

CLINICAL CASES in HIV

Infezione da HIV: la nuova sfida di raltegravir QD

Introduzione e commento
Benedetto Maurizio Celesia

CASO 1

Trattamento con raltegravir BID e QD: sfida vincente in un paziente con HIV "difficile"
Pierpaolo Congedo

CASO 2

Gestione delle DDI in una paziente con viremia residua dopo switch a raltegravir QD
Eugenia Quiros Roldan

CASO 3

Raltegravir QD migliora l'aderenza dei pazienti multiexperienced con pari efficacia: un caso clinico
Giuliana Guadagnino,
Antonio Mastroianni

CASO 4

Deintensificazione nel paziente con HIV in soppressione virologica: il ruolo di raltegravir 600 mg
Massimiliano Lanzafame

ReAd*files* Volume 4
CLINICAL CASES
in HIV

Supplemento n°4 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

Raltegravir, una storia di successo nella terapia antiretrovirale

Benedetto Maurizio Celesia

UOC Malattie Infettive, Università di Catania, ARNAS Garibaldi, Catania

Oltre dodici anni fa un piccolo gruppo di pazienti in fallimento terapeutico seguiti presso il nostro ambulatorio ebbe l'opportunità di sperimentare un nuovo farmaco, primo esponente di una nuova classe che avrebbe in qualche modo modificato il modo di concepire la terapia antiretrovirale. Ripensare oggi a raltegravir (RAL) vuol dire innanzitutto ripensare a cosa era la terapia antiretrovirale nel 2006-2007, divisa nel dualismo TDF/FTC in combinazione con EFV o con gli inibitori della proteasi (PI) LPV/r o ATV/r.

elevata tollerabilità metabolica, assenza di significative interazioni farmacologiche, fattore quest'ultimo che ha facilitato la combinazione con quasi tutti i farmaci delle classi di NRTI, NNRTI e PI e contribuito ad avviare la stagione dei regimi NUC sparing.

Tra i tanti trial di successo, si guardi per esempio alle caratteristiche dei pazienti naive arruolati nello STARTMRK, lo studio registrativo di non inferiorità condotto verso EFV, entrambi in combinazione con TDF/FTC: il 55% dei pazienti

Beneficio clinico mantenuto

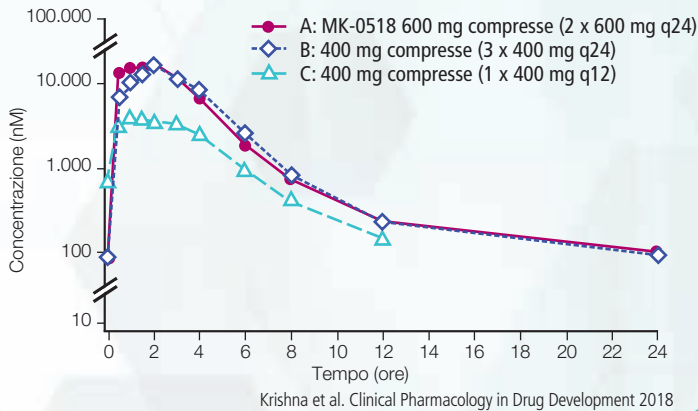
La prima considerazione è che, tra i protagonisti di allora, solo raltegravir ha conservato "un posto in prima linea". E tale privilegio appare associato a quelle che sono apparse, sin da subito, alcune sue peculiari caratteristiche: velocità di abbattimento della carica virale,

Dopo numerosi anni di uso clinico, RAL conferma elevata rapidità di virosoppressione, buona tollerabilità e assenza di DDI significative

TAB.1 Caratteristiche al basale ed end-point primari negli studi registrativi di fase 3 dei principali inibitori delle integrasi

		pVL (mediana)	CV>5 log	CD4 (mediana)	CD4 <200	CD4 <50	pVL<50 c/ml a W48
STARTMRK	RAL	5.1	55%	212	47%	10%	86.1%
	EFV	5	51%	204	48%	11%	81.9%
102	EVG/C/F/TDF	4.75	34%	Media: 391	12%		87.6%
	EFV	4.78	33%	382	14%		84.1%
103	EVG/C/F/TDF	4.88	43%	Media: 364	15%		89.5%
	ATV+ r	4.86	40%	375	11%		86.8%
SPRING-2	DTG	4.52	28%	359	13%		88%
	RAL	4.58	28%	362	12%		85%
SINGLE	DTG	4.67	32%	335	14%		88%
	EFV	4.70	31%	339	14%		81%
QDMRK	RAL QD	4.9	40%	285	23%		83.7%
	RAL BID	4.8	39%	278	26%		88.9%
Flamingo	DTG	4.5	25%	390	10%	2%	90%
	DRV/r	4.5	25%	400	10%	2%	83%

FIG. 1 Studio ONCEMRK: andamento dell'HIV-RNA



Fino alla pubblicazione dei risultati dello studio ONCEMRK la duplice somministrazione giornaliera costituiva il punto debole del farmaco

raltegravir BID aveva probabilmente favorito una selettiva perdita di aderenza e, conseguentemente, di efficacia.

La seconda fragilità deriva dal primo studio in cui fu valutata l'efficacia della monosomministrazione giornaliera di RAL assumendo due compresse da 400 mg in combinazione con TDF/FTC (QDMRK). Anche allora una minor percentuale di risposta virologica nel braccio in monosomministrazione giornaliera (83% vs 89%), rispetto al braccio di trattamento standard, aveva condotto gli autori del trial a concludere che malgrado l'elevato tasso di risposta registrato nei due bracci di trattamento, "once-daily raltegravir cannot be recommended in place of twice-daily dosing" interrompendo così bruscamente un percorso cui molti guardavano colmi di interesse ed aspettative.

del braccio RAL, al basale, presentava una viremia plasmatica HIV-RNA >100.000 copie/ml, e una mediana dei CD4 pari a 212 cellule/mm³, caratteristiche queste che oggi raramente ritroviamo nei più recenti trial registrativi e che non esiteremmo a definire tipiche dei pazienti più difficili da trattare (Tabella 1).

Dopo 48 settimane RAL ha dimostrato di essere non inferiore ad EFV (ITT NC = F; 86.1% vs 81.9%) evidenziando la superiorità virologica alla settimana 192 (4 anni) e 240 (5 anni).

Focus sui "punti deboli"

In questo breve excursus storico, ricco di innumerevoli successi terapeutici e grandi certezze, mi preme piuttosto ricordare quelli che sono stati considerati per lungo tempo i punti di fragilità della molecola, primo fra tutti, in una epoca dominata dai regimi in single tablet (STR), la posologia: due compresse in duplice somministrazione giornaliera. Molti ricorderanno un lontano CROI nel quale i sorprendenti risultati dell'ACTG A5262 divennero fonte di innumerevoli discussioni: due farmaci potenti combinati in un regime di dual therapy in uno studio monobraccio avevano condotto ad una serie inattesa di fallimenti con, in alcuni casi, il riscontro di mutazioni specifiche per l'integrasi.

Una delle ipotesi più accreditate faceva riferimento all'"asimmetria posologica": la combinazione di darunavir/r QD con

anche allora una minor percentuale di risposta virologica nel braccio in monosomministrazione giornaliera (83% vs 89%), rispetto al braccio di trattamento standard, aveva condotto gli autori del trial a concludere che malgrado l'elevato tasso di risposta registrato nei due bracci di trattamento, "once-daily raltegravir cannot be recommended in place of twice-daily dosing" interrompendo così bruscamente un percorso cui molti guardavano colmi di interesse ed aspettative.

Le risposte dello studio ONCEMRK

ONCEMRK, studio randomizzato di non inferiorità di fase 3 in doppio cieco, nasce con l'obiettivo di dare una risposta ad alcune di queste fragilità e lo fa partendo da un nuovo paradigma: modificare la posologia del QD aumentando il dosaggio del 33% fino a 1.200 mg. I dati di farmacocinetica di Krishna et al. hanno, infatti, confermato che in oltre l'80% dei casi le concentrazioni di C_{trough} per tutti e tre i trattamenti analizzati [raltegravir 1.200-mg QD (600 mg 2 cp o 400 mg 3 cp) e 400 mg BID], erano più elevate rispetto al valore di 45 nM precedentemente identificato come valore soglia associato all'efficacia terapeutica (Figura 1).

Inoltre nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata per quanto riguarda la distribuzione dei valori di C_{trough} per le diverse posologie. Stabilito che la

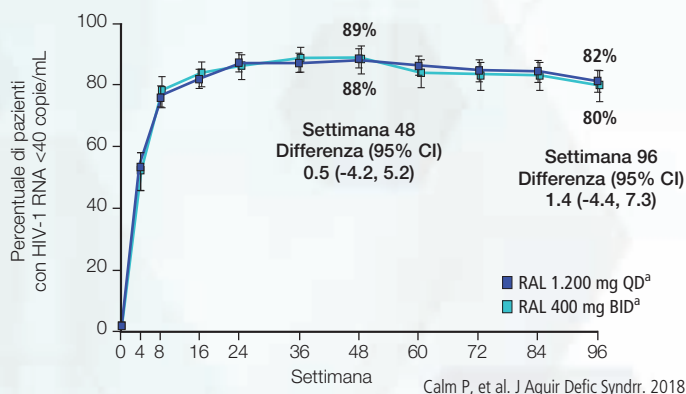
La monosomministrazione QD mantiene versatilità, efficacia e tollerabilità e ottimizza il momento dedicato alla terapia

formulazione 1.200 mg QD è in grado di garantire una copertura terapeutica nell'arco delle 24 h che non differisce da quella ottenuta con la somministrazione di 400 mg BID, non deve meravigliare più di tanto se i dati dello studio ONCEMRK mostrano un andamento quasi sovrapponibile nelle curve relative alla percentuale di soggetti che ottengono il controllo viremico (< 40 copie/ml) a 48 e 96 settimane (Figura 2). Altrettanto si verifica per quanto riguarda la tollerabilità.

La possibilità di poter finalmente disporre di una nuova posologia in monosomministrazione giornaliera viene a colmare quella carenza di opportunità che ha rappresentato una limitazione nel trattamento ed un potenziale incentivo alla perdita di aderenza: la doppia somministrazione giornaliera.

Raltegravir 1.200 mg QD ha dimostrato pari potenza e tollerabilità se paragonato al ben più noto e sperimentato raltegravir 400 mg BID e si conferma come utile strumento terapeutico in tutte quelle condizioni in cui tollerabilità, impatto metabolico ed interazioni farmacologiche sono i principali fattori che indirizzano la scelta terapeutica.

FIG. 2 Studio ONCEMRK: percentuale di pazienti con viremia plasmatica < 40 copie/ml. (NC=F, Analisi FDA Snapshot)



Weight gain: eccesso di benessere?

Non vanno trascurate le recenti osservazioni sull'incremento ponderale osservato fra i pazienti in terapia con inibitori dell'integrasi, molto più marcate tra coloro che iniziano la terapia con più bassi livelli di BMI.

Questi risultati ci richiamano ad una continua attenzione ed ad un attento monitoraggio di tutti quei parametri che possono, se sottovalutati, celare nuove tossicità o semplicemente sottendere una amplificazione dello stato di benessere.

Ulteriori valutazioni ci diranno se siamo in presenza di un evento avverso o di un "eccesso di benessere" e se, soprattutto, dopo gli anni del dismetabolismo del cuore, del rene e dell'osso, i prossimi saranno gli anni del *weight gain*.

Bibliografia

1. Rockstroh JK, et al. STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013; 63(1):77-85.
2. Taiwo B, et al. ACTG A5262 Team. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). AIDS. 2011; 25(17):2113-22.
3. Eron JJ Jr, et al. QDMRK Investigators. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2011; 11(12):907-15.
4. Krishna R, et al. Single-and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Once-Daily Formulations of Raltegravir. Clinical Pharmacology in Drug Development 2018; 7(2):196-206.
5. Cahn P, et al. ONCEMRK Study Group. Raltegravir 1.200 mg Once Daily vs 400 mg Twice Daily, With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, for Previously Untreated HIV-1 Infection: Week 96 Results From ONCEMRK, a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018; 78(5):589-598.
6. Bedimo R, et al. Differential BMI changes following PI- and InSTI-based ART initiation by sex and race. CROI 2019 Abstract 675.
7. Taramasso L, et al. Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals. Open Forum Infect Dis. 2017; 4(4):ofx239.

CASO 1

Trattamento con raltegravir BID e QD: sfida vincente in un paziente con HIV “difficile”

Pierpaolo Congedo

Struttura Complessa di Malattie Infettive, Presidio Ospedaliero “Vito Fazzi”, Lecce

Introduzione

Raltegravir è un farmaco indicato dalle linee guida italiane e internazionali come parte di una terapia di combinazione dell'infezione da HIV, sia nei pazienti naive sia nei pazienti con precedente esperienza di trattamento. Agisce inibendo l'integrazione del DNA del virus nel DNA umano, processo che avviene a opera dell'enzima dell'integrasi. E' stato il primo inibitore dell'integrasi entrato in commercio, sotto forma di compresse da 400 mg da assumere ogni dodici ore. L'alta attività antivirale, l'estrema tollerabilità e le limitate interazioni farmacologiche lo hanno reso uno dei capisaldi delle terapie anti-HIV di associazione.

I regimi terapeutici anti-HIV che prevedono una sola assunzione quotidiana sono tuttavia sicuramente meglio accettati dai pazienti perché facilitano l'aderenza e migliorano la loro qualità di vita.

Dal 2017 è disponibile una nuova formulazione di raltegravir che permette un'assunzione alla dose di 1.200 mg die non inferiore per potenza e tollerabilità alla precedente.

Oggi l'età media dei nostri pazienti HIV positivi è in continuo incremento: moltissimi hanno già ricevuto molteplici schemi terapeutici e presentano già molte altre patologie concomitanti per cui assumono anche terapie per altre malattie croniche. Contare su trattamenti efficaci, maneggevoli e a basso rischio di interazioni, garantisce la migliore compliance e i migliori risultati a lungo termine.

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

Vittorio, uomo, nato nel 1962, presenta familiarità diabetica; mai abusi dietetici né di potus; fumatore di 20-30 sigarette al dì; ha usato stupefacenti dal 1984, con uso promiscuo di aghi. Dal 1999 ha una partner stabile, che vive al nord. Svolge attività lavorative saltuarie.

L'anamnesi patologica remota è negativa fino al 1987, quando presenta un episodio di broncopolmonite.

A febbraio 1990 risulta per la prima volta HIV-positivo. Effettua controlli sporadici presso la nostra U.O. Al momento della diagnosi presenta CD4 pari a 363 cellule/mmc. Non viene intrapresa alcuna terapia.

A febbraio 1994 risulta inoltre HCV Ab positivo e negativo per HBsAg, HBsAb, HBcAb.

A marzo 1994 inizia terapia con AZT, che sospende spontaneamente dopo alcune settimane. Ad aprile 1998 si ricovera per intossicazione acuta da oppiacei: durante la degenza riscontriamo CD4 354 cellule/mmc e HIV-RNA pari a 33.000 copie/mmc. Inizia terapia con AZT + 3TC, con iniziale beneficio e successivo rebound viremico.

A gennaio 1999 passa a d4T 40 mg x 2, 3TC 150 mg x 2, indinavir 800 mg x 3, che tollera male e assume irregolarmente fino a interrompere a ottobre 1999 per rash cutaneo e nefrolitiasi: si opera switch a ddl 400 mg, d4T 40 mg x 2, efavirenz (EFV) 600 mg, ma poche settimane dopo sospende per severa epatotossicità. A maggio 2000 la conta di linfociti CD4 scende a 299 cellule/mmc, con HIV-RNA pari a 5.920 copie/mmc: riprende, quindi, tera-

TAB.1 **Terapia del paziente con epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente ISHAK)**

Genotipo 1a, 1b naive o experienced ad IFN/RBV con qualsiasi tipo di risposta a precedente trattamento

PTV/OMB/RTV + DAS ± RBV 12 settimane **Ottimale** 

Rappresenta una terapia efficace in questa categoria di pazienti. In soggetti con infezione sostenuta dal genotipo 1b non vi è l'indicazione all'utilizzo della ribavirina, mentre nei soggetti con infezione da genotipo 1a si consiglia l'associazione con la ribavirina

SOF + DCV ± RBV 12 settimane **Ottimale** 

Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta di RBV può essere necessaria in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PegIFN e RBV

SOF + LDV ± RBV 12 settimane **Ottimale** 

Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della ribavirina può essere utile nel paziente con precedente fallimento terapeutico a PegIFN e RBV. In caso di eventi avversi o condizioni cliniche che determinino la sospensione precoce del trattamento, si consideri che una durata della terapia di 8 settimane potrebbe essere sufficiente nei pazienti che presentino una bassa carica virale al basale

SOF + SMV ± RBV 12 settimane **Ottimale** 

Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata in questa categoria di pazienti. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedente fallimento a terapia con PegIFN e RBV

PegIFN + RBV + SMV 48 settimane (SMV 12 settimane) **Sconsigliata** 

La durata della terapia e la necessità dell'impiego di PegIFN non rendono utile questo schema terapeutico in questa categoria di pazienti

PegIFN + RBV + SOF 12 settimane **Sconsigliata** 

Questo profilo terapeutico è gravato dalla necessità dell'impiego del PegIFN che comporta un aggravio in termini di effetti indesiderati

SOF + RBV 24 settimane **Sconsigliata** 

Questo profilo terapeutico garantisce una probabilità di eradicazione significativamente minore rispetto alle altre terapie ottimali

AISF 2015

Dopo una lunga storia terapeutica anti-HIV e il fallimento della terapia antiretrovirale con Peg-IFN, il paziente, coinfecto, iperteso e diabetico, è candidato ai DAA

(< 200 copie/mmc), con conta di linfociti CD4 pari a 658 cellule/mmc. A ottobre 2002 diventa padre e decide di raggiungere la sua compagna al nord.

Fra il 2002 e il 2010 viene dunque seguito presso altro centro specialistico in Veneto. Smette definitivamente di assumere stupefacenti e inizia a lavorare nel campo edilizio. Nel 2007 viene compiuto uno switch terapeutico "proattivo" a ddl 400 mg, 3TC 300 mg, nevirapina (NVP) 200 mg x 2, con persistente risposta immunologica e virologica.

Nel 2009 inizia ad assumere terapia con sartanici per ipertensione arteriosa, e metformina per diabete tipo 2. Nel 2010 si separa dalla partner e torna a vivere in provincia di Lecce. A maggio

pia con ddl 400 mg/die, d4T 40 mg x 2/die, nelfinavir 1.250 mg x 2/die, con ottima risposta virologica e biochimica.

A settembre esegue test di farmacoresistenza per ripresa viremica, ma i test evidenziano solo la presenza di isolata TAM per RT (M41L). Il paziente comincia a lamentare parestesie ingravescenti degli arti inferiori; compare inoltre iperglicemia.

A luglio 2002 gli esami mostrano comunque ottima risposta alla terapia: l'HIV-RNA è tornato non rilevabile

2010 il primo controllo dopo il rientro mostra, tra l'altro:

- PA 130/90, BMI 23, lieve epatomegalia; evidente lipotrofia di arti e bolle del Bichat;
- quadro ecografico compatibile con epatopatia cronica e radiologico di broncopatia cronica;
- CD4 34.0%, 1.197 cellule/mmc, CD8 33.6%, HIV-RNA < 20 copie/mmc;
- crasi ematica, funzione renale, elettroliti, assetto lipidico nella norma; glicemia 1.13 g/l; GPT circa 1.5 x, HCV-RNA quantitativo 689.000 UI/mmc; genotipo 1.

Per il rischio di interazioni dei DAA con la ART, nevirapina viene sostituita da raltegravir, e il paziente intraprende terapia antivirale ottenendo SVR virologica e clinica, mantenute finora

Il paziente rifiuta di sottoporsi ad agobiopsia epatica. A novembre 2010 il paziente presenta: peso corporeo 80 kg; GPT 2x, HCV-RNA 689.000 copie/mmc. Inizia dunque il trattamento con Peg-IFN alfa2a 180 mcg/W e ribavirina (RBV) 1.200 mg/die.

Per evitare il rischio di incremento di tossicità mitocondriale, si opera uno switch terapeutico, sostituendo ddl e 3TC con tenofovir disoproxil/emtricitabina (TDF/FTC). Il trattamento anti-HCV viene interrotto alla 16^a settimana per intolleranza soggettiva (iporessia, calo ponderale significativo), tossicità ematologica, comparsa di polmonite basale destra con pericardite consensuale e per mancata risposta virologica.

Tra il 2011 e il 2015 il paziente continua la terapia anti-retrovirale con TDF/FTC e NVP, con ottima risposta virologica e immunologica (con ripresa della conta di linfociti CD4 alla sospensione della terapia interferonica). Non presenta segni di tossicità renale od ossea. Persistono segni di citonecrosi epatica, con GPT fino a 3x, e attività viremica plasmatica di HCV (con range di HCV-RNA fra 4 e 6 log). Continua il trattamento con metformina alla dose di 500 mg ai pasti principali, e con olmesartan alla dose di 20 mg/die, con ottimo compenso.

A giugno 2015 il paziente viene sottoposto a Fibroscan epatico che mostra un quadro di fibrosi F3 (stiffness di 10.5 KPa). Contestualmente presenta: CD4

902 cellule/mmc; HIV-RNA < 20; GPT 1.2x, HCV-RNA 181.000 con genotipo 1 a, polimorfismo T/C.

L'ecografia addome evidenzia: "Fegato aumentato di volume con ecostruttura grossolana, stipata in fine disomogeneità". Il paziente è dunque candidato a terapia anti-HCV con i nuovi DAA.

La **Tabella 1** mostra le opzioni terapeutiche previste dalle linee guida AISF dell'epoca per il trattamento dell'epatopatia cronica HCV correlata in pazienti con fibrosi F3. Si pongono problemi di possibili interazioni: alcuni DAA interagiscono con olmesartan, per cui è preferibile ridurre il dosaggio a 10 mg/die; non sono previste invece interazioni significative con metformina.

Per il rischio di interazioni con la ART si rende necessario sostituire NVP con un altro farmaco e a giugno passa a raltegravir alla dose di 400 mg ogni dodici ore.

A settembre 2015 il paziente intraprende terapia con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + RBV 1.000 mg/die, per 12 settimane.

Tollera ottimamente la terapia, senza eventi avversi ematologici e soggettivi. Gli esami successivi mostrano una risposta virologica e biochimica sostenuta, che si manterrà a tutt'oggi.

Dopo alcuni anni di terapia antiretrovirale, il paziente chiede di passare a STR e inizia RPV + TDF/FTC ma per il decremento dei CD4 e lo scadimento della funzione renale modifica a RAL 1.200 mg QD + TAF/FTC

TAB.2 Andamento dei principali parametri immunologici e virologici nei mesi successivi allo switch a RPV+TDF/FTC

	7/16	11/16	3/17	6/17	9/17	3/18
Hb (g/dl)	14.9	14.7	14.5		14.4	14.0
WBC (cellule/mmc)	5390	7070	7310		6840	6130
Glicemia (mg/dl)	1.11	1.05	0.78		0.99	1.02
Creatinina (mg/dl)	1.17	1.09	1.24		1.38	1.47
eGFR (ml/min)	84	70	72		58	56
GPT (UI/l)	21	22	16		19	15
CD4 (cellule/mmc)	925	781	478		544	556
HIV RNA (cp/mmc)	< 20	< 20	32	< 20	106	< 20

Decisioni terapeutiche e follow-up

A giugno 2016 il paziente, che svolge da anni un'attività lavorativa regolare ma "pesante" in campo edilizio, comincia a lamentare la difficoltà a osservare una terapia "asimmetrica", e chiede di passare a una terapia antiretrovirale in monosomministrazione o in single-tablet regimen.

Nell'ambito degli inibitori dell'integrasi, elvitegravir (EVG) e dolutegravir (DTG) potrebbero soddisfare la richiesta di trattamento "once a day", ma entrambi presentano potenziali interazioni con metformina, che il paziente non vuole sostituire.

Rilpivirina, invece, non sembra presentare interazioni con metformina e olmesartan, per cui si decide, a luglio 2016, di operare uno switch da RAL a STR con TDF 245 mg/die, + FTC 200 mg/die, + rilpivirina (RPV) 25 mg/die.

La **Tabella 2** mostra l'andamento dei principali parametri immunologici e virologici nei mesi immediatamente successivi.

Verifichiamo la compliance del paziente, che riferisce di aver dovuto spesso assumere H2 antagonisti per disturbi dispeptici frequenti, a dispetto del warning sull'utilizzo di gastroprotettori. Inoltre si evidenziano un peggioramento della funzionalità renale e un trend di decremento immunologico.

Ad aprile 2018 si decide dunque di operare un nuovo switch a tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg/FTC 200 mg + RAL alla dose di 1.200 mg/die in unica somministrazione quotidiana.

La **Tabella 3** mostra l'evoluzione degli esami ematici fino ai più recenti controlli. Il paziente, dunque, continua con successo e perfetta tolleranza la terapia anti-

TAB.3 Evoluzione degli esami ematici fino ai più recenti controlli

	3/18	7/18	10/18	1/19	4/19
Hb (g/dl)	14.0	15.1	14.6	14.8	15.0
WBC (cellule/mmc)	6800	6270	7430	7520	7600
Glicemia (mg/dl)	0.92	1.03	1.15	0.89	0.88
Creatinina (mg/dl)	1.47	1.27	1.08	1.14	1.08
eGFR (ml/min)	56	63	79	77	80
GPT (UI/l)	15	15	20	19	17
CD4 (cellule/mmc)	556	625	717	778	680
HIV RNA (cp/mmc)	< 20	Obiettivo non rilevato	Obiettivo non rilevato	Obiettivo non rilevato	Obiettivo non rilevato

retrovirale, e assume le consuete terapie antiipertensiva e antidiabetica, oltre che - al bisogno - cicli di gastroprotettori dopo che un esame endoscopico ha mostrato un quadro di gastrite del fondo.

Conclusioni e commento

Il caso descritto dimostra che raltegravir ha "segnato" positivamente il cammino clinico del nostro paziente negli ultimi quattro anni. Introdotto nella sua formulazione BID per la sua estrema compatibilità con le terapie "croniche" che Vittorio doveva assumere e con i farmaci DAA di cui necessitava, era stato temporaneamente "accantonato" per la difficoltà all'assunzione ogni 12 ore.

L'efficacia ormai raggiunta dalla terapia anti-HIV ha, come risolto estremamente positivo, il completo reinserimento dei nostri pazienti nel mondo sociale e lavorativo. In tale ottica, poter disporre di farmaci non solo efficaci e non gravati di effetti collaterali, ma anche più "friendly" per numero di assunzioni e compresse, è un valore aggiunto.

Tuttavia, spesso disponiamo di farmaci in formulazione STR che - anche per la presenza di booster - presen-

La disponibilità della formulazione QD di RAL garantisce maneggevolezza, potenza antiretrovirale, buon profilo di safety e basso rischio di DDI

tano un gran numero di interazioni farmacologiche. In alcune situazioni, inoltre, sfugge allo specialista il controllo di interferenze tra i farmaci antivirali e le terapie autosomministrate oppure prescritte dai curanti.

La disponibilità di una versione QD di raltegravir, molecola caratterizzata da bassissimo rischio di interazioni farmacologiche, è stato dunque un ulteriore passo avanti, perché coniuga la semplicità di assunzione a potenza antiretrovirale e insuperata tollerabilità, che

hanno garantito a questo farmaco un posto preminente nelle linee guida nazionali e internazionali da molti anni a questa parte.

Anche se soltanto un follow-up a più lungo termine potrà confermare i risultati estremamente positivi fin qui ottenuti nel nostro paziente, è più che legittimo presumere che Vittorio proseguirà per molto tempo ancora il trattamento contenente raltegravir QD con l'efficacia e l'ottima tollerabilità fin qui dimostrata.

Bibliografia

1. Cahn P, et al. Raltegravir 1.200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Nov; 4(11):e486-e494.
2. Torriani FJ, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004; 351:438-50.
3. Perez-Martinez L, et al. Liver fibrosis progression using Fibroscan in HIV/HCV coinfecting patients with undetectable HIV viral load. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2; 17(4 Suppl 3):19636.
4. Documento di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia, Aggiornamento 26 maggio 2015.
5. Zong J, et al. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Int AIDS Soc* 2014, 17(4 Suppl 3).

Gestione delle DDI in una paziente con viremia residua dopo switch a raltegravir QD

Eugenia Quiros Roldan

Università degli Studi di Brescia

Introduzione

Raltegravir 600 mg QD rappresenta un'alternativa terapeutica con comprovati profili di efficacia e sicurezza in pazienti con infezione da HIV senza mutazioni note conferenti resistenza alla classe degli inibitori della integrasi ed è stato utilizzato con successo sia in pazienti naive che experienced al trattamento antiretrovirale. Presentiamo un caso clinico relativo al suo utilizzo in una paziente naive, ma con costante viremia residua.

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

Donna di 28 anni, di professione farmacista. La diagnosi di infezione da HIV-1 risale al febbraio del 2017. Presenta un BMI pari a 17. Al momento della prima diagnosi i CD4 sono 547 cellule/mmc, mentre la carica virale è 29.800 copie/ml, non presenta altre anomalie biochimiche né coinfezioni ma presenza dell'allele HLA B5701. L'epidemiologia è verosimilmente eterosessuale. Il test di resistenza è sensibile a tutti gli antiretrovirali. Non ha un test precedente per HIV.

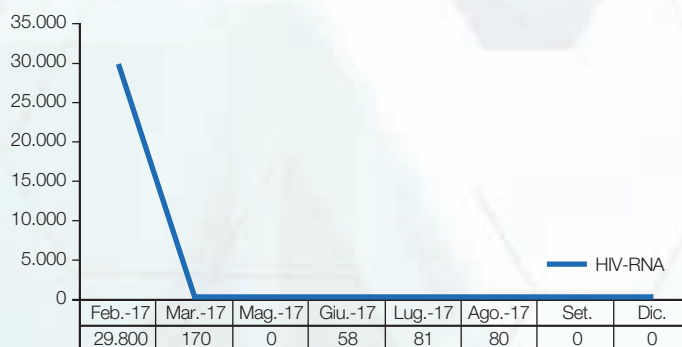
Nella paziente lo switch da terapia basata su DTG a RAL 600 mg risolve i problemi neurologici ma permane una viremia residua

Come altri dati anamnestici di rilievo si segnalano: ipotensione arteriosa di n.d.d; anoressia nota dal 2007 al 2011.

A partire da febbraio 2017 la paziente viene affidata alle cure della Divisione di Malattie Infettive, Spedali Civili di Brescia. Da quel momento, la paziente intraprende un trattamento antiretrovirale contenente un inibitore dell'integrasi come indicato nelle linee guida, con dolutegravir (DTG) (50 mg) e emtricitabina (FTC)/tenofovir alafenamide fumarato (TAF) (200/25 mg), sospeso dopo 3 mesi per effetti avversi neurologici, principalmente insonnia con valori di CD4 914 cellule/mmc, mentre la carica virale è pari a 0 copie/ml.

La paziente, vista la sua professione di farmacista, è

FIG. 1 Andamento dell'HIV-RNA



TAB.1 Interazioni di raltegravir con vitamine, erbe e integratori

Patata africana	Interazione potenziale	La somministrazione concomitante non è stata studiata. La patata africana ha dimostrato di inibire in vitro il CYP3A4 e la P-gp e di attivare PXR, suggerendo che potrebbe verificarsi inizialmente un'inibizione seguita dall'induzione di CYP3A4, P-gp e possibilmente UGT se usata per periodi prolungati. Usare con cautela poiché la patata africana potrebbe ridurre le concentrazioni di raltegravir. Si raccomanda il monitoraggio terapeutico di raltegravir.
Acido ascorbico	Interazione potenziale	Questa interazione non è stata studiata. L'acido ascorbico viene ossidato in acido deidroascorbico dove alcuni vengono metabolizzati in acido ossalico e l'acido ascorbico-2- solfato inattivo. Grandi dosi vengono espulse rapidamente nelle urine quando superano le richieste organiche. C'è poco potenziale per un'interazione attraverso questa via metabolica. Nota: l'acido ascorbico può essere trovato in preparazioni multivitaminiche che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Supplementi di calcio	Interazione potenziale	Si consiglia cautela quando si prescrivono supplementi di calcio. Raltegravir si lega a cationi bivalenti come il calcio e forma un complesso a livello del tratto gastro-intestinale, che si traduce in un minor assorbimento di raltegravir. Un caso clinico descrive l'insuccesso virologico in un paziente in regime di trattamento con raltegravir iniziato sul carbonato di calcio (1 g di vitamina D3 400 UI 3 volte al giorno) per la prevenzione dell'osteoporosi. Il monitoraggio terapeutico del farmaco al momento del fallimento virologico ha mostrato concentrazioni di raltegravir inferiori alle attese a 5 ore dopo la dose. La somministrazione di raltegravir 400 mg due volte al giorno deve essere separata di almeno 4 ore. È importante sottolineare che gli studi di interazione farmaco-farmaco con antiacidi contenenti cationi divalenti hanno mostrato una riduzione più pronunciata della C _{min} di raltegravir quando raltegravir è stato somministrato una volta al giorno rispetto a un regime due volte al giorno. Un effetto simile per gli integratori di calcio non può essere escluso, pertanto è preferibile la somministrazione due volte al giorno di raltegravir.
Colecalciferolo	Interazione potenziale	Questa interazione non è stata studiata. Il metabolismo della vitamina D ai metaboliti attivi si verifica nel fegato e nei reni e si pensa che coinvolga CYP3A4 e CYP24A1. C'è poco potenziale per l'interazione con raltegravir tramite la modulazione o la competizione per le vie metaboliche. Non è prevista alcuna interazione con la vitamina D se somministrata come agente singolo (cioè non con calcio o in un preparato multivitaminico) o come iniezione. Tuttavia, il colecalciferolo può essere trovato in preparazioni multivitaminiche che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché non è possibile escludere l'effetto della complessazione cationica, si raccomanda cautela con i preparati multivitaminici poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Vit B12	Interazione potenziale	La somministrazione concomitante non è stata studiata. La cianocobalamina può essere trovata in preparati multivitaminici che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Iodio	Interazione potenziale	Questa interazione non è stata studiata. Lo iodio viene convertito in ioduro, che è intrappolato nella ghiandola tiroidea. Gli ioduri vengono escreti principalmente nelle urine con quantità minori escrete nelle feci, nel sudore e nella saliva. C'è poco potenziale per l'interazione attraverso questi percorsi metabolici ed eliminatori. Nota: lo iodio può essere trovato in preparazioni multivitaminiche che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Supplementi di ferro	Interazione potenziale	Si consiglia cautela quando si prescrivono supplementi di ferro. Raltegravir si lega a cationi bivalenti come il ferro e forma un complesso a livello del tratto gastro-intestinale, che si traduce in un minor assorbimento di raltegravir. La somministrazione di raltegravir 400 mg due volte al giorno deve essere separata di almeno 4 ore. È importante sottolineare che gli studi di interazione farmaco-farmaco con antiacidi contenenti cationi divalenti hanno mostrato una riduzione più pronunciata della C _{min} di raltegravir quando raltegravir è stato somministrato una volta al giorno rispetto a un regime due volte al giorno. Un effetto simile per gli integratori di ferro non può essere escluso, pertanto è preferibile la somministrazione due volte al giorno di raltegravir.
Liquirizia	Debole interazione potenziale	La somministrazione concomitante non è stata studiata. La glicirrizina, il principale componente attivo della glycyrrhiza glabra, è un modesto induttore del CYP3A4 e potrebbe potenzialmente ridurre l'esposizione di raltegravir, anche se in misura modesta. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Magnesio	Interazione potenziale	Si consiglia cautela quando si prescrivono supplementi di magnesio. Raltegravir si lega a cationi bivalenti come il magnesio e forma un complesso a livello del tratto gastro-intestinale, il che si traduce in un minor assorbimento di raltegravir. La somministrazione di raltegravir 400 mg due volte al giorno deve essere separata di almeno 4 ore. È importante sottolineare che gli studi di interazione farmaco-farmaco con antiacidi contenenti cationi divalenti hanno mostrato una riduzione più pronunciata della C _{min} di raltegravir quando raltegravir è stato somministrato una volta al giorno rispetto a un regime due volte al giorno. Un effetto simile per gli integratori di magnesio non può essere escluso, pertanto è preferibile la somministrazione due volte al giorno di raltegravir.
Nicotinamide (Niacinamide)	Interazione potenziale	Questa interazione non è stata studiata. L'acido nicotico e i suoi metaboliti non inibiscono in vitro le reazioni mediate dal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 o la 3-glucuronidazione mediata da UGT1A1. C'è poco potenziale per l'interazione tramite percorsi metabolici ed eliminatori. Nota: la nicotinamide può essere trovata in preparazioni multivitaminiche che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Vit K	Interazione potenziale	Questa interazione non è stata studiata. Si pensa che il metabolismo del fitomenadione implichi la glucuronidazione, tuttavia poiché la glucuronidazione non è l'unica via di eliminazione, c'è un limitato potenziale di interazione con raltegravir attraverso la competizione per i percorsi di glucuronidazione. Nota: il fitomenadione può essere trovato in preparazioni multivitaminiche che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Vit 6	Interazione potenziale	Questa interazione non è stata studiata. Sulla base del metabolismo/eliminazione e dei profili di tossicità di entrambi i farmaci, c'è un piccolo potenziale di interazione. Nota: la piridossina può essere trovata in preparazioni multivitaminiche che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Vit A	Interazione potenziale	Questa interazione non è stata studiata. Gli esteri della vitamina A vengono idrolizzati dagli enzimi pancreatici al retinolo, che viene quindi assorbito e riesterificato. Una parte di retinolo viene conservato nel fegato. Il retinolo non conservato nel fegato viene sottoposto alla coniugazione con glucuronide e alla successiva ossidazione dell'acido retinico e retinoico. C'è poco potenziale per l'interazione tramite percorsi metabolici ed eliminatori. Nota: il retinolo può essere trovato in preparazioni multivitaminiche che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Vit B2	Interazione potenziale	Questa interazione non è stata studiata. C'è poco potenziale per l'interazione tramite percorsi metabolici ed eliminatori. Nota: la riboflavina può essere trovata in preparazioni multivitaminiche che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Erba di San Giovanni	Interazione potenziale	La somministrazione concomitante non è stata studiata. L'etichetta del prodotto del Regno Unito afferma che l'erba di San Giovanni può essere utilizzata con la dose raccomandata di raltegravir. Tuttavia, l'erba di San Giovanni è un agonista della PXR e pertanto potrebbe potenzialmente indurre l'UGT1A1 e ridurre l'esposizione a raltegravir. Monitorare la risposta alla terapia antivirale.
Vit B1	Interazione potenziale	Questa interazione non è stata studiata. C'è poco potenziale per l'interazione tramite percorsi metabolici ed eliminatori. Nota: la tiamina può essere trovata in preparazioni multivitaminiche che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.
Vit E	Interazione potenziale	La somministrazione concomitante non è stata studiata. La vitamina E può essere trovata in preparati multivitaminici che possono contenere anche cationi polivalenti. Poiché l'effetto della complessazione cationica non può essere escluso, si raccomanda cautela poiché le concentrazioni di raltegravir possono essere ridotte.

<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

molto documentata sulla terapia antiretrovirale e rifiuta l'uso degli inibitori della proteasi e di booster per timore di effetti collaterali ed interazioni farmacologiche.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Insieme alla paziente si decide di passare a raltegravir 600 mg QD mantenendo il backbone, avvisando la paziente della possibilità che possano continuare gli stessi effetti collaterali sul sistema nervoso centrale.

Ma già dopo un mese dall'inizio della nuova terapia, non sono più presenti i problemi neurologici ma la carica virale è di 58 copie/ml. In questo intervallo temporale, l'aderenza della paziente sembra essere ottima. Si ripete la viremia dopo 15 giorni, pari a 81 copie/ml.

La paziente assicura di assumere correttamente la terapia antiretrovirale e ad agosto ripete nuovamente la viremia, che rimane presente a bassa carica (**Figura 1**).

Dopo una esauriente anamnesi la paziente ci riferisce l'uso in grandi quantità di liquirizia (radice essiccata masticabile e in infusione per diverse volte al giorno) per i suoi effetti "digestivi, lassativi, antinfiammatori, protettivi della mucosa gastrica e soprattutto perché nel periodo estivo ne trae giovamento poiché aumenta la pressione del sangue".

La liquirizia è un modesto induttore del CYP3A4 e anche se non esistono studi per verificare l'esistenza di possi-

Nei pazienti in terapia ARV è importante identificare i supplementi dietetici, come la liquirizia assunta in grandi quantità da questa paziente, per prevenire i fallimenti legati allo sviluppo di DDI

bili interazioni, si raccomanda alla paziente di sospendere l'assunzione di liquirizia in qualsiasi presentazione. La combinazione di erbe, sostanze naturali e vitamine con i farmaci antiretrovirali può infatti determinare l'inibizione del metabolismo e del trasporto, con la riduzione dell'esposizione ai farmaci. E' importante, quindi, riuscire ad identificare i supplementi dietetici assunti dai pazienti in modo da gestire e prevenire eventi avversi o fallimenti terapeutici legati allo sviluppo di interazioni farmacologiche (**Tabella 1**).

Dopo un mese la viremia di HIV della paziente è ritornata a 0 copie/ml e tale si è mantenuta nel tempo (**Figura 1**).

Conclusioni

Questo caso clinico dimostra quanto sia difficile riuscire a trovare una terapia antiretrovirale adeguata, tenendo conto anche degli specifici problemi del singolo paziente, intesi non solo come comorbidità o effetti collaterali, ma anche come fattori psicologici e stili di vita.

Raltegravir QD migliora l'aderenza dei pazienti multiexperienced con pari efficacia: un caso clinico

Giuliana Guadagnino, Antonio Mastroianni
 UOC Malattie Infettive e Tropicali, AO Annunziata, Cosenza

Introduzione

Nella gestione del paziente con infezione da HIV disponiamo di numerosi farmaci efficaci nel controllo immuno-virologico.

Tuttavia, la sfida principale nel trattamento di questi pazienti è finalizzata all'aderenza del paziente allo schema terapeutico, tenendo conto della difficile gestione e dell'eventuale sviluppo di multi-farmacoresistenza.

Nonostante i progressi nell'efficacia terapeutica, non sempre il profilo immuno-virologico implica una soppressione della replicazione del virus nei santuari, quali il Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Disturbi mnesici, di concentrazione, di attenzione e motori nei pazienti con infezione da HIV sono da attribuire al coinvolgimento neurocognitivo legato direttamente all'infezione, descritto dall'acronimo HAND (HIV-associated neurocognitive disorders).

Principale terapia in tal caso resta quella antiretrovirale (ARV). Tra i diversi farmaci, raltegravir ha dimostrato de facto migliore penetrazione nei vari distretti e migliore affidabilità in alcuni contesti clinici.

Presentazione del caso clinico, anamnesi e storia terapeutica

La nostra paziente è una donna di 32 anni; infezione da HIV (Stadio B3 CDC Atlanta) nota dal 1991 con trasmissione verticale. La sua storia clinica è caratterizzata da numerosi switch terapeutici dovuti a fenomeni di intolleranza (neurotossicità da EFV), mancata aderenza alla politerapia e comparsa di mutazioni di resistenza a NRTI e NNRTI (**Tabella 1**).

Dal 2011 la paziente ottiene un buon controllo virologico con occasionali blip viremici dovuti alla scarsa compliance al trattamento, con progressivo recupero dei CD4 (da 180 a 380 cellule/mmc).

Nel 2017 la paziente presenta tuttavia severa cefalea, papilledema bilaterale, ipostenia all'arto superiore destro, bradipsichismo e bradicinesia, con ripresa della replicazione virale (HIV RNA 194.000 copie/mL), CD4 420 cellule/mmc e TC encefalo negativa per lesioni.

La paziente, poco compliant, dopo numerosi switch terapeutici per intolleranza sviluppa disturbi neurologici e rebound viremico liquorale

TAB.1 Storia farmacologica della paziente

Anno	Terapia antiretrovirale
1992	AZT
1996-1998	AZT + 3TC
1998-2002	D4T + 3TC + NFV
2002-2005	D4T + DDI + EFV
2005-2006	TDF + FTC + TPV/r + T20
2007-2011	TDF/FTC + LPV/r

TAB.2 CPE rank

Classe farmacologica	Punteggio CPE			
	1	2	3	4
NRTI	Tenofovir	Lamivudina	Emtricitabina	Zidovudina
	Didanosina	Stavudina	Abacavir	
INSTI		Elvitegravir	Raltegravir	Dolutegravir
PI	Saquinavir	Atazanavir	Darunavir	
	Nelfinavir Tripinavir		Lopinavir Indinavir Fosamprenavir	
NNRTI		Etravirina	Efavirenz Rilpivirina Delavirdina	Nevirapina
Inibitori della fusione	Enfuvirtide		Maraviroc	

Le indagini condotte su LCR evidenziano pleiocitosi linfocitaria ma sono negative per JC, Mtb, Criptococco, CMV, EBV, HSV e VDRL. La viremia liquorale di HIV risulta 87.000 copie/mL. La RM dell'encefalo mostra lieve ampliamento di solchi corticali e aree gliotiche, iperintense in FLAIR, prive di enhancement contrastografico. Pertanto, tenendo conto del CPE rank (Tabella 2) e della non disponibilità di un test genotipico di resistenza (su campione sierico e liquorale), si intraprende uno schema di mega HAART DRV/r BID + RAL BID + ABC/3TC, ponendo la paziente in stretto follow-up nel tentativo di incentivarne la compliance alla terapia.

Nel follow-up si osserva un costante miglioramento del quadro clinico. A marzo del 2018 la paziente è sottoposta a rachicentesi di controllo, con riduzione della viremia liquorale (80 copie/mL) ed ottiene la virosoppressione plasmatica.

Bibliografia

1. Messiaen P, Wensing AMJ, Fun A, et al. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2013; 8(1): e52562.
2. Stauch KL, Emanuel K, Lamberty BG, et al. Central nervous system-penetrating antiretrovirals impair energetic reserve in striatal nerve terminals. J Neurovirol. Author manuscript; available in PMC 2018 Dec 1.
3. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Safety and Efficacy of the HIV-1 Integrase inhibitor Raltegravir (MK-0518) in Treatment-Experienced Patients with Multidrug-Resistant Virus: A Phase II Randomised Controlled Trial. Lancet, 2007; 369(9569):1261-9.
4. Dahl V, Lee E, Peterson J, et al. Raltegravir treatment intensification does not alter cerebrospinal fluid HIV-1 infection or immunoreactivation in subjects on suppressive therapy. J Infect Dis 2011; 204:1936.
5. Deeks ED. Raltegravir Once-Daily Tablet: A Review in HIV-1 Infection. Drugs 2017; 77(16): 1789-1795.

Lo schema basato su RAL + DRV/r + ABC/3TC, poi semplificato a DRV/c + RAL 600 mantiene nel lungo termine la soppressione plasmatica e liquorale con miglioramento clinico importante

Decisioni terapeutiche e follow-up

A gennaio 2019 la paziente, in virosoppressione stabile, con HIV-RNA su liquor < 20 copie/mL, viene condotta a semplificazione terapeutica per ridurre l'impatto della terapia (pill burden).

A tal fine, il regime antiretrovirale viene impostato con schema quoad diem (DRV/c + RAL 600).

A maggio 2019 la virosoppressione plasmatica e liquorale è confermata e si osserva il miglioramento significativo dei disturbi neurocognitivi con risoluzione della cefalea e normalizzazione del quadro oculare.

Conclusioni

La terapia antiretrovirale rappresenta il gold standard nel trattamento della HAND. La scelta terapeutica è motivata dai dati farmacocinetici esemplificati nel CPE (CNS penetration effectiveness) rank, che esplica la penetrazione degli antiretrovirali attraverso la barriera ematoencefalica (Tabella 2).

La somministrazione quoad diem di raltegravir permette di ottimizzare l'aderenza del paziente al trattamento antiretrovirale.

Deintensificazione nel paziente con HIV in soppressione virologica: il ruolo di raltegravir 600 mg

Massimiliano Lanzafame

Unità Semplice Organizzativa di "Diagnosi e terapia dell'Infezione da HIV", UOC Malattie Infettive, Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", Verona

Introduzione

Le comorbidità rivestono un ruolo sempre più importante nella gestione del paziente con infezione da HIV.

Grazie alle terapie antiretrovirali attuali, unite a strategie terapeutiche precoci determinanti il controllo della replicazione virale ed il recupero immunologico, l'aspettativa di vita del paziente con infezione da HIV è aumentata notevolmente, fino ad una sopravvivenza che si avvicina molto a quella della popolazione generale di pari età (1). L'invecchiamento della popolazione con HIV ha portato ad un incremento di patologie croniche, tipiche dell'età avanzata (quali per esempio diabete, ipertensione, dislipidemie ed insufficienza renale cronica), per la coesistenza nella popolazione con HIV dei fattori di rischio comunemente riconosciuti (2).

Diventa, quindi, prioritario, oltre il semplice controllo della replicazione virale di HIV, gestire al meglio la terapia antiretrovirale al fine di ridurre eventuali tossicità correlate alla medesima e/o prevenire il possibile rischio di interazioni farmacologiche legate alla polifarmacia.

Per le persone con infezione da HIV, il fenomeno non im-

plica solamente un maggiore carico di farmaci, con il conseguente rischio di tossicità e di ridotta aderenza, ma anche l'eventualità potenziale di interazioni farmacologiche spesso misconosciute.

Questo maggior carico sia di comorbidità che di polifarmacia, assumerà sempre più rilevanza con il passare del tempo, condizionando maggiormente la scelta di terapie antiretrovirali che rispetti le caratteristiche del soggetto

TAB.1 Regimi di ottimizzazione/semplificazione da 3 a 2 farmaci antiretrovirali

Principio attivo	Raccomandazione/evidenza
Atazanavir/cobicistat+ lamivudina	AI (se da regime PI)
Atazanavir 300+ritonavir+ lamivudina	BI (se da regime non PI)
Darunavir/cobicistat+ lamivudina	AI (se da regime PI)
Darunavir 800+ritonavir+ lamivudina	BI (se da regime non PI)
Dolutegravir/lamivudina	BI
Darunavir/cobicistat+ rilpivirina	CI
Darunavir 800+ritonavir/+ rilpivirina	CI
Dolutegravir/rilpivirina	AI
Darunavir/cobicistat+ raltegravir	CI
Darunavir 800+ritonavir/+ raltegravir	CI

La disponibilità della formulazione di raltegravir 600 mg, che permette lo schema di monosomministrazione 1.200 mg QD, può implementare il ricorso a strategie di ottimizzazione basale su RAL+3TC

con HIV. In questo panorama le strategie terapeutiche di ottimizzazione della terapia antiretrovirale rivestono e rivestiranno un ruolo fondamentale.

L'ottimizzazione deve apportare vantaggi di salute per il paziente (per esempio riduzione delle tossicità) e contemporaneamente garantire il mantenimento della soppressione virologica.

I criteri di scelta delle strategie di ottimizzazione devono comprendere:

- storia clinica del paziente (patologie HIV e non HIV correlate, HBV, nadir CD4)
- regimi terapeutici in atto e pregressi
- storia virologica del paziente, in particolare: pregressi fallimenti virologici e presenza di mutazioni di resistenza.

Tra gli schemi di ottimizzazione, quelli più sicuri da un punto di vista di mantenimento della soppressione virologica prevedono il passaggio da un regime a 3 farmaci ad uno a 2 farmaci.

Nella **Tabella 1** sono riportati i regimi che hanno dimostrato di mantenere la soppressione virologica con miglioramento della tossicità e della tollerabilità.

Tra i regimi di dual therapy quelli sicuramente più attraenti da un punto di vista di safety ed efficacy sono i regimi in cui l'inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa lamivudina viene associato all'inibitore dell'integrasi dolutegravir (3).

La possibilità di utilizzare anche raltegravir in associazione a lamivudina in pazienti con infezione da HIV virologicamente soppressi è stata fortemente condizionata dalla mancata possibilità di somministrare raltegravir 400 mg "once daily". In letteratura esistono, al meglio delle nostre conoscenze, scarsissimi dati su questa associazione (4).

Il possibile utilizzo di questo regime probabilmente può

Il paziente, passato da ATV/r + ABC/3TC a RAL 400 + ABC/3TC con miglioramento del profilo lipidico, deintensifica a RAL 400 BID + 3TC

essere implementato dalla disponibilità recente di raltegravir 600 mg, che permette l'utilizzo di raltegravir in monosomministrazione al dosaggio di 1.200 mg QD.

Presentazione del caso clinico, anamnesi e storia terapeutica

Il caso clinico descritto riguarda un paziente con infezione da HIV (CDC A2), di sesso maschile e di anni 62. Il paziente scopre la propria sieropositività nel 2012 (nadir di CD4 270 cellule/mm³ con zenith di HIV RNA > 500.000 copie/ml).

Il test di resistenza non documenta la presenza di mutazioni per NRTI, NNRTI ed IP.

L'HLA B5701 risulta negativo mentre gli esami ematochimici documentano un filtrato glomerulare stimato (eGFR) di 76 mL/min/1,73 mq.

Il paziente è iperteso ed assume ramipril 5 mg die e presenta, inoltre, ipercolesterolemia.

Il paziente viene posto in terapia con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) + atazanavir/ritonavir (ATV/r). Valutato dall'endocrinologo per la dislipidemia (colesterolo totale 263 mg/dl e trigliceridi 224 mg/dl) viene consigliata terapia ipolipemizzante, dieta ipolipidica ed astensione assoluta dagli alcolici.

Il paziente assume la statina per circa 6 mesi poi la autosospende.

A questo punto viene modificata la terapia antiretrovirale passando ad ABC/3TC + raltegravir (RAL) 400 mg BID, con mantenimento della soppressione virologica.

A febbraio 2017 per il riscontro di elevati valori pressori viene valutato dal cardiologo che aggiunge alla terapia in atto amlodipina 5 mg, ribadendo la necessità di assumere ipolipemizzante (anche se i valori plasmatici di colesterolo e trigliceridi, dopo il passaggio a RAL, erano diminuiti rispettivamente da 281 mg/dl di colesterolo totale a 257 mg/dl, trigliceridi da 189 mg/dl a 101 mg/dl e colesterolo LDL da 171 mg/dl a 143 mg/dl).

La funzionalità renale si manteneva costante con un eGFR post switch a RAL di 70 mL/min/1,73 mq. Contemporaneamente deintensifichiamo il paziente a lamivudina 300 mg QD + raltegravir 400 mg BID.

Dopo un blip viremico per mancata assunzione della dose serale di RAL 400 BID, il passaggio alla formulazione 600 QD ottiene una rapida risoppressione virologica, con controllo immunologico e metabolico

Decisioni terapeutiche e follow-up

Il paziente mantiene la soppressione virologica sino a luglio 2018 allorchè presenta un blip viremico (HIV RNA 43 copie/ml) pur mantenendo un buon numero di CD4, superiore a 500 cellule/mmc.

Il blip viremico viene confermato a distanza di un mese (HIV RNA 65 copie/ml). Il paziente, interrogato sul livello personale di aderenza alla terapia, ci confessa che da almeno 5 mesi non assumeva frequentemente la dose serale di raltegravir.

Agli inizi di ottobre 2018 passa a raltegravir 600 mg, con la possibilità della monosomministrazione al dosaggio di 1.200 mg QD, con pronta risoppressione della replicazione virale.

A marzo 2019 i CD4 sono 596 cellule/mmc con HIV RNA

non rilevabile, l'eGFR pari a 63 mL/min/1,73 mq, mentre la situazione metabolica documentava un valore plasmatico di colesterolo totale pari a 239 mg/dl, colesterolo HDL 77 mg/dl, colesterolo LDL 134 mg/dl e trigliceridi pari a 135 mg/dl.

Conclusioni

In conclusione nelle strategie di ottimizzazione nelle infezioni da HIV la possibilità di utilizzare raltegravir 600 mg, due compresse in monosomministrazione, potrebbe permettere, nel paziente in soppressione virologica, un regime di deintensificazione a due farmaci caratterizzato da efficacia e semplicità di utilizzo, con un bassissimo rischio di tossicità ed anche un costo economico estremamente contenuto.

Bibliografia

1. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 73:39-46.
2. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:1120-1126.
3. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2018; 66:1794-1797.
4. Cucchetto G, Lanzafame M, Nicolè S, et al. Raltegravir plus lamivudine as 'maintenance therapy' in suppressed HIV-1-infected patients in real-life settings. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:2138-2140.

IL COMMENTO

Ritrovarsi ancora oggi, a distanza di dodici anni dalle prime esperienze cliniche a parlare di raltegravir e delle sue potenzialità offre l'opportunità di riconsiderare l'assoluta peculiarità di questo farmaco ed i vantaggi che derivano dal suo utilizzo.

Quattro casi presentati in questa breve rassegna ci forniscono un significativo spaccato della crescente complessità gestionale del paziente con infezione da HIV, sottolineando al tempo stesso la grande abilità degli infettivologi italiani che hanno saputo valorizzare la plasticità propria di alcuni farmaci antiretrovirali finalizzandola al successo terapeutico.

Il caso presentato dalla dott.ssa Quiros Roldan pone l'accento sulla scelta terapeutica: non sempre le caratteristiche "ideali" di potenza, alta barriera genetica, ridotto pill burden del regime terapeutico selezionato coincidono con la "reale" tollerabilità riportata dal singolo paziente.

Un secondo punto di criticità accompagna talvolta gli switch terapeutici motivati da una ridotta tollerabilità: la comparsa di un blip viremico. Le domande che derivano ("Provirus rilasciato dal reservoir o perdita di aderenza? Emergenza di mutazioni o ridotto assorbimento? E se dovesse fallire?") rappresentano una esperienza ai più nota. Il percorso che correttamente è stato perseguito è stato quello di procedere ad una accurata riconciliazione farmacologica. Integratori, prodotti da banco e di autoprescrizione rappresentano potenziali fattori di interferenza che possono limitare la piena efficacia di un trattamento anche quando la scelta terapeutica ricade sul regime considerato a più basso rischio di interazioni.

Il caso presentato dal dott. Congedo è l'emblema di innumerevoli storie cliniche nelle quali gli aspetti comportamentali che hanno condotto ad acquisire l'infezione da HIV hanno in qualche modo favorito l'insorgenza di alcune comorbidità. L'utilizzo sequenziale di raltegravir nelle due formulazioni oggi disponibili, inizialmente due volte al giorno, successivamente nella formulazione QD, ha permesso di rispondere in modo adeguato alle esigenze espresse dal paziente: un regime ben tollerato, con un basso impatto sulle sue comorbidità (diabete mellito ed epatite cronica da HCV) con in più il vantaggio di un regime gravato da poche interazioni, anche nei confronti di farmaci in grado di modificare il pH gastrico. Infine la disponibilità di raltegravir 600 mg ed il suo utilizzo in monosomministrazione ha permesso al paziente di ottimizzare la collocazione nella giornata del momento dedicato alla terapia.

Il caso presentato dalla dott.ssa Guadagnino e dal dottor Mastroianni pone l'attenzione su un altro punto critico: la penetrazione dei farmaci nei santuari. Gli studi di Fletcher hanno dimostrato come diverse molecole, pur appartenenti alle stesse classi, presentino coefficienti di penetrazione diversificati nei diversi apparati, primo fra tutti il SNC. Il coefficiente di penetrazione efficace (CPE), che nel-

l'immaginario collettivo avrebbe dovuto rappresentare lo strumento per poter prevedere a priori l'efficacia della combinazione terapeutica in tale comparto, ha rapidamente mostrato tutti i propri limiti. Ciò malgrado, l'elevato CPE della combinazione selezionata ha consentito di ottenere l'obiettivo prefissato del controllo viremico anche nel sistema nervoso centrale. Come comportarsi a questo punto riguardo la legittima richiesta del paziente, con una storia di multipli fallimenti, di ridurre il carico di compresse? L'assenza di mutazioni specifiche per darunavir ha consentito la riduzione di dosaggio ad 800 mg QD mentre la disponibilità di raltegravir QD ha permesso di realizzare un regime terapeutico privo di quella asimmetria che probabilmente ha rappresentato una delle cause principali dei fallimenti di questa combinazione terapeutica registrati nello studio ACTG 5262.

Infine il caso presentato dal dott. Lanzafame pone ancora una volta l'accento sulle strategie di ottimizzazione e deintensificazione che vivono una nuova stagione di grande interesse. In tutti gli ambulatori sono presenti pazienti che utilizzano regimi cosiddetti alternativi, talvolta risultato di scelte unilaterali delle quali il terapeuta, per lungo tempo inconsapevole testimone, viene reso edotto a distanza di anni. Al tempo stesso gli infettivologi italiani hanno mostrato precocemente capacità illimitata nell'immaginare combinazioni terapeutiche alternative, che, in taluni casi, sono poi diventate strategie di successo. Le esigenze di contenimento dei costi terapeutici, pur nella variabilità del nostro SSN, costituiscono un potenziale fattore di indirizzo verso scelte di semplificazione. L'efficacia del regime adottato, raltegravir 1.200/lamivudina 300 QD, è stata valutata in un piccolo studio spontaneo italiano in cui 20 pazienti hanno mostrato il mantenimento del controllo virologico dopo 18 mesi di trattamento. I dati del trial monobraccio RALAM condotto su 50 pazienti saranno disponibili solo nella primavera 2020, mentre ulteriori valutazioni sono in corso per verificare l'efficacia di questo regime anche nella PrEP. Se quindi esistono ragionevoli possibilità che questo regime possa dimostrarsi efficace nel mantenere la soppressione virologica in strategie di deintensificazione, non sussistono allo stato attuale evidenze che possano supportare un uso estensivo di tale combinazione.

Queste esperienze cliniche confermano che raltegravir 600 mg 2 compresse in monosomministrazione in combinazione con uno o due antiretrovirali è un farmaco versatile, efficace, ben tollerato, gravato da poche interazioni ed elevata penetrazione nei santuari, che trova nella gestione dei pazienti complessi un ideale spazio di utilizzo.

Benedetto Maurizio Celesia

Bibliografia

1. Fletcher CV, Thorkelson A, Winchester L, et al. Comparative lymphoid tissue pharmacokinetics (PKs) of integrase inhibitors (INSTI). 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 4-7, 2018. Boston. Abstract 27.
2. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111:2307-2312.
3. Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Comparative clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2017; 56:25-40.





Deposito c/o Agenzia Italiana del Farmaco in data 23/09/2019 - Data rilascio 02/10/2019
Codice: IT-MFA-00036-PU-08-2021

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.