggiungendo maraviroc 150 mg per 2 v die. Si invia il test di resistenza per le integrasi che conferma la piena sensibilità a raltegravir. Alla 38^a settimana di gestazione la paziente presenta HIV-RNA <40 copie/ml con un Target non Rilevato. Il neonato nasce con parto cesareo e i follow-up ne confermano la sieronegatività. Il neonato non presenta alcuna patologia alla nascita e/o durante l'accrescimento.

Conclusioni e commento

L'*Antiretroviral Pregnancy Registry* ha confermato la sicurezza di raltegravir in gravidanza. Le linee guida Italiane, DHHS, WHO e le linee guida EACS confermano l'impiegabilità di raltegravir 400 mg nella terapia delle donne in gravidanza. La terapia antiretrovirale contenente raltegravir sembra mostrare un favorevole profilo di sicurezza sia per le madri sia per i neonati con numerosi vantaggi quali: la rapidità nella sua azione antiretrovirale, l'assenza di tossicità embrionale o fetale e l'alto trasferimento placentare. Raltegravir è in grado di penetrare nel liquido cerebrospinale, in quello seminale e nel fluido cervico-vaginale e si mantiene a livelli terapeutici nei neonati per diversi giorni dopo il parto.

Una recente revisione su 2.426 donne in gravidanza ha confermato con sicurezza l'assoluta assenza di correlazione tra l'uso di raltegravir e la comparsa di difetti del tubo neurale. Le maggior parte delle donne in gravidanza ad alto rischio di trasmissione verticale del virus che hanno ricevuto una terapia di intensificazione con raltegravir hanno raggiunto la soppressione virale. Considerando tali aspetti, si può affermare come raltegravir rappresenti, quindi, una valida terapia nelle donne che scoprono di essere sieropositive anche in una fase avanzata della gravidanza.

Bibliografia

1. APR Registry Interim Report 1 January 1989 through 31 July 2018 http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf
2. Bailey B, et al. HIV treatment in pregnancy Lancet 2018 June 26 doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30059-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30059-3)
3. Brites C, et al. Raltegravir versus lopinavir/ritonavir for treatment of HIV-infected late-presenting pregnant women. HIV Clin Trials. 2018; 19(3):94-100. doi: 10.1080/15284336.2018.1459343. Epub 2018 Apr 9.
4. Clarke DF, et al. for the WHO Paediatric Antiretroviral Working Group Prevention and treatment of HIV infection in neonates: evidence base for existing WHO dosing recommendations and implementation considerations. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018; 11(1):83-93.
5. Mirochnik M, et al. Randomized trial of raltegravir-ART vs efavirenz-ART when initiated during pregnancy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, CROI 2019 abstract 39LB.
6. Puthanakit T, et al. Intensification of antiretroviral treatment with raltegravir for pregnant women living with HIV at high risk of vertical transmission. J Virus Erad. 2018 Apr 1; 4(2):61-65.
7. Shamsuddin H, et al. Evaluation of Neural Tube Defects (NTD) After Exposure to Raltegravir During Pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 doi: 10.1097/QAI.0000000000002031.
8. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Second edition. 2016 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1

ART in epoca periconcezionale e in gravidanza: *challenges e novelties* sull'uso degli inibitori dell'integrasi

Carmela Pinnetti

Istituto Nazionale Malattie Infettive IRCCS, "L. Spallanzani", Roma

Introduzione

La terapia antiretrovirale in corso di gravidanza ha permesso, unitamente alle altre importanti misure di profilassi, di azzerare o di ridurre a valori inferiori al 2% la trasmissione del virus HIV al neonato. L'indicazione al trattamento della donna in corso di gravidanza non dovrebbe discostarsi da quella al di fuori della gravidanza al fine di ottenere il più precocemente possibile una viremia di HIV < 50 cp/ml e persistentemente fino al parto. Tuttavia, specifiche considerazioni devono essere fatte insieme alla donna per quanto concerne la scelta di nuove classi di farmaci e specifici farmaci antiretrovirali, alla luce dei dati di letteratura evinti il più delle volte dall'analisi retrospettiva di dati provenienti da registri osservazionali, studi preclinici su modelli animali, osservazioni da singoli *case report*. Altrettanto importante è il *counselling* da eseguire in fase preconcezionale e periconcezionale al fine di far emergere un eventuale desiderio di genitorialità che potrebbe condizionare la scelta terapeutica fin dalla fase immediatamente precedente alla gravidanza stessa.

Caso clinico

La paziente è una donna di 36 anni nel 2019, con infezione da HIV nota dal 2009, a trasmissione sessuale. Al momento della diagnosi presentava HIV RNA pari a 115.000 copie/ml e un valore di CD4 pari a 386 cellule/mmc (22%); era stata trattata con benzil penicillina benzatinica per riscontro di lue sierologica, ma non presentava ulteriori coinfezioni in atto; in anamnesi presen-

La paziente, dopo lo sviluppo di diabete per esposizione agli IP durante la prima gravidanza, effettua uno switch terapeutico con RAL + TDF/FTC

tava ipotiroidismo, per cui effettuava terapia con levotiroxina, e un BMI >26.

Nel 2009, al momento della diagnosi, dopo aver effettuato test di resistenza genotipica veniva deciso di intraprendere terapia antiretrovirale di combinazione (cART) con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) associati ad efavirenz (EFV), assunta con ottima aderenza da parte della paziente con immediata e stabile soppressione della viremia plasmatica. La paziente non aveva partner stabile e confermava (al Curante che lo aveva specificamente richiesto) di non avere desiderio di maternità.

La paziente, tuttavia, mal tollerava la terapia per insorgenza di disturbi neuropsichiatrici (incubi notturni e senso di stanchezza la mattina), pertanto veniva deciso di modificare la terapia cART mantenendo TDF/FTC e iniziando lopinavir/ritonavir (LPV/r), che la paziente proseguiva per alcuni anni. Nel 2012, infatti, la paziente in corso di visita medica riferiva di avere partner stabile e di voler programmare una gravidanza, che otteneva nel successivo anno. Nel corso di tale gravidanza alla 27^a settimana, veniva formulata diagnosi di diabete gestazionale e intrapresa terapia con insulina. La paziente portava a termine la gravidanza ed a 38 settimane veniva espletato il taglio cesareo elettivo.

Il neonato non presentava particolari problematiche ed era HIV negativo.

Dopo la gravidanza viene concordata modifica della terapia cART sospendendo il LPV/r e aggiungendo raltegravir (RAL 400 mg BID), che la paziente tollera molto bene.

Tale schema viene proseguito fino all'inizio del 2018 quando, alla luce della storia clinica, dell'esito del test di resistenza genotipico eseguito al *baseline* che non documentava resistenze, del valore di CD4 pari a 712 cellule/mmc (32%) e di una viremia sempre *undetectable*, viste le riferite difficoltà nell'assunzione della terapia due volte al giorno viene decisa semplificazione con 3TC (lamivudina 300 mg) + DTG (dolutegravir 50 mg).

Counselling e desiderio di maternità

A marzo 2019 la paziente torna a controllo clinico programmato e riferisce di volere pianificare una seconda gravidanza. Viene, pertanto posta nuovamente in discussione la ART in atto, seppur efficace e ben tollerata.

Vengono fatte due considerazioni importanti riguardo lo schema in atto, la prima legata alla sicurezza dell'utilizzo in epoca periconcezionale di DTG, la seconda legata all'uso di una duplice terapia in corso di gravidanza.

Nell'ultimo periodo, infatti grande attenzione è stata posta ai dati preliminari di una *unplanned interim analysis* sul potenziale rischio di anomalie del tubo neurale in neonati nati da madri esposte a DTG in epoca periconcezionale nello studio Tsepamo condotto in Botswana (1).

Sebbene i dati non siano conclusivi a tale riguardo e le osservazioni desunte dai principali registri su difetti congeniti neonatali e pubblicate di recente (2-5) siano limitate dall'esiguo numero di donne con infezione da HIV esposte in corso di gravidanza a inibitori dell'integrasi, le principali Linee Guida Internazionali (6-8) consigliano di effettuare modifica della terapia antiretrovirale in donne in età fertile che non aderiscano ad adeguate misure anticoncezionali, e comunque di non usare dolutegravir in epoca periconcezionale e fino alla 12-14^a settimana di gestazione.

Inoltre, le modifiche fisiologiche legate alla gravidanza presenti soprattutto nelle fasi più avanzate di gravidanza e nell'ultimo trimestre, tra cui l'aumentato volume pla-

smatico e di distribuzione dei farmaci, i cambiamenti fisiologici dell'assorbimento gastrointestinale, una differente clearance farmacologica e un differente legame alle proteine dei metaboliti farmacologici, potrebbero condizionare i livelli di farmaco disponibile con una conseguente ridotta efficacia virologica a termine di gravidanza e aumentato rischio di trasmissione materno fetale di HIV. Per tali ragioni, soprattutto laddove non è possibile svolgere routinariamente il *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) in corso di gravidanza ovvero laddove non sono state ancora definite le concentrazioni minime inibenti per singolo farmaco, è preferibile trattare una donna con infezione da HIV in corso di gravidanza con una triplice terapia.

Alla luce di tali considerazioni e della problematica metabolica verificatasi nel corso della precedente gravidanza ove era stata esposta a inibitore della proteasi, si decide, di modificare ancora una volta la terapia spiegando alla paziente l'importanza di una adeguata aderenza in corso di gravidanza e concordando con lei la sostituzione di DTG con RAL 400 mg BID e reintroducendo il backbone nucleosidico/nucleotidico con TDF/FTC, che la paziente assumeva regolarmente già in precedenza con ottima tolleranza e controllo viroimmunologico (**Tabella 1**).

Commento e conclusioni

Sebbene gli inibitori dell'integrasi (INI) siano raccomandati come farmaci di prima scelta nel trattamento dei soggetti adulti con infezione da HIV, il loro utilizzo in corso di gravidanza ed in donne in età fertile in epoca periconcezionale è considerato un'alternativa ad altre classi di farmaci, ad eccezione che per casi specifici come il trattamento della paziente naïve, con diagnosi di infezione acuta in corso di gravidanza o alto-viremica al terzo trimestre di gravidanza (9).

Riguardo la classe degli INI, in particolare nell'ultimo periodo, sono stati molti i *warning* relativi all'uso del DTG soprattutto in epoca periconcezionale e fino alla 12-14^a settimana di gestazione, alla luce delle segnalazioni del riscontro di difetti del tubo neurale in 4 casi di donne incluse nel Tsepamo Study. Certamente tali dati meritano approfondimento e, ove possibile, analisi di casistiche retro-

TAB.1 Schema riassuntivo dei regimi terapeutici e dell'assessment viroimmunologico nel tempo

Schema cART	Data inizio cART	Data fine cART	Motivo dello switch	Data assessment viroimmunologico	CD4 cell/mmc (%)	HIV-RNA (cp/ml)	GRT				
FTC+TDF+EFV	15/09/2009	12/01/2010	Disturbi neuropsichiatrici	15/09/2009	386 (22)	115.000	Subtype B, wild type				
				17/10/2009	390 (22)	1800					
FTC+TDF+LPV/r	12/01/2010	15/07/2013	Dismetabolismo glicidico	12/01/2010	358 (23)	560					
				15/06/2010	402 (23)	<50					
				22/11/2010	453 (23)	<50					
				20/05/2011	484 (24)	<50					
				12/12/2011	521 (24)	<50					
				30/04/2012	603 (25)	<50					
				Prima gravidanza	16/07/2012	650 (25)	<50				
				10/09/2012	560 (24)	<50					
				14/11/2012	544 (24)	<50					
FTC+TDF+RAL 400 mg 1 cp x2	15/07/2013	15/01/2018	Semplificazione	15/07/2013	703 (28)	<50					
				Controlli regolarmente proseguiti negli anni	(...)						
				3TC+DTG	15/01/2018	14/01/2019	Desiderio di maternità della paziente	15/01/2018	712 (32)	<40	
								19/02/2018	764 (32)	<40	
								17/05/2018	753 (31)	<40	
FTC+TDF+RAL 400 mg 1 cp BID	14/01/2019	In corso									
				23/11/2018	725 (30)	<40					
				14/01/2019	787 (31)	<40					

Per gestire in modo ottimale la seconda gravidanza sia da un punto di vista viro-immunologico che di safety, la paziente sostituisce DTG con RAL e reintroduce TDF/FTC, così come indicato anche dalle principali Linee guida, con ottimo profilo di safety e controllo viroimmunologico dell'infezione

spettive più ampie ovvero inclusione di donne in gravidanza in studi prospettici (sebbene in tale caso la problematica etica risulti molto pronunciata) (10). Con particolare riguardo alla sicurezza sono di recente stati presentati alla CROI Conference dati relativi all'utilizzo di raltegravir in gravidanza che non hanno documentato un aumentato

rischio di difetti del tubo neurale o di altre malformazioni maggiori legate al suo utilizzo in corso di gravidanza (11). Tra gli inibitori dell'integrasi, allo stato attuale delle evidenze scientifiche, raltegravir è il farmaco che possiede dati di sicurezza ed efficacia evinti da casistica sufficientemente ampia, che permette di poterlo considerare come

valida opzione terapeutica della donna HIV-positiva in età fertile ed in corso di gravidanza stessa (12-15).

Pertanto, al momento raltegravir è il solo farmaco appartenente alla classe degli inibitori dell'integrasi raccomandato dalle Linee Guida italiane in gravidanza, che ne suggeriscono l'utilizzato laddove è richiesta rapida soppressione della carica virale (da solo o in associazione a IP/r) o in caso di possibile intolleranza/tossicità a regimi comprendenti PI/r (6). Certamente, come suggerito nelle Linee Guida Italiane sull'utilizzo della terapia antiretrovirale, nella loro ultima revisione, l'assistenza in gravidanza alla donna con HIV deve essere prestata da un gruppo multidisciplinare che, oltre all'infettivologo, l'ostetrica e il pediatra, dovrebbe avvalersi della collaborazione di altre figure specialistiche quali lo psicologo, l'assistente sociale, i mediatori culturali ed eventualmente esperti facenti par-

E' importante, in ogni fase della gravidanza, discutere la terapia in atto con la paziente, in modo da condividere le scelte terapeutiche ed il loro impatto clinico

te di associazioni di persone che vivono con l'HIV.

Il programma di assistenza in gravidanza prevede tre fasi principali: la valutazione preconcezionale, quella in corso di gravidanza e la valutazione post partum. In ogni fase dovrebbe essere discussa la terapia in atto con la paziente, in modo da spiegare accuratamente ed in modo ben comprensibile, le singole scelte farmacologiche, le eventuali modifiche di terapia proposte e il loro impatto sulla salute della donna stessa e del bambino, se presente una gravidanza in atto.

Bibliografia

1. Zash R, et al. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med.* 2018 Sep 6; 379(10):979-981. doi: 10.1056/NEJMc1807653. Epub 2018 Jul 24.
2. Grayhack C, et al. Evaluating outcomes of mother-infant pairs using dolutegravir for HIV treatment during pregnancy. *AIDS.* 2018; 32(14):2017-2021.
3. Thorne C, et al. Pregnancy and neonatal outcomes following prenatal exposure to dolutegravir. Presented at: International AIDS Society Conference. 2017. Paris, France.
4. Vannappagari V, et al for APR* and EPPICC. Pregnancy and Neonatal Outcomes Following Prenatal Exposure to Dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019 Mar 29.
5. Chouchana L, et al. Is there a safety signal for dolutegravir and integrase inhibitors during pregnancy? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019 Apr 19.
6. Linee Guida Italiane. Utilizzo dei farmaci antiretrovirali e gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2696.
7. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Last updated December 7th 2018. Available on www.AIDSinfo.gov.
8. EACS Guidelines 9.1 October 2018. www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf
9. Pinnetti C, et al. Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(9):2050-2052.
10. Colbers A, et al. Importance of prospective studies in pregnant and breastfeeding women living with HIV. *Clin Infect Dis.* 2019 Feb 13.
11. Mirochnik M, et al. Randomized trial of raltegravir-ART vs efavirenz-ART when initiated during pregnancy. CROI 2019, abstract 39LB.
12. Shamsuddin H, et al. Evaluation of Neural Tube Defects After Exposure to Raltegravir During Pregnancy. PO#0745. 2019 CROI Conference, Seattle 4-7 Marc 2019.
13. Albano et al, Integrase Inhibitor Exposure and CNS and Neural Tube Defects: Data from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR). PO#2026. 2019 CROI Conference, Seattle 4-7 Marc 2019.
14. Nguyen B, et al. Pharmacokinetics and safety of the integrase inhibitors elvitegravir and dolutegravir in pregnant women with HIV. *Ann Pharmacother.* 2019 Feb 10:1060028019830788.
15. Blonk M, et al. Raltegravir in HIV-1 infected pregnant women: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015.

La gestione delle comorbidità in HIV: un caso con grave osteoporosi

Paola Corsi

Malattie Infettive e Tropicali, A.O.U Careggi, Firenze

Introduzione

L'infezione da HIV non è semplicemente una malattia infettiva, ma un tipico esempio di medicina complessa sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico/assistenziale. In particolare i pazienti affetti da HIV sono ad aumentato rischio di osteopenia, osteoporosi e fratture (1). L'infezione stessa rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'aumentato rischio di fratture del femore. La prevalenza di osteoporosi è di circa il 15% nei pazienti con HIV con età media di 41 anni, con un aumento di 3.68 volte del rischio di osteoporosi rispetto ad un gruppo di controllo senza HIV (2).

La densità minerale ossea (BMD) si riduce del 2-6% nei primi 2 anni dall'inizio della terapia antiretrovirale (ART) analogamente ai primi 2 anni di menopausa di una popolazione di donne sieronegative ed i tassi di frattura aumentano fino ad essere del 30-70% più elevati rispetto ai soggetti HIV negativi, soprattutto nel sesso femminile (3).

Gli stili di vita (maggiore prevalenza di fumo, assunzione di alcol e droghe) si sommano all'azione del virus capace di causare uno stato infiammatorio persistente (4) e all'immunoricostruzione, associata all'aumento del riassorbimento osseo durante la ART (5).

Nel 2013 le linee guida NOF (National Osteoporosis

Foundation) hanno incluso l'infezione da HIV e la terapia antiretrovirale nelle donne in post-menopausa e negli uomini di età maggiore di 50 anni tra i fattori di rischio che richiedono lo screening DXA.

Nella valutazione di un paziente con HIV a rischio di osteoporosi occorre considerare, quindi, il sesso femminile, la razza caucasica, la familiarità per fratture di femore, l'ipogonadismo, l'ipotiroidismo, il basso BMI, la carenza di vitamina D, il fumo e l'assunzione di alcol, l'assenza di attività fisica o i lunghi periodi di immobilizzazione, le pregresse fratture per traumi di minima entità, l'età avanzata, lo stato menopausale e una terapia corticosteroidica per via sistemica per più di 3 mesi.

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

Il caso riguarda una paziente di 57 anni, ex IVDU, ex fumatrice, con diagnosi di infezione da HIV nel 1989 riscontrata in occasione di un incidente stradale a causa del quale si era provocata una frattura femorale destra ridotta poi cruentemente con mezzi di osteosintesi.

Dal 1995 era stata diagnosticata una epatopatia cronica HCV positiva genotipo 1a.

La paziente giungeva alla nostra prima osservazione nel 2001 senza mai aver volutamente assumere la ART.

L'infezione da HIV e la terapia antiretrovirale nelle donne in post-menopausa e negli uomini ultra50enni sono fattori di rischio che richiedono lo screening DXA

FIG. 1 Frattura bilaterale delle ali sacrali con scomposizione delle corticali anteriori in adiacenza alle articolazioni con le ali iliache



Al momento della prima visita erano stati riscontrati epatosplenomegalia, candidosi florida del cavo orale, CD4 <100 cellule/mmc e viremia HIV elevata (>500.000 copie/ml).

La terapia intrapresa in tale periodo aveva visto l'utilizzo di vecchi farmaci (zidovudina/lamivudina, AZT/3TC + nelfinavir, NFV), capaci tuttavia di una buona risposta terapeutica (azzeramento della carica virale e recupero immunologico: dopo 1 anno i CD4 risultavano pari a 363 cellule/mmc). Un primo approccio con la triplice basata su NRTI (AZT/3TC/abacavir, ABC) era stato interrotto per la comparsa di un rash imputato ad ABC.

Le condizioni cliniche della paziente erano rimaste soddisfacenti fino all'ottobre 2005, quando aveva cominciato a presentare un marcato decremento ponderale. Una biopsia epatica effettuata per aumento degli indici di citolisi fino ad allora rimasti nei limiti della norma o modestamente aumentati evidenziava una epatopatia sclerosata (G:2; S:3; HAI secondo DESMET:8).

La paziente iniziava, quindi, un trattamento con interferone/ribavirina con il quale non si verificava nessuna risposta virologica a fianco di un'ulteriore perdita di peso. Nel maggio 2006 erano iniziati a comparire i primi segni di lipodistrofia a carico del volto e degli arti anche se

i CD4 erano ulteriormente incrementati e la carica virale era persistentemente non rilevabile (CD4 575 cellule/mmc, HIV-RNA < 50 copie/ml).

Nel settembre 2007 la ART viene modificata per la lipodistrofia e perché NFV non è più in commercio; la paziente passa ad una ART con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) + atazanavir/ritonavir (ATV/r) che verrà mantenuta fino al novembre 2015, quando i CD4 sono pari a 812 cellule/mmc e la viremia non è più rilevabile da tempo (HIV-RNA < 20 copie/ml).

Nel marzo 2015 la paziente riferisce l'insorgenza di un violento dolore a carico del bacino con impossibilità alla deambulazione. Una TAC evidenzia rime di frattura a disposizione sagittale obliqua in entrambe le ali sacrali (**Figura 1**).

La paziente a quel punto non è più in grado di deambulare autonomamente; compare inoltre una grave sintomatologia depressiva con deperimento ponderale e disappetenza arrivando la paziente a pesare circa 40 Kg per 1,65 cm di altezza (BMI pari a 14). Per la grave sintomatologia dolorosa vengono, inoltre, utilizzate dosi crescenti di farmaci antidolorifici, anche di tipo centrale. Una MOC evidenzia un T-score -3,3 alla scansione femorale sinistra, e un T-score -2,1 alla scansione lombare.

Un Frax calcolato in tale periodo rileva una probabilità di frattura a 10 anni del 5,7%, sottostimando il rischio di frattura come già rilevato in alcuni report (**Tabella 1**) (6).

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel settembre 2015 la paziente viene ricoverata per gastropatia congestizia e varici esofagee, con grave anemizzazione in un quadro di cirrosi epatica scompensata HCV correlata. Complicano il quadro clinico il riscontro di cataratta OD e colelitiasi multipla.

Alla dimissione viene iniziato un percorso che prevede la presa in carico da parte dell'ortopedico, dello specialista delle malattie metaboliche dell'osso e del fisioterapista.

La terapia complessiva si complica notevolmente per l'introduzione di una terapia osteotrofica con calcio, vitamina D e infusione di zoledronato che si aggiunge al-

TAB.1 Fattori di rischio per osteoporosi a 16 anni dalla diagnosi di HIV

Età	53	
Sesso	Femmina	
BMI	16.9	
Frattura pregressa	No	
Storia familiare di frattura	?	
Fumo	20 sigarette die	
Inattività fisica	Si	
Glucocorticoidi	No	
Insufficienza vitamina D	?	
Abuso alcolico	Si	
Menopausa	Si	
Artrite reumatoide	No	
HIV	Si	
HCV	Si	
ART (NRTI; PI)	Si (15 anni)	

FRAX probabilità di frattura a 10 anni: 5.7%

la terapia analgesica centrale, alla terapia antidepressiva e alla supplementazione marziale per l'anemia ferropiva. Nel novembre 2015 la ART viene, quindi, modificata con raltegravir (RAL) + ATV/r.

Circa un anno dopo, nel novembre 2016, la paziente inizia una terapia con ledipasvir + sofosbuvir, dopo aver più volte rifiutato il trattamento, ottenendo una SVR ed un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche generali e dell'assetto epatico.

Nell'agosto 2017, non appena disponibile la combinazione di tenofovir alafenamide (TAF)/FTC, ATV viene sostituito passando ad una terapia antiretrovirale basata su TAF/FTC+RAL. Nel settembre 2018, grazie all'utilizzo dei bifosfonati, alle modifiche della ART e alla supplementazione di calcio e vitamina D, una nuova DEXA documenta il miglioramento della BMD con un T-score a livello femora-

La correzione dei fattori di rischio e lo switch ad una ART bone friendly consentono di ottenere un importante recupero della BMD

Inizia un complesso percorso terapeutico per la gestione della tossicità metabolica ossea, modifica la ART a RAL + ATV/r e quindi a TAF/FTC+RAL

le di -2,8 e un T-score a livello lombare di -1,1. La paziente attualmente ha riassunto una discreta autonomia funzionale pur continuando ad eseguire fisioterapia e bifosfonati.

Conclusioni e commento

Il caso clinico evidenzia la complessità della gestione di una paziente con HIV con numerose comorbidità, che invecchia e che assume numerosi farmaci potenzialmente cross reagenti.

Per quanto riguarda la tossicità ossea la correzione dei principali fattori di rischio per la perdita di BMD rappresenta un primo step indispensabile. La modulazione della terapia antiretrovirale con uno *switch bone friendly* è indicata per il possibile recupero di BMD, documentato anche nel nostro caso. La terapia antiretrovirale con inibitori della trascrittasi inversa comporta un rischio significativo di riduzione della massa ossea. In una sottoanalisi dello studio NEAT001/ANRS143, rispetto al sottogruppo in regime NRTI-*sparing* con RAL+darunavir/ritonavir, dopo 48 settimane di trattamento, l'osteodensitometria ha evidenziato una maggiore perdita di massa ossea nel sottogruppo in terapia standard con TDF/FTC + darunavir/ritonavir (7).

TAB.2 Studi di switch dell'inibitore dell'integrasi: risultati in termini di densità minerale ossea

Studio	Terapia antiretrovirale	Switch	N°	Follow-up (w)	Anca (%)	Lombare (%)
Trop	RAL+PI/r	S	37	48	+2.6	+3
Kite	RAL+LPV/r	S	60	48	=	=
Second Line	RAL+LPV/r	S (fallimento)	105	96	-2.2	-3.5
Spiral lip	RAL+BB	S	39	48	+	=

L'utilizzo di un inibitore dell'integrasi produce una minor perdita di BMD anche quando combinato a regimi contenenti PI/r (Tabella 2).

Gli studi 104/111, che confrontavano TAF vs TDF relativamente alle modifiche di BMD, in particolare la minore perdita di BMD nel braccio con TAF, sembrano candida-

re TAF a costituire regimi *bone friendly*, ma sono necessari ulteriori studi prospettici (8). Infine, le terapie per l'osteoporosi nelle donne HIV positive non differiscono da quelle utilizzate nella popolazione HIV negativa: le donne con menopausa prematura possono essere trattate con terapia ormonale sostitutiva (9).

Bibliografia

1. McComsey GA, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. Clin Infect Dis 2010; 51:937-46.
2. Brown RB, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS 2006; 20:2165-74.
3. Borderi M, et al. Metabolic bone disease in HIV infection AIDS 2009; 23¹¹:1297-1310.
4. De Menezes EG, et al. Bone metabolism dysfunction mediated by the increase of proinflammatory cytokines in chronic HIV infection. J Bone Miner Metab 2017; 35:234-242.
5. Ofotokun I, et al. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection. AIDS 2016; 30:44405-14.
6. Yin MT. Frax underestimates fracture Risk in HIV+ Men age 50-70. JAIDS 2016; 72:513-20.
7. Bernardino JI, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. Lancet HIV 2015; 2:e464-73).
8. Arribas JR, et al. Significant efficacy & long-term safety difference with TAF-based STR in naïve adults. CROI 2017. Abstract 453.
9. Finnerty F, et al. Osteoporosis in postmenopausal women with HIV. Maturitas 2017; 95:50-54.

IL COMMENTO

Le Linee Guida Italiane, che rappresentano per l'infettivologo uno strumento indispensabile sia per offrire una strategia terapeutica standardizzata sia per individualizzare il trattamento in base alle diverse esigenze cliniche, tra le popolazioni a cui porre particolare attenzione indicano il sesso femminile e, sulla base dei dati della letteratura internazionale, raccomandano nel percorso assistenziale di questa popolazione di considerare alcuni principali elementi tra cui le peculiarità della ART, la tossicità e la comorbidità.

Ciascuno di questi quattro casi offre vari spunti di riflessione:

- l'utilizzo di raltegravir per ottenere una rapida riduzione della viremia
- l'efficacia e tollerabilità di raltegravir in contesti clinici con poche opzioni terapeutiche per comorbidità o pregresse tossicità
- la possibilità di utilizzare raltegravir in situazioni in cui è necessario utilizzare un farmaco con poche interazioni farmacologiche sia con i diversi antiretrovirali sia con altri farmaci
- la difficoltà di gestione dei pazienti verticalmente infetti sia per la ridotta aderenza sia per le limitate possibilità di trattamento che si hanno nella maggior parte dei casi
- l'utilizzo di un trattamento antiretrovirale "non standard" nel sesso femminile più frequentemente prescritto rispetto agli uomini, indicatore della maggior complessità del trattamento della donna a causa della presenza di più effetti collaterali e comorbidità.

Non da ultimo, mentre nel paziente di sesso maschile è più facile intraprendere un percorso terapeutico uniformato, nel sesso femminile la scelta del trattamento deve anche tenere in considerazione le problematiche/peculiarità delle varie fasi della vita della donna (dall'età fertile alla menopausa).

Più in particolare gli schemi terapeutici consigliati sia in gravidanza sia anche nelle donne in età fertile che non aderiscono ad adeguate misure anticoncezionali o che esprimono un desiderio di genitorialità, devono basarsi su studi clinici effettuati in gravidanza con particolare attenzione ai dati sulla teratogenicità periodicamente aggiornati, su studi di farmacocinetica (considerando anche le interazioni con altri farmaci o integratori minerali di uso frequente) e anche su studi clinici che valutino gli eventi avversi per la coppia madre/bambino. Proprio alla luce di tali considerazioni, questa molecola capostipite della classe si può considerare come valida opzione terapeutica nella donna HIV-positiva in età fertile e in corso di gravidanza stessa.

In conclusione, la serie di casi clinici qui presentata conferma le ben note peculiari caratteristiche di raltegravir, osservate in diversi studi, ma anche nella pratica clinica quotidiana, ossia efficacia, potenza, tollerabilità, sicurezza e versatilità a lungo termine pari tra i due sessi e anche in diversi delicati contesti clinici quali la gravidanza, in presenza di comorbidità o di elevata carica virale o in situazioni di precedenti intolleranze ad altri farmaci.

Cristina Gervasoni

Deposito c/o Agenzia Italiana del Farmaco in data 22/07/2019 - Data rilascio 01/08/2019
Codice: IT-MFA-00030-PU-07-2021

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o dell'infettivologo RNRL

Classe H

Prezzo al pubblico: 60 cpr 400 mg, 60 cpr 600 mg: € 900,40;

60 cpr 25 mg: € 56,27;

60 cpr 100 mg: € 225,10;

60 bustine granulato 100 mg: € 307,82



ISENTRESS
raltegravir, MSD

Isentress 600_{mg}
raltegravir, MSD

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.