

Switch farmacologici per interazioni e tossicità in paziente HIV late presenter.

Pharmacological switches for interactions and toxicities in a late presenter patient with HIV.

Addolorata Masiello, Filomena Simeone, Angelo Iodice, Angela Salzillo, Giovanni Di Caprio, Emanuele Cordua, Andrea Limone, Paolo Maggi

Unità Operativa Complessa Malattie Infettive, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta.

Riassunto

Paziente ricoverato per febbre, diarrea, marcato calo ponderale, tosse e dispnea con quadro di grave insufficienza respiratoria.

All'imaging toracica si evidenziava polmonite lobare ed interstiziopatia. Veniva effettuato test HIV, risultato positivo. Venivano praticati ulteriori esami strumentali, virologici e microbiologici e si poneva diagnosi di batteriemia da *Staphylococcus Aureus* meticillino-sensibile (MSSA), polmonite da *Bordetella bronchiseptica*, enterite e polmonite da Citomegalovirus (CMV), HIV in stadio CDC C3. Dopo terapia antibiotica ed antivirale veniva avviata terapia antiretrovirale.

A 3 mesi viene descritto incremento dei lipidi sierici.

Allo score di Framingham, il paziente presentava alto rischio di eventi cardiovascolari acuti e all'ecocolordoppler si evidenziava la presenza di placca carotidea.

Si integrava la terapia con statina con necessaria modifica antiretrovirale per ridurre sia la tossicità metabolica dell'inibitore delle proteasi (PI) che le interazioni farmacologiche. Dopo una fase iniziale di pieno benessere, si evidenziava importante incremento ponderale e dei lipidi sierici; il paziente descriveva inoltre disturbi del sonno e cefalea al mattino.

Si effettuava pertanto nuovo switch. Agli ultimi controlli i lipidi sierici risultavano nella norma, il peso stabile con riduzione della circonferenza addominale e risoluzione dei disturbi neurologici.

Abstract

*Patient hospitalized for fever, diarrhea, marked weight loss, cough and dyspnea with severe respiratory insufficiency. Chest imaging revealed lobar pneumonia and interstitial disease. A positive HIV test was performed. Further instrumental, virological, and microbiological tests were carried out and a diagnosis of methicillin-susceptible *Staphylococcus Aureus* (MSSA) bacteremia, *Bordetella bronchiseptica* pneumonia, cytomegalovirus (CMV) enteritis and pneumonia, HIV CDC stage C3 was made. After antibiotic and antiviral therapy, antiretroviral therapy was started. At 3 months, an increase in serum lipids was described. The Framingham score showed a high risk of acute cardiovascular events, and the echo-color-Doppler showed the presence of carotid plaque. Statin therapy was supplemented with necessary antiretroviral modification to reduce both protease inhibitors (PI) metabolic toxicity and drug interactions. After the initial phase of full well-being, there was a significant increase in weight and serum lipids; the patient also described sleep disturbances and headache in the morning. A new switch was therefore made. At the last checkups, the serum lipids were normal, the weight stable with reduction of the abdominal circumference and resolution of the neurological disorders.*

Introduzione

Per decenni la valutazione del quadro viro-immunologico è stata sufficiente al clinico per monitorare la terapia e modificarla in modo preciso, ottenendo brillanti risultati in termini di successo clinico a lungo termine con miglioramento prognostico dei pazienti con infezione da HIV.

Questo ha trasformato una malattia mortale in una virale cronica, in cui il virus non può essere eradicato ma contenuto dalla terapia.

L'ottimizzazione della terapia in termini di efficacia, tollerabilità e aderenza ha consentito di spostare il target del clinico, facendo ricadere l'attenzione su comorbidità, meno evidenti in epoca pre-terapia

antiretrovirale ad alta efficacia. Si tratta delle comorbidità non AIDS-correlate che necessitano di una attenta gestione da parte del clinico, tanto quanto l'infezione primaria (1).

Questo è importante perché oggi i pazienti non muoiono solo di HIV, ma più spesso per problemi cardiovascolari che devono essere oggetto di prevenzione da parte del clinico. I pazienti HIV sono più a rischio in tal senso perché hanno un assetto metabolico alterato dal virus e dai farmaci, con maggior tendenza alla dislipidemia e maggior corrispettivo danno mio-intimale alla parete dei vasi, in particolare delle carotidi, con maggior rischio di insorgenza di placche ateromasiche, a loro volta segno di maggior

Autore per la corrispondenza:

Addolorata Masiello
UOC Malattie Infettive
Ospedale Sant'Anna
e San Sebastiano
Via Palasciano
81100 - Caserta

dora80@live.it

Keywords:

Case report,
Late presenter, Switch,
Toxicity, Weight gain.

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2022; 7(4): 83-86

DOI: 10.19198/JHA31545

rischio cardiovascolare (2). Dall'analisi degli studi sulla sicurezza della terapia antiretrovirale emerge dunque l'importanza di nuove tossicità: il focus si è infatti spostato dalle problematiche renali e/o ossee alle comorbidità cardiovascolari e metaboliche ed infine all'aumento di peso (3). Non si può non considerare che tutto questo si realizza in pazienti che invecchiano e che pertanto sono ancora più a rischio e che vanno incontro ad una poli-farmacologia (4), che pertanto espone con maggior frequenza al rischio di interazioni farmacocinetiche con gli antiretrovirali. Di certo per ottenere un risultato terapeutico a lungo termine, bisogna assicurare al paziente una ottimale qualità di vita e dunque tenere in considerazione i *Patient Reported Outcomes* (PROs), in grado di informare su bisogni e le aspettative delle persone trattate.

Anamnesi

Viene descritto il caso clinico di un paziente di 53 anni valutato inizialmente in consulenza infettivologica in quanto ricoverato presso un'altra Unità Operativa (UO) nell'aprile 2019 per febbre, diarrea, calo ponderale di oltre 10 kg in 3 mesi, tosse ed insufficienza respiratoria. In anamnesi veniva descritta modica ipertensione arteriosa in buon compenso, con alimentazione corretta ed attività fisica senza necessità di supporto farmacologico e assenza di altre condizioni patologiche. Familiarità per patologia cardiovascolare. Fumatore di circa 10 sigarette/die. Negava abuso di alcol o stupefacenti e riferiva di aver effettuato periodicamente test HIV, per rapporti sessuali (omo ed eterosessuali) non protetti, fino al 2015 con esito negativo.

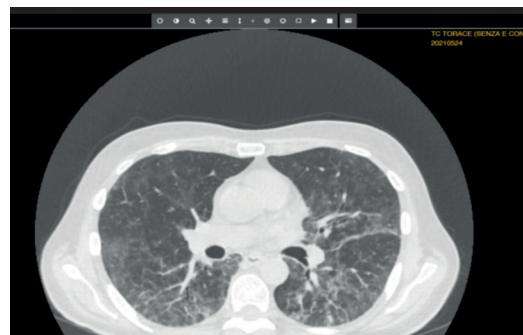
Iter diagnostico-terapeutico

Il paziente, ricoverato in UO di Medicina d'Urgenza per una grave insufficienza respiratoria tale da necessitare supporto ventilatorio non invasivo (ossigenoterapia ad alti flussi con cannule nasali), veniva valutato inizialmente per la febbre e per il quadro respiratorio. Alla tomografia assiale computerizzata del torace, si evidenziava quadro di addensamento flogistico a carico del lobo medio del polmone sinistro in un contesto di interstizio-patia diffusa (**Figura 1**).

Visto il quadro clinico, venivano richiesti esami virologici e microbiologici:

- Emocolture risultate positive per Stafilococco aureo meticillino-sensibile con ricerca di vegetazioni

Figura 1. Tomografia assiale computerizzata polmonare.



endocarditiche, risultate negative all'ecocardiogramma transtoracico;

- Test Quantiferon negativo;
- Espettorati negativi per micobatteri ma positivi per Bordetella bronchiseptica;
- Antigenuria per pneumococco e legionella negative;
- Test HIV positivo.

Alla luce della positività per HIV venivano richieste indagini laboratoristiche di II livello:

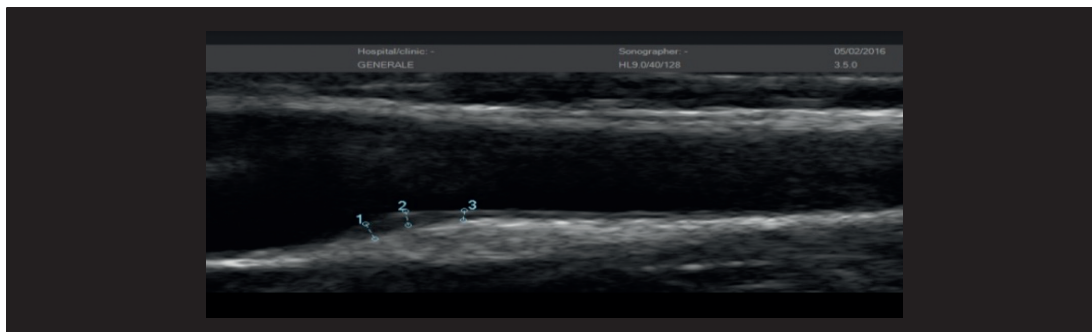
- Marcatori epatitici: HBsAg ed HCV Ab assenti, HBcAb, HBsAb positivi;
- VDRL e TPHA positive;
- Citomegalovirus (CMV)-DNA 150.000 mEq/ml;
- HIV-RNA 5.600.000 copie/ml;
- CD4 27 cell/mm³ (2%), rapporto CD4/CD8: 0.01;
- Coprocoltura, esame parassitologico feci, ricerca Clostridium difficile, Criptosporidium e Microsporidium negativi;
- Broncoscopia per ricerca su BAL di Pneumocystis jirovecii e BK negativa, si conferma la positività al BAL per Bordetella bronchiseptica;
- HLA-B5701 assente.

Venivano inoltre effettuati i seguenti esami strumentali:

- Ecografia addome negativa;
- Esame del fondo oculare nella norma che esclude cheratite da CMV.

Veniva posta pertanto diagnosi di infezione respiratoria da Bordetella bronchiseptica, enterite e polmonite da CMV in paziente con HIV in stadio CDC C3. Dopo ciclo di terapia di induzione per CMV, si avviava terapia antiretrovirale con tenofovir disoproxil fumato (TDF)/ emtricitabina (FTC)/ darunavir (DRV)/ cobicistat che il paziente assumeva con ottima aderenza e senza nessuna reazione avversa.

Figura 2. Ecocolordoppler dei tronchi sovraortici: ispessimento della carotide comune.



Veniva contestualmente avviato il trattamento con levofloxacin per l'infezione batterica. A 30 giorni dall'avvio della terapia antiretrovirale il paziente si presentava in buone condizioni generali con CMV-DNA 593 copie/ml, CD4 144 cell/mm³ (5%) e HIV-RNA 615 copie/ml.

La rivalutazione a 3 mesi evidenziava CD4 106 cell/mm³ (4%), rapporto CD4/CD8 0,07 e HIV-RNA non rilevabile. Sul versante metabolico, si rilevava incremento di colesterolemia e trigliceridemia con colesterolo totale 285 mg/dl, HDL 43 mg/dl, LDL 98 mg/dl, e trigliceridemia 430 mg/dl.

Veniva introdotta terapia con fenofibrato, 200 mg/die, che non sortisce alcun effetto sui valori dei lipidi sierici.

Allo score di Framingham, il paziente presentava un rischio di eventi acuti cardiovascolari del 13% e pertanto veniva effettuato ecodoppler dei tronchi sovraortici (TSA), che evidenziava la presenza di un ispessimento mio-intimale di 1,7 mm alla carotide comune (**Figura 2**).

Si considerava pertanto opportuno integrare la terapia ipolipemizzante con rosuvastatina e si rendeva necessaria modifica del regime antiretrovirale sia per ridurre la tossicità metabolica dell'inibitore delle proteasi (PI) sia la presenza di interazioni farmacologiche. Si effettua switch a terapia con FTC/tenofovir alafenamide (TAF)/bictegravir (BIC).

Alle successive valutazioni si evidenziavano trend dei valori di trigliceridi e colesterolemia in normalizzazione con HIV-RNA <20 copie/ml e CD4 130 cell/mm³ (6%).

Nel giugno 2021, il paziente si presentava in buone condizioni generali, veniva descritto un incremento ponderale di circa 4 kg, si evidenziava una riduzione dei valori di trigliceridemia e colesterolemia

ed una condizione viro-immunologica ottimale con HIV-RNA non rilevabile e CD4 320 cell/mm³ (9%).

Tuttavia, nel dicembre 2021, l'incremento ponderale risultava >10 kg rispetto all'ingresso ed era ricomparso un incremento dei lipidi sierici; il paziente descriveva inoltre disturbi del sonno e cefalea al mattino. Si decideva pertanto di effettuare nuovo switch passando a 3TC/TDF/doravirina.

Agli ultimi controlli, nel maggio 2022 il paziente presentava i seguenti valori: colesterolemia totale 163 mg/dl, HDL 33 mg/dl, LDL 84 mg/dl, trigliceridemia 228 mg/dl, HIV-RNA non rilevabile, CD4 160 cell/mm³ (9%), R 0, 2.

Il peso risultava stabile con lieve riduzione della circonferenza addominale, completa risoluzione dei disturbi del sonno e della cefalea.

Conclusioni

Il caso clinico presentato dimostra come la gestione dei pazienti *late presenters* sia ancora estremamente complessa, per la presenza delle infezioni opportunistiche e per il persistente grado di infiammazione del paziente, che espone a eventi anche non-HIV correlati (5,6).

Lo *switch* ad un regime a tre farmaci contenente doravirina, l'ultimo nato della famiglia degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (INI), ha non solo consentito di mantenere l'efficacia viro-immunologica, ma ha ridotto la problematica correlata al quadro del dismetabolismo, sempre più spesso riscontrato nella popolazione con infezione da HIV ed ha risolto le complicanze neurologiche e di aumento di peso emerse con l'introduzione degli INI, come evidente in letteratura. ■

REFERENCES

1. Ciccarese G, Herzum A, Rebora A, Drago F. *Prevalence of genital, oral, and anal HPV infection among STI patients in Italy.* J Med Virol 2017; 89: 1121-24.
2. Benevolo M, Donà MG, Ravenda PS, Chiocca S. *Anal human papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions.* Expert Rev Anti Infect Ther 2016; 14: 465-77.
3. Cusini M, Benardon S, Vidoni G, Brignolo L, Veraldi S, Mandolini PL. *Trend of main STIs during COVID-19 pandemic in Milan, Italy.* Sex Transm Infect 2021; 97: 99.
4. Sacchelli L, Viviani F, Orioni G, et al. *Sexually transmitted infections during the COVID-19 outbreak: comparison of patients referring to the service of sexually transmitted diseases during the sanitary emergency with those referring during the common practice.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34: e553-e556.
5. Bonato F, Ferreli C, Satta R, Rongioletti F, Atzori L. *Syphilis and the COVID-19 pandemic: Did the lockdown stop risky sexual behavior?* Clin Dermatol 2021; 39: 710-713.
6. Hung SH, Lin WT, Wang JH, Lai CC. *The impact of COVID-19 on the epidemiology of non-airborne/droplet-transmitted notifiable infectious diseases in Taiwan: A descriptive study.* J Infect Public Health 2022; 15: 1001-5.
7. Tarin-Vicente EJ, Sendagorta Cudos E, Servera Negre G, et al. *Infecciones de transmisión sexual (ITS) durante el estado de alarma por la pandemia de COVID-19 en España.* Actas Dermosifiliogr 2022; 113: 115-22.
8. Maatouk I, Assi M, Jaspal R. *Emerging impact of the COVID-19 outbreak on sexual health in Lebanon.* Sex Transm Infect 2021; 97: 318.