

COLLECTIONS

Virologia

Casi clinici

Gestione ottimale del paziente HIV-positivo: esperienze cliniche

COLLECTIONS

Gestione ottimale del paziente HIV-positivo: esperienze cliniche

Anno XX, n. 2, febbraio 2019

ISSN 2035 3812

ISBN 978 88 6756 456 9

Redazione

Giulia Barbagiovanni

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Sara di Nunzio

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli

Loredana Biscardi

Francesca Piras

Mary Rusconi

Valentina Salvo

 **Springer Healthcare**

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2019 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Collections. Registrazione del tribunale di Milano n. 371 del 21/05/1999

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Versione *online*

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o MSD Italia srl.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Servizio scientifico offerto da MSD Italia srl

MSDITID500323

Gestione ottimale del paziente HIV-positivo: esperienze cliniche

Indice

Gestione del paziente con nuova diagnosi di infezione da HIV in fase avanzata di malattia	
Goffredo Angioni.....	3
Raltegravir come terapia d'attacco nella gestione dell'infezione da HIV nel paziente naïve: esperienza di un centro siciliano	
Antonio Albanese	7
Gestione della terapia antiretrovirale in un paziente multi-experienced con comorbidità ossea, metabolica e cardiovascolare: un caso clinico	
Giulia Palmiero	9
Raltegravir: sicurezza ed efficacia in una donna con infezione da HIV in gravidanza	
Tullio Prestileo.....	13
Raltegravir nel trattamento del paziente co-infetto HIV-HCV: case report	
Francesco Di Lorenzo.....	15
Reinfezione a HCV in un paziente HIV-positivo consumatore di droghe per via endovenosa (PWID)	
Ivana Maida.....	17
Soppressione dell'infezione da HIV in una paziente con infezione da virus dell'epatite C e cirrosi biliare primitiva	
Filomena Simeone.....	21
Raltegravir nel paziente con coinfezione HIV-HCV: casi clinici	
Giuseppe Bruno.....	23



Gestione del paziente con nuova diagnosi di infezione da HIV in fase avanzata di malattia

Goffredo Angioni

Dipartimento di Malattie Infettive, Azienda Sanitaria Locale, Cagliari

Negli ultimi anni, in Italia, la maggior parte delle nuove diagnosi di infezione da HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che rappresentano circa l'80% di tutte le segnalazioni (eterosessuali in prevalenza). Più della metà delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV è stata diagnosticata in fase avanzata di malattia; tra queste, circa la metà con un numero di linfociti CD4 inferiore a 350 cellule/ μ l ed un terzo con un numero inferiore a 200 cellule/ μ l. Il caso clinico descritto riassume le caratteristiche epidemiologiche delle nuove infezioni a livello nazionale ed evidenzia le problematiche da affrontare per impostare correttamente il trattamento antiretrovirale.

Caso clinico

Il ricovero (maggio 2016)

Paziente donna di 55 anni, trasferita dal reparto di Medicina di altro P.O. per "polmonite in paziente con infezione da HIV"; la diagnosi di infezione da HIV era stata posta durante lo stesso ricovero. La paziente, nonostante il decesso del coniuge per AIDS, avvenuto 16 anni prima, non aveva mai voluto eseguire il test per HIV.

Rx torace di quattro giorni prima: disomogenea ipodiafania apicale e basale destra, e medio-polmonare sinistra.

Anamnesi patologica remota: ipertensione arteriosa, sindrome del QT lungo.

Terapia domiciliare: nadololo 80 mg 1 cp/die, telmisartan 80 mg 1 cp/die.

Anamnesi patologica prossima: da circa 2 mesi comparsa di intensa astenia, dispnea ingravescente, febbre. All'ingresso (**giorno 1**): altezza 166 cm, peso 46 kg, BMI 16; condizioni generali gravemente scadute, allettata, sensorio integro, stato cachettico, disidratata, candidosi orale; torace: murmure vescicolare aspro diffusamente e ridotto soprattutto alla base di sinistra, con fini crepitii medio-basali bilateralmente, toni cardiaci ritmici, normofrequenti, pause libere; addome nella norma, organi ipocondriaci non palpabili.

Tc 37,4 °C, SpO₂ 80% in aria ambiente, FC 70 bpm, PA 110/70 mmHg, 20 atti respiratori al minuto.

Viene eseguita una TC torace in urgenza, che evidenzia: "Marcato e diffuso impegno interstiziale con aree di addensamento parenchimale e presenza di concomitanti aree simil-cistiche. Parziale risparmio delle regioni basali. Multiple formazioni linfonodali ilo-mediastiniche bilaterali, in parte confluenti, con dimensioni superiori al centimetro in asse corto". I reperti appaiono compatibili con il sospetto clinico di polmonite da *Pneumocystis jirovecii*.

TC cranio con mezzo di contrasto: negativa.

Nel sospetto clinico, supportato dal dato radiologico, di polmonite da *P. jirovecii* in AIDS, viene impostato il trattamento con trimetoprim/sulfametossazolo (TMP/SMX) 400/80 mg 1 fl q8h, metilprednisolone 30 mg 1 fl q12h, enoxaparina 2000 UI 1 fl s.c.; si aggiunge imipenem 500 mg 1 fl q8h per la possibile sovrainfezione batterica polmonare.

Viene eseguita l'emogasanalisi (EGA): pH 7,509, pO₂ 41,5, pCO₂ 33,4, indice P/F 197, Lac 1,1. La consulenza pneumologica evidenzia: quadro di grave insufficienza respiratoria ipossiémica con alcalosi respiratoria, indici di scambio notevolmente alterati, quadro compatibile con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Il quadro appare peraltro notevolmente peggiorato rispetto al precedente controllo emogasanalitico eseguito nel reparto di provenienza in data 14 aprile; si consiglia di proseguire la terapia antibiotica impostata e di iniziare l'ossigenoterapia 5 l/min con cannule nasali.

Nei giorni successivi prosegue la terapia di stabilizzazione della funzione respiratoria e antibiotica.

Giorno 4: CD4 34 (3,9%), CD8 382 (43,2%), rapporto 0,09, HIV-RNA 198.061 copie/ml, antigene criptococcico su siero negativo, marker HBV negativi, anti-HCV assente, marker sifilide negativi.

Condizioni in lieve miglioramento; la paziente mantiene ossigenoterapia (4-5 l/min con cannule nasali), inizia a deambulare autonomamente.

EGA (cannule nasali 4 l/min): Ph 7,484, pO₂ 72,8, pCO₂ 33,3, indice P/F 202.

Impostazione del trattamento antiretrovirale

Si decide di iniziare una terapia con 4 farmaci: emtricitabina/tenofovir (TDF/FTC) 200/245 mg 1 cp/die, raltegravir (RAL) 400 mg 1 cp q12h, etravirina (ETR) 200 mg 1 cp q12h.

Il razionale per la scelta terapeutica si può così riassumere:

- Inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, NRTI (TDF/FTC): si decide di iniziare immediatamente, preferendo non usare abacavir/lamivudina (ABC/3TC) perché il risultato del test HLA non è ancora disponibile
- Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, NNRTI (ETR): considerato come quarto farmaco, è un approccio spesso utilizzato nel trattamento delle forme iniziali (in genere della durata di un mese) nei pazienti fortemente immunodepressi.
- Inibitore della proteasi, PI: si è preferito non utilizzare questa tipologia di farmaci per il rischio riportato in letteratura di allungamento del QT o torsioni di punta
- Inibitore dell'integrasi, INI (RAL): terapia raccomandata secondo le Linee Guida Italiane del 2015, in associazione con TDF/FTC; nessun rischio nei pazienti con QT lungo.

Il proseguimento della terapia

Giorno 5: Peggioramento della funzionalità renale (Cockcroft-Gault 48), per cui riduce TMP/SMX 400/80 a 1 fl q12h

Giorno 6: La consulenza cardiologica evidenzia QTc 0,505 ed elevati valori di pressione diastolica (100 mmHg): viene consigliato di sospendere telmisartan ed iniziare olmesartan 20 mg 1 cp/die. La paziente assume integratori alimentari in forma liquida.

Test di resistenza: nessuna mutazione maggiore a NRTI, NNRTI e PI.

Giorno 8: Clearance urea e creatinina delle 24 ore: FG 30 (70-135), proteinuria 24 h 378 (42-225), creatinina urine 24 ore 352 (710-2490), microalbuminuria con metodo turbidimetrico 33 (0-20).

Giorno 9: Riprende ad alimentarsi, tollera bene la terapia antiretrovirale (HAART); si sospende imipenem e si inizia la riduzione del corticosteroideo.

Giorno 10: TC 38,3°C; episodio di desaturazione risolto con la defervescenza.

Giorno 11: Si prende visione del referto HLA B5701: negativo. Si sospende TDF/FTC e si inizia ABC/3TC; prosegue il trattamento con RAL 400 mg 1 cp q12h, ETR 200 mg 1 cp q12h, ossigenoterapia 5-6 l/min con SpO₂ 90%.

Giorno 14: La temperatura si mantiene elevata (acme TC 39,1°C): inizia meropenem, aggiustato per funzionalità renale, nel sospetto di polmonite batterica.

Giorno 16: Apiretica tutto il giorno, miglioramento soggettivo, QTc 470 msec, QUANTIFERON indeterminato.

Giorno 18: Comparsa di eruzione cutanea con vescicole, diffusa al terzo superiore della coscia, anca e iniziale zona lombare sinistra, compatibili con herpes zoster; riferisce prurito e sensazione di bruciore; inizia valaciclovir aggiustato per funzionalità renale.

Giorno 20: Prosegue la riduzione del cortisone (metilprednisolone 10 mg/die); apiretica, miglioramento obiettività respiratoria (SpO₂ 94% con ossigenoterapia 2 l/min); assenza di nuove lesioni erpetiche, QTc 0,50.

Giorno 21: Comparsa di candidosi diffusa con coinvolgimento di palato duro, palato molle e lingua; a causa dell'anamnesi positiva per sindrome del QTc allungato si preferisce evitare il trattamento con azoli ed iniziare caspofungina 1 cp/die; si sospende etravirina e TMP/SMX e.v.

Dopo 3 settimane di terapia antiretrovirale, assunta con regolarità e senza lamentare la comparsa di alcun effetto collaterale, viene eseguito un prelievo venoso per SPL e viremia HIV: **CD4 64 (7%), CD8 359 (39%), rapporto 0,18, HIV-RNA 102.**

Giorno 22: Netto miglioramento della candidosi orale con palato duro libero da candida, così come ampie aree della lingua.

Giorno 25: Ultimo giorno di valaciclovir e di caspofungina, 11° di meropenem.

Giorno 32: Murmure fisiologico a destra, in assenza di rumori umidi; a sinistra fini sfregamenti medio-basali. QUANTIFERON negativo.

Giorno 33: Sospeso cortisone; primo giorno senza ossigenoterapia; sospeso meropenem.

Giorno 35: CD4 85 (12,5%), CD8 293 (41%), rapporto 0,29, HIV-RNA 76.

Giorno 39: Peso 40 kg. Alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC): "Quadro notevolmente migliorato per marcata riduzione delle aree di iperdensità segnalate in entrambi i parenchimi polmonari; persistono aspetti a vetro smerigliato e ispessimenti diffusi dei setti interlobari. Alcune linfadenopatie ilo-mediastiniche".

Giorno 43: Dimessa, apiretica, eupnoica in aria ambiente, obiettività toracica ed esami di laboratorio nei limiti della norma. Terapia da assumere a domicilio: ABC/3TC, RAL, TMP/SMX 1 cp a giorni alterni, terapia antiipertensiva.

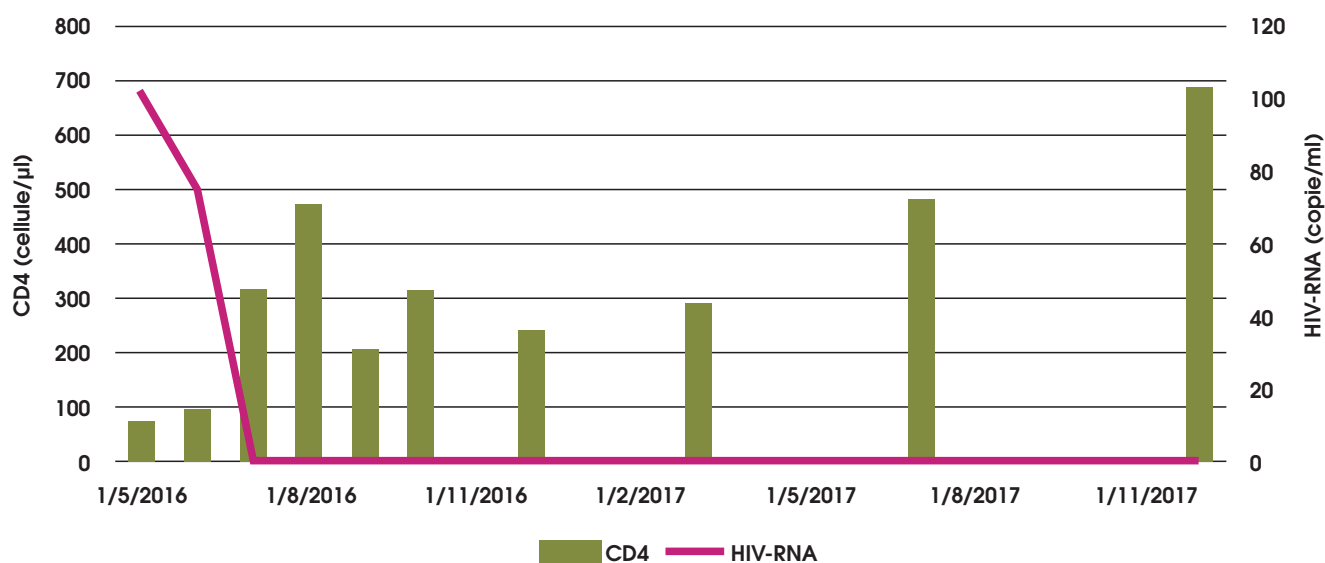


Figura 1. Andamento dei valori di HIV-RNA e cellule CD4

Ultimi esami eseguiti in regime di day hospital (dicembre 2017)

CD4 678 (20%), rapporto 0,47, HIV-RNA <40 (Figura 1), creatinina 0,73, FG (CKD-EPI) >90, assetto lipidico nella norma.

Conclusioni

Il caso clinico descritto evidenzia come, in un paziente con nuova diagnosi di infezione da HIV in fase avanzata di malattia, oltre al trattamento delle eventuali infezioni opportunistiche presenti (nello specifico una polmonite da PCJ) sia necessario instaurare, con la tempistica adeguata, una terapia potente ed efficace, e allo stesso tempo gravata il meno possibile da effetti collaterali che possano comportare una difficoltà nella corretta assunzio-

ne della terapia e, di conseguenza, pregiudicarne gli effetti.

Nel caso specifico, al profondo disagio psicologico, alla *wasting syndrome* e alla polmonite da *P. jirovecii* conseguente a importante immunodepressione, si è aggiunta l'anamnesi positiva per sindrome da QT lungo che ci ha indotto a restringere il campo dei possibili farmaci. Fatte queste considerazioni la scelta è stata quella di aggiungere al *backbone* rappresentato da due NRTI, un inibitore delle integrasi quale raltegravir. La corretta assunzione della terapia a base di farmaci antiretrovirali ha permesso un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche ed immunologiche della paziente, un recupero della quotidianità fino alla completa ripresa della propria attività lavorativa e vita sociale.

Referenze consigliate

- Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ et al (2005) Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 365:682-686.
- Manosuthi W, Sungkanuparph S, Anekthananon T et al (2009) Effect of high-dose fluconazole on QT interval in patients with human immunodeficiency virus (HIV)-associated cryptococcal meningitis. *Int J Antimicrob Agents* 34:494-496.
- Owens RC Jr, Nolin TD (2006) Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis* 43:1603-1611.
- Roden DM (2004) Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013-1022.
- SIMIT in collaborazione con 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.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Owens RC, Jr. (2004) QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs* 64:1091-1124.
- Iwamoto M, Kost JT, Mistry GC et al (2008) Raltegravir thorough QT/QTc study: a single suprathreshold dose of raltegravir does not prolong the QTcF interval. *J Clin Pharmacology* 48:726-733.



Raltegravir come terapia d'attacco nella gestione dell'infezione da HIV nel paziente naïve: esperienza di un centro siciliano

Antonio Albanese

UO Malattie Infettive, AO Papardo, Messina

Anche se da tempo i riflettori non sono più puntati sull'infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV), annualmente si continuano a registrare nuovi casi, che riguardano spesso persone giovani con abitudini omosessuali, e sempre meno la trasmissione eterosessuale e gli utilizzatori di sostanze d'abuso. Spesso i nuovi infetti arrivano presso i centri in fase avanzata di malattia a causa della scarsa consapevolezza del rischio di contrarre l'infezione da HIV. È diventato, quindi, sempre più importante impostare sin dall'inizio una terapia antiretrovirale (HAART) efficace: infatti, se oggi l'infezione da HIV è diventata una malattia cronica, con bassi tassi di mortalità, ciò perché le terapie sono diventate via via più efficaci, con limitati effetti collaterali e con una ridotta assunzione di compresse che migliora la *compliance* dei pazienti.

Impostare una terapia antiretrovirale vuol dire tener conto non solo dei valori basali di HIV (HIV-RNA quantitativo) e cellule CD4, ma anche del fatto che l'HIV è un virus ubiquitario nell'organismo e che in alcuni distretti, quali il sistema nervoso centrale (SNC), replica attivamente e causa gravi manifestazioni quali *AIDS dementia complex* o leucoencefalopatia multifocale progressiva. La scelta della terapia deve quindi tener conto anche della penetrazione dei farmaci nei vari santuari virologici, compreso il SNC. Tra i farmaci antiretrovirali che hanno sicuramente dimostrato una migliore penetrazione a livello dei vari distretti, ed in particolare a livello del SNC, raltegravir è quello che, in diversi studi, ha dimostrato la migliore concentrazione nella terapia di combinazione [1-3].

Caso clinico

La paziente qui descritta è una signora di 60 anni, giunta alla nostra osservazione in fase avanzata di malattia, trasferita dal reparto di Psichiatria dell'Azienda Ospedaliera Papardo dove era stata ricoverata per ideazioni suicidarie.

All'ingresso, le condizioni della paziente si presentavano già scadute; agli esami ematochimici si evidenziava una leucopenia con linfocitosi relativa. La paziente non riferiva episodi febbrili e rifiutava di rispondere a domande riguardanti la sua vita personale e familiare. All'esame obiettivo si evidenziavano alcune lesioni cutanee al volto ed agli arti, rilevate e di colore violaceo, che facevano pensare ad un sarcoma di Kaposi; l'ideazione era rallentata. La radiografia del torace non evidenziava lesioni pleuro-polmonari con carattere di attività; la paziente è stata sottoposta a risonanza magnetica nucleare che ha evidenziato: "... quadro di degenerazione delle circonvoluzioni cerebrali compatibili con quadro di *AIDS dementia complex* in fase iniziale...".

La carica virale (HIV-RNA) al ricovero (T0) era di 190.000 copie/ml; i globuli bianchi erano 1.500 in valore assoluto ed i CD4 30 in valore assoluto. La paziente ha rifiutato di essere sottoposta a rachicentesi, per cui non è stato possibile eseguire la ricerca di HIV-RNA sul liquor cefalo-rachidiano, ne quella dei virus opportunistici. Si è pertanto eseguita la ricerca su siero di anticorpi anti CMV, JVC, Herpes simplex, anti-criptococco, che ha dato in tutti i casi esito negativo.

Anche i test effettuati per ricercare eventuali resistenze a farmaci antiretrovirali hanno dato risultato negativo.

Si è deciso pertanto, anche in accordo con le attuali linee guida italiane ed internazionali [4,5], di avviare una terapia con tenofovir/emtricitabina 1 compressa/die; darunavir/cobicistat 1 compressa/die e raltegravir 2 compresse/die.

Dopo un mese di terapia (T1) è stato effettuato un controllo dell'HIV-RNA, diminuito fino a 400 copie/ml (*Figura 1*); la conta dei CD4, in valore assoluto, è risultata di 150 (*Figura 2*). Si è proseguita la terapia e, a due mesi di distanza dal ricovero (T2), i valori di HIV-RNA erano scesi a 100 copie/ml (*Figura 1*) e la conta assoluta dei CD4 era arrivata a 250 (*Figura 2*). Le condizioni della paziente erano migliorate, anche

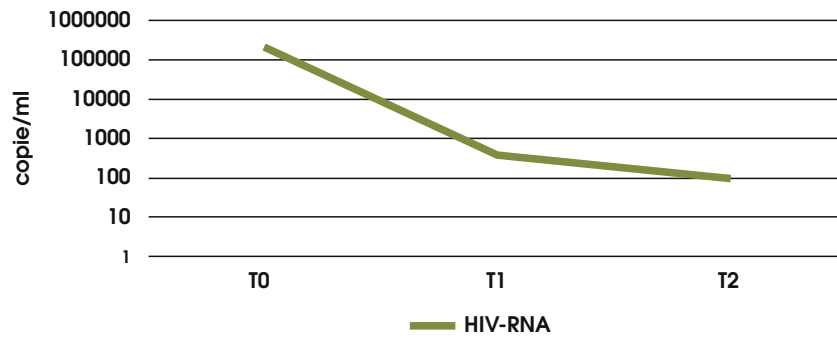


Figura 1. Andamento dei valori di HIV-RNA (T0: al ricovero; T1: dopo un mese di terapia; T2: dopo due mesi di terapia)

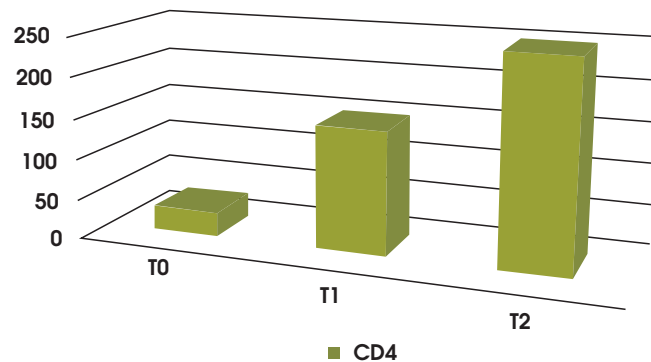


Figura 2. Andamento dei valori delle cellule CD4 (T0: al ricovero; T1: dopo un mese di terapia; T2: dopo due mesi di terapia)

dal punto di vista psichiatrico, sebbene la stessa continuasse a rifiutare di accettare la malattia. Una RM di controllo risultava sovrapponibile a quella d'ingresso, senza comparsa di nuove lesioni o danni cerebrali. La paziente è stata recentemente dimessa con indicazione a proseguire il trattamento antiretrovirale e dopo un *counseling* con i familiari per far capire l'importanza del prosieguo della terapia.

Conclusioni

Il caso descritto dimostra come l'impostazione di una terapia antiretrovirale adeguata fin dall'inizio

offra ai pazienti un rapido abbattimento della carica virale e un pronto recupero immunologico in termini di cellule CD4. Evidenzia inoltre, anche se non abbiamo potuto effettuare dosaggi diretti sul liquor cefalo-rachidiano per l'opposizione della paziente, come raltegravir si sia dimostrato efficace nella gestione dei pazienti con *AIDS dementia complex*; infatti, mentre all'ingresso la paziente si mostrava rallentata e disorientata, a due mesi dall'inizio della terapia la stessa aveva recuperato in termini funzionali e di ideazione. La RM di controllo evidenziava inoltre come il quadro degenerativo fosse rimasto invariato e non fosse aumentato.

Bibliografia

1. Croteau D, Letendre S, Best BM et al; CHARTER Group (2010) Total raltegravir concentrations in cerebrospinal fluid exceed the 50-percent inhibitory concentration for wild-type HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 54:5156-5160.
2. Ene L, Duiculescu D, Ruta SM (2011) How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? *J Med Life* 4:432-439.
3. Yilmaz A, Gisslén M, Spudich S et al (2009) Raltegravir cerebrospinal fluid concentrations in HIV-1 infection. *PLoS One* 4:e6877.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
5. SIMIT in collaborazione con 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.

Gestione della terapia antiretrovirale in un paziente *multi-experienced* con comorbidità ossea, metabolica e cardiovascolare: un caso clinico

Giulia Palmiero

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive; AOU Federico II di Napoli

Introduzione

La terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) ha radicalmente cambiato la storia naturale dell'infezione da HIV, riducendo la mortalità e la morbosità AIDS-correlate e rendendo di fatto l'infezione una patologia cronica [1]. L'aumentata sopravvivenza delle persone con infezione da HIV ha causato l'aumento dell'età media della popolazione sieropositiva, con suo conseguente "invecchiamento".

Contestualmente l'HIV, causando un accelerato invecchiamento biologico, rende l'individuo infetto un soggetto fragile a un'età nettamente inferiore rispetto a quanto avviene nella popolazione generale. L'invecchiamento precoce è dovuto ad un complesso intreccio di meccanismi patogenetici che sono da ricondurre principalmente alla immuno-attivazione e alla infiammazione cronica che la HAART non è attualmente in grado di inibire [2].

La gestione del paziente anziano con HIV presenta complesse problematiche quali l'aumentata tossicità della HAART, l'aumentata incidenza di comorbidità non AIDS-relate, la polifarmacoterapia, la ridotta aderenza e le interazioni farmacologiche (DDI, *drug-drug interactions*) [3,4]. Per poter gestire tali problematiche, nel paziente anziano può rendersi necessaria una semplificazione della HAART [5].

Di seguito viene riportato il caso clinico di un paziente anziano HIV-infetto, *experienced* e con multiple comorbidità, nel quale è stata attuata una semplificazione terapeutica con successo.

Caso clinico

La storia clinica

SL, maschio di 64 anni, caucasico, omosessuale, forte fumatore, con una storia familiare positiva per fratture. Ha scoperto la sua sieropositività nel 1994, all'età di 40 anni. Al momento della diagnosi

si riscontravano leucoplachia orale villosa e bassa conta di linfociti T CD4+ (46 cellule/mm³), per cui si iniziava una profilassi con trimetoprim/sulfametossazolo e la terapia antiretrovirale (TARV) con azidotimidina (AZT). Il paziente si è mostrato da subito scarsamente aderente alla TARV, per cui nel tempo ha assunto diversi regimi, poi sospesi, di volta in volta, per tossicità, intolleranza soggettiva o fallimento virologico (Tabella 1). Il mancato controllo della replicazione virale ha portato alla progressione della malattia: nel febbraio 1997 veniva posta diagnosi di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e di isosporidiosi.

Nel marzo 2003, per fallimento virologico, eseguiva test di resistenza su HIV-RNA che evidenziava mutazioni per NRTI e NNRTI, nessuna mutazione per PI (Figura 1).

In considerazione delle mutazioni evidenziate, si modificava la TARV iniziando didanosina, lamivudina e lopinavir/ritonavir (ddI + 3TC + LPV/r). Tale regime, praticato per lungo tempo, è stato ben tollerato dal paziente e ha portato a successo viro-immunologico. Tuttavia ha provocato una marcata dislipidemia trattata con dieta ipolipidica e omega-3, con risultati altalenanti.

Nel febbraio 2011, a 53 anni, il paziente praticava per la prima volta la MOC DEXA della colonna lombare e del femore, che evidenziava un quadro di osteoporosi associato a un moderato rischio di fratture: BMD lombare 0,910 g/cm² e BMD femore destro 0,628 g/cm² (FRAX score: *major osteoporotic 7,4, hip fracture 0,6*). I fattori di rischio per osteoporosi del paziente erano: tabagismo, basso indice di massa corporea (BMI), storia familiare di frattura di femore. Il dosaggio sierico della vitamina D mostrava valori moderatamente ridotti (21 ng/ml); i dosaggi sierici di calcio, fosforo, creatinina, ALP mostravano valori nella norma. Veniva pertanto eseguita una radiografia del rachide *in toto* con morfometria vertebrale che non evidenziava fratture patologiche.

Tabella 1. Storia terapeutica (TARV)

Periodo	TARV	Outcome
Dicembre 1994 - febbraio 1995	AZT (monoterapia)	Sospensione per artralgie ed anemia
Febbraio 1995 - marzo 1996	ddl (monoterapia)	Scarsa aderenza e fallimento
Marzo 1996 – ottobre 1996	ddC (monoterapia)	Scarsa aderenza - autosospensione
Gennaio 1997- novembre 1999	d4T + 3TC + SQV	Sospensione per intolleranza gastrointestinale
Novembre 1999- Gennaio 2000	d4T + ddl + NFV	Sospensione per intolleranza gastrointestinale Scarsa aderenza - autosospensione
Gennaio 2000 - febbraio 2000	dT4+ NFV+ EFV	Tossicità neurologica
Febbraio 2000 - giugno 2000	d4T + ddl + NFV	Tossicità metabolica e gastrointestinale
Luglio 2000 - agosto 2000	ABC + d4T + ddl	Intolleranza soggettiva - artralgie diffuse
Settembre 2000- marzo 2003	d4T + ddl + NVP	Fallimento virologico con documentate mutazioni conferenti resistenza
Aprile 2003 - febbraio 2011	3TC + ddl+ LPV/r	Tossicità ossea
Febbraio 2011- febbraio 2014	RAL + DRV/r BID	DDI e dislipidemia
Febbraio 2014 - oggi	RAL + DRV/r QD	Successo viro-immunologico

AZT: zidovudina; ddl: didanosina; d4T: stavudina; 3TC: lamivudina; SQV: saquinavir; NFV: nelfinavir; EFV: efavirenz; ABC: abacavir; NVP: nevirapina; LPV/r: lopinavir/r; RAL: raltegravir; DRV/r: darunavir/r

IV db: Algoritmo di interpretazione della resistenza genotipica

RT Commenti

NRTI

- **K219Q/E:** AZT (I) d4t (L)
- **D67N:** AZT e d4T (I), ABC DDI e TDF (L)

NRNTI

- **Y181C:** NVP (H), RPV e ETR (I) EFV (L)

PI

- **Nessuno**

Figura 1. Mutazioni evidenziate dal test di resistenza eseguito nel marzo 2003 e relativo commento

Decisioni terapeutiche

Data la tossicità ossea dei farmaci antiretrovirali, particolarmente pronunciata per gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), era necessario modificare la TARV in corso (ddI + 3TC + LPV/r), scegliendo un regime con scarsa tossicità ossea per evitare il peggioramento del quadro osteoporotico e per prevenire la comparsa di fratture [6].

Basandosi anche sulla anamnesi di intolleranze ai farmaci precedentemente assunti e sulle mutazioni evidenziate al test di resistenza, è stata iniziata la terapia con raltegravir e darunavir/ritonavir (RAL + DRV/r). Tale regime, ben tollerato dal paziente, ha consentito il mantenimento di un buon controllo virologico e un ulteriore recupero immunologico [7]. Contestualmente il paziente ha iniziato la terapia con colecalciferolo e bifosfonati.

Follow-up ed ulteriori modifiche terapeutiche

Il controllo DEXA, eseguito circa 18 mesi dopo, ha mostrato un quadro di stazionarietà (BMD rachide lombare: 0,880 g/cm²; BMD femore destro: 0,465 g/cm²).

Successivamente, nel febbraio 2014, il quadro clinico del paziente si è ulteriormente complicato a causa di un infarto acuto del miocardio trattato con angioplastica coronarica (PTCA) e posizionamento di stent medicato sull'arteria interventricolare anteriore (IVA).

È stata prescritta dallo specialista cardiologo la seguente terapia, non scevra da DDI con la TARV in corso: clopidogrel 75 mg/die, acido acetilsalicilico 100 mg/die, atorvastatina 40 mg/die, bisoprololo 1,25 mg/die, nitroglicerina cerotto 10 mg/die. Le DDI riguardavano soltanto il DRV/r e in particolare la sua co-somministrazione con bisoprololo, atorvastatina e clopidogrel. Il profilo di interazione non mostrava tuttavia controindicazione assoluta alla co-somministrazione, ma ne permetteva il contemporaneo utilizzo eseguendo alcune modifiche posologiche e uno stretto monitoraggio clinico-laboratoristico sia delle tossicità sia dell'efficacia terapeutica (rischio di sovra/sottodosaggio).

Inoltre, per la sopraggiunta problematica cardiologica, nasceva la necessità di una ulteriore semplificazione della HAART per ridurre l'impatto metabolico, in particolare riguardo alla dislipidemia.

Vista la complessità del paziente e la sua scarsa aderenza, risultava difficile impostare una nuova TARV senza rischiare il fallimento viro-immunologico. Pertanto, in accordo con gli specialisti cardiologi, si decideva di ridurre il dosaggio di DRV/r,

passando dalla somministrazione BID a quella QD, [8] e di modificare contestualmente quello di atorvastatina da 40 a 20 mg/die per il profilo di DDI. Nel nostro caso la scelta della TARV con RAL + DRV/r è stata efficace: il paziente ha mantenuto un'elevata efficacia viro-immunologica, ha mostrato una buona aderenza alle terapie assunte e ha raggiunto la normalizzazione dei valori sierici dei trigliceridi e del colesterolo dopo circa 1 anno dallo *switch*.

Relativamente alla comorbidità ossea, la DEXA, eseguita dopo 5 anni dall'inizio della terapia con colecalciferolo, bifosfonati e RAL + DRV/r, ha mostrato un miglioramento dell'osteoporosi: BMD rachide lombare 0,962 g/cm² e BMD femore 0,509 g/cm².

Ad oggi, il paziente continua il *follow-up* e conduce una vita autonoma, pressoché normale; assume ancora la terapia suddetta, non si sono avute ulteriori complicanze cardiovascolari, ossee e metaboliche, e non sono stati necessari ulteriori modifiche e/o aggiustamenti terapeutici.

Discussione

La gestione del paziente ultracinquantenne con infezione da HIV non può prescindere dalla valutazione delle comorbidità multiple e delle terapie concomitanti [2].

In questi pazienti ad elevata fragilità già in età precoce, è necessario eseguire una valutazione medica globale per diagnosticare precocemente e monitorare le patologie legate all'invecchiamento. Una diagnosi precoce consente quindi di trattare precocemente le comorbidità e di mettere in atto misure di minimizzazione del danno legato alla TARV, prevenendo le complicanze e cercando di garantire al paziente una buona qualità di vita.

Nel caso esposto, la diagnosi precoce di osteoporosi mediante DEXA ha portato alla scelta di un regime antiretrovirale con basso profilo di tossicità ossea (RAL + DRV/r) e al precoce trattamento mirato (bifosfonati, colecalciferolo), ottenendo buoni risultati (non progressione del danno).

Inoltre, il successivo adeguamento della TARV (DRV/r a somministrazione QD) ha contribuito a determinare un significativo miglioramento dell'assetto lipidico e a gestire con successo le DDI con le terapie concomitanti.

In conclusione, il regime RAL + DRV/r ha consentito di mantenere l'efficacia viro-immunologica, ha mostrato un basso profilo di tossicità ossea, cardiovascolare e metabolica e ha interrotto il mec-

canismo di progressione delle comorbidità, in parte sostenuto dai precedenti farmaci antiretrovirali. Il regime ARV ha consentito inoltre di gestire effi-

cacemente le DDI: non si sono verificate tossicità e/o fallimenti terapeutici dovuti alle interazioni farmacologiche.

Bibliografia

1. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K et al (2003) Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 362:1267-1274.
2. Calcagno A, Nozza S, Mussini C et al (2015) Ageing with HIV: a multidisciplinary review. *Infection* 43:509-522.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S et al (2011) Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 53:1120-1126.
4. Marzolini C, Back D, Weber R et al (2011) Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 66:2107-2111.
5. Cuzin L, Katlama C, Cotte L et al (2017) Ageing with HIV. Do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? *HIV Med* 18:395-401.
6. Brown TT, Hoy J, Borderi M et al (2015) Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 60:1242-1251.
7. Bernardino JL, Mocroft A, Mallon PW et al (2015) Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. *Lancet HIV* 2:464-473.
8. Huhn GD, Sigman A, Livak B (2015) Simplification from twice-daily to once-daily darunavir-ritonavir in a randomized trial among HIV-infected persons with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 20:849-854.

Raltegravir: sicurezza ed efficacia in una donna con infezione da HIV in gravidanza

Tullio Prestileo

Infectious Diseases Unit & Centre for Migration and Health, ARNAS, Ospedale Civico-Benfratelli, Palermo

Introduzione

L'assistenza in gravidanza alla donna con HIV deve essere prestata da un gruppo multidisciplinare che, oltre all'infettivologo, l'ostetrico e il pediatra, dovrebbe avvalersi della collaborazione di altre figure specialistiche quali lo psicologo, l'assistente sociale, i mediatori culturali ed eventualmente esperti facenti parte di associazioni di persone con HIV.

Nel caso in cui si inizi il trattamento in gravidanza, le donne con infezione da HIV devono eseguire la terapia antiretrovirale con l'obiettivo di raggiungere il più rapidamente possibile la soppressione virologica oppure di mantenere la viremia non determinabile se già in trattamento antiretrovirale.

In caso di fallimento virologico il trattamento andrà modificato tempestivamente, utilizzando il test di resistenza come criterio guida, per garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto. L'indicazione al trattamento delle donne in gravidanza non deve discostarsi da quella al di fuori della gravidanza. Allo stesso modo degli uomini, le donne con infezione da HIV devono iniziare una terapia antiretrovirale (ART) al riscontro dell'infezione, indipendentemente da numero di CD4+ e carica virale, previo opportuno *counseling*, test di *screening* ed intervento del mediatore culturale, quando necessario. Lo schema terapeutico consigliato include due inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (IP/r), oppure due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore dell'integrasi (INI).

Caso clinico

Prima osservazione: 13 dicembre 2013

Donna ghanese di 34 anni, sposata. In Italia da circa 2 anni con il marito, mentre i due figli di 4 e 9 anni, in riferita buona salute, vivono in Ghana.

La paziente viene inviata al nostro ambulatorio dai colleghi del Poliambulatorio per Stranieri di Emer-

gency di Palermo. In gravidanza al secondo mese, ha effettuato lo *screening* abituale con evidenza di co-infezione HIV-LUE. La donna non parla italiano e ci si avvale della presenza di una mediatrice culturale madrelingua. Comunicata la diagnosi, si procede all'inquadramento clinico ed immuno-virologico.

Il marito non presenta alcuna infezione sessualmente trasmissibile (IST).

Paziente asintomatica (CDC A-2), nessun problema rilevato al controllo ginecologico effettuato il giorno precedente.

CD4+ 32%, pari a 310/mm³; CD8+ 29%; CD4+/CD8+ >1. HIV-RNA 104.000 copie/ml; VDRL e TPHA positivi. Assenza di altre alterazioni bio-umorali, se non la presenza di anemia di grado lieve (Hgb 11 g/ml, sideremia 89 UL/dl). Test di resistenza HIV: ceppo *wild-type* (assenza di mutazioni primarie per tutte le classi di farmaci antiretrovirali).

Dopo un adeguato intervento di informazione e di *counseling* transculturale, è stata offerta e prescritta la terapia antiretrovirale e anti-LUE che la paziente ha accettato; pertanto ha iniziato il trattamento con emtricitabina/tenofovir + lopinavir/ritonavir e benzilpenicillina benzatina alle posologie abituali.

Tre giorni dopo la paziente torna in ambulatorio: lamenta nausea, vomito e *discomfort* addominale, non presenti prima dell'inizio del trattamento. La paziente viene informata della transitorietà dei sintomi, soprattutto all'inizio della terapia ma, nonostante l'intervento della mediatrice, rifiuta di continuare i farmaci prescritti. Pertanto, si sostituisce lopinavir/ritonavir con raltegravir e si mantiene emtricitabina/tenofovir.

La paziente torna dopo 7 giorni, riferendo completo benessere.

Controllo a 6 settimane dall'inizio della terapia

Condizioni generali e ginecologiche buone. Paziente asintomatica. CD4+ 36%, pari a 397/mm³; CD8+ 27%; HIV-RNA < 20 copie/ml; VDRL negativa; IgM anti-treponema assenti.

8 maggio 2014

Condizioni generali buone, riscontro di anemia sideropenica per la quale inizia terapia marziale associata a folati. Dal punto di vista immuno-virologico: situazione stabile con assenza di HIV circolante; CD4+ 408/mm³ e rapporto CD4+/CD8+ >1. Un ulteriore controllo sierologico per LUE conferma la risoluzione dell'infezione da treponema.

24 giugno 2014

Parto cesareo programmato. La bambina sta bene, viene trattata per la profilassi della trasmissione verticale. La madre non mostra alcun problema clinico.

1 agosto 2014

Situazione clinica stabile, paziente asintomatica, presenta lieve anemia. Null'altro di rilievo. Quadro immuno-virologico ottimale con CD4+ pari a 449/mm³, HIV-RNA non rilevabile. Assenza di contagio della bambina, che presenta HIV-RNA non rilevabile.

Il successivo *follow-up* ha messo in evidenza un problema di *compliance*, con aderenza pari a circa il 75%; ciononostante, la paziente non ha presentato

fallimento virologico, confermando un quadro immunologico e virologico ottimale con conta dei linfociti T-*helper* compresa tra 450 e 609/mm³ e viremia non rilevabile ad eccezione di un singolo episodio di *blep* viremico (28/04/2015: 104 UI/ml).

La paziente è in *follow-up* attivo, per il quale ci si avvale del costante intervento della mediatrice culturale.

Conclusioni

Il caso in specie e i dati della letteratura confermano l'efficacia e la sicurezza di raltegravir anche nelle fasi precoci di gestazione. Si segnala che, anche a seguito di una significativa riduzione della *compliance*, avvenuta solo dopo la gravidanza, non è stata registrata alcuna riduzione dell'efficacia virologica, nonostante la limitata barriera genetica riportata in letteratura per questo farmaco.

Questi risultati mostrano come sia necessaria una migliore comprensione dei meccanismi di resistenza agli INI e sottolineano l'importanza del *background* genotipico nella possibile evoluzione delle mutazioni virali che possono insorgere in presenza di pressione farmacologica incompleta.

Bibliografia di riferimento

1. Charpentier C, Descamps D (2018) Resistance to HIV integrase inhibitors: about R263K and E157Q mutations. *Viruses* 10:E41.
2. EACS (2017) European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 9.0 October 2017. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf.
3. Ministero della Salute (2017) Linee guida italiane sull'utilizzo della terapia antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017
4. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Last updated November 14, 2017. <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines>.

Raltegravir nel trattamento del paziente co-infetto HIV-HCV: case report

Francesco Di Lorenzo

Infectious Diseases Unit, ARNAS, Ospedale Civico-Benfratelli, Palermo

Introduzione

La co-infezione HIV-HCV rappresenta una delle più importanti cause di morbilità e mortalità nei pazienti con infezione da HIV. In questo gruppo di pazienti, almeno al pari di quelli con mono-infezione da HCV, il trattamento per eradicare l'infezione risulta prioritario.

Gli inibitori della proteasi (PI) anti-HIV sono farmaci antiretrovirali potenti e ad alta barriera genetica, non esenti tuttavia da tossicità epatica e metabolica e da interazioni farmacologiche quando associati agli antiretrovirali (anti-HCV) ad azione diretta (DAA), potenzialmente utilizzabili in questa categoria di pazienti. Un'altra classe di farmaci antiretrovirali è rappresentata dagli inibitori delle integrasi (INI); tra questi, raltegravir (RAL), non essendo metabolizzato dal CYP3A4, non presenta alcuna interazione farmacologica con i DAA. Pertanto è possibile la co-somministrazione senza dover prevedere alcun aggiustamento posologico del dosaggio.

Caso clinico

Prima osservazione: ottobre 2015

Uomo di 42 anni, celibe, nato nella Repubblica di Mauritius, in Italia da 10 anni.

Storia di dipendenza patologica da consumo di eroina e cocaina, iniziata dopo circa 18 mesi dall'arrivo in Italia. Il paziente è in terapia metadonica (80 mg qd) da poco più di 1 anno; riferisce astensione dell'uso di droghe dallo stesso periodo.

Da agosto 2015 comparsa di febbre, sudorazione notturna e dimagrimento (circa 3 kg).

Il paziente viene invitato ad eseguire uno *screening* per le principali infezioni sessualmente trasmissibili (IST). Accetta e viene posta diagnosi di infezione asintomatica da HIV, stadio A 1; epatite cronica HCV-correlata da genotipo 1a:

- HIV-RNA: 347.800 UI/ml; conta CD4+: 520/mm³ (16%); CD4+/CD8+ = 0,4
- HCV-RNA: 880.000 UI/ml; ALT 46 UI/l; PLT

195.000/mm³, albumina 4 g/dl; bilirubina 1 mg/dl; INR 0,9.

Test di resistenza HIV al basale: ceppo *wild-type* (assenza di mutazioni primarie per tutte le classi di farmaci antiretrovirali).

Ecografia addome superiore: fegato omogeneo, steatosico. Assenza di lesioni focali. Vie biliari non dilatate. Colecisti eumorfica e alitiasica. Vena porta mm 11, con lieve riduzione delle escursioni respiratorie. Milza cm 12.

Novembre 2015

Inizia la terapia antiretrovirale (HAART) con abacavir/lamivudina + raltegravir alle posologie abituali. Il paziente presenta una risposta immuno-virologica e clinica ottimale, con ripresa del peso corporeo registrata dopo 2 mesi dall'inizio del trattamento; completa soppressione della replicazione virale di HIV associata ad un incremento della conta dei CD4+ (611/mm³) ottenuta dopo 6 settimane di terapia. Tuttavia viene evidenziato un incremento delle transaminasi e della gamma glutamil transferasi (GGT): rispettivamente, ALT 5 volte la norma e GGT 4 volte la norma. Intervistato alla visita di controllo, il paziente ammette un iperconsumo alcolico, per il quale si interviene con ravvicinati interventi di *counseling* al fine di mantenere una *compliance* ottimale e abolire l'uso degli alcolici.

Dicembre 2015 (6 settimane dopo il controllo precedente)

Decremento delle ALT e della GGT (2 volte la norma), HIV-RNA non evidenziabile, CD4+ 1.070/mm³; CD4+/CD8+ = 0,3.

Febbraio 2016

ALT e GGT invariate, HCV-RNA: 2.678.000 UI/ml. Ecografia addome superiore: reperto invariato rispetto al controllo del 2015. Si programma il trattamento dell'epatite C con farmaci DAA.

Nel corso del 2016 il paziente ha continuato, con buona *compliance*, la HAART ed ha mantenuto l'astensione dagli alcolici.

Controllo: dicembre 2016

La situazione clinica generale è soddisfacente, con ALT poco oltre la norma ed un quadro immuno-virologico stabile.

Ecografia addome superiore: fegato regolare, assenza di lesioni focali, colecisti eumorfica, vie biliari non dilatate, milza ai limiti morfo-volumetrici.

Fibroscan: 10 KPa.

Marzo 2017

Inizia sofosbuvir/ledipasvir per 24 settimane senza alcuna modifica della terapia antiretrovirale.

Controllo al 1° mese di terapia: HCV-RNA: 474 UI/ml, ALT nella norma. HIV-RNA: non rilevato. CD4+ 880/mm³. Terapia ben tollerata.

Controllo al secondo mese di terapia

HCV-RNA: 43 UI/ml, ALT nella norma. Terapia ben tollerata.

Controllo al terzo mese di terapia

HCV-RNA e HIV-RNA non rilevati.

Controllo a fine cura: 6 novembre 2017

HCV-RNA e HIV-RNA non rilevati. ALT nella norma, CD4+ 705/mm³, CD4+/CD8+ = 0,6.

Controllo SVR 12 (1 febbraio 2018)

Paziente in condizioni generali ottimali. Asintomatico. Situazione virologica ottimale con progressivo incremento del rapporto CD4+/CD8+. Nessun segno clinico di progressione della malattia epatica.

ALT e test di funzione epatica parenchimale (INR, bilirubina, albumina, piastrine) nella norma.

Ecografia addome superiore: quadro invariato rispetto al controllo precedente (dicembre 2016).

Fibroscan: 9,1 KPa.

Conclusioni

Raltegravir si è dimostrato ben tollerato, efficace e privo di *drug-drug interaction* sia nella gestione del paziente HIV positivo, che del trattamento della coinfezione con HCV con farmaci DAA. Pertanto risulta uno strumento terapeutico di primaria importanza soprattutto nella gestione di pazienti in età avanzata, più frequentemente affetti da comorbidità e in polifarmacoterapia, di soggetti con storia di dipendenza patologica in terapia sostitutiva (metadone, buprenorfina) e di pazienti con coinfezione HIV/HCV.

Nel caso descritto, oltre alla tollerabilità ed alla maneggevolezza di raltegravir nella co-somministrazione con altri farmaci (DAA), si sottolinea il dato relativo all'efficacia, attestata dal miglioramento dei parametri immuno-virologici e clinici.

Bibliografia di riferimento

- European Association for the Study of the Liver (2018) EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol 69:461-511.
- Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, et al. (2015) Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 68:543-549.
- Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al; D:A:D Study Group (2014) Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. Lancet 384:241-248.
- Vispo E, Mena A, Maida I, et al (2010) Hepatic safety profile of raltegravir in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. J Antimicrob Chemother 65:543-547.
- www.hep-druginteractions.org

Reinfezione a HCV in un paziente HIV-positivo consumatore di droghe per via endovenosa (PWID)

Ivana Maida

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università di Sassari

La terapia con i regimi *interferon-free* ha rivoluzionato la storia naturale di HCV conseguendo tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) superiori al 95% degli individui con infezione cronica [1]. La disponibilità dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) ha aumentato significativamente l'entusiasmo terapeutico, offrendo l'opportunità di eliminazione potenziale dell'infezione anche a categorie marginali o ad "alto rischio" quali i consumatori di droghe per via endovenosa (PWID) e i pazienti coinfetti HIV/HCV [2-6].

Una delle sfide al raggiungimento dell'eliminazione di HCV è rappresentata dalla reinfezione, che potrebbe compromettere gli *outcome* terapeutici nella popolazione con fattori di rischio, quali PWID e uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM), nella quale la probabilità di reinfezioni è aumentata nel tempo. A causa di tale problematica, spesso il trattamento non è offerto ai PWID. Tuttavia, mentre in questa categoria di pazienti l'incidenza di reinfezioni dopo terapia con interferone è bassa [7, 8], in quelli HIV-positivi tale incidenza aumenta, come riportato in alcune coorti di omosessuali maschi HCV+ [9-11].

Sulla base di modelli matematici, una sostanziale riduzione nell'incidenza e nella prevalenza di HCV potrebbe essere ottenuta con il trattamento dei soggetti a più elevato rischio di trasmissione con farmaci DAA [6]. Una recente metanalisi ha esaminato il rischio di reinfezione dopo terapia con DAA in tre popolazioni (HCV-monoinfetti a basso e alto rischio di contagio e HIV/HCV coinfetti). L'incidenza di reinfezione era 0,0 per 100 *person-years* (py) (IC95% 0,0, 0,0) nei monoinfetti a "basso rischio" rispetto a 1,9 per 100 py (IC95% 1,1, 2,8) per i monoinfetti ad "alto rischio" e 3,2 per 100 py (IC95% 0,0,12,3) per la popolazione coinfetta [7]. Indipendentemente dalla categoria di rischio, l'incidenza di reinfezione era quindi bassa. Tuttavia non è chiaro quale percentuale di pazienti ad "alto rischio" abbia continuato a tenere comportamenti "pericolosi" dopo il raggiungimento della SVR.

Nello studio C-EDGE COSTAR, condotto in persone in terapia sostitutiva con oppioidi, sono stati identificati 6 casi di reinfezione nelle 24 settimane post-trattamento, con 5/6 casi di reinfezione alla settimana 8 post-terapia. Il tasso di incidenza di reinfezione era 4,6 per 100 py (IC95% 1,7, 10,0) [12]. Lo *screening* urinario per oppioidi era positivo sia durante che dopo la fine del trattamento in 5 dei 6 casi. Da sottolineare, però, che in tre dei sei casi l'infezione si è risolta spontaneamente con *clearance* di HCV.

La reinfezione si verifica subito dopo il completamento della terapia; occorre quindi sottolineare come, in epoca *IFN-free*, la reinfezione debba essere calcolata dalla fine del trattamento e utilizzata conseguentemente per determinare in maniera accurata l'eziologia dell'incremento dell'HCV-RNA al fine di evitare errori diagnostici. Infatti, nessun caso di reinfezione si è verificato dopo la settimana 24 post-terapia nei *trial* clinici ION-1 o ASTRAL 1-3 (Tabella 1) [13,14].

Il caso clinico di seguito descritto è esemplificativo dei problemi posti dalla reinfezione con HCV in un paziente HIV-positivo PWID.

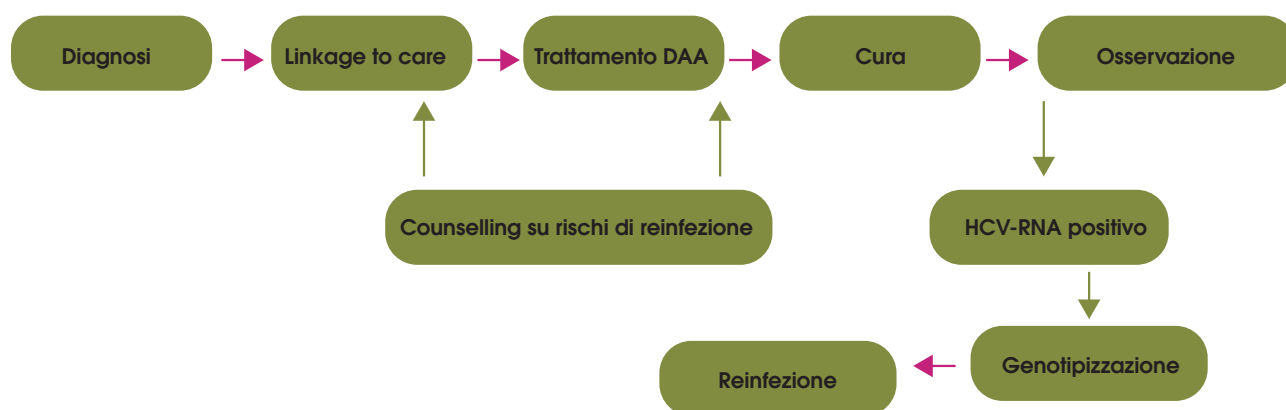
Caso clinico

Il paziente è un giovane di 35 anni HIV/HCV-coinfetto dal 2012. Ex-tossicodipendente per via endovenosa fino al 2005, dal 2007 ospite presso una comunità di recupero per dipendenze. Al momento della nostra prima osservazione il paziente era monoinfetto HCV, genotipo 1a e HCV-RNA 2.200.000 UI, fibrosi epatica stadio 1 e grado 2 (rilevata alla biopsia del dicembre 2007) e *stiffness* di 7,1 KPa all'indagine elastometrica (FibroScan). Tra gennaio 2008 e gennaio 2009 aveva effettuato una terapia con Peg-IFN alfa-2b + ribavirina (RBV) 1200 mg/*die*, con buona tollerabilità e successiva eradicazione virale.

Nel settembre 2010 veniva affidato nuovamente alle cure del medico di medicina generale dopo avere completato il percorso di recupero.

Tabella 1. Incidenza di reinfezione da HCV in diverse popolazioni di pazienti trattate con farmaci ad azione antivirale diretta (DAA)

Autore, anno	Popolazione	Disegno dello studio	Numero pazienti	Numero reinfezioni	Incidenza reinfezioni per anno (95% CI)
Simmons, 2016	“basso” rischio	Meta-analisi (31 studi)	7969	4	0.0 (0.0,0.0)
Simmons, 2016	“alto” rischio	Meta-analisi (14 studi)	771	36	1.9 (1.1,2.8)
Simmons, 2016	HIV/HCV	Meta-analisi (4 studi)	309	31	3.2 (0.0,12.3)
Hagan, 2015	HIV-MSM	Meta-analisi (2 studi)	170	38	11.4 (7.4,17.7)
Aspinall, 2013	PWID	Meta-analisi (5 studi)	131	7	2.4 (0.9,6.1)
Dore, 2016	OST, PWID	Trial multicentrico	301	6	4.6 (1.7,10.0)
Grebeley, 2012	PWID, HIV-MSM	Prospettico	67	5	12.3 (5.1,29.6)

**Figura 1.** Algoritmo per definire la reinfezione

Nel 2013 effettua un nuovo ingresso presso un'altra comunità della provincia per ricaduta nell'uso di eroina per via endovenosa. Nel frattempo, per recente diagnosi di infezione da HIV e reinfezione da HCV, il paziente tornava in carico ambulatoriale presso il nostro centro; il genotipo virale di HCV si era modificato rispetto a quello del 2007: HCV-3a e HCV-RNA 2.660.000 UI. L'indagine elastometrica evidenziava una *stiffness* di 7,6 KPa.

Lo stato viro-immunologico descriveva una conta di 556 CD4+/mm³ (29%) e una viremia HIV non determinabile in corso di trattamento antiretrovirale (ARV) con emtricitabina/tenofovir (TDF/FTC) + atazanavir/ritonavir (ATV/RTV). Per la forte motivazione del paziente e la "facilità" dell'attuale genotipo HCV, nel maggio 2014 si intraprendeva la terapia con Peg-IFN alfa-2a + RBV 1200 mg; tale terapia veniva sospesa però alla 20^a settimana per compar-

sa di ipertiroidismo IFN-indotto (TSH 0,01 µUI/ml e HCV-RNA non rilevabile). Nonostante la breve durata dello schema terapeutico anti-HCV, il paziente aveva ottenuto una risposta virologica sostenuta e, nel giugno 2015, dopo avere terminato il programma terapeutico di recupero, rientrava al proprio domicilio.

Nel dicembre 2016 veniva riaccolto in una nuova comunità cittadina per ripresa della tossicodipendenza per via endovenosa con scambio di siringhe avvenuta pochi mesi dopo il rientro a casa. I nuovi livelli di HCV-RNA erano pari a 107.500 UI, genotipo 4 (l'ultimo HCV-RNA negativo risaliva a 9 mesi dalla conclusione del trattamento con interferone). Si trattava della terza reinfezione da HCV (AST 198 U/l, ALT 253 U/l, bilirubina totale 2,89 mg/dl e FibroScan 7,8 KPa). Buon compenso viro-immunologico dopo il cambio della terapia cART (TDF/FTC +

raltegravir). Nel settembre 2017 iniziava il trattamento con DAA (elbasvir 50 mg e grazoprevir 100 mg) per 12 settimane, con rapida caduta della viremia e negativizzazione del virus a 4 settimane dalla fine del trattamento e a 12 e 24 settimane di *follow-up*.

Conclusioni

I protocolli di *screening* per le epatiti acute da HCV

nella popolazione PWID e MSM HIV-positiva dovrebbero essere impiegati per migliorare la diagnosi precoce, il *linkage to care* e l'accesso al trattamento. Il rischio di reinfezione dopo terapia con DAA nei pazienti con comportamenti a rischio sottolinea la necessità di una sorveglianza accurata nei primi mesi post-terapia, di strategie di riduzione del danno e di programmi educazionali per garantire una globale e definitiva eliminazione del virus (Figura 1).

Bibliografia

1. Dore GJ, Feld JJ (2015) Hepatitis C virus therapeutic development: in pursuit of "perfectovir". *Clin Infect Dis* 60:1829-1836.
2. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C et al (2015) Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 373:2599-2607.
3. Naggie S, Cooper C, Saag M et al (2015) Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 373:705-713.
4. Gane EJ, Schwabe C, Hyland RH et al (2016) Efficacy of the combination of sofosbuvir, velpatasvir, and the NS3/4A protease inhibitor GS-9857 in treatment-naïve or previously treated patients with hepatitis C virus genotype 1 or 3 infections. *Gastroenterology* 151:448-456.
5. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S et al (2016) Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology* 63:1090-1101.
6. Martin NK, Thornton A, Hickman M et al (2016) Can hepatitis C virus (HCV) direct-acting antiviral treatment as prevention reverse the HCV epidemic among men who have sex with men in the United Kingdom? Epidemiological and modeling insights. *Clin Infect Dis* 62:1072-1080.
7. Simmons B, Saleem J, Hill A et al (2016) Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 62:683-694.
8. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS et al (2013) Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 57[Suppl. 2]:80-89.
9. Lambers FA, Prins M, Thomas X et al (2011) Alarming incidence of hepatitis C virus reinfection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS* 25:21-27.
10. Martin TC, Martin NK, Hickman M et al (2013) Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *AIDS* 27:2551-2557.
11. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ et al (2013) Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy. *Clin Infect Dis* 57[Suppl. 2]:39-45.
12. Dore GJ, Altice F, Litwin AH et al (2016) Elbasvir–grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy. *Ann Intern Med* 165:625-634.
13. Grebely J, Mauss S, Brown A et al (2016) Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic HCV genotype 1 infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ION trials. *Clin Infect Dis* 63:1405-1411.
14. Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. (2016) Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ASTRAL trials. *Clin Infect Dis* 63:1479-1481.



Soppressione dell'infezione da HIV in una paziente con infezione da virus dell'epatite C e cirrosi biliare primitiva

Filomena Simeone

U.O. Malattie Infettive e Tropicali, A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

Caso clinico

Donna italiana di 41 anni, con una storia di tossicodipendenza legata all'assunzione di varie sostanze, per via iniettiva e inalatoria, saltuariamente ancora attiva. La sieropositività per HIV Ab era stata individuata già nel 2001, quando la paziente veniva stadziata in categoria CDC 93 B2. Risultava inoltre affetta da infezione da virus dell'epatite C (HCV), genotipo 1a, con segni clinici, bioumorali e strumentali suggestivi di iniziale evoluzione cirrotica. Se per l'infezione da HIV aveva accettato il trattamento farmacologico, che era stato assunto con verosimile buona aderenza, la paziente era sempre sfuggita ad una valutazione epatologica finalizzata alla stadiazione e alla cura della infezione da HCV. La terapia antiretrovirale (HAART) con efavirenz, tenofovir e lamivudina, iniziata nel 2002 e proseguita fino al 2010, determinava una buona risposta viroimmunologica.

Nel 2010, finalmente, la paziente si rendeva disponibile anche alla cura dell'epatite e, secondo i protocolli in uso all'epoca, veniva trattata con terapia combinata peg-IFN 180 µg 1 fl sc alla settimana più ribavirina 1000 mg/die, dosaggio calcolato secondo il peso sulla base delle linee guida in vigore. Dopo 12 settimane di trattamento, per l'insorgenza di piastrinopenia importante non modificabile con la modulazione della posologia del peg-IFN, la paziente era costretta a sospendere il trattamento. La piastrinopenia scompariva dopo la sospensione del peg-IFN [1] e la paziente proseguiva la sola HAART.

A marzo 2015 insorge improvvisamente febbre elevata con brivido scuotente, prurito intenso, ittero ed ipertransaminasemia compatibile con una colangite. La paziente è perciò ricoverata presso la nostra struttura, dove viene evidenziato uno scompenso funzionale, il primo, caratterizzato fra l'altro da ritenzione idrosalina. La risposta alla terapia antibio-

tica e diuretica è buona, con miglioramento clinico fino a successivo pieno compenso. Durante il ricovero vengono eseguiti anche esami sierologici per patologie autoimmunitarie, con risultato negativo. Data però la persistenza di alcune alterazioni ematochimiche e cliniche non giustificabili con quanto fino ad allora noto, viene ritenuta necessaria una biopsia epatica che mostra un quadro istologico compatibile con una diagnosi di cirrosi biliare primitiva [2,3]. Viene quindi aggiunto in terapia acido ursodesossicolico (UDCA) alla posologia di 15 mg/kg. Quanto rilevato successivamente fa ritenere la paziente *responder* all'UDCA ma, a causa di alcune variazioni di residenza e di relativi centri clinici di riferimento, il problema HCV viene perso di vista fino a ottobre 2016. In tale data, durante un controllo di routine, viene rilevata un'alfafetoproteina di 321 UI/ml, cui non fa seguito un riscontro di epatocarcinoma con i successivi esami (ecografia e TC con mezzo di contrasto) [4,5]. Da questi stessi esami risulta una stadiazione secondo CPT B8 ed un MELD 15.

Essendosi rese disponibili terapie più efficaci e tollerabili, nelle more di una contemporanea valutazione ai fini di trapianto epatico, la paziente inizia la terapia con farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) di seconda generazione e, secondo le linee guida del momento, viene arruolata al regime terapeutico sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina per 24 settimane, riducendo nel contempo, cautelativamente, la posologia di UDCA [6]. Modifica anche la terapia HAART in corso, sospendendo efavirenz, proseguendo con tenofovir/emtricitabina, ed iniziando il trattamento con raltegravir 400 mg bid (terapia certamente meno epatotossica rispetto alla precedente). Durante il trattamento, l'HCV-RNA risulta non rilevabile già dalla quarta settimana di terapia e la paziente SVR a 24 settimane di follow-up.

Attualmente la paziente è in buon compenso clinico (CPT A5, MELD 7), ha eradicato l'HCV ed è virologicamente soppressa per il virus HIV grazie alla

terapia antiretrovirale con raltegravir 400 mg bid e tenofovir/emtricitabina 1cp/die, che ha assunto non solo durante la terapia con DAA, ma anche successivamente.

Conclusioni

La paziente ha in essere tre noxae patogene, due di tipo virale ed una autoimmune (cirrosi biliare primitiva), che hanno determinato una condizione cli-

nica pericolosa e meritevole di trapianto di fegato laddove possibile. La attenta, seppur difficile e tardiva, gestione pluridisciplinare, l'eradicazione di HCV, la soppressione dell'infezione da HIV con terapia non epatolesiva, la gestione e la risposta alla terapia della patologia autoimmune, hanno indotto probabilmente un "delisting" vero e non fittizio, che auspichiamo possa essere un risultato consolidato nel tempo e in futuro.

Bibliografia

1. Italian Association for the Study of the Liver; Italian Society of Infectious, Tropical Diseases; Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases (2010) Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Dig Liver Dis* 42:81-91.
2. Bowlus CL, Gershwin ME (2014) The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 13:441-444.
3. Ali AH, Carey EJ, Lindor KD (2015) Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 386:1565-1575.
4. Kono M, Nishida N, Hagiwara S et al (2017) Unique characteristics associated with sustained liver damage in chronic hepatitis C patients treated with direct acting antivirals. *Dig Dis* 35:556-564.
5. Li B, Li B, Guo T et al (2017) The clinical values of serum markers in the early prediction of hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2017:5358615.
6. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS et al; ALLY-2 Investigators (2015) Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 373:714-725.

Raltegravir nel paziente con coinfezione HIV-HCV: casi clinici

Giuseppe Bruno

Dirigente Medico di Malattie Infettive, Struttura Complessa di Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Oncologico "San Giuseppe Moscati", Taranto

Introduzione

Raltegravir fa parte degli inibitori dell'integrasi (INSTI) che costituiscono agenti di prima linea nel trattamento dei pazienti con infezione da HIV in associazione ad un *backbone* nucleosidico/nucleotidico (NRTI) [1].

L'efficacia ed il profilo di tollerabilità di raltegravir sono stati ampiamente studiati in *trial* clinici randomizzati e nella *real-life* [2,3]. I suoi vantaggi sono dovuti all'ottimo profilo di *safety*, alle scarse interazioni farmacologiche (assenza di interazioni con il citocromo P450) e alla possibilità di impiego in pazienti con insufficienza renale e con funzionalità epatica alterata [4,5].

Inoltre, raltegravir non presenta restrizioni con l'assunzione del cibo ed attualmente è disponibile con due modalità di somministrazione: una compressa da 400 mg due volte al giorno o due compresse da 600 mg in singola assunzione. Quest'ultima modalità di somministrazione rappresenta un ulteriore vantaggio in termini di aderenza al trattamento antiretrovirale (ART) [6]. Rispetto ad altri INSTI, raltegravir vanta inoltre una maggiore esperienza di impiego nella pratica clinica, con numerosi dati dalla letteratura scientifica. Le sue indicazioni terapeutiche riguardano il trattamento sia del paziente *naïve* che di quello *experienced*. Per le sue caratteristiche, le proprietà farmacocinetiche, l'eccellente *safety* a livello epatico e le scarse interazioni farmacologiche, raltegravir ha trovato considerevole utilizzo anche nei pazienti con coinfezione HIV-HCV nell'era degli agenti antivirali diretti (DAAs) [3].

Di seguito sono riportati due casi clinici di *real-life* sull'impiego di raltegravir in pazienti con coinfezione HIV-HCV con patologie e politerapie concomitanti.

Caso clinico 1

Paziente maschio, 49 anni. Storia di tossicodipendenza (eroina e cocaina) dal 1995. Accedeva alla nostra osservazione a dicembre 2006 per riscontro di HIV-positività confermata dalla Western blot.

Nell'ottobre 2000 aveva effettuato il test per HIV presso il SERT di riferimento, risultato negativo. Il paziente è stato in regime carcerario da gennaio 2001 a marzo 2004. Disoccupato, ha svolto incarichi saltuari come operaio.

In anamnesi patologica remota il paziente presentava: esofagite da reflusso in trattamento da alcuni anni, prima con anti-H2 (ranitidina) e poi con inibitori di pompa protonica (pantoprazolo). Si segnalava inoltre diagnosi di ipertensione arteriosa trattata efficacemente con ramipril.

Alla prima visita il paziente si mostrava ansioso, agitato per la recente diagnosi di sieropositività. All'esame obiettivo non si evidenziava nulla di patologico, eccetto una modesta epatomegalia e lesioni da *Herpes zoster* in sede dorsale per le quali veniva prescritto il trattamento con acyclovir.

Le indagini ematochimiche non rilevavano alterazioni all'esame emocromocitometrico e alla funzione renale; gli esami di funzionalità epatica mostravano lieve ipertransaminasemia: AST 75 UI, ALT 130 UI.

L'assetto immunovirologico al basale era il seguente: HIV-RNA: 9720 copie/ml; CD4: 197 cellule/mm³; CD8: 666 cellule/mm³; CD4/CD8: 0,3; classificazione CDC 93: B3.

Venivano inoltre effettuati i marcatori delle epatiti virali: il paziente risultava HCV-positivo (HCV RNA: 841.000 UI/ml; genotipo 3a), HBc- e HBs-positivo. Veniva inoltre effettuato il test HLA per abacavir con riscontro di HLA-B57 positività. Il test di resistenza non evidenziava mutazioni.

Veniva iniziata, dopo adeguato counselling, terapia antiretrovirale con il seguente regime: tenofovir disoproxil/emtricitabina e lopinavir/ritonavir. Dopo 4 mesi dall'inizio dell'ART, l'HIV-RNA risultava non rilevabile.

A gennaio 2008 iniziava terapia anti-HCV con interferone alfa 2 a e ribavirina, che sospendeva ad aprile dello stesso anno per l'insorgere di pancitopenia (rientrata dopo la sospensione della terapia anti-HCV) e *relapse* dell'HCV-RNA.

La terapia ART era ben tollerata ed assunta regolarmente, ad eccezione di due *blip* viremici nel 2011 (40 copie/ml) e nel 2012 (28 copie/ml), legati ad irregolarità nell'assunzione della dose serale.

A luglio 2016 veniva riscontrata significativa ipercolesterolemia (260 mg/dl) e dopo consulto cardiologico veniva prescritta atorvastatina. In tale occasione si proponeva una modifica della ART, sostituendo lopinavir/ritonavir con raltegravir; veniva mantenuto come *backbone* tenofovir disoproxil/emtricitabina, sostituito poi nel 2017 da tenofovir alafenamide/emtricitabina.

Il paziente ha tollerato in modo ottimale il nuovo regime ART. Non si sono verificati ulteriori *blip* viremici.

Da novembre 2016 a febbraio 2017 veniva trattato per l'infezione da HCV (fibrosi F3) con la combinazione di sofosbuvir e daclatasvir per 24 settimane, con ottenimento di una risposta virologica sostenuta (SVR).

Il paziente attualmente è in buone condizioni generali ed assume correttamente la terapia. È stato di recente proposto lo *switch* a raltegravir 600 mg due compresse in singola somministrazione che il paziente ha accettato, riferendo un miglioramento dell'aderenza farmacologica e della qualità di vita.

La terapia attualmente assunta dal paziente è la seguente: tenofovir alafenamide/emtricitabina 25/200 mg 1 cp/die; raltegravir 600 mg 2 cp/die; ramipril 5 mg/die; pantoprazolo 40 mg/die; atorvastatina 20 mg/die. Il profilo di interazioni farmacologiche risulta ottimale, come mostrato nella Figura 1.

Caso clinico 2

Paziente maschio, 68 anni, impiegato. Diagnosi di co-infezione HIV-HCV dal 1990 per storia di tossicodipendenza. In terapia antiretrovirale dal 1992, è stato seguito fino al 2006 presso un altro Centro. Nadir di CD4: 135 cellule/mm³. Classificazione CDC 93: B3. All'esordio dell'infezione da HIV il paziente aveva presentato *Herpes zoster* in regione dorsale, calo ponderale e parestesie agli arti inferiori con riscontro all'esame elettromiografico di neuropatia sensitivo-motoria di grado moderato-severo degli arti inferiori. Al test di resistenza, effettuato nel 2002 per rialzo della viremia, si evidenziava la mutazione M184V che conferiva resistenza a lamivudina.

Nel 2006 accedeva al nostro Centro dove veniva impostata la terapia antiretrovirale con tenofovir disoproxil/emtricitabina e lopinavir/ritonavir.

A dicembre 2009 gli esami ematochimici rilevavano un incremento significativo della creatinemia (da 0,9 a 1,4 mg/dl) ed ipercolesterolemia (colesterolo totale 235 mg/dl, colesterolo LDL 160 mg/dl). Il paziente risultava obeso (indice di massa corporea: 35). Nello stesso mese, a seguito di un accesso al Pronto Soccorso per cefalea intensa e dolore toracico in sede epigastrica, veniva diagnosticata una cardiopatia ischemica, sottoposta a rivascolarizzazione mediante angioplastica coronarica. Veniva impostata terapia antiaggregante (clopidogrel e cardioaspirina) ed antipertensiva (candesartan/idroclorotiazide e carvedilolo). In considerazione di tali comorbilità veniva modificata la terapia antiretrovirale in corso optando per una *dual therapy* caratterizzata da scar-

Farmaci non ARV	Farmaci ARV	
	Tenofovir alafenamide/emtricitabina	Raltegravir
Ramipril	■	■
Pantoprazolo	■	■
Atorvastatina	■	■

■	□	■
Interazioni non attese	Possibili interazioni	Controindicato

Figura 1. Interazioni farmacologiche

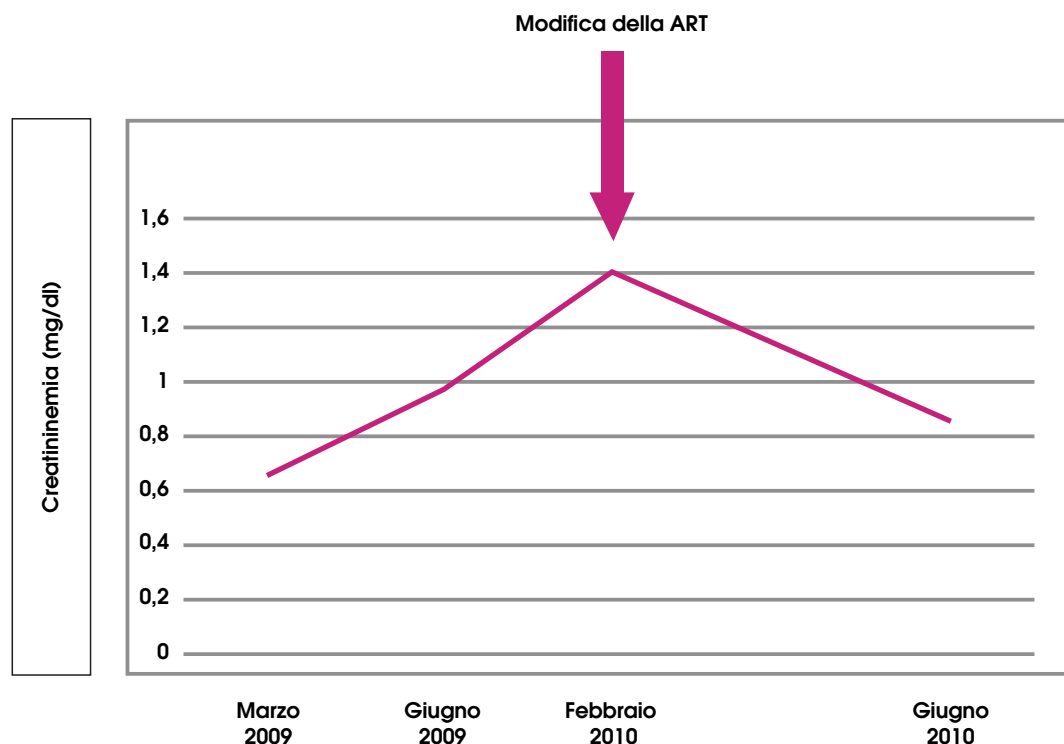


Figura 2. Miglioramento della tossicità renale da tenofovir disoproxil dopo lo switch a raltegravir+atazanavir

so impatto metabolico e renale: si iniziava quindi la combinazione di raltegravir 400 mg 2/die e atazanavir 200 mg *unboosted* 2/die. Nei 6 mesi successivi si assisteva a un progressivo miglioramento dei parametri renali con riduzione della creatininemia da 1,4 a 0,85 mg/dl (Fig. 2). Dopo rivalutazione cardiologica, a marzo 2010 veniva intrapresa una terapia ipolipemizzante (atorvastatina 20 mg/die) con riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL.

Durante i successivi controlli ambulatoriali il paziente ha presentato ottimi parametri immunovirologici, con HIV-RNA stabilmente non rilevabile e conta dei linfociti T CD4 >400 cellule/mm³.

Il paziente non era mai stato trattato per epatopatia HCV-correlata (genotipo 1 A; fibrosi F3 con *liver stiffness* di 11 Kpa) con regimi contenenti interferone a causa di una precedente diagnosi di sindrome ansioso-depressiva.

Tra novembre 2017 e gennaio 2018 veniva intrapresa la terapia anti-HCV con la combinazione sofosbuvir-velpatasvir per 12 settimane, senza la necessità di dover modificare la terapia antiretrovirale. Il trattamento anti-HCV risultava ben tollerato con raggiungimento della risposta virologica sostenuta (SVR).

I più recenti valori immunovirologici (novembre 2018) sono i seguenti: HIV-RNA non rilevabile, linfociti T CD4: 423 cellule/mm³; CD4/CD8: 0,85.

Allo stato attuale il paziente riferisce buona qualità di vita ed ottima aderenza alla terapia antiretrovirale in corso (raltegravir e atazanavir *unboosted*).

Discussione e conclusioni

I casi clinici presentati evidenziano la duttilità di raltegravir in pazienti "complessi" con politerapie e coinfezione HIV-HCV.

Nel primo caso clinico si è descritto l'impiego di raltegravir in un paziente HIV-HCV coinfecto con cardiopatia ipertensiva, dislipidemia ed esofagite da reflusso. Inoltre il paziente ha effettuato efficacemente la terapia anti-HCV con i DAA senza la necessità di dover cambiare ART.

Nel secondo caso clinico è stata presentata la storia di un paziente con coinfezione HIV-HCV e importanti comorbidità (cardiopatia ischemico-ipertensiva, dislipidemia e tossicità renale da tenofovir disoproxil). La modifica della terapia antiretrovirale con il ricorso all'inibitore dell'integrasi ha garantito riduzione della tossicità renale e metabolica e scarse interazioni farmacologiche.

Raltegravir rappresenta un'ottima opzione terapeutica nella ART, in particolar modo nei pazienti con patologie concomitanti e coinfezione HIV-HCV. La formulazione da 600 mg può incrementare inoltre l'aderenza al trattamento e la *durability* del regime

ART migliorando la qualità di vita soggettiva. Nonostante la disponibilità di regimi in singola compressa (STR), i regimi basati su raltegravir costituiscono valide strategie in pazienti con infezione da HIV *naïve* o *experienced* con comorbilità.

Bibliografia

1. Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S et al (2018) Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiol* 41:247-255.
2. Lennox JL, Dejesus E, Berger DS et al; STARTMRK Investigators (2010) Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 55:39-48.
3. Taramasso L, Cenderello G, Riccardi N et al (2017) Role of Raltegravir in patients co-infected with HIV and HCV in the era of direct antiviral agents. *New Microbiol* 40:227-233.
4. de Miguel R, Montejano R, Stella-Ascariz N, Arribas JR (2018) A safety evaluation of raltegravir for the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Saf* 17:217-223.
5. Brainard DM, Wenning LA, Stone JA et al (2011) Clinical pharmacology profile of raltegravir, an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor. *J Clin Pharmacol* 51:1376-1402.
6. Cahn P, Sax PE, Squires K et al; ONCEMRK Study Group (2018) Raltegravir 1200 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* 78:589-598.



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

Data rilascio: 17/02/2019

Data deposito AIFA: 07/02/2019

INFC-1280193-0000-RTG-PU-02-2021