

# CLINICAL CASES in HIV

## Infezione da HIV, DDI e neoplasie

Introduzione e commento  
Sergio Lo Caputo

### CASO 1

Semplificazione a raltegravir in una donna con carcinoma mammario avviata a chemioterapia  
Giancarlo Orofino

### CASO 2

Gestione di una paziente con HIV e carcinoma polmonare in terapia oncologica  
Adelaide Maddaloni

### CASO 3

L'utilizzo di raltegravir in un paziente HIV positivo con malattia multicentrica di Castleman  
Alessandra Cascavilla

### CASO 4

Raltegravir in una paziente HIV/HCV coinfecta con carcinoma mammario  
Francesco Di Lorenzo

ReAdfiles

Volume 3

## CLINICAL CASES in HIV

**Supplemento n°3 a ReAd files** - GIUGNO 2019 - ANNO 20 - NUMERO 2  
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

# La gestione della terapia antiretrovirale nel paziente HIV neoplastico: focus sulle DDI

**Sergio Lo Caputo**

*Clinica Malattie Infettive, A.O.U. Policlinico di Bari*

Nell'era della terapia antiretrovirale altamente efficace e ben tollerata (ART) l'aumentata sopravvivenza ha cambiato lo scenario delle patologie infettive o neoplastiche che si osservano nella popolazione con infezione da HIV. Per quanto concerne i tumori, questi vengono differenziati in tumori AIDS correlati (ADC) e non AIDS correlati (NADC) ma entrambi rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità.

La cART ha portato ad una riduzione complessiva dei tumori AIDS-correlati, anche se la percentuale di casi di Sarcoma di Kaposi e Linfomi non Hodgkin rimane elevata.

Tra i tumori NADC, i più frequenti sono il linfoma di Hodgkin, i tumori ano-genitali HPV correlati, l'epatocarcinoma e il carcinoma del polmone. Inoltre nelle persone con infezione da HIV all'effetto cancerogeno dell'immunodeficienza si associa anche quello correlato all'invecchiamento con un incremento del 50% di casi oltre i 65 anni.

Rispetto alla popolazione sieronegativa, in questa fascia di età si riscontra

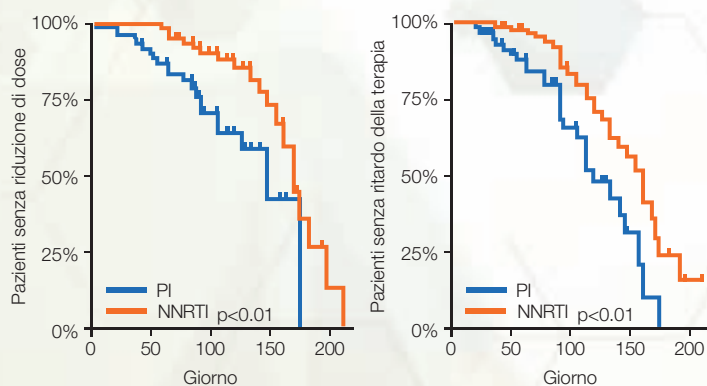
**La disponibilità di nuovi farmaci antineoplastici richiede più informazioni sulle potenziali interazioni nei pazienti HIV+ trattati con ART**

una frequenza più elevata anche di altri tumori quali quello della prostata, mammella, polmone e colon retto.

La terapia antiretrovirale, riducendo l'immunodeficienza, porta ad una sensibile riduzione della percentuale di tumori e permette anche una migliore risposta della terapia antitumorale. L'associazione tra farmaci antiretrovirali e farmaci antineoplastici riveste, quindi, una importanza sempre maggiore.

Le interazioni tra farmaci (DDI) rappresentano un ostacolo all'utilizzo di terapie per patologie differenti e spesso molte interazioni non sono conosciute o possono variare in base a caratteristiche del singolo paziente.

**FIG. 1** Tempo intercorso senza riduzione delle dosi o ritardo della terapia in corso di chemioterapia e ART con PI o NNRTI



Sombogaard F et al. International Journal of Clinical Pharmacy (2018) 40:1402-1408

**TAB.1 Strategia terapeutica con antiretrovirali in concomitanza con i trattamenti antineoplastici**

Strategia terapeutica	Popolazione/patologia	Raccomandazione (forza/evidenza)
Monitoraggio intensivo della tossicità	Pazienti trattati con terapia antiretrovirale in associazione ad antitumorali e/o radioterapia	[AII]
Le potenziali interazioni farmacologiche fra antiretrovirali e antitumorali guidano la scelta del regime ART	Tutti i pazienti con tumore	[AII]
Evitare l'uso di AZT	In associazione a terapie mielotossiche	[AII]
Uso di regimi ART a base di RAL/DTG (per minori interazioni farmacocinetiche)	Uso di antitumorali metabolizzati dal citocromo P-450* Assenza di studi clinici/PK	[AII] [AIII]
Evitare inibitori delle proteasi boostati con RTV/COBI	In associazione con alcaloidi della vinca, taxani	[AII]
Evitare inibitori delle proteasi boostati con RTV/COBI	Uso di inibitori della Tirosin Kinasi	[AII]
Evitare l'uso di DTG, in assenza di studi di farmacocinetica	In associazione con cisplatino, oxaliplatino	[AII]
Non usare la bilirubina per ridurre la dose degli antitumorali a metabolizzazione epatica**	In associazione con ATV	[AII]
Intensificare il monitoraggio della tossicità renale da TDF	In associazione con metotrexate, platino-derivati	[BII]
Evitare antiretrovirali che allungano l'intervallo QT (ATV, LPV/r)	In associazione con i nuovi inibitori della Tirosin Kinasi (lapatinib, nilotinib, vandetanib, lenvatinib)	[AII]

Linee guida Italiane Terapia Antiretrovirale, Novembre 2017

Gli enzimi del sistema CYP450 presenti a livello epatico ed in minor misura a livello intestinale sono responsabili della biotrasformazione di circa il 70-80% dei farmaci utilizzati inclusi gli antineoplastici e gli antiretrovirali. In particolare il citocromo CYP3A4 gioca un ruolo rilevante nel metabolismo degli inibitori della proteasi (PI) e degli NNRTI ma anche di elvitegravir, dolutegravir e maraviroc.

L'inibizione del CYP450 porta ad una più elevata concentrazione di farmaco e questo effetto è provocato dal cobicistat e ritonavir nella terapia con PI. Gli NNRTI quali efavirenz e nevirapina, agendo da induttori del CYP450, aumentano l'eliminazione di alcuni antitumorali quali i taxani, alcaloidi della vinca ed etoposide.

Al contrario l'inibizione dello stesso citocromo da parte dei PI può aumentare la tossicità di alcuni antineoplastici. Poche informazioni si hanno sulle interazioni con gli anticorpi monoclonali che sono metabolizzati in piccoli peptidi. La UDP Glucuronosiltransferasi 1 (UGT-1A) metabolizza numerosi antiretrovirali (PI, maraviroc) ed antineoplastici con potenziali interazioni.

### Nei pazienti trattati con antiretrovirali e antineoplastici, strategie terapeutiche gestionali possono superare la problematica delle interazioni

Raltegravir è il solo antiretrovirale metabolizzato esclusivamente dalla UGT-1A ed ha pochissime interazioni con i farmaci antitumorali. La MDR1 è una proteina importante che interviene nell'assorbimento e trasporto intracellulare di molti farmaci quali i PI ma anche doxorubicina, etoposide e taxani.

A causa di questi meccanismi vi è un alto rischio di interazioni tra antineoplastici ed antiretrovirali e molte di queste interazioni non sono sempre prevedibili e possono essere condizionate dall'assunzione di altri farmaci o cibi. Infine l'espressione di alcuni citocromi è determinata da numerosi polimorfismi che portano a variazioni del metabolismo dei differenti farmaci aumentando il rischio di interazioni farmacologiche.

La disponibilità di un numero sempre più elevato di nuove molecole utilizzate nella terapia dei tumori richiede maggiori informazioni sulle potenziali interazioni nei pazienti con infezione da HIV.

La documentata assenza di interazioni tra utilizzo di raltegravir nella cART e terapia concomitante con inibitori multichinasici (sorafenib, imatinib etc.) garantisce un ventaglio più ampio nella terapia dei tumori nei pazienti sieropositivi.

La scelta della ART in corso di tumori può avere un impatto rilevante anche sulla sopravvivenza. Infatti uno studio retrospettivo con 10 anni di osservazione in pazienti HIV positivi e linfoma ha evidenziato che una cART includente PI è inferiore in termini di sopravvivenza rispetto ad una includente NNRTI.

## Raltegravir è il solo antiretrovirale metabolizzato esclusivamente dalla UGT-1A e presenta minime interazioni con i farmaci antitumorali

La **Figura 1** mostra la differenza tra terapia con PI rispetto a quella con NNRTI in termini di riduzione della dose o ritardo dell'inizio del trattamento. La scelta della cART in corso di concomitante terapia per tumori riveste, quindi, un ruolo fondamentale sia per garantire una più ampia scelta di farmaci antineoplastici che anche in termini di sopravvivenza, la **Tabella 1** riassume alcune strategie terapeutiche da adottare nei pazienti in terapia con antiretrovirali in concomitanza con terapie antitumorali.

### Bibliografia

1. SIMIT, Ministero della Salute Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 edizione 2017. Disponibile su [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf)
2. Welz T, et al. Drug Interactions in the Treatment of Malignancy in HIV-Infected Patients *Oncol Res Treat* 2017; 40:120-127.
3. Loulergue P, et al. Safety of raltegravir-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients receiving multi-kinase inhibitors *Invest New Drugs*. 2016, 35(2):247-249.
4. Sombogaard F, et al. Outcome effects of antiretroviral drug combinations in HIV-positive patients with chemotherapy for lymphoma: a retrospective analysis *International Journal of Clinical Pharmacy* 2018; 40:1402-1408.
5. Dalla Pria A, et al. Oncological challenges for an ageing population living with HIV. *AIDS* 2017; 31 (Suppl 2):S185-S189.

## CASO 1

# Semplificazione a raltegravir in una donna con carcinoma mammario avviata a chemioterapia

**Giancarlo Orofino**

UO Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

## Introduzione

L'aumento dei tumori AIDS non definiti sta emergendo come una delle cause principali di decesso tra le persone con infezione da HIV/AIDS.

Le attuali linee guida raccomandano l'inizio della ART contestualmente alla terapia oncologica nei pazienti in cui entrambe le patologie vengono diagnosticate assieme. Vi è inoltre una raccomandazione al proseguimento della terapia antiretrovirale (ART) nei soggetti che intraprendono chemioterapia, per prevenire la ripresa della viremia HIV plasmatica e la conseguente caduta della conta dei CD4.

Storicamente, la ART doveva essere interrotta in soggetti che intraprendevano chemioterapia, sia per l'azione mielosoppressiva della zidovudina (AZT, ampiamente utilizzata negli schemi di ART) sia per la problematica interazione tra gli inibitori delle proteasi (PI) ed agenti chemioterapici.

A partire dalla disponibilità della classe degli inibitori della integrasi (INI), farmaci caratterizzati da pochissime interazioni con i chemioterapici, la situazione è decisamente migliorata e la ART può essere proseguita in sicurezza anche in scenari di chemioterapia.

Il caso in oggetto riguarda una paziente con recente diagnosi di carcinoma della mammella, avviata a trattamento chirurgico seguito da chemioterapia, in ART, fino a quel momento, con inibitori della proteasi in monoterapia; la ART è stata modifica-

**Nei pazienti in ART, la terapia può essere modificata per superare le problematiche di interazioni farmacologiche e consentire il trattamento antitumorale**

### TAB.1 Interazioni tra il regime ART con DRV/c e la chemioterapia prescritta alla paziente

**Interazione con potenziale significatività clinica: può richiedere un monitoraggio aggiuntivo, la modifica della dose del farmaco o del momento di somministrazione (COLOR AMBRA)**

#### Darunavir/cobicistat + ciclofosfamide

La somministrazione concomitante non è stata studiata. Ciclofosfamide è metabolizzata da due vie. L'attivazione (via principale) della 4-idrossiciclofosfamide è catalizzata dai CYP 2B6 (maggiore), 2C9 e 3A4. L'inattivazione (minore, 10%) del metabolita della cloroacetaldeide neurotossica viene eseguita principalmente dal CYP3A4. In teoria, darunavir/cobicistat potrebbe potenzialmente ridurre il rischio di neurotossicità e aumentare la quantità di farmaco disponibile per il percorso di attivazione che può aumentare l'efficacia e la tossicità di ciclofosfamide. Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti collaterali correlati a ciclofosfamide.

#### Darunavir/cobicistat + paclitaxel

La somministrazione concomitante non è stata studiata. Paclitaxel viene principalmente metabolizzato dal CYP2C8 e in misura minore dal CYP3A4. Darunavir/ritonavir potrebbe potenzialmente aumentare l'esposizione a paclitaxel (inibizione di CYP3A4). Monitorare la tossicità indotta da paclitaxel.

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

La paziente, dopo diagnosi di carcinoma mammario, modifica la ART DRV/c based e passa a TAF/FTC + raltegravir, al dosaggio di 400 mg BID per proteggere il regime ART da riduzioni della concentrazioni di farmaco

**TAB.2** Interazione tra raltegravir 400 mg BID e uno dei farmaci chemioterapici prescritti alla paziente

Potenziale interazione clinicamente significativa. Può richiedere un monitoraggio aggiuntivo, la modifica della dose del farmaco o del momento di somministrazione (COLOR AMBRA)

**Raltegravir + paclitaxel**

La somministrazione concomitante non è stata studiata. Raltegravir viene eliminato principalmente attraverso la via metabolica della glucuronidazione mediata dalla UGT1A1. Dati in vitro suggeriscono che paclitaxel attiva PXR e quindi potrebbe potenzialmente ridurre le concentrazioni di raltegravir mediante l'induzione di UGT-1A1. Monitorare la risposta alla ARV.

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

ta per permettere un trattamento antitumorale senza problematiche di interazioni farmacologiche.

**Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica**

Si tratta di una donna di origine africana, di 46 anni, con infezione nota dal 2007, un nadir CD4 = 237 cellule/mmc, ipertesa in trattamento. Nel 2007 iniziava la ART, all'interno del trial ASSERT, con abacavir (ABC)/3TC + efavirenz (EFV); tale terapia era proseguita fino al maggio 2014, quando la paziente, in presenza di una conta di CD4 > 800 cellule/mmc, di viremia HIV persistentemente non rilevabile (cut off 20 copie/ml) e di ratio CD4/CD8 = 1,5, veniva "semplificata" a darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg (DRV/r) e poi a darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg (DRV/c). Una ottima risposta viroimmunologica veniva mantenuta anche dopo questo switch.

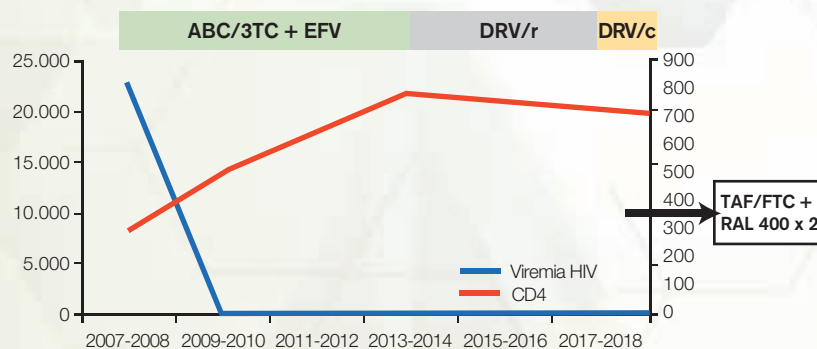
Lo switch a RAL assicura la risposta viroimmunologica e il miglioramento dei valori lipidici nel follow-up con un buon profilo di safety

A gennaio 2018, in seguito ad una mammografia di screening, le è stato diagnosticato un carcinoma mammario sinistro, senza dimostrazione di localizzazione secondaria ascellare.

Dopo exeresi della lesione con asportazione di linfonodo sentinella, la paziente è stata avviata, dal centro oncologico di riferimento, a chemioterapia con schema EC 90 (epirubicina + ciclofosfamide, 4 cicli a distanza di 21 giorni) e successiv settimanale per 12 settimane.

L'analisi della possibili interazioni, effettuata con l'ausilio del sito di Liverpool [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org), evidenziava criticità tra i farmaci (Tabella 1), per cui la ART veniva modificata, con il ritorno ad una triplice terapia comprendente TAF/FTC + raltegravir (RAL) 400 mg BID (Figura 1).

**FIG. 1** Andamento della conta dei CD4 e della viremia di HIV e storia terapeutica



### Decisioni terapeutiche

L'utilizzo di un inibitore dell'integrasi permetteva di eliminare l'interazione con ciclofosamide; rimaneva una possibile potenziale interazione con paclitaxel (**Tabella 2**), per cui la scelta è ricaduta su raltegravir (RAL) 400 mg BID, per "proteggere" maggiormente il regime ART da possibili cali di concentrazione farmacologica.

Alla 4° settimana dopo il cambio veniva comunque eseguito un TDM (12 ore), che evidenziava un valore di MEC di 70 ng/ml, in linea con i valori ritenuti efficaci dalle linee guida italiane 2017. Tale cambio veniva accompagnato da un mantenimento di ottimi valori viroimmunologici e da un miglioramento degli indici lipemici nei controlli successivi. Attualmente la paziente è in follow-up oncologico, in condizioni cliniche buone e con ottima tollerabilità alla ART, che è stata ulteriormente "semplificata" passando al dosaggio di RAL 1.200 mg QD.

**Gli schemi terapeutici basati sugli inibitori dell'integrasi, mantenendo una buona efficacia antivirale, permettono di ridurre le possibili tossicità legate alle interazioni farmacologiche**

### Conclusioni e commento

Il caso descritto evidenzia come la disponibilità di schemi ART basati sugli INI permette, in situazioni cliniche nelle quali una comorbilità grave (come un carcinoma mammario) obbliga a ricorrere a farmaci (come i chemioterapici) già gravati da effetti collaterali, da una parte di mantenere una ottima efficacia antiretrovirale e dall'altra di minimizzare ulteriori possibili tossicità, create da importanti interazioni farmacologiche, che potrebbero compromettere un buon esito della chemioterapia.

### Bibliografia

1. Engels EA, Yanik EL, Wheeler W, et al. Cancer-attributable mortality among people with treated Human Immunodeficiency Virus infection in North America. Clin Infect Dis. 2017; 65:636-643.
2. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, et al. Projected cancer incidence rates and burden of incident cancer cases in HIV-infected adults in the United States through 2030. Ann Intern Med. 2018; 168:866-873.
3. Badowski ME, Burton B, Shafer KM, Dicristofano J. Oral oncolytic and antiretroviral therapy administration: dose adjustments, drug interactions, and other considerations for clinical use. Drugs Context. 2019; 8:212550.
4. Casado JL, Machuca I, Bañón S, et al. Raltegravir plus two nucleoside analogues as combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients who require cancer chemotherapy. Antivir Ther. 2015; 20:773-7.
5. [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

# Gestione di una paziente con HIV e carcinoma polmonare in terapia oncologica

**Adelaide Maddaloni**

*VII Divisione, UOC Malattie Infettive ad indirizzo immunologico, AO Dei Colli, Napoli*

## Introduzione

I pazienti con infezione da HIV, grazie ai progressi in termini di efficacia della terapia antiretrovirale, presentano nel complesso migliore prognosi e più lunga sopravvivenza, e in virtù della maggiore tollerabilità dei regimi terapeutici, anche una migliore qualità di vita rispetto al passato.

L'ottimale gestione terapeutica dell'infezione da HIV non esclude tuttavia la comparsa nel tempo di comorbidità, alcune legate alla tossicità a lungo termine dei farmaci antiretrovirali, altre che al fisiologico invecchiamento dei pazienti.

Le complicanze cliniche sono causate essenzialmente da alterazioni metaboliche associate a immunoattivazione cronica. Questo spiega l'elevata incidenza di morbidità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con infezione da HIV.

Dati di letteratura mostrano che, accanto a tale complicanza, una delle maggiori cause di decesso dei pazienti con HIV siano le neoplasie (1-5). Queste compaiono essenzialmente con maggiore frequenza rispetto alla popolazione sana, probabilmente a causa del danno che il virus induce sul sistema immunitario, tale da ridurre la

capacità di limitare lo sviluppo di lesioni neoplastiche. Queste, poi, si estrinsecano anche per la concomitanza di fattori di rischio.

Una delle neoplasie più gravi e frequenti in HIV è proprio il carcinoma polmonare, presente con incidenza doppia rispetto alla popolazione sana (2).

La comparsa di questo carcinoma non solo peggiora fortemente la prognosi del paziente, ma rende più complessa la gestione clinica e terapeutica dell'infezione da HIV, a causa delle possibili interazioni farmacocinetiche fra antiretrovirali e terapia oncologica.

Il caso clinico è relativo appunto ad una paziente ex tossicodipendente attiva, con coinfezione da HIV/HCV, a cui viene diagnosticato un carcinoma polmonare.

**La paziente, ex TD coinfetta con HCV, dopo la diagnosi di carcinoma polmonare, modifica la ART passando ad un regime basato su raltegravir, più tollerabile e con un miglior profilo di interazioni**

**TAB.1** Dati al baseline della paziente

<b>Età</b>	51
<b>Sesso</b>	Femminile
<b>Nazionalità</b>	Italiana
<b>Fattore di rischio</b>	Tossicodipendente
<b>Classificazione CDC</b>	C3
<b>Trigliceridi</b>	213 mg/dL
<b>Colesterolo</b>	276 mg/dL
<b>CD4 (nadir)</b>	198 cellule/mmc
<b>HIV-RNA</b>	190.000 copie/mL
<b>HCV RNA</b>	>850.000 UI/mL

**Presentazione del caso, anamnesi e quadro clinico**

Il case report è relativo ad una paziente italiana di 51 anni, con coinfezione da HIV ed HCV, fumatrice. La paziente ha una storia pregressa di tossicodipendenza e, nel 2005, viene inviata alla nostra osservazione dal Sert di appartenenza, dopo positività alla coinfezione.

All'epoca si ricovera nel PS dell'Ospedale Cotugno per una polmonite da *Pneumocistis carinii* in presenza di BPCO. Vengono eseguiti tutti gli esami al basale e la paziente viene classificata come C3 secondo CDC '93 (**Tabella 1**). Inizia all'epoca terapia con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) e lopinavir/r (LPV/r) con buona efficacia viro-immunologica.

Nel 2008 viene trattata anche l'epatite cronica da HCV con PegIFN + ribavirina, con ottenimento di una SVR.

Nel tempo la paziente sviluppa ulteriori problematiche cliniche quali cardiopatia ipertensiva, enfisema polmonare, lieve insufficienza mitralica, depressione.

Come se non bastasse, a peggiorare la gestione della paziente, nel 2015 viene posta diagnosi di adenocarcinoma squamoso del polmone.

A quel punto, per migliorare il regime terapeutico antiretrovirale in termini di tossicità a lungo termine, la paziente sostituisce LPV/r con raltegravir (RAL), che presenta migliore tollerabilità e minori potenziali interazioni farmacocinetiche, vista anche l'introduzione nella terapia assunta dalla paziente di antiipertensivi, antidepressivi e antiemetici.

**Di recente la paziente ha modificato la terapia passando da TDF a TAF e alla nuova formulazione di RAL QD, mantenendo una buona risposta viroimmunologica nel lungo termine**

**Decisioni terapeutiche**

In seguito ad esami strumentali ed a caratterizzazione istologica del carcinoma polmonare, l'oncologo consiglia 3 cicli di terapia a 2 farmaci (associazione di cisplatino + gemcitabina). Essendo una paziente con comorbidità multiple, assume numerosi farmaci, come furosemide, lisinopril, ranitidina e trazodone.

Nel 2018, per ridurre ulteriormente le interazioni e la potenziale tossicità del regime antiretrovirale in atto (**Tabella 2**), si decide di modificare nuovamente la terapia, switchando da TDF a TAF e utilizzando RAL nella nuova formulazione da 600 mg, once a day.

La paziente tollera bene la ART, tuttavia non presenta risultati efficaci con la terapia oncologica.

La Pet/TAC al torace mostrava infatti, intensa attività metabolica in corrispondenza del segmento dorsale del lobo superiore del polmone dx, a sede periscissurale. Si notavano inoltre aree di iperaccumulo in corrispondenza dei muscoli paravertebrali. La paziente al monitoraggio emato-chimico ha sempre presentato esami nella norma ad eccezione di una lieve dislipidemia mista riscontrata al basale e in maniera fluttuante.

I CD4 attualmente sono 1.210 cellule/mmc (49%), la ratio CD4/CD8 è pari a 1.4, le viremie di HCV ed HIV non sono rilevabili. E' tuttora in corso il follow-up terapeutico della paziente.

**TAB.2 Profilo delle interazioni farmacocinetiche**

- Non cosomministrare
- Interazione potenziale
- ▲ Interazione potenziale debole
- ◆ No interazione
- ◇ No dati definitivi

	Emtricitabina/TAF	Raltegravir
Furosemide	◆	◆
Lisinopril	◆	◆
Metoclopramide	◆	◆
Nistatina	◆	◆
Ranitidina	◆	◆
Trazodone	◆	◆

www.hiv-druginteractions.org

## Nei pazienti con HIV e neoplasie, ottenere un maggior recupero di CD4 ottimizzando l'outcome viro-immunologico può favorire la guarigione oncologica

### Commento e conclusioni

Il case report mostra la difficoltà di trattamento della patologia oncologica e gli scarsi successi ad essa legati. Questi appaiono tra l'altro in concomitanza con i dati invece rassicuranti sul piano viro-immunologico, che in tal caso fanno quasi da paradossale contraltare.

Le conquiste della ricerca in termini di terapia antiretrovirale hanno messo a disposizione del clinico farmaci estremamente validi, maneggevoli e poliedrici, in grado di essere utilizzati in diverse condizioni cliniche.

In particolare raltegravir, che nel caso clinico funge da terzo farmaco, ma può essere utilizzato anche in schemi di dual therapy.

Tale inibitore dell'integrasi, oltre ad essere efficace, presenta in tal senso ottimi requisiti di tollerabilità e neutralità farmacocinetica, fondamentali in un setting complesso di terapia oncologica (3, 4).

Tra l'altro cercare di ottimizzare il risultato viro-immunologico in questi pazienti con migliore recupero dei CD4, può essere un viatico importante per favorire la stessa guarigione oncologica.

Il carcinoma polmonare resta in ogni caso una neoplasia a prognosi infausta, perciò è importante stimolare la prevenzione e fare diagnosi precoce per avere maggiori possibilità di successo, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio come il fumo.

### Bibliografia

1. Croxford S, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017; 2(1):e35-e46.
2. Mena Á, et al. Lung Cancer in HIV-Infected Patients. *AIDS Rev*. 2016; 18(3):138-144.
3. Loulergue P, et al. Safety of raltegravir-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients receiving multi-kinaseinhibitors. *Invest New Drugs*. 2017; 35(2):247-249.
4. Olin JL, et al. Managing pharmacotherapy in people living with HIV and concomitant malignancy. *Ann Pharmacother*. 2019 Feb 15.
5. Cozzi Lepri A, et al. for the EuroSida group. Incidence of cancer and overall risk of mortality in individuals treated with raltegravir-based and non raltegravir-based combination antiretroviral therapy regimen. *HIV Medicine* 2018; 19:102-117.

CASO 3

# L'utilizzo di raltegravir in un paziente HIV positivo con malattia multicentrica di Castleman

**Alessandra Cascavilla**

UO Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

### Introduzione

La Malattia Multicentrica di Castleman (MCD) è un raro disordine linfoproliferativo HHV-8 relata, che coinvolge più frequentemente le persone con HIV. Si manifesta con fasi di remissione e recrudescenza, queste ultime caratterizzate da severi sintomi infiammatori sistemici, elevati livelli di viremia di HHV-8 e di citochine infiammatorie.

Il gold standard terapeutico non è ancora definito, ma la patogenesi suggerisce un approccio "multitarget" che preveda la terapia antiretrovirale, agenti antivirali e l'immunochimioterapia (1, 2).

### Anamnesi e storia terapeutica

D.D., uomo di 35 anni ricoverato nel 2014 presso la nostra Unità Operativa per febbre, calo ponderale, astenia, sudorazioni notturne e linfadenomegalie.

Coesistevano epatosplenomegalia, ascite, edemi declivi e versamento pleurico.

**Il paziente, con MCD HHV-8 correlata e sarcoma di Kaposi, riceve una ART basata su TDF/FTC e RAL, insieme a valganciclovir, che permette il programma di chemioterapia senza eventi avversi per DDI**

Il laboratorio mostrava trombocitopenia, anemia emolitica, elevati livelli di IL-6 (17 pg/ml) e di IL-10 (328 pg/ml); emergeva altresì sieropositività per HIV con severo deficit immunologico (HIV-RNA 1.400.000 copie/ml, CD4 122 cellule/mmc, 7%, CD8+ 71%).

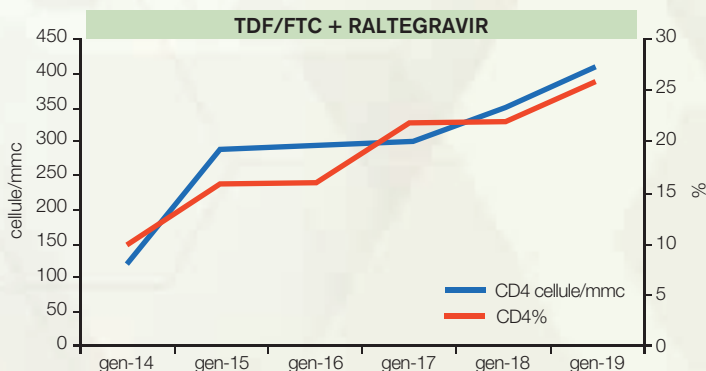
La PET-TC con FDG mostrava iperfissazione a livello linfonodale, polmonare e splenico.

Il paziente veniva sottoposto a biopsie linfonodale e midollare che risultavano positive per MCD plasmacellulare associata a foci di sarcoma di Kaposi (KS).

La viremia di HHV-8 risultava di 380.000 copie/ml. La colonoscopia evidenziava KS anche a livello rettale.

Veniva iniziata una cART con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) e raltegravir (RAL) in associazione a valganciclovir

**FIG. 1** Andamento immunologico del paziente da gennaio 2014 a gennaio 2019



**La scelta di raltegravir in un paziente advanced naive molto complesso è un'opzione efficace per il controllo della viremia e il recupero immunologico**

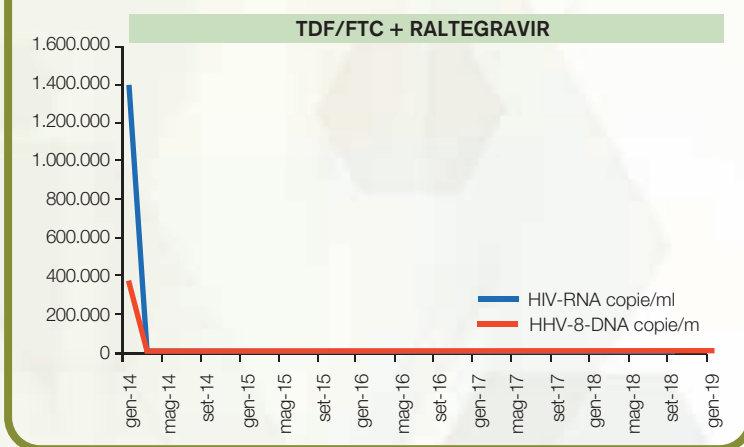
(VGC) 900 mg BID con cui si otteneva un rapido miglioramento clinico e una significativa riduzione della carica virale di HHV-8. Veniva intrapresa immunochemioterapia con rituximab (325 mg/mq/settimana) ed etoposide (150 mg/mq/settimana) per un totale di quattro cicli, sempre in associazione a VGC.

A distanza di cinque mesi dall'inizio della cART e dal completamento dell'immunochemioterapia si assisteva ad ulteriore miglioramento clinico, recupero immunologico, negativizzazione della viremia di HIV e HHV-8.

Nei successivi quattro anni di follow-up, il paziente ha proseguito la cART con TDF/FTC, RAL e VGC ottenendo un ulteriore miglioramento immunovirologico.

All'ultimo controllo, si registrano CD4 411 cellule/mmc (26%) (**Figura 1**) e viremia non rilevabile (**Figura 2**), dimostrando che la terapia con RAL ha consentito nel tempo un progressivo miglioramento della conta assoluta dei CD4 e una persistente soppressione virologica; la Malattia di Castleman e il sarcoma di Kaposi risultano in remissione completa.

**FIG. 2** Andamento virologico del paziente da gennaio 2014 a gennaio 2019



### Commento e conclusioni

Il caso vuole evidenziare come la scelta di raltegravir in un paziente advanced naive con neoplasia ad elevata complessità terapeutica sia risultata un'opzione efficace nel controllare l'elevata viremia all'esordio e consentire un sensibile recupero immunologico (3).

Questo ha consentito il rapido avvio di un programma chemioterapico in assenza di eventi avversi dovuti a interazioni farmacologiche.

Un regime a minori interazioni farmacologiche e minore tossicità consente di gestire meglio il paziente e di utilizzare i chemioterapici a dosaggi pieni, influenzando positivamente sulla sopravvivenza a lungo termine (4).

### Bibliografia

1. Carbone A, et al. KSHV-associated multicentric Castleman disease: a tangle of different entities requiring multitarget treatment strategies International Journal of Cancer 2015; 137, 251-261.
2. Goncalves PH, et al. HIV-associated Kaposi sarcoma and related disease AIDS 2017; 31:1903-1916.
3. Lennox JL, et al. Safety and efficacy of raltegravir based versus efavirenz-based combination therapy in treatment naïve patients with HIV infection: a multi-center, double-blind randomized controlled trial. Lancet 2009; 374:796-806.
4. Torres HA, et al. Management of HIV infection in patients with cancer receiving chemotherapy. Clin Infect Dis. 2014; 59(1):106-14.

## CASO 4

## Raltegravir in una paziente HIV/HCV coinfecta con carcinoma mammario

**Francesco Di Lorenzo**

*Malattie Infettive, ARNAS Civico Palermo*

### Introduzione

Come è noto, raltegravir, appartenente alla classe degli inibitori dell'integrasi, è un farmaco ad alta efficacia, scarsa tossicità e poche interazioni farmacologiche (1, 2).

La terapia con raltegravir ha reso possibile in questa paziente, con coinfezione da HCV e carcinoma della mammella, il successo del trattamento per l'epatite con terapia triplice (Peg-IFN + RBV + telaprevir) senza comparsa di complicanze correlate alla terapia antiretrovirale (ART). Altresì ha reso possibile la terapia antitumorale dopo la diagnosi di carcinoma della mammella triplo negativo (TNBC) senza interruzioni dell'ART e con il completo e continuo controllo della viremia, ottenendo la sopravvivenza senza recidiva del tumore ad un anno dalla diagnosi.

### Presentazione del caso clinico, anamnesi e storia terapeutica

Donna nata nel 1962, seguita presso il nostro centro dal 1985 con storia di dipendenza patologica e.v. (prevalentemente eroina) e iperconsumo alcolico.

Infezione da HIV diagnosticata nello stesso anno, epatite NANB.

Al primo controllo clinico presenta linfoadenomegalia laterocervicale, epatomegalia. Al controllo bio-umorale leucopiastrinopenia, CD4 756 cellule/mmc, AST/ALT 3-4 VN, Beta2 microglobulinemia 3.8 mcg/l.

Nel maggio 1990, resosi disponibile il test per HCV, si effettua la ricerca degli anticorpi che risultano positivi, si decide quindi, in considerazione delle buone condizioni immunolo-

**Dopo lunga storia di malattia da HIV ed epatica, lo switch della ART a RAL + TDF/FTC garantisce la mancanza di DDI con la terapia antivirale e la paziente ottiene l'RVR**

giche della paziente e del persistente aumento delle transaminasi e della piastrinopenia, di avviare terapia con interferone ricombinante alfa 2b 3MU tre volte la settimana.

Durante la terapia si ottiene per i primi tre mesi la normalizzazione delle AST/ALT, ma il successivo rialzo delle transaminasi e la riduzione dei CD4 a 212 cellule/mmc determina l'interruzione del trattamento con IFN e l'inizio della terapia per HIV con AZT, che assumerà in maniera discontinua.

Nel 1994 per il persistere degli indici di citolisi epatica, in assenza di segni ecografici di ipertensione portale, si decide di iniziare un nuovo ciclo di terapia con IFN ricombinante alfa 2a. Dopo sei mesi, per la mancata normalizzazione delle AST/ALT, si interrompe il trattamento.

Nel 1997 si verifica un episodio di varicella trattata con aciclovir. Nel giugno dello stesso anno, osservandosi un aumento dell'HIV-RNA e dell'HCV-RNA (6.750.000 copie/ml), si concorda con la paziente terapia con DDI e 3TC e un terzo ciclo di interferone linfoblastoide.

Dopo circa sei mesi, non ottenendosi la soppressione dell'HCV-RNA, si interrompe la terapia con IFN.

Nel 2002, con la commercializzazione dell'IFN peghilato, inizia terapia con Peg-IFN e RBV per sei mesi. Dopo circa 15 giorni dall'inizio della terapia compare anemia e si rende

necessaria la riduzione della dose di ribavirina e l'aggiunta di eritropoietina.

Alla fine della terapia si ottengono normalizzazione delle AST/ALT e assenza di HCV-RNA.

Nel settembre del 2003, per il mancato controllo dell'HIV-RNA, si esegue test di resistenza genotipica, che evidenzia la comparsa di mutazioni per NRTI (K70EK e M184V), secondarie per PI e assenti per NNRTI.

La paziente inizia AZT/3TC e NVP, che assumerà con maggiore regolarità e senza riferire effetti collaterali.

Nel 2007 riceve diagnosi di appendicite acuta, trattata con antibiotico terapia, ma dopo circa 10 giorni per l'insorgere di peritonite viene operata d'urgenza.

### Decisioni terapeutiche e follow-up

Nel 2014 ripete controllo per HCV risultando un RNA pari a 6.566.000 copie/ml, genotipo 3a, IL 28 b = CC TT.

Fibroscan 10 KPa (F3), ETG con segni di steatosi.

Si modifica la ART a raltegravir (RAL) e TDF/FTC per l'assenza di interazioni farmacologiche con la terapia per HCV allora disponibile (3).

Dopo due mesi dallo switch con RAL inizia triplice con Peg-IFN + ribavirina (RBV) + telaprevir (TEL) per 48 settimane.

Al primo mese di terapia si ottiene la RVR. Durante il follow-up è stato necessario somministrare eritropoietina per l'anemizzazione e la riduzione posologica della ribavirina. Al termine del trattamento si è ottenuta la SVR.

Nell'aprile del 2018, invitata a partecipare al programma di screening del tumore della mammella promosso dalla regione Sicilia, si evidenzia alla mammografia lesione radiopaca non palpabile di 8 mm al quadrante infero-esterno della mammella dx con caratteristiche di eteroplasia.

All'esame istologico carcinoma duttale infiltrante (NST). A settembre intervento di quadrantectomia, negativo il linfonodo sentinella. All'esame anatomopatologico carcinoma infiltrante NST, diametro 1.3 cm, G2 (sec. score di Nottin-

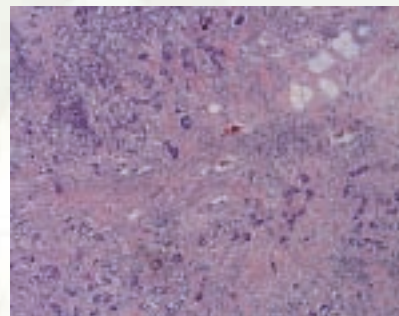
gham combinato), associato a residue quote intraduttali high grade pari al 5% (**Figure 1-5**).

La paziente presentava come fattori prognostici: ER neg, PR neg, HER2 neg (score 0 sec. ASCO/CAP 2014). Indice di proliferazione (cellule Ki67) più del 25%.

TNBC (triple-negative breast cancer), tumore ad alta aggressività e scarsa risposta alla chemioterapia (CT).

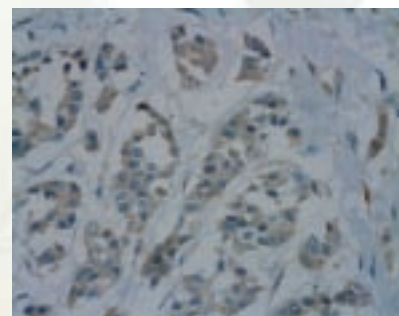
La scintigrafia ossea risulta negativa. Inizia chemioterapia con adriamicina e ciclofosfamide ogni 21 giorni per 4 cicli (4). A dicembre dopo il terzo ciclo chemioterapico viene ricoverata presso la nostra UOC per febbre e leucopenia severa malgrado fosse in terapia con fattori di crescita leucocitaria. Durante il ricovero per il mancato isolamento di agenti eziologici all'emocoltura, si istituisce terapia antibiotica e anti-

**FIG.1** Carcinoma duttale infiltrante G2 EE 5x



Anatomia Patologica ARNAS Civico Palermo

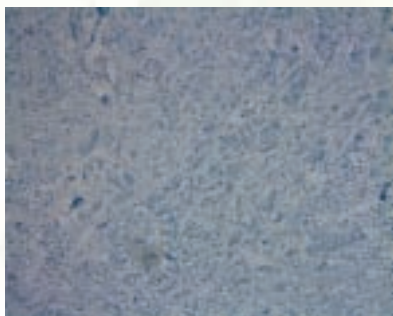
**FIG.2** Carcinoma duttale infiltrante ER 40x negativo



Anatomia Patologica ARNAS Civico Palermo

**L'uso di raltegravir garantisce la continuazione della ART anche dopo diagnosi di carcinoma mammario e inizio della CT**

**FIG.3** Carcinoma duttale infiltrante PR 10x negativo



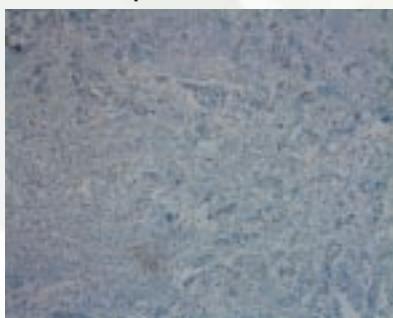
Anatomia Patologica ARNAS Civico Palermo

**FIG.5** Carcinoma duttale infiltrante KI67 25%



Anatomia Patologica ARNAS Civico Palermo

**FIG.4** Carcinoma duttale infiltrante HER2 10x assenza di positività di membrana



Anatomia Patologica ARNAS Civico Palermo

fungina aspecifica, IPP e continua senza interruzioni ART con raltegravir grazie alla non interferenza con gli altri farmaci somministrati e alla mancanza di tossicità midollare. A gennaio 2019 riprende terapia antineoplastica con paclitaxel preferendo la somministrazione settimanale per dodici settimane, schema gravato da minori effetti collaterali (4). In atto sta completando ciclo di radioterapia.

### Bibliografia

1. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A for STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9692):796-806. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60918-1. Epub 2009 Aug 3.
2. Eron JJ1, Cooper DA, Steigbigel RT, for the BENCHMRK Study Teams. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(7):587-96.
3. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017.
4. <https://www.hiv-druginteractions.org/>

La paziente ottiene il controllo della viremia di HIV con sopravvivenza senza recidiva del tumore ad un anno dalla diagnosi

### Conclusioni

La terapia con raltegravir grazie all'assenza di interazioni farmacologiche e la scarsa tossicità ha permesso la continuazione della ART durante tutto il periodo di trattamento della coinfezione da HCV e del tumore della mammella mantenendo la soppressione virale.

Anche la percentuale dei CD4 è rimasta costante, il numero totale ha subito una deflessione da circa 800 cellule/mmc a meno di 100 (leucopenia severa).

Al controllo di marzo, la paziente presenta buone condizioni generali HIV e HCV-RNA N.R. CD4= 215 cellule/mmc.

Non si sono registrati, durante la cosomministrazione dei farmaci per le comorbidità, segni e/o sintomi di tossicità correlate a raltegravir, il regime terapeutico è stato ben tollerato e l'aderenza alla terapia è stata ottimale.

## IL COMMENTO

**LA** versatilità di raltegravir nel management dei pazienti con infezione da HIV e neoplasie concomitanti è confermata con estrema chiarezza nei casi clinici presentati. In tutti i casi la terapia antiretrovirale includente raltegravir ha sempre garantito una efficace risposta viro-immunologica indipendentemente dal nadir dei linfociti CD4 o dell'HIV-RNA al basale.

In secondo luogo l'assenza di interazioni farmacologiche tra molecole differenti utilizzate per patologie diverse ha consentito ai clinici di utilizzare numerosi farmaci senza modificare la terapia antiretrovirale.

Questo dato è ancora più evidente in due casi nei quali la risposta alla chemioterapia è stata non soddisfacente e si è dovuti ricorrere a farmaci di seconda linea. Inoltre l'utilizzo di raltegravir in pazienti con epatopatia cronica HCV-correlata severa ha consentito il trattamento del virus HCV ma soprattutto non ha ulteriormente aggravato l'insufficienza epatica.

Anche l'assunzione BID di raltegravir non ha rappresentato un ostacolo per una corretta aderenza poiché nel paziente neoplastico in trattamento chemioterapico il vero valore aggiunto è dato dalla ottima tollerabilità senza effetti collaterali a medio e lungo termine ed interazioni farmacologiche.

**Sergio Lo Caputo**





Deposito c/o Agenzia Italiana del Farmaco in data 18/07/2019 - Data rilascio 29/07/2019  
Codice: IT-MFA-00031-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<sub>mg</sub>**  
raltegravir, MSD

MSD (Italia) s.r.l.

[www.msd-italia.it](http://www.msd-italia.it) • [www.msdsalute.it](http://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.