

MIGLIORAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA E SOPPRESSIONE DELL'HBV-DNA CON TENOFOVIR- EMTRICITABINA-ATAZANAVIR IN UN PAZIENTE CON RECENTE RISCONTRO DI INFEZIONE DA HIV, EPATITE CRONICA DA HBV ED ELEVATO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Leonardo Calza e Roberto Manfredi

U.O. Malattie Infettive – Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

INTRODUZIONE

La terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha drasticamente migliorato la prognosi dell'infezione da HIV, con conseguente notevole allungamento dell'attesa media di vita dei pazienti sieropositivi. Le più recenti linee guida internazionali consigliano un inizio precoce della terapia anti-HIV al fine di prevenire il deterioramento immunologico associato all'infezione, raccomandando l'inizio del trattamento in ogni paziente con diagnosi di AIDS o conta dei linfociti CD4 inferiore a 350 cell/mm³. A queste raccomandazioni è stata recentemente aggiunta anche quella comprendente donne in gravidanza, pazienti con nefropatia HIV-relata e pazienti con epatite cronica da HBV che necessita di trattamento¹.

L'inizio precoce della terapia antiretrovirale solleva però nuove e importanti problematiche, tra cui i frequenti eventi avversi correlati all'uso di questi farmaci, come la sindrome lipodistrofica e le alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico (osservate in oltre il 50% dei pazienti sottoposti a HAART). Di qui la crescente preoccupazione che queste anomalie morfologiche e metaboliche possano agire in sinergia con altri fattori di rischio tradizionali (fumo, ipertensione, sedentarietà), favorendo un aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari parallelo all'aumento della durata media di vita dei pazienti con infezione da HIV, come sembra emergere da recenti studi^{2,3}.

Negli ultimi anni si è allora imposta con sempre maggior forza la necessità di definire strategie terapeutiche utili a prevenire o correggere le suddette alterazioni morfologiche e metaboliche, riducendo il rischio di complicanze car-

diovascolari a lungo termine. Tra queste strategie vanno acquisendo notevole rilevanza i modelli di *switch* terapeutico che sostituiscono farmaci maggiormente coinvolti nell'insorgenza di dislipidemia e lipodistrofia (analoghi timidinici, efavirenz, inibitori della proteasi) con altri apparentemente associati a un profilo metabolico più favorevole e non correlati alla comparsa di ridistribuzione del tessuto adiposo, quali tenofovir, abacavir, nevirapina e atazanavir^{4,6}.

L'uso di tenofovir risulta inoltre particolarmente appropriato nei pazienti con coinfezione da HIV e HBV, a seguito dell'elevata attività antivirale che il farmaco ha dimostrato nei confronti del virus dell'epatite B, anche nei casi di resistenza a lamivudina⁷.

CASO CLINICO

Paziente maschio di anni 55, omosessuale, affetto da ipertensione arteriosa essenziale, con riscontro occasionale nel corso di esami di screening per intervento odontoiatrico di infezione da HIV e positività per HBsAg.

Al momento della prima visita il paziente appariva in buone condizioni generali, asintomatico, con esame obiettivo generale negativo, a parte il riscontro di obesità con BMI pari a 34. Il paziente era inoltre in terapia da circa 4 anni con ramipril (10 mg/die) in quanto affetto da ipertensione arteriosa essenziale; attualmente la pressione arteriosa era pari a 130/85 mmHg. L'auscultazione cardiaca non evidenziava alterazioni del ritmo né la presenza di soffi patologici. Gli esami ematici evidenziavano un moderato rialzo degli indici di citolisi epatocellulare (AST 71 U/L, ALT 114 U/L), con normalità degli indici di protido-sintesi e degli altri parametri della funzionalità epatica. Glicemia e assetto lipidico erano nella norma, il test di tolleranza orale al glucosio era pure normale, ma si riscontrava la presenza di iperinsulinemia (insulina 32,5 mU/mL, HOMA test pari a 1,66). Gli esami immunovirologici relativi all'infezione da HIV documentavano un buon assetto immunitario con bassa replicazione virale (linfociti T CD4 645/mm³, con percentuale pari al 33%; HIV-RNA 11.000 copie/mL); il test genotipico non presentava mutazioni di resistenza note, mentre la ricerca dell'allele HLA-B*5701 era negativa. I marcatori dell'infezione da HBV evidenziavano un'infezione cronica con attiva replicazione virale (HbsAg >250 UI/mL, anti-HBs negativo, IgM anti-HBc negativo, IgG anti-HBc positivo, HBeAg positivo, anti-HBe negativo, HBV-DNA 332 x 10⁶

UI/mL, IgM e IgG anti-delta negativo). L'ecografia addominale rivelava una lieve epatomegalia; l'agobiopsia epatica documentava un'epatite cronica in fase di minima attività (score di Knodell pari a 4).

Considerando la presenza di epatite cronica da HBV con elevata replicazione virale, si decise di iniziare la terapia antiretrovirale includendo nello schema farmacologico un farmaco attivo contro HBV e scegliendo dunque l'associazione abacavir-lamivudina più efavirenz.

Durante i primi 6 mesi successivi all'inizio della terapia antiretrovirale, il paziente presentò disturbi del sonno (insonnia con frequenti risvegli durante la notte) e dell'umore (ansia e facile irritabilità) con andamento ingravescente. Gli esami ematochimici dimostrarono una rapida soppressione della viremia plasmatica HIV con graduale incremento del valore assoluto e percentuale dei linfociti T CD4 (HIV-RNA <50 copie/mL, linfociti T CD4 823/mm³, con percentuale pari al 37%) e una significativa riduzione della viremia HBV con quasi completa normalizzazione delle transaminasi (HBV-DNA 1,2 x 10³ UI/mL, AST 32 U/L, ALT 44 U/L). Parallelamente si osservò tuttavia la comparsa di ipertrigliceridemia moderata (trigliceridi 394 mg/dL, colesterolo totale 189 mg/dL, colesterolo LDL 121 mg/dL, colesterolo HDL 48 mg/dL), lieve iperglicemia (glucosio 119 mg/dL) e instabilità dei valori pressori nonostante la terapia anti-ipertensiva in corso (con riscontro occasionale di pressione sistoli-

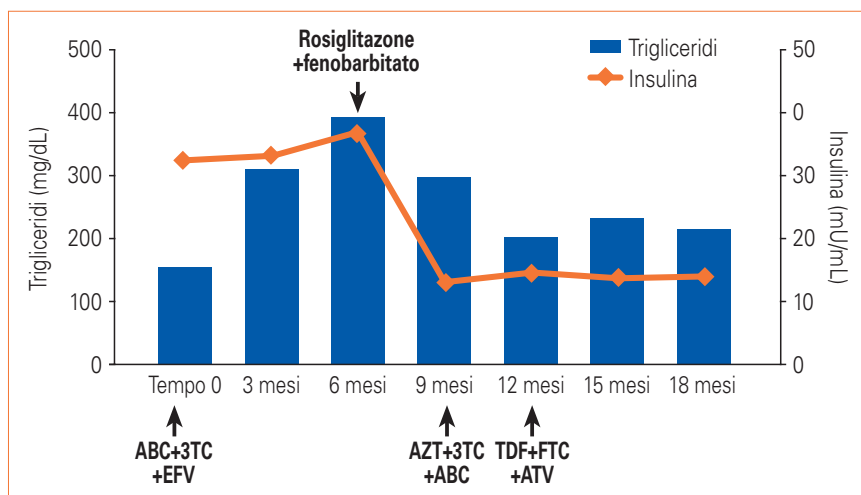


Figura 1. Variazioni della concentrazione plasmatica dei trigliceridi e dell'insulina.

ca >140 mmHg e diastolica >90 mmHg) (Figura 1).

Il paziente fu sottoposto a visita diabetologica, cardiologica e psichiatrica. In occasione della visita diabetologica, la misurazione dei parametri antropometrici dimostrò una circonferenza addominale di 108 cm, con BMI pari a 33; gli esami ematochimici e il test di tolleranza al glucosio confermarono la comparsa dell'ipertrigliceridemia (trigliceridi 325 mg/dL) e dell'iperglicemia con l'aggravamento dell'insulino-resistenza (glucosio a digiuno 118 mg/dL, insulina 36,9 mU/mL, HOMA test pari a 1,93, glucosio 2 ore dopo il carico orale 125 mg/dL), con diagnosi di ridotta tolleranza al glucosio, iperlipidemia e sindrome metabolica. Il paziente fu quindi sottoposto a una dieta a basso contenuto di grassi saturi e di zuccheri semplici associata a un programma di regolare attività fisica di tipo aerobio. Lo specialista diabetologo suggerì anche di iniziare un trattamento ipoglicemizzante con rosiglitazone (4 mg/die) e ipolipemizzante con fenofibrato (200 mg/die).

Durante la visita cardiologica si riscontrò la presenza di valori pressori aumentati (150/90 mmHg), confermati dall'holter pressorio, in assenza di segni o sintomi di insufficienza cardiaca.

L'ECG e l'ecocardiogramma risultarono nella norma, mentre l'ecocolordoppler dei vasi epiaortici rivelò un aumento dello spessore intima-media (1,2 mm) alla biforcazione carotidea con presenza di una placca aterosclerotica all'origine della carotide interna, in assenza di stenosi emodinamicamente significative o di alterazioni del flusso. Il rischio di eventi coronarici a 10 anni calcolato secondo lo score di Framingham era del 9%. Lo specialista cardiologo modificò la terapia anti-ipertensiva con l'introduzione di ramipril-idroclorotiazide (5 + 25 mg/die) associato a trattamento anti-aggregante con acido acetilsalicilico (100 mg/die).

Lo specialista psichiatra riscontrò la presenza di un lieve disturbo d'ansia e prescrisse terapia con delorazepam (2 mg alla sera).

Dopo 9 mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale, i disturbi del sonno, l'ansia e la facile irritabilità persistevano nonostante la terapia ansiolitica prescritta. Gli esami di controllo rivelavano una piena soppressione della viremia plasmatica HIV con assetto immunitario stabile (HIV-RNA <50 copie/mL, linfociti T CD4 821/mm³, pari al 36%), una normalizzazione dei parametri glucidici (glucosio 85 mg/dL, insulina 12,4 mU/mL), ma una persistenza di moderata ipertrigliceridemia (trigliceridi 298 mg/dL, colesterolo totale 192 mg/dL, colesterolo HDL 45 mg/dL).

L'attività replicativa di HBV era quasi completamente soppressa (Figura 2)

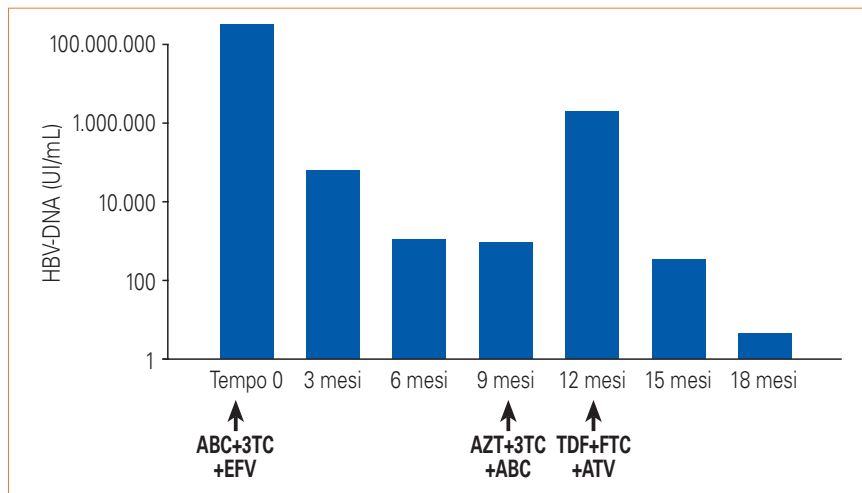


Figura 2. Variazioni dell'HBV-DNA.

con normalizzazione degli indici di citolisi epatocellulare (HBV-DNA 960 UI/mL, AST 31 U/L, ALT 27 U/L).

Per la persistenza degli effetti collaterali neuro-psichici e dell'ipertrigliceridemia in un paziente ad alto rischio cardiovascolare si modificò la terapia antiretrovirale sostituendo abacavir-lamivudina più efavirenz con l'associazione zidovudina-lamivudina-abacavir (300-150-300 mg x 2/die).

Gli esami ematici effettuati 3 mesi dopo la modifica del trattamento antiretrovirale dimostrarono un assetto immunovirologico e glucidico stabile (HIV-RNA <50 copie/mL, linfociti T CD4 794/mm³, glucosio 79 mg/dL, insulina 14,5 mU/mL) con marcata riduzione dell'ipertrigliceridemia (trigliceridi 202 mg/dL, colesterolo totale 182 mg/dL, colesterolo HDL 47 mg/dL). Nel contempo si osservarono tuttavia la comparsa di anemia megaloblastica attribuibile a zidovudina (Hb 8,9 g/dL, MCV 125 fl) e una ripresa dell'attività replicativa di HBV con aumento degli indici di citolisi epatocellulare (HBV-DNA 2,1 x 10⁶ UI/mL, AST 61 U/L, ALT 97 U/L) probabilmente riconducibile alla comparsa di resistenza a lamivudina, come poi confermato dall'esame genotipico. Si decise quindi di modificare nuovamente la terapia antiretrovirale sostituendo l'associazione zidovudina-lamivudina-abacavir con tenofovir-emtricitabina (300-200 mg/die) più atazanavir (400 mg/die).

Per la possibilità di un'interazione farmacocinetica sfavorevole tra tenofovir e

atazanavir non boosterato, con riduzione della concentrazione plasmatica del PI, si effettuò 4 settimane dopo l'inizio del nuovo trattamento una TDM relativa ad atazanavir. La concentrazione plasmatica di valle del farmaco, misurata mediante metodica HPLC, risultò essere pari a 242 ng/mL, ovvero compresa nel range terapeutico.

Sei mesi dopo l'inizio del nuovo regime antiretrovirale il paziente riferiva la completa risoluzione dei disturbi del sonno e dell'umore e, su indicazione dello psichiatra, aveva interrotto la terapia con delorazepam. Gli esami immunovirologici confermavano la stabilità relativa all'infezione da HIV (HIV-RNA <50 copie/mL, linfociti T CD4 807/mm³, pari al 34%) e la piena soppressione dell'attività replicativa di HBV con normalizzazione delle transaminasi (HBV-DNA non rilevabile, AST 22 U/L, ALT 28 U/L). Gli esami ematochimici confermavano la pressoché completa normalizzazione dell'emoglobina (Hb 11,9 g/dL) e dei parametri glucidici e lipidici (glucosio 89 mg/dL, insulina 13,6 mU/mL, trigliceridi 215 mg/dL). Il paziente aveva inoltre presentato una significativa riduzione della circonferenza addominale (97 cm) e del BMI (29), con valori pressori stabilmente inferiori a 140/90 mmHg.

DISCUSSIONE

Lo *switch* terapeutico dagli analoghi timidinici a tenofovir o abacavir si sta affermando come un'efficace strategia terapeutica nei pazienti con lipoatrofia o dislipidemia correlate alla terapia antiretrovirale.

In uno studio prospettico condotto su 352 pazienti in terapia con stavudina, la sostituzione dell'analogo timidinico con tenofovir produceva dopo un *follow-up* di 12 mesi una significativa riduzione della concentrazione plasmatica di colesterolo totale e trigliceridi, particolarmente evidente nei soggetti affetti da iperlipidemia al momento dello *switch* terapeutico⁸. Nello studio randomizzato di confronto tra i *backbones* nucleosidici-nucleotidici zidovudina-lamivudina *versus* tenofovir-emtricitabina entrambi associati a efavirenz in 517 pazienti al loro primo trattamento, dopo un *follow-up* di 24 mesi si osservava un'incidenza significativamente minore di lipoatrofia e di ipercolesterolemia nel braccio trattato con tenofovir-emtricitabina⁹. Analogamente, la sostituzione di un PI boosterato con atazanavir-ritonavir ha generalmente prodotto un miglioramento dell'assetto lipidico, mantenendo una piena efficacia immunovirologica¹⁰.

Nel contempo la scelta di un efficace trattamento per l'epatite cronica B è divenuta prioritaria nei pazienti con coinfezione HIV/HBV, onde evitare la progressione dell'epatopatia cronica e ridurre la mortalità per cirrosi epatica ed epatocarcinoma in questa popolazione di individui. Al momento non vi sono però ampi studi clinici randomizzati che abbiano valutato quale sia la migliore strategia terapeutica per il trattamento dell'epatite cronica B nel contesto dell'infezione da HIV. La scelta di tale trattamento deve inoltre considerare la frequente insorgenza di resistenza di HBV a lamivudina, conseguente all'uso diffuso e prolungato del farmaco nei pazienti HIV positivi.

Anche a questo riguardo tenofovir ha evidenziato in studi recenti un'elevata attività antivirale nei soggetti con infezione sostenuta da ceppi di HBV resistenti a lamivudina e anche a adefovir. In generale, le probabilità di ottenere una completa soppressione virologica di HBV con la terapia di combinazione lamivudina + tenofovir sono maggiori rispetto alla terapia con un singolo analogo nucleosidico-nucleotidico e aumentano nel caso di infezione sostenuta da genotipo A, di pazienti che non hanno assunto in passato terapia anti-HIV e che presentano un'elevata aderenza terapeutica (>90%)¹¹.

Un trattamento sequenziale con interferone pegilato alfa-2a seguito da tenofovir ha evidenziato una maggiore probabilità di ottenere una duratura soppressione virologica di HBV e la sieroconversione ad anti-HBe nei pazienti coinfetti, in associazione a un buon profilo di tollerabilità¹². Tenofovir sembra inoltre in grado di ottenere la soppressione virologica di HBV, la sieroconversione ad anti-HBe e un generale miglioramento dei parametri della funzionalità epatica anche nei soggetti coinfetti con cirrosi¹³.

Un recente trial clinico randomizzato ha confermato che nei pazienti coinfetti un regime farmacologico comprendente tenofovir presenta un minore rischio di comparsa di farmaco-resistenza da parte di HBV rispetto al trattamento con lamivudina¹⁴.

Il nostro caso clinico ha dimostrato come la sostituzione di efavirenz con atazanavir e della combinazione abacavir-lamivudina e poi zidovudina-lamivudina con tenofovir-emtricitabina sia stata efficace, in associazione a un fibrato, a ottenere e conservare un significativo miglioramento dell'ipertrigliceridemia in un paziente obeso, iperteso e con elevato rischio di complicanze cardiovascolari. L'uso di atazanavir non boosterato non ha comportato una riduzione significativa della concentrazione plasmatica del farmaco per l'interazione con tenofovir, come dimostrato dalla TDM, a differenza di quanto precedentemente riportato in letteratura¹⁵. L'associazione tenofovir-emtricitabi-

na, inoltre, ha consentito di ottenere una soppressione della replicazione virale di HBV con normalizzazione degli indici di citolisi epatocellulare.

Il *backbone* nucleosidico-nucleotidico tenofovir-emtricitabina associato ad atazanavir-ritonavir appare quindi una valida strategia terapeutica nei pazienti con dislipidemia ed elevato rischio cardiovascolare, in particolare nel contesto della coinfezione HIV/HBV.

Il nostro caso clinico, infine, ha evidenziato ulteriormente l'utilità della TDM in casi selezionati, tra cui i pazienti con elevato rischio cardiovascolare in cui diviene opportuna l'associazione di farmaci con profilo metabolico più favorevole ma che possono presentare interazioni farmacocinetiche sfavorevoli.

Bibliografia

- (1) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Disponibile nel sito <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- (2) Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-1735
- (3) Murphy R, Costagliola D. Increased cardiovascular risk in HIV infection: drugs, virus and immunity. *AIDS* 2008; 22: 1615-1624
- (4) Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 139-147
- (5) Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006; 20: 2043-2050
- (6) Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 174-180
- (7) Trojan J, Stuermer M, Teuber G, et al. Treatment of patients with lamivudine-resistant and adefovir dipivoxil-resistant chronic hepatitis B infection: is tenofovir the answer? *Gut* 2007; 56: 436-437
- (8) Llibre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006; 20: 1407-1414
- (9) Pozniak AL. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 535-540

-
- (10) Nguyen ST, Eaton SA, Bain AM, et al. *Lipid-lowering efficacy and safety after switching to atazanavir-ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus*. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 323-330
 - (11) Jain MK, Comanor L, White C, et al. *Treatment of hepatitis B with lamivudine and tenofovir in HIV/HBV-coinfected patients: factors associated with response*. *J Viral Hepat* 2007; 14: 176-182
 - (12) Johnston, Ristig, Overton, et al. *Safety and tolerability of sequential pegylated IFN-alpha2a and tenofovir for hepatitis B infection in HIV-positive individuals*. *HIV Clin Trials* 2007; 8: 173-181
 - (13) Matthews GV, Cooper DA, Dore GJ. *Improvements in parameters of end-stage liver disease in patients with HIV-HBV-related cirrhosis treated with tenofovir*. *Antivir Ther* 2007; 12: 119-122
 - (14) Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al. *A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand*. *Hepatology* 2008 Aug 11 [Epub ahead of print]
 - (15) Taburet A, Piketty C, Chazallon C, et al. *Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 28: 2091-2096