

Clinical cases *in hiv*

La gestione del paziente HIV/HCV coinfetto

01

La gestione terapeutica di un paziente
con coinfezione HIV/HCV e comorbidità

Sergio Ferrara

02

Utilizzo dei DAA in un paziente coinfetto
di difficile gestione clinica

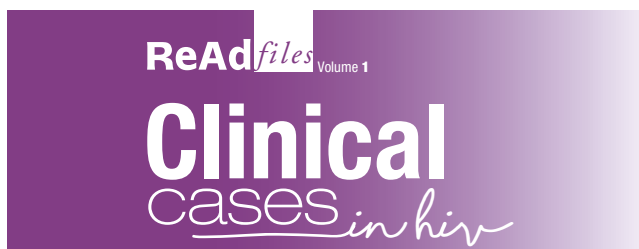
Monica Marturano

03

Raltegravir: una scelta proattiva
per il trattamento efficace con DAA

Fosca Niero

A cura di **Benedetto Maurizio Celesia**



Supplemento Numero 2 a ReAd files - Marzo 2020 - Anno 21
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.71 del 10 febbraio 2006

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, L.V. Valenti, M. Venditti**
Coordinamento Redazionale: **L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani**
Impaginazione: **M. Compostini**
Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**

Editore: **Effetti srl - via G.B. Giorgini 16, 20151 Milano**

Utilizzo dei DAA in un paziente coinfecto di difficile gestione clinica

Caso **02**

Monica Marturano

U.O. Malattie Infettive Ospedale San Paolo, Savona

Introduzione

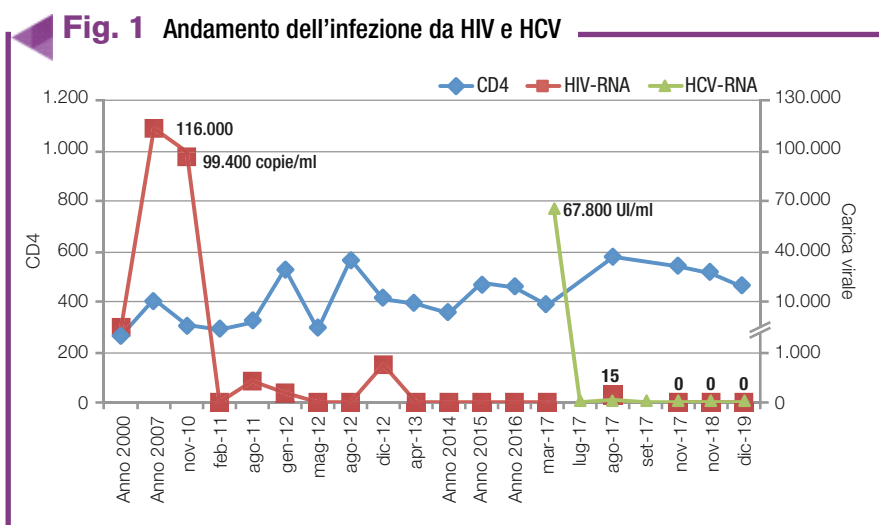
L'incremento marcato dell'aspettativa di vita nei soggetti con infezione da HIV trattati con terapia antiretrovirale ha da tempo focalizzato l'attenzione sulle patologie non HIV correlate, ma sicuramente esacerbate da HIV. Nonostante la terapia antivirale si sia dimostrata efficace e sicura, i pazienti con infezione da HIV hanno più probabilità di sviluppare, o anche di morire, a seguito di malattie cardiovascolari, neoplasie o patologie epatiche, quando confrontati con soggetti senza infezione da HIV di pari età, sesso e abitudini di vita. La coinfezione HIV/HCV determina un'immunoattivazione e disregolazione, responsabili della potenziale rapida progressione della malattia epatica e delle complicanze multiorgano. I regimi basati sugli antivirali ad azione diretta (DAA) presentano un ottimo profilo di tollerabilità, pertanto sono utilizzabili anche nei soggetti di difficile gestione clinica.

L'inizio pur ritardato della HAART basata su RAL + TDF/FTC ottiene una ottima risposta viro-immunologica mantenuta nel tempo

Presentazione, anamnesi e storia terapeutica

Il paziente preso in esame è un uomo di 58 anni, fumatore di circa 10 sigarette al giorno dall'età di 18 anni; presenta un passato di tossicodipendenza, dal 1981 al 1991.

In anamnesi nel 1984 era stata documentata un'epatite acuta da HBV, poi guarita; inoltre il primo riscontro di HIV positività era avvenuto nel 1988. Il paziente era stato seguito presso altri centri clinici: in una relazione clinica del 2000 non venivano segnalati sintomi HIV correlati. Il nadir dei linfociti T CD4+ era stato di 266 cellule/mm³, mentre la viremia di HIV non aveva mai superato le 10.000 copie/ml. Veniva peraltro segnalata l'epatopatia cronica HCV-correlata (genotipo 1a).



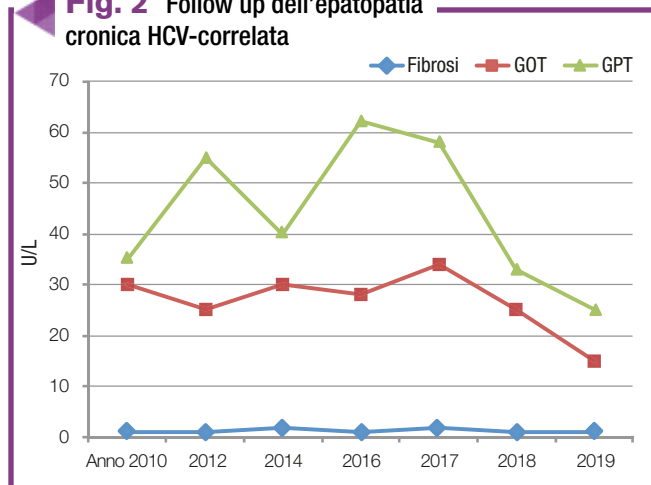
La somministrazione di grazoprevir/ elbasvir + raltegravir determina l'azzeramento della carica virale di HCV, senza sviluppo di interazioni farmacologiche o di eventi avversi

Decisioni terapeutiche e follow-up

Rifiutando ogni trattamento antiretrovirale proposto, il paziente veniva monitorato a cadenza trimestrale fino a novembre 2010, quando, a fronte di un incremento di viremia (HIV-RNA di 99.400 copie/ml), concordava di iniziare la terapia antiretrovirale. Dopo l'inizio di tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) e raltegravir (RAL) il paziente ha presentato una linfoadenomegalia sotto-angolo-mandibolare dolente, attribuibile ad IRIS (Sindrome da immunoripristinazione) e risoltasi spontaneamente. La compliance al trattamento antiretrovirale era buona (sono stati documentati 4 blip viremici dal 2010 al 2019) (**Figura 1**). I controlli semestrali ecografici e elastometrici di follow-up in merito all'epatopatia cronica HCV-correlata, mostravano un quadro di epatopatia lieve, fibrosi F0-F1 e saltuari lievi incrementi di GPT (62 U/L con v.n. 1-50 U/L) (**Figura 2**).

A giugno 2017 il paziente finalmente accettava di sottoporsi alla terapia con grazoprevir/elbasvir per 12 settimane, essendo stata accertata l'assenza al basale di polimorfismi di NS5A associati a resistenza e presentando un HCV-RNA <800.000 UI/ml. Du-

Fig. 2 Follow up dell'epatopatia cronica HCV-correlata



rante il trattamento non è stato documentato alcun disturbo di rilievo.

Conclusioni

L'inizio della terapia antiretrovirale, seppur ritardato nel tempo, ha mostrato un'ottima risposta immuno-virologica, suffragata dall'incremento stabile del valore di CD4 (percentuale ed assoluto) e dal numero esiguo di blip viremici (di 4 totali, solo 2 con valore di HIV-RNA >50 copie/ml) (**Figura 1**). La somministrazione di grazoprevir/elbasvir in associazione a raltegravir non ha mostrato interferenze farmacologiche clinicamente significative, tantomeno effetti collaterali o eventi avversi. Entrambi i risultati sono stati fondamentali per non stravolgere le abitudini di vita e la percezione di benessere di un soggetto, che per anni si era mostrato diffidente nei confronti delle terapie.

Bibliografia

- Feng HP, Guo Z, Ross LL, et al. Assessment of drug interaction potential between the HCV direct-acting antiviral agents elbasvir/grazoprevir and the HIV integrase inhibitors raltegravir and dolutegravir. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(3):710-717. doi: 10.1093/jac/dky465.
- Forde KA, Bhattacharya D. Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Disease. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2017; 9(2):262-276. doi:10.1007/s40506-017-0124-x.
- Jacobson IM, Asante-Appiah E, Wong P, et al. Prevalence and impact of baseline NS5A resistance associated variants (RAVs) on the efficacy of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) against GT1a infection. Available at: http://www.aasld.org/sites/default/files/documents/2015/TLM_Abstracts/LB22.pdf.
- Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015; 2:e319-27.
- Wyles DL, Sulkowski MS, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 Suppl 1(Suppl 1):S3-S11. doi:10.1093/cid/ciw219.

Raltegravir: una scelta proattiva per il trattamento con DAA

Caso **03**

Fosca Niero

1° Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria L. Sacco, Milano

Introduzione

Tutte le principali linee guida nazionali ed internazionali sono concordi nel raccomandare il trattamento con farmaci antivirali ad azione diretta su HCV (DAA) nei pazienti HIV/HCV coinfecti, indipendentemente dal grado di fibrosi epatica.

La tollerabilità dei DAA e la loro efficacia nei coinfecti si sono dimostrate simili a quelle nei monoinfecti, ma la possibile interazione di tali farmaci con i farmaci antiretrovirali richiede in questa categoria di pazienti un'attenzione particolare. Al fine di semplificare la gestione della terapia anti-HCV e permettere l'eradicazione del virus è quindi fondamentale poter disporre di farmaci antiretrovirali ben tollerati, efficaci e che non presentino interazioni farmacologiche con i DAA.

Presentazione, anamnesi e storia terapeutica

Si riporta il caso di un paziente maschio di 50 anni, ex tossicodipendente, con infezione da HIV nota dal 1993 (CDC A1) ed epatite cronica HCV correlata (genotipo 1b, fibrosi F2).

Dal 1996 il paziente ha sempre assunto la terapia antiretrovirale, effettuando nel corso degli anni numerosi cambi di tera-

pia per lo più a causa di effetti collaterali e intolleranza soggettiva ai farmaci (**Tabella 1**).

Fino al 2018 aveva invece sempre rifiutato la terapia anti-HCV per timore di possibili effetti collaterali.

Nel febbraio 2018 il paziente acconsentiva ad effettuare terapia anti-HCV. Dopo aver considerato le possibili interazioni con la terapia antiretrovirale in atto (emtricitabina/tenofovir alafenamide, FTC/TAF + atazanavir/cobicistat/ATV/c), che essendo ben tollerata si preferiva non modificare, veniva iniziata la terapia antivirale con sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), che il paziente però sospendeva dopo 10 giorni in seguito alla comparsa di dolori in regione lombare, cefalea e astenia marcata.

Tab. 1 Storia e motivi di modifica della terapia antiretrovirale

Data	Farmaci antiretrovirali	Motivo della modifica di terapia
Dal 02/96 al 02/97	AZT-DDI	fallimento virologico
Dal 02/97 al 06/97	AZT-3TC-RTV	effetti collaterali
Dal 06/97 al 05/00	3TC-d4T-IDV	effetti collaterali
Dal 05/00 al 07/01	D4T-EFV-NFV	effetti collaterali
Dal 07/01 al 05/03	D4T-DDI-LPV/r	effetti collaterali
Dal 05/03 al 05/03	ABC/3TC/AZT	intolleranza soggettiva
Dal 05/03 al 01/18	FTC/TDF-ATV/r	ottimizzazione
Dal 01/18 al 03/19	FTC/TAF-ATV/c	interazione con DAA
Dal 03/19 al 04/19	FTC/TAF-dolutegravir	effetti collaterali
Dal 04/19	FTC/TAF-raltegravir	-----

In un paziente ex drug abuser, con una storia di numerosi cambi di terapia, dopo la sospensione di SOF/VEL si rende necessaria la modifica della HAART da FTC/TAF + ATV/c a DTG in vista dell'inizio di grazoprevir/elbasvir

Per lo sviluppo di insonnia e incubi, DTG viene sostituito con raltegravir, che permette l'inizio della terapia DAA con grazoprevir/elbasvir con raggiungimento dell'SVR

Tab. 2 Andamento di HCV-RNA e ALT durante e dopo il trattamento con grazoprevir/elbasvir

Tempo	HCV-RNA (UI/ml)	ALT (U/l)
Basale	13.063.441	85
4 settimane	<15 NR	32
8 settimane	<15 NR	35
12 settimane post-terapia	<15 NR	34

Decisioni terapeutiche e follow up

Nel marzo 2019 si decideva di effettuare nuovo tentativo terapeutico anti-HCV con grazoprevir/elbasvir. In considerazione della interazione tra grazoprevir/elbasvir ed ATV/c si rendeva necessaria una modifica della terapia antiretrovirale; considerata la storia farmacologica del paziente e l'assenza di interazioni, si optava per una terapia con inibitori dell'integrasi ed in particolare (al fine di ridurre al minimo la quantità di compresse) con dolutegravir (DTG). Dopo qualche giorno dalla modifica della terapia il paziente iniziava però a lamentare insonnia e incubi persistenti; si decideva quindi di sostituire DTG con raltegravir (RAL). Tale terapia è stata ben tollerata dal paziente che riferiva una rapida scomparsa della sintomatologia pre-

cedentemente segnalata. E' stata, quindi, impostata la terapia anti-HCV con grazoprevir/elbasvir. Questa terapia è stata assunta correttamente e senza effetti collaterali permettendo il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta (SVR) (**Tabella 2**).

Conclusione

In questo paziente pluritrattato per HIV e che presenta intolleranza a più farmaci antiretrovirali il regime terapeutico antiretrovirale basato su raltegravir ha permesso, grazie alla buona tollerabilità e all'assenza di interazioni farmacologiche con i farmaci attivi su HCV somministrati, di trattare con efficacia l'infezione da HCV ottenendo la sua eradicazione e prevenendo, quindi, l'eventuale evoluzione verso la cirrosi, lo scompenso epatico e l'epatocarcinoma.

Bibliografia

- EACS Guidelines 10.0.
- EASL, Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of Hepatology 2018.
- Garrison KL, German P, Mogalian E, Mathias A. The Drug-Drug Interaction Potential of Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. Drug Metabolism and Disposition 2018; 46(8): 1212-1225.
- Sikavi C, Chen PH, Lee AD et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: no longer a difficult-to-treat population. Hepatology 2018; 67(3): 847-857.

Commento

Il problema della gestione del cosiddetto paziente complesso rappresenta ancora oggi una delle sfide più impegnative ed intriganti che ogni terapeuta si trova ad affrontare giornalmente.

All'interno di questo gruppo di pazienti si riscontrano frequentemente storie di emarginazione, stigma, rifiuto o ritardo delle cure, bassa aderenza terapeutica, improvvisa perdita al follow-up che rendono complicata una corretta gestione delle patologie associate.

È esperienza condivisa per questi pazienti anche la gestione di trattamenti rapidamente interrotti solo dopo alcuni giorni dall'inizio, il più delle volte indipendentemente da motivazioni associate alla posologia ed alla tollerabilità dei nuovi antivirali ad azione diretta (tutti ben tollerati e semplificati dal punto di vista posologico) ma mossi solo da errate credenze o preconcetti.

Esistono ancora retaggi culturali di avversione nei confronti di ogni sorta di terapia, anche nei confronti di una patologia come la malattia terminale HCV associata, che ha rappresentato in passato una delle principali cause di morte per i pazienti con coinfezione HIV/HCV.

*Poter disporre di trattamenti di breve durata e caratterizzati da una elevata tollerabilità, come nel caso descritto da **M. Marturano**, può rappresentare un utile presidio terapeutico.*

L'uso di amprenavir e fosamprenavir nei pazienti epatopatici, il controverso utilizzo di Peg-IFN e di ribavirina, infine l'uso di maraviroc come farmaco potenzialmente in grado di ridurre la progressione della fibrosi epatica, la contemporanea presenza di altre e numerose comorbidità ed i relativi trattamenti costituiscono uno dei principali fattori di orientamento nella scelta del regime terapeutico antivirale. L'aggiustamento delle posologie, la riconciliazione terapeutica ed il deprescribing, la scelta dell'antiretrovirale tra quelli gravati dal minor numero di potenziali interazioni farmacologiche sono buone pratiche cliniche entrate rapidamente nella gestione quotidiana di ogni paziente.

*Un'ultima considerazione va, infine, posta riguardo le strategie da adottare nei confronti dei pazienti con precedenti di scarsa tollerabilità o precoce abbandono del trattamento come descritto nel caso da **F. Niero**. Una scelta proattiva del regime antiretrovirale proiettata prospetticamente al futuro trattamento con i DAA ha rappresentato per molti pazienti un utile strumento per prevenire repentine interruzioni terapeutiche. L'alleanza terapeutica stipulata con il paziente deve rappresentare il fulcro di tale strategia.*

In conclusione, la possibilità di poter disporre di farmaci antiretrovirali ed antivirali ad azione diretta nei confronti di HCV gravati da un basso numero di interazioni farmacologiche, di facile assunzione e ben tollerati insieme al grande lavoro di qualità svolto in questi anni da tanti colleghi rappresenta uno dei principali elementi alla base del successo terapeutico ottenuto nel nostro paese nel percorso verso l'eradicazione dell'infezione da HCV nella popolazione HIV coinfecta.

Benedetto Maurizio Celesia

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..



Isentress

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

Zepatier

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – internista, infettivologo, gastroenterologo (RNRL).
Classe di rimborsabilità: A-PHT Prezzo al pubblico IVA Inclusa: € 22.342,29