

Ridotte opzioni terapeutiche antiretrovirali in paziente HIV naive con multiple comorbidità

Limited antiretroviral therapeutic options in HIV naive patient with multiple comorbidities

Salvatore Martini, Angelina Cascone, Nicola Coppola

Università degli studi della Campania, Luigi Vanvitelli

Autore per la corrispondenza:

Salvatore Martini
Via F. Fuga, 27
San Nicola la Strada (CE) - 81020

crisaore@inwind.it

Keywords:

Comorbidities;
Dual regimen;
Aging; Tolerability;
Pharmacokinetic interactions

Potenziati conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2018; 3(4): 92-94

DOI: 10.19198/JHA31461

Riassunto

L'avvento di terapie efficaci e ben tollerate ha consentito di gestire meglio i pazienti con infezione da HIV a lungo termine, migliorando la sopravvivenza e facendo aumentare l'età media della popolazione in cura con parallelo fisiologico incremento delle comorbidità. Queste determinano problemi di tollerabilità ed interazioni farmacocinetiche riducendo le opzioni terapeutiche antiretrovirali. E' una condizione comune a diversi pazienti experienced, seguiti da diversi anni e che invecchiando hanno sviluppato delle comorbidità. Il case report è interessante perché è relativo ad un paziente che invece è HIV naive, anziano, con multiple comorbidità e con polifarmacologia già all'arruolamento. Questa condizione paradossalmente rende il paziente assimilabile ad un soggetto plurifallito, a cui restano poche opzioni di terapia disponibili pur non avendo mai fatto alcuna terapia antiretrovirale (TARV), né aver acquisito virus già resistente al baseline. L'avvento degli inibitori di integrasi (INI) ad elevata potenza, efficacia, tollerabilità e scarse interazioni farmacocinetiche, ha consentito in tal senso di ottimizzare la terapia anche adottando regimi in dual.

Abstract

The advent of efficacious and well tolerated antiretroviral regimens has allowed to better manage HIV infected patients during time, improving patient's surviving and promoting increase of medium aging of patients with parallel physiological grow of comorbidities. This is a condition associated to many experienced patients, followed by many years, who developed comorbidities related to aging. This case report is interesting because is about a patient that is aged HIV naive, with multiple comorbidities and polypharmacology already at enrollment. This condition paradoxically makes patient comparable to a multi failed one with few residual available therapeutic options, although he has never made antiretroviral treatment and has not acquired resistant virus at baseline. The advent of integrase inhibitor (INI) with high efficacy, potency, tolerability and rare pharmacokinetic interactions, has allowed to optimize treatment, also adopting dual regimens.

Introduzione

I pazienti con infezione da HIV, grazie ai nuovi antiretrovirali, presentano una migliore sopravvivenza, ma anche maggior rischio di sviluppare comorbidità, con conseguente polifarmacologia (1). Questo aspetto tende a complicare la gestione del paziente perché ne aumenta la fragilità, oltre che determinare maggiori interazioni farmacocinetiche che limitano il ricorso contemporaneo a più medicinali riducendo le opzioni terapeutiche antiretrovirali (2). Questo quadro è tipico del paziente HIV anziano in cui infezione e fisiologiche patologie croniche dell'invecchiamento si sovrappongono. È noto fra l'altro che il paziente con HIV invecchia biologicamente più precocemente del soggetto sano (3).

Riassunto del caso clinico

Il Case report è relativo a un paziente che scopre

nel 2008 sieropositività per HIV all'età di 58 anni e presenta, già all'arruolamento, multiple comorbidità. Il paziente è maschio, caucasico, sposato e padre di 2 figli ed ha eseguito il test per rapporti omosessuali non protetti. In associazione ad HIV, gli esami mostrano:

- Epatite cronica da HCV, genotipo 1 b con attività biochimica e virologica
- Diabete mellito tipo 2 in terapia insulinica da 2 anni
- Pregressa angioplastica eseguita 3 anni prima per cardiopatia ischemica ostruttiva
- Pregressa ernio alloplastica bilaterale
- Pregresso prolasso rettale ed emorroidectomia
- Allergia alla ciprofloxacina
- Lipoatrofia al volto
- Candidosi orale

Il paziente risulta pertanto anziano e presenta una fragilità di base dovuta ad epatopatia, pregressa

cardiopatía, sindrome metabolica. Il regime anti-retrovirale da scegliere doveva dunque presentare buona tollerabilità e scarse interazioni farmacocinetiche con la terapia che il paziente già assumeva. I primi esami ematochimici mostravano CD4, 315 cell/ μ L (25%), HIV-RNA pari a 294.917 copie/ml, assenza di resistenze virali, modesta ipertransaminasemia, lipidi nella norma, anti-HCV positivo, HLAB5701 negativo e tropismo CCR5. A fine 2008 si inizia terapia con Didanosina+Lamivudina+Lopinavir/ritonavir (D4T+3TC+LPV/r), sebbene oggi non avremmo adottato D4T nel backbone per maggiore tossicità in paziente già lipoatrofico. Il paziente era già in terapia con Cardioaspirina, Bisoprololo, Rampril, Atorvastatina e presentava elevato rischio cardiovascolare per concomitante diabete e pregressa angioplastica. Dopo 4 mesi di TARV, compaiono lesioni cutanee eritematose e pruriginose e viene posta diagnosi di pemfigo. Per tale patologia, probabilmente esacerbata dal recupero immunologico, il paziente inizia terapia con cortisone e azatioprina, ma sviluppa iperglicemia con obnubilamento del sensorio fino al coma. Si riduce quindi il dosaggio del cortisone con risoluzione del quadro neurologico e compare dislipidemia e fibrosteatosi all'eco addome. Si decide nel 2009 di cambiare regime per ridurre l'impatto sulla lipodistrofia sostituendo D4T/3TC+LPV/r con Tenofovir/Emtricitabina+Saquinavir/r (TDF/FTC+SQV/r). Nel 2010 l'avvento dell'INI consente di rivalutare il regime di trattamento in una situazione in cui non era possibile ricorrere alla maggior parte degli antiretrovirali all'epoca disponibili.

Nella fattispecie, non era possibile adottare:

- Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) poiché l'Abacavir (ABC) era gravato da maggior rischio cardiovascolare (4) ed il Tenofovir (TDF) da maggior rischio di osteoporosi e nefrotossicità (5) da evitare in un paziente anziano e diabetico.
- Per la classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) non era consigliabile Nevirapina (NVP) per la potenziale epatotossicità nel coinfecto HIV/HCV (6).
- Gli inibitori di proteasi (PI/r) presentavano maggiori interazioni farmacocinetiche e il LPV/r provocava dislipidemia (7), mentre Atazanavir (ATV/r), protettivo per rischio cardiovascolare (CV) (8), poteva determinare ittero, poco accettato dai pazienti epatopatici. Le uniche opzioni possibili apparivano l'inibitore del CCR5 Maraviroc (MVC), INI Raltegravir (RAL), NNR-

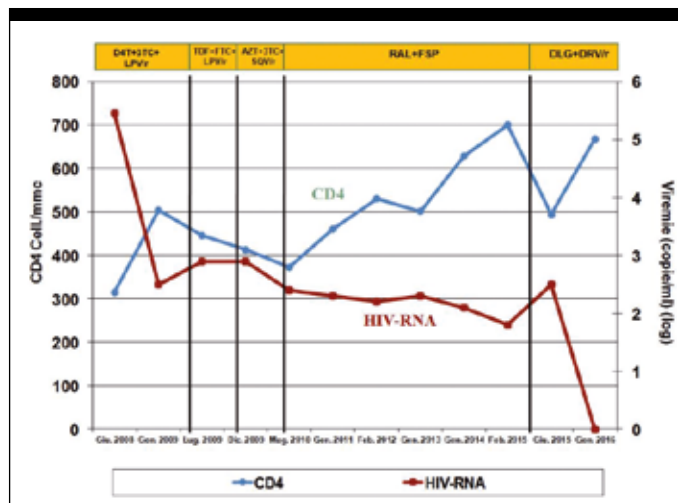


Figura 1. Andamento viro-immunologico del paziente.

TI Etravirina (ETV), PI unboosted. Si opta pertanto per lo switch ad un regime più "friendly" costituito da una dual NRTI-sparing con INI+PI, nello specifico Raltegravir+Fosamprenavir (RAL+FSP) e viene eseguito therapeutic drug monitoring (TDM) che avalla l'associazione fra le 2 molecole. Nel 2012 compaiono ulteriori complicanze cliniche: atrofia corio-retinica, segni ecografici di cirrosi epatica, al doppler TSA placche fibrocalcifiche stenose diffuse a tutte le carotidi con ateromasia parietale agli arti inferiori. Nel 2013 l'EGDS evidenzia esofagite erosiva e gastropatia. Nel 2014 episodio di ischemia cerebrale acuta, cui fa seguito sindrome depressiva, per cui vengono aggiunti in terapia Dipiridamolo e Duloxetina. Nel giugno 2015 si modifica nuovamente il regime passando ad una dual con Dolutegravir/Darunavir/Ritonavir (DGT/DRV/r) con migliore posologia. Con tale associazione il paziente ottiene finalmente HIV-RNA negativo dopo anni di viremia mai pienamente controllata e risalita dei CD4 a 668 nel gennaio 2016 (Figura 1).

A questo punto il paziente passa in assistenza domiciliare. Nei mesi successivi presenta valido controllo della replica virale, ma appare sempre più depresso, astenico, apatico ed anoressico con scadimento neurocognitivo. Inizia anche la terapia anti-HCV grazie alla disponibilità dei nuovi DAA, per cui gli viene prescritto Sofosbuvir+Ledipasvir (SOF+LDV) per 24 settimane, evitando la potenziale tossicità della ribavirina. Il regime è compatibile con le altre terapie in atto, sebbene appaia utile in prospettiva uno switch da DRV/r a Rilpivirina per ottimizzare tollerabi-

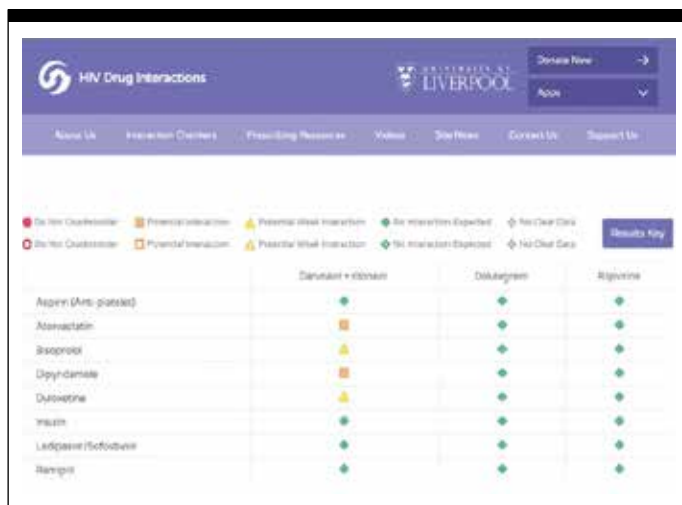


Figura 2. Interazioni con darunavir, dolutegravir e rilpivirina (da Interaction checker, <https://www.hiv-druginteractions.org/>).

lità ed interazioni farmacocinetiche (9) (Figura 2). Con SOF+LDV ottiene una buona risposta “end of treatment”, ma non completa i controlli per valutazione della SVR12 perché nell’ottobre 2016 insorge nuovo ictus cerebrale che risulta fatale.

Discussione

Il case report è interessante perché mostra la complessa gestione clinico-terapeutica del paziente HIV anziano, con multiple comorbidità e polifar-

macologia. Nel Case report la problematica non appartiene al paziente experienced come spesso accade ma ad un naive. Di fatto ci si trova paradossalmente nella stessa condizione di gestione di un plurifallito con pochi regimi utilizzabili, pur non avendo mai fatto alcuna TARV, né avendo acquisito virus multiresistente. Il case report inoltre conferma la correlazione che esiste fra le diverse comorbidità.

È noto infatti che la coinfezione HIV/HCV si associa spesso a comorbidità cardiovascolare e ad insulino-resistenza a causa del danno sistemico di HIV e HCV, correlato alla flogosi cronica che inducono (10). In quest’ottica l’introduzione della TARV, malgrado l’efficacia virologica, può talvolta peggiorare la tossicità metabolica diventando controproducente. Questa è una situazione che sempre più il clinico si troverà a gestire in futuro, perché la popolazione HIV invecchia e fisiologicamente sviluppa altre patologie croniche. La TARV andrà personalizzata e adattata alle mutevoli esigenze del singolo caso clinico. In questo contesto i nuovi farmaci che abbiamo ed avremo a disposizione, dal Tenofovir Alafenamide (TAF) agli INI, renderanno più agevole il compito, per minor impatto tossico e minori interazioni farmacocinetiche, così come sarà possibile valutare il ricorso ad alcune dual therapy che potrebbero ridurre il carico di antiretrovirali in pazienti con polifarmacologia. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av et al.; ATHENA observational cohort. *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study.* Lancet Infect Dis. 2015; 15: 810-8. doi:10.1016/S1473-3099 (15)00056-0.
2. Bloch M. *Frailty in people living with HIV.* AIDS Res Ther 2018; 15: 19. doi: 10.1186/s12981-018-0210-2.
3. De Francesco D, Wit FW, Bürkle A, et al. *The Co-morbidity in Relation to AIDS (COBRA) Collaboration. Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts?* AIDS 2018. doi: 10.1097/QAD.0000000000002063.
4. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, et al. *Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data.* AIDS 2011; 25: 1993-2004. doi: 10.1097/QAD.0b013e328349c6ee.
5. Venter WDF, Fabian J, Feldman C. *An overview of tenofovir and renal disease for the HIV-treating clinician.* South Afr J HIV Med 2018; 19: 817. doi: 10.4102/sajhivmed.v19i1.817.
6. Giacomelli A, Riva A, Falvella FS, et al. *Clinical and genetic factors associated with increased risk of severe liver toxicity in a monocentric cohort of HIV positive patients receiving nevirapine-based antiretroviral therapy.* BMC Infect Dis 2018; 18: 556. doi: 10.1186/s12879-018-3462-5.
7. Matoga MM, Hosseinipour MC, Aga E, et al.; ACTG A5230 Study Team. *Hyperlipidaemia in HIV-infected patients on lopinavir/ritonavir monotherapy in resource-limited settings.* Antivir Ther 2017; 22 : 205-13. doi: 10.3851/IMP3101.
8. Colafigli M, Di Giambenedetto S, Bracciale L, Tamburrini E, Cauda R, De Luca A. *Cardiovascular risk score change in HIV-1-infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen.* HIV Med 2008; 9: 172-9. doi: 10.1111/j.1468-1293.2007.00541.x.
9. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. *Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies.* Lancet 2018; 391: 839-49. doi: 10.1016/S0140-6736 (17)33095-7.
10. Soriano V, Berenguer J. *Extrahepatic comorbidities associated with hepatitis C virus in HIV-infected patients.* Curr Opin HIV AIDS 2015; 10: 309-15. doi: 10.1097/COH.0000000000000175.