



CASE REPORT

“Un paziente naive difficile da trattare”

Dott. Salvatore Martini

**UOS Diagnosi e Terapia Immunodeficienza Acquisita
Seconda Università degli studi di Napoli**



Target del trattamento nel naive

- **Efficacia in rapporto alla carica virale di partenza**
(> o < 100.000 copie/ml)
- **Tollerabilità ed aderenza**
(STR)
- **Costi**
(STR vs Triplice e Dual)

TERAPIA NEL NAIVE

- **Non si tratta di ottimizzare la terapia ma di partire col piede giusto..e negli ultimi anni la ricerca ha semplificato il compito del clinico sviluppando nel naive regimi potenti, ben tollerati e compattati in STR per garantire la migliore QOL e dunque la > durability, che è di fatto associata al successo a lungo termine..**

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

17 Dicembre 2015

Tabella 2a - Regimi raccomandati per l'inizio della cART.

REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Regimi raccomandati		
TDF/FTC+RAL	[A]	[23-24,26,31-32]
TDF/FTC/EVG/COBI	[A]	[27-30,66]
TAF/FTC/EVG/COBI	[A]	[72]
TDF/FTC+DTG	[A]	[31-32,34]
ABC/3TC+DTG	[A]	[31-34]
ABC/3TC/DTG	[A]	[31-35]
TDF/FTC/RPV (in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/ μ L)	[A]	[12,14,18,19]
Regimi raccomandati in particolari condizioni		
TDF/FTC+ATV+r o TDF/FTC+DRV+r (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza, di inizio terapia in gravidanza)	[AII]	[7,11,20-22,26,28-29,34,42,69]
TDF/FTC+ATV/COBI o TDF/FTC+DRV/COBI (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[67,68]
<ul style="list-style-type: none"> • I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa relativamente agli NRTI ed agli NNRTI. • ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. • COBI da non utilizzare con e-GFR < 70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. EVG/COBI/FTC/TAF utilizzabile con eGFR \geq 50 ml/min • I regimi contenenti TDF/FTC + ATV+r o ATV/COBI o DRV+r o DRV/COBI sono da considerare raccomandati [AII] solo nelle condizioni specifiche riportate. In tutte le altre condizioni vengono considerati alternativi [BI]. • DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD. • Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente. • Il regime contenente TDF/FTC/RPV non è registrato per il trattamento di pazienti con valori di HIV-RNA > 100.000 copie/mL. • I regimi contenenti COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza. <p>"r" = co-formulato; "+" = non co-formulato.</p>		

CASO CLINICO

“Un paziente naive difficile da trattare”

- **Un pz naive difficile da trattare esce da queste logiche..**
- **Ma come si identifica un pz difficile da trattare..?**
- **Generalmente si potrebbero avere più difficoltà nella gestione a lungo termine del pz, piuttosto che nell'intraprendere il regime iniziale.**
- **Questo perché nell'experienced:**
 - ✓ **C'è già una storia terapeutica con eventuali fallimenti o intolleranze e dunque meno opzioni da scegliere**
 - ✓ **Età più avanzata e maggior rischio di interazioni farmacocinetiche**
 - ✓ **Maggior rischio di comorbidità che emergono a lungo termine, come la dislipidemia o la tossicità ossea e renale.**

CASO CLINICO

“Valutazione delle difficoltà di trattamento”

- **HIV:**

- ✓ Elevata carica virale al baseline (**si può iniziare con regime a 4 farmaci**)
- ✓ Resistenze virali già presenti al baseline (**si adegua la HAART**)
- ✓ Infezione da HIV2 (**non responder ad alcuni farmaci**)

- **Paziente:**

- ✓ CD4+ < 200 (**si associa la profilassi alla HAART**)
- ✓ Regime che rispettino tollerabilità, aderenza, efficacia (**STR**)
- ✓ TBC o Chemioterapia antineoplastica (**Valutare la tempistica del trattamento ed evitare eventuali interazioni farmacocinetiche**)
- ✓ Coinfezioni con virus epatitici da HBV (**TDF**) e/o HCV (**evitare eventuali interazioni con DAAs in caso di terapia**)
- ✓ Comorbidità e polifarmacologia (**TAILORING**)
- ✓ E' evenienza più rara nel naive ma stimolante per disegnare un regime più tailored sulle esigenze del pz, al di là delle linee guida.

CASO CLINICO

“Il Casatiello...”



- Uomo, **bisessuale** di 58 anni quando giunge alla nostra osservazione **nel maggio 2008**
- Sposato con donna sieronegativa per HIV e padre di 2 figli
- Fattore di rischio: **Rapporti omosessuali** non protetti

QUADRO ANAMNESTICO INIZIALE

Giugno 2008

- **Epatite cronica da HCV, genotipo 1b con attività biochimica e virologica**
- **Diabete mellito in trattamento inefficace dal 2006 con Insulina**
- **Angioplastica nel 2005 per cardiopatia ischemica ostruttiva**
- **Ernio alloplastica bilaterale**
- **Protesi al menisco del ginocchio dx**
- **Emorroidectomia nel 2008**
- **Prolasso rettale**
- **Allergia al Ciproxin**

QUADRO CLINICO INIZIALE

Giugno 2008

- **Sieropositività per HIV scoperta casualmente nel maggio 2008 in seguito ad esami eseguiti prima di essere sottoposto ad intervento chirurgico per prolasso rettale.**
- **Lipoatrofia al volto**
- **Candidosi orale**

ESAMI INIZIALI

Giugno 2008

- **CD4: 315 (25%); CD4/CD8: 0.6; CDC: B2**
- **HIV-RNA: 294.917 copie/ml**
- **ALT 57 UI/L; AST 47 UI/L**
- **Trigliceridi: 104 mg/dl; Colesterolo: 102 mg/dl**
- **HBs-Ag: - ; Anti-HBs: + ; Anti-HBc: +; Anti-HCV: +**
- **TORCH: neg.**
- **RX torace: assenza di segni patologici**
- **HLAB5701: Negativo; Tropismo virale: R5**
- **Inizia HAART con D4T+3TC+LPV/r e FLUCONAZOLO**

Polifarmacologia

Giugno 2008

- **HAART**
- **CARDIOASPIRINA**
- **CONGESCOR**
- **TRIA TEC**
- **TORVAST**

GESTIONE TERAPEUTICA

Novembre 2008

- Comparsa al torace di lesioni cutanee eritematose e pruriginose simil psoriasiche, già evidenziate circa 2 anni prima e riacutizzatesi con l'inizio della HAART.
- Consulenza dermatologica con biopsia delle lesioni e diagnosi finale di **Pemfigo** trattato con Cortisone ed Azatioprina.
- Con la somministrazione di Cortisone si ha scompenso diabetico con **Coma!**
- Si riduce il dosaggio del cortisone e si sviluppa sindrome metabolica con **dislipidemia.**

GESTIONE TERAPEUTICA

Marzo 2009

- Per la lipoatrofia e la sindrome metabolica, si cambia regime HAART passando a **TDF+FTC+LPV/r**
- Il TDF viene erroneamente assunto a 1 cpr x 2/die per 1 mese
- **Nel luglio 2009** passa a nuovo regime con **AZT+3TC+SQV/r**
- Presenta successivamente iperuricemia, elevazione dell'MCV e fibrosteatosi all'eco addome
- **Nel marzo 2010** si cerca di ottimizzare il regime antiretrovirale in rapporto alle molteplici comorbidità.

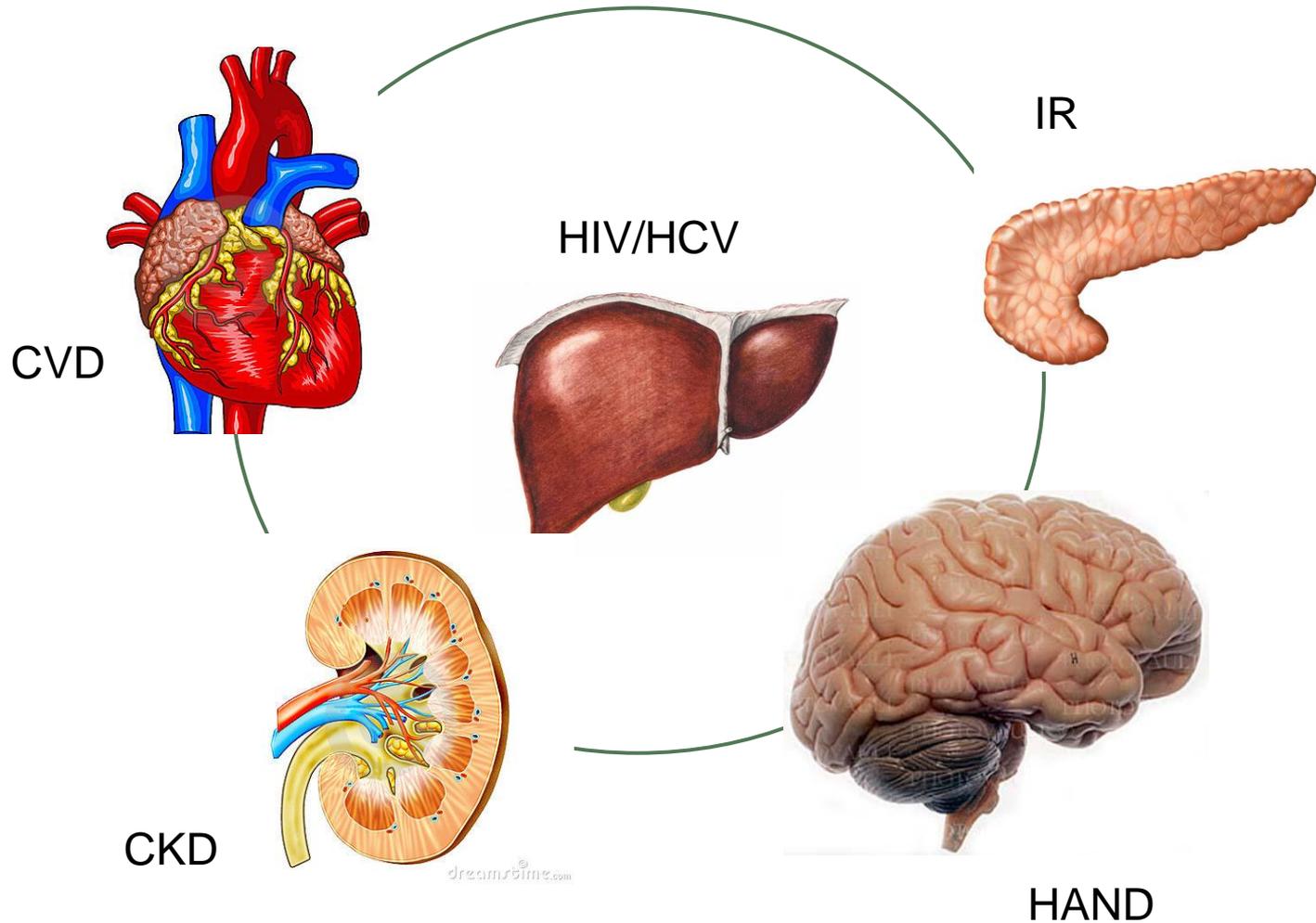
COMORBIDITA' MULTIPLE

- **HIV/HCV CON IPERTRANSAMINASEMIA**
- **DIABETE SCOMPENSATO**
- **DISLIPIDEMIA E FIBROSTEATOSI**
- **PREGRESSO IMA**
- **PEMFIGO**
- **SINDROME DEPRESSIVA**
- **OSTEOPOROSI**
- **AGING**



COMORBIDITA' MULTIPLE

IL RUOLO SISTEMICO DELLA COINFEZIONE HIV/HCV



COMORBIDITA' MULTIPLE

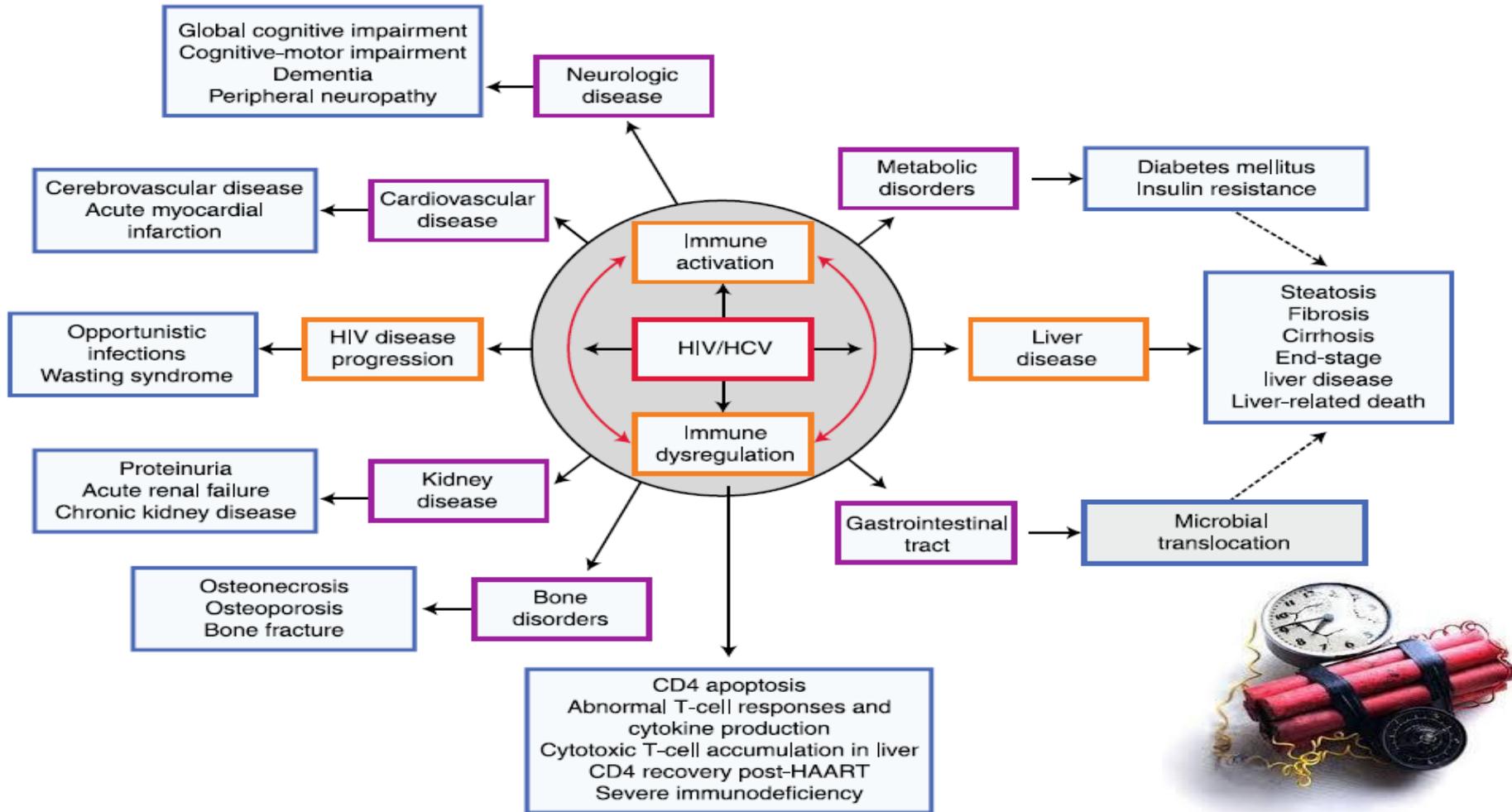


Fig. 1 Pathogenesis of HIV/HCV co-infection: Immune activation and dysregulation, effects on HIV and HCV disease progression, and complications in multiple organ systems

CONSIDERAZIONI

- **L'epatite HCV correlata è la comorbidità più frequente nei pazienti HIV+**
- **L'epatopatia rende più complessa la gestione terapeutica e correla con altre comorbidità, con maggior rischio di patologia renale e cardiaca.**
- **La particolare fragilità di tale setting di pazienti impone una maggior attenzione nella gestione terapeutica e nella scelta di un regime il più possibile friendly in prospettiva.**

Frailty of HIV/HCV co-infected patient: renal issues

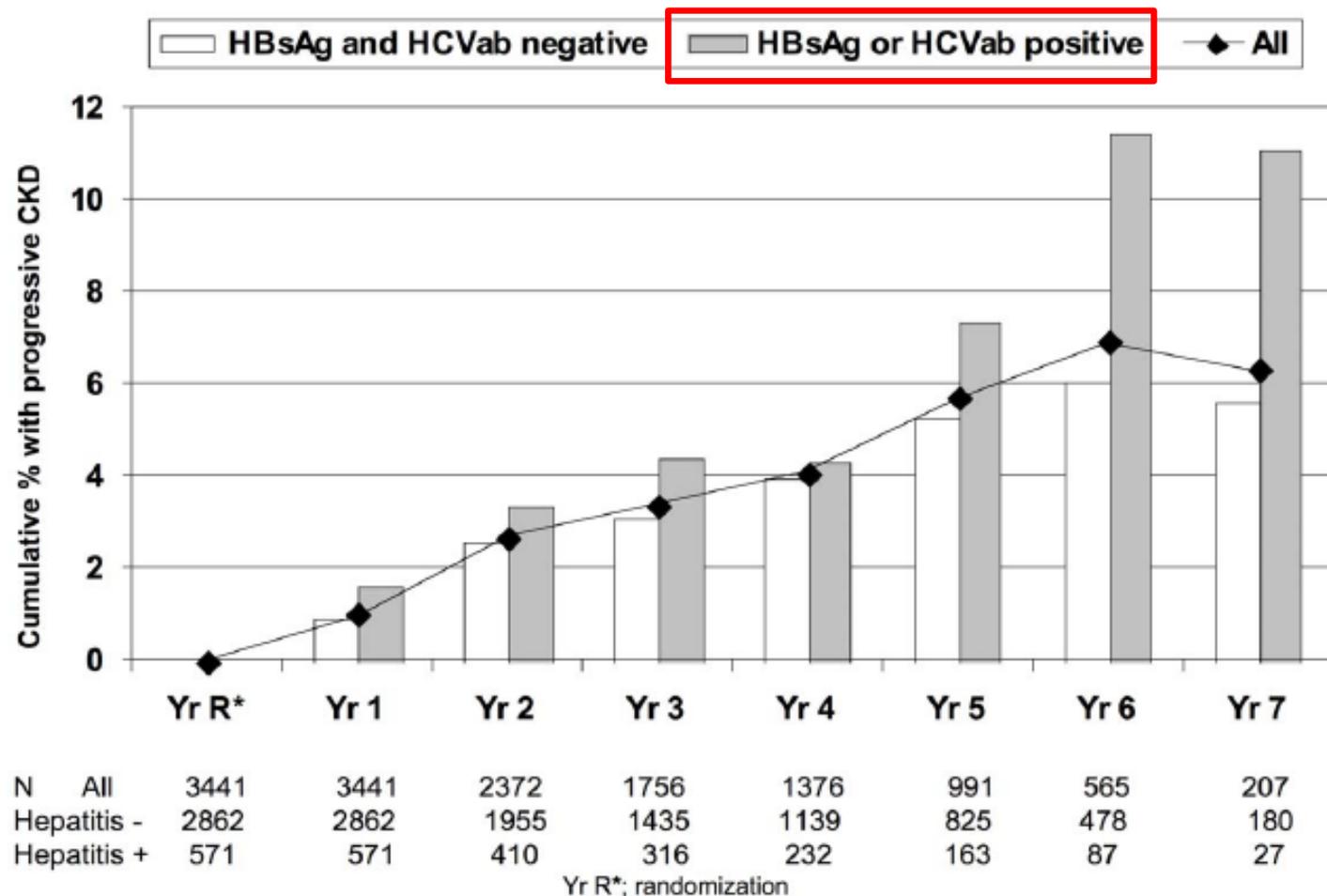
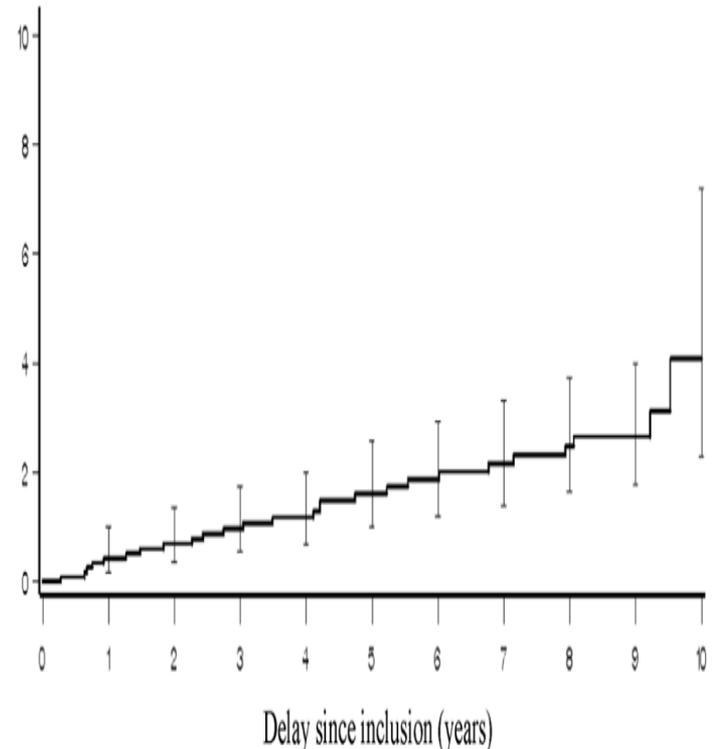


Figure 1. Cumulative proportion of participants with progressive kidney disease.

3,441 pts from INSIGHT SMART and ESPRIT

Frailty of HIV/HCV co-infected patient: bone issues

Probability of fracture (%)



Patients at risk (N)

1272 1155 1085 1014 942 820 684 647 569 281

Fractures (n)

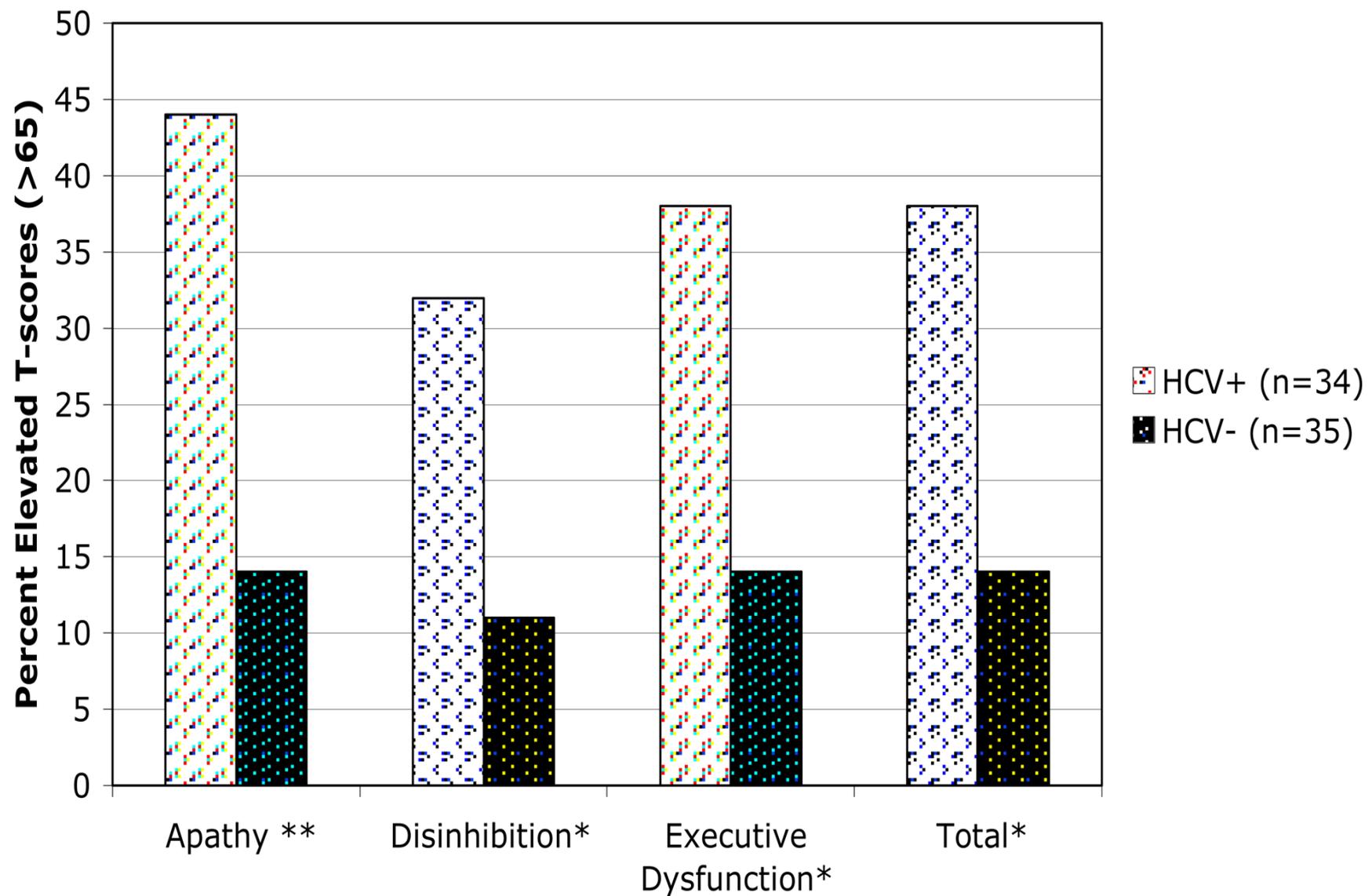
0 5 8 11 13 17 19 21 23 24

Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV-1-infected adults

1,281 HIV+ ANRS CO8 APROCOCOPILOTE cohort when they were first prescribed a cART including a protease inhibitor, in 47 French centres between March 1997 and June 1999.

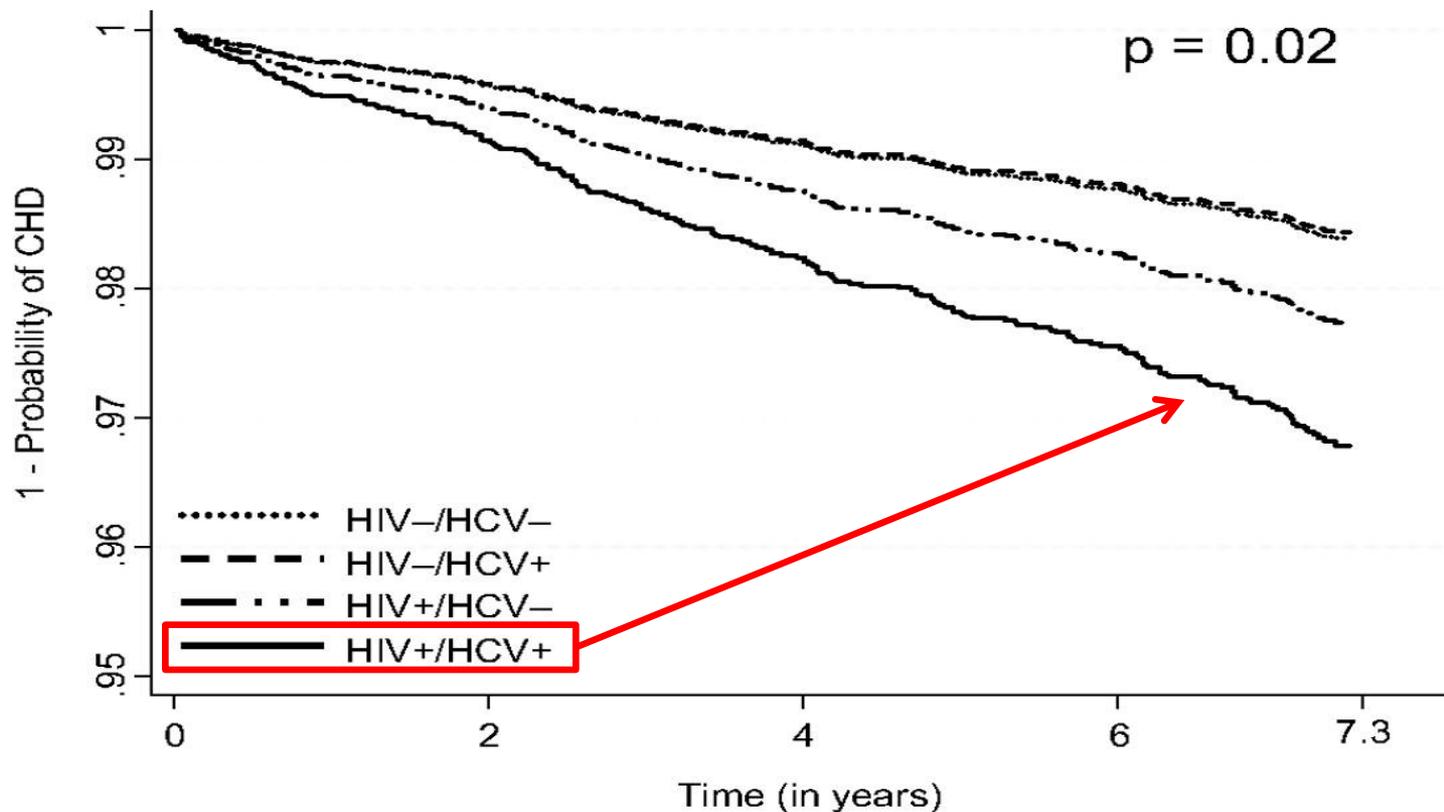
	Fracture HR	IC95%
alcohol	2.9	1.3–6.5
HCV Ab +	3.6	8,1-10.6

Frailty of HIV/HCV co-infected patient: neurological issues



Frailty of HIV/HCV co-infected patient: cardiovascular issues

Adjusted survival curves from Cox proportional hazard models among HIV+HCV+, HIV+HCV-, HIV-HCV+, and HIV-HCV- Veterans and the risk of CHD. Solid line represents the risk for HIV+HCV+ Veterans.



No. at risk

HIV-/HCV-	5453	5212	4898	4435	2918
HIV-/HCV+	701	685	648	575	398
HIV+/HCV-	1687	1532	1379	1208	932
HIV+/HCV+	738	655	566	477	353

OPZIONI TERAPEUTICHE

- HIV/HCV CON IPERTRANSAMINASEMIA (NO NVP) 
- DIABETE SCOMPENSATO (NO D4T e DDI) 
- DISLIPIDEMIA E FIBROSTEATOSI (NO LPV/r) 
- PREGRESSO IMA (NO ABC) 
- PEMFIGO (NO PEG-IFN) 
- SINDROME DEPRESSIVA E SCARSA ADERENZA (NO EFV e NO PEG-IFN) 
- OSTEOPOROSI (NO TDF) 
- AL BASELINE HIV-RNA > 100.000 copie/ml (NO MONO PI o PI+3TC) 
- AGING E POLIFARMACOLOGIA...
- **NRTI e NNRTI-SPARING!**

*...Non è sempre facile trovare
la strada giusta...*



OPZIONI TERAPEUTICHE POSSIBILI

- **INIBITORE DEL CCR5 (MVC)**
- **INI (RAL)**
- **NNRTI DI II GENERAZIONE(ETV)**
- **PI LIPID FRIENDLY**

(Backbone obbligato del regime considerando la scarsa aderenza)



INI + PI

GESTIONE TERAPEUTICA

Marzo 2010

- Per le multiple comorbidità, si cambia regime HAART passando a **RAL+FSP**, regime ottimizzato per tollerabilità .
- Ctrough con TDM:
 - ✓ **RAL 475 ng/ml (29-118);**
 - ✓ **FSP 503 ng/ml (400)**

Id.:58001831 Sig. **BCRF4 BCRF4**

Provenienza: Il Università di Napoli

Data Nascita: 24/10/1950 Et : 62 Anni Sesso M

Richiesta: 58005004 del 29/05/2013 Ore: 14:43

<i>Esame</i>	<i>Esito</i>	<i>U.M.</i>	<i>Val. Riferimento</i>	<i>Metodo</i>
Dosaggio farmaci con test di secondo livello HPLC/GC massa				
<i>Materiale: Plasma</i>				
Concentrazione di Raltegravir	475	ng/ml	Mediana (Range): 72 (29-118) Tossicit�: non definita	
Mediana e Range delle Ctough derivata dagli studi clinici (da Linee Guida DHHS 2011).				
Concentrazione di Amprenavir	503	ng/ml	MEC: 400 Tossicit�: non definita	
MEC: minima concentrazione efficace per virus wild-type; i valori di concentrazione sono da intendersi come Ctough (da Linee Guida 2011).				

NOTIZIE CLINICHE

Data-Ora del prelievo (gg-mm-aaaa hh24:mi): 15/05/2012 9:30

RALTEGRAVIR E COINFEZIONE HIV/HCV



HIV Med. 2012

Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection.

Rockstroh J, Teppler H, Zhao J, Sklar P, Harvey C, Strohmaier K, Leavitt R, Nguyen BY.

Abstract

OBJECTIVE:

The aim was to examine the long-term safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis C virus (HCV) coinfection in three double-blind, randomized, controlled Phase III studies.

METHODS:

In STARTMRK, treatment-naïve patients received raltegravir 400 mg twice a day (bid) or efavirenz 600 mg at bedtime, both with tenofovir/emtricitabine. In BENCHMRK-1 and -2, highly treatment-experienced patients with multi-drug resistant virus and prior treatment failure received raltegravir 400 mg bid or placebo, both with optimized background therapy. Patients with chronic HBV and/or HCV coinfection were enrolled if baseline liver function tests were ≤ 5 times the upper limit of normal. HBV infection was defined as HBV surface antigen positivity for all studies; HCV infection was defined as HCV RNA positivity for STARTMRK and HCV antibody positivity for BENCHMRK.

RESULTS:

Hepatitis coinfection was present in 6% (34 of 563) of treatment-naïve patients (4% HBV only, 2% HCV only and 0.2% HBV+HCV) and 16% (114 of 699) of treatment-experienced patients (6% HBV only, 9% HCV only and 1% HBV+HCV). The incidence of drug-related adverse events was similar in raltegravir recipients with and without hepatitis coinfection in both STARTMRK (50 vs. 47%) and BENCHMRK (34 vs. 38.5%). Grade 2-4 liver enzyme elevations were more frequent in coinfecting vs. mono-infected patients, but were not different between the raltegravir and control groups. At week 96, the proportion of raltegravir recipients with HIV RNA < 50 HIV-1 RNA copies/mL was similar between coinfecting and mono-infected patients (93 vs. 90% in STARTMRK; 63 vs. 61% in BENCHMRK).

CONCLUSION:

Raltegravir was generally well tolerated and efficacious up to 96 weeks in HIV-infected patients with HBV/HCV coinfection.

Dual therapy with Raltegravir associated to different Protease Inhibitors in HIV+ experienced patients: data of long-term longitudinal follow-up of 192 weeks

Martini S.¹, Coppola N.¹, Bonora S.², D'Avolio A.², Macera M.¹, Iodice V.¹, Cascone A.¹, Di Perri G.², Filippini P.¹

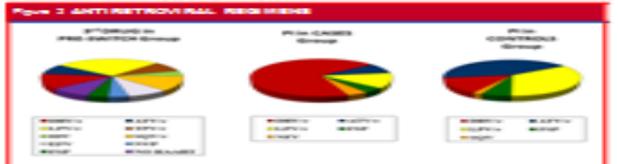
¹ UOC Diagnosi e Terapia AIDS e Patologie Infettive Correlate della Seconda Università degli studi di Napoli; ² Clinica di Malattie Infettive dell'Università di Tori

Introduction

- In last years many data in literature about HIV treatment have evidenced the efficacy and tolerability of integrase inhibitors, remarking the opportunity of avoiding NRTI backbone to improve long-term management of treatment.
- NRTI-sparing regimen, based on association of Raltegravir(RAL) with a boosted Protease Inhibitor(PI), may combine these two aspects.
- Our aim is to evaluate efficacy and tolerability of an NRTI-sparing regimen, based on RAL+PI, in switch strategy, observed in a long-term follow-up of 192 weeks.

Study Design

- We have retrospectively analyzed a cohort of 72 HIV+ experienced patients, treated by a standard regimen of 2 NRTI+PI/r, since October 2009.
- Among these patients, 23 have switched to an NRTI-sparing regimen, based on association of Ral+PI(Cases) and 49 patients have continued standard regimen(Controls).
- In Cases group, 16 patients showed, before switch, uncontrolled HIV plasmatic replication. Mean follow-up for two groups has been of 192 weeks.



Methods

- Laboratory tests have been performed (CD4, HIV-RNA, Triglycerides, Cholesterol, ALT, AST, Creatinine, Haemogram) to assess efficacy and tolerability. CKD-EPI equation has been used to estimate glomerular filtration rate(GFR).
- Adherence has been assessed by counseling and SERAD questionnaire (Self-Reported Adherence).
- C-trough of drugs in Cases Group has been evaluated by a validated HPLC method to confirm the propriety of RAL in combination to different PI.

FIGURE 5 BASELINE DATA

Baseline Data	CASES GROUP (N=23)	CONTROL GROUP (N=49)
Number of patients	23	49
Mean age \pm SD	43.99 \pm 9.32	41.30 \pm 7.91
Sex: M/F	17(74%)/6(26%)	33(67%)/16(33%)
CD4	42.4	42.6
HIV-RNA \geq 20 copies/ml	42.4	22.8
Mean CD4 \pm SD	332 \pm 263.68	640 \pm 230.78
% of patients with TDF	47.83	62.20

Results

- Data of Cases have been compared to Pre-switch(P/S) data and to Controls.
- In Cases Group there has been a progressive CD4 recovery of 100 cells at the end of follow-up with a virological success (< 20 copies/ml) in about 75% of patients versus 66% of Control Group.
- About hepatic parameters and lipid profile, no pathological values have been observed in both groups.
- About CKD-EPI, no alteration has been observed in two groups, except two cases with lower GFR in Cases group, not related to antiretroviral treatment.
- About pharmacokinetic(PK) data, C-trough of RAL has appeared lower than range of studies in literature in 2 patients and higher in 11 cases, but no virological failures and no collateral effects have been reported.
- All data have been summarized in attached table.

Viro-Immunological Data

- Mean CD4+ count after switch from ST to Raltegravir + PI
- Mean CD4+ count evaluated in Cases for 99 weeks before switch to dual therapy with Raltegravir + PI and for 192 weeks after switch.
- Cases data have been compared with patients (Controls) in standard regimen of 2 NRTI+PI/r, followed for 192 weeks.



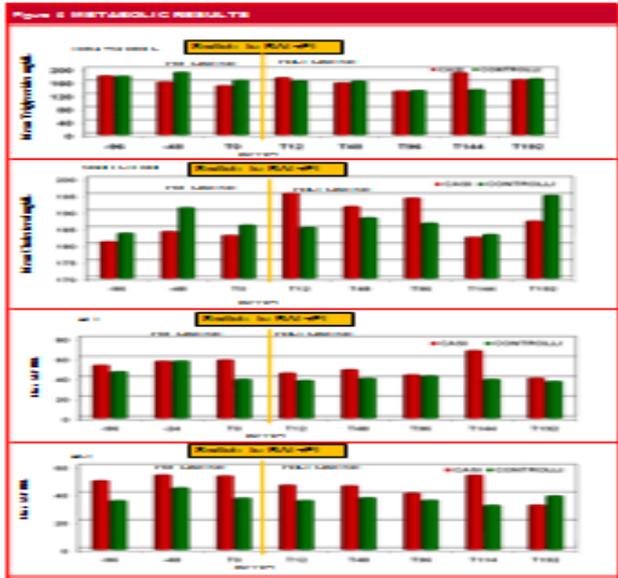
Proportion of Patients with Virological Suppression at Week 48

- Proportion of HIV-RNA undetectability in Cases analyzed for 48 weeks before switch to dual therapy with Raltegravir and Darunavir in CD regimen and for 48 weeks after switch.
- Cases data have been compared with patients (Controls) in standard regimen of 2 NRTI+PI/r, followed for 96 weeks.



Metabolic Data

- Metabolic results after switch from ST to Raltegravir + PI
- Mean Triglycerides, Cholesterol, ALT and AST levels evaluated in Cases for 99 weeks before switch to dual therapy with Raltegravir and Rind for 192 weeks after switch.
- Cases data have been compared with patients (Controls) in standard regimen of 2 NRTI+PI/r, followed for 192 weeks.



Analysis of Statistical Significance

Table 1 Statistical significance of data

	CASES GROUP (N=23)	CONTROL GROUP (N=49)	P	CASES GROUP (N=23)	CONTROL GROUP (N=49)	P
CD4+ count at 48 weeks	365.00 \pm 217.00	365.00 \pm 217.00	0.52	365.00 \pm 217.00	365.00 \pm 217.00	0.99
CD4+ count at 192 weeks	465.00 \pm 235.00	465.00 \pm 235.00	0.02	465.00 \pm 235.00	465.00 \pm 235.00	0.00
ALT (U/L)	46.00 \pm 25.00	46.00 \pm 25.00	0.99	46.00 \pm 25.00	46.00 \pm 25.00	0.99
AST (U/L)	46.00 \pm 25.00	46.00 \pm 25.00	0.99	46.00 \pm 25.00	46.00 \pm 25.00	0.99
Triglycerides (mg/dL)	160.00 \pm 100.00	160.00 \pm 100.00	0.99	160.00 \pm 100.00	160.00 \pm 100.00	0.99
Cholesterol (mg/dL)	160.00 \pm 100.00	160.00 \pm 100.00	0.99	160.00 \pm 100.00	160.00 \pm 100.00	0.99
Creatinine (mg/dL)	0.80	0.80	0.99	0.80	0.80	0.99

Conclusion

There are few data in literature about dual therapy based on association of RAL to PI. Two trials, in particular, have associated RAL to Lopinavir/Progress (TriP) or to Darunavir/Neat (TriP) in HIV+ naive patients with good results. In our study Raltegravir has been associated to 5 different PI in switch strategy for experienced patients in a long-term follow-up of 192 weeks. PK parameters have resulted in range of studies in literature. According to literature, RAL, associated to PI, resulted in non-inferior efficacy and similar safety, tolerability and adherence when compared with a traditional antiretroviral regimen(2NRTI+PI) through 192 weeks of treatment. Rapid HIV-RNA decay induced by RAL, associated to high genetic barrier of PI, may let to optimize long-term efficacy and tolerability.

10.1017/S1365275X11000000 | www.cambridge.org/hyg | © 2011 Cambridge University Press | Printed in the United Kingdom | This is a Creative Commons Attribution License, which permits the re-use of the article content, subject to the usual conditions. For further information on this license please go to the journal website at www.cambridge.org/hyg. | DOI: 10.1017/S1365275X11000000

GESTIONE TERAPEUTICA

Giugno 2012

- Esame del fondo oculare: **Atrofia corioretinica** parapapillare e distrofia dell'EPR
- Eco addome: Segni di **involuzione cirrotica** con ipertrofia del caudato e margini irregolari.
- TSA: Diverse **placche fibrocalcifiche stenosanti** il lume del 40% alla carotide int. dx, del 50% alla carotide int. sx e del 45% alla carotide comune sx con ispessimento intimale su tutti gli assi esplorati.
- Doppler arti inf.: **Ateromasia** parietale diffusa e placche sull'asse femoro-popliteo

Main extra hepatic manifestations of HCV according to the strength of the association

A. Significant prevalence, consistent pathogenetic data and “ex-adjvantibus” criteria

Mixed cryoglobulinaemia/cryoglobulinaemic vasculitis
B-cell NHL

B. Higher prevalence than controls

Type 2 diabetes mellitus type 2

Insulin resistance

Glomerulonephritis

Renal insufficiency

Fatigue

Cognitive impairment

Depression

Impaired quality of life

Cardiovascular disorders (i.e. stroke, ischemic heart disease)

Sicca syndrome

Arthralgia/myalgia

Auto-antibody production (i.e. cryoglobulins, rheumatoid factor, and antinuclear, anticardiolipin, anti-thyroid and anti-smooth muscle antibodies)

Monoclonal gammopathies

Immune thrombocytopenia

Porphyria cutanea tarda

Lichen planus

C. Possible association

Polyarthritis

Pruritus

Fibromyalgia

Chronic polyradiculoneuropathy

Lung alveolitis

D. Anecdotal association

Polymyositis

Dermatomyositis

Polyarteritis nodosa

Psoriasis

Mooren corneal ulcer

Erythema nodosum

E. Association with antiviral treatment (interferon alpha)

Hypo-hyperthyroidism

Depression

Fatigue

Impaired quality of life

Sarcoidosis

Lichen

Skin vasculitis

Peripheral neuropathy

Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies

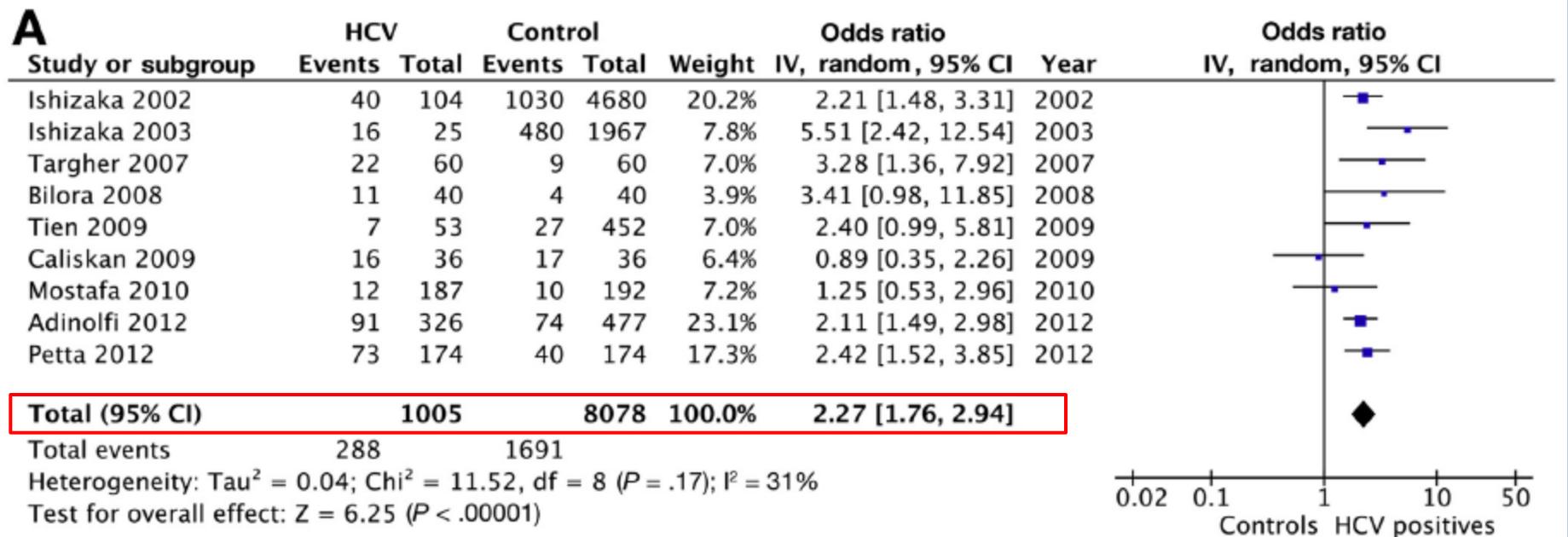


Figure 3. Meta-analysis of 9 studies that assessed the impact of HCV infection on the presence of carotid plaques, using the random-effects model. (A) Overall impact and (B) impact according to the prevalence of smoking habit in the population

Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies

Study or subgroup	HCV		Control		Weight	Odds ratio IV, random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Guiltinan 2008	73	10259	34	10259	31.8%	2.16 [1.43, 3.24]	2008
Lee 2012	38	760	477	18541	34.8%	1.99 [1.42, 2.80]	2012
Vajdic 2015	59	14498	54	14048	33.4%	1.06 [0.73, 1.53]	2015
Total (95% CI)		25517		42848	100.0%	1.65 [1.07, 2.56]	

Total events 170 565
 Heterogeneity: $\tau^2 = 0.11$; $\chi^2 = 8.37$, $df = 2$ ($P = .02$); $I^2 = 76\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.25$ ($P = .02$)

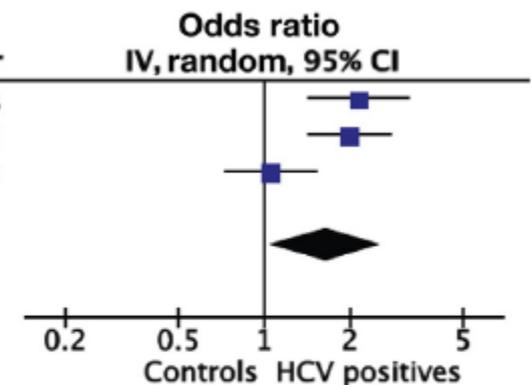


Figure 2. Meta-analysis of 3 studies that assessed the impact of HCV infection on CVD-related mortality, using the random-effects model. ORs and 95% CIs are shown on a logarithm scale. Studies are arranged by publication year. Study names are provided in the corresponding references.

GESTIONE TERAPEUTICA

Luglio 2013

- **Scarsa aderenza alla terapia cardiologica**
- **Non segue adeguato regime dietetico ipoglicemico**
- **EGDS: Assenza di varici esofagee. Gastropatia ipertensiva portale di grado severo. Esofagite erosiva grado A.**

Maggio 2014

- **Lombosciatalgia acuta** con evidenza alla TAC di artrosi diffusa con spondilosi somatica ed **ernie L4-L5 ed L5-S1.**

GESTIONE TERAPEUTICA

Novembre 2014

- **Ricovero c/o Ospedale di Caserta per ischemia cerebrale acuta e dimesso con diagnosi di: “Ischemia cerebrale in diabetico iperteso con encefalopatia vascolare cronica multinfartuale con atrofia corticale e deficit cognitivo secondario; Ateromasi delle carotidi. Infezione da HIV. Diabete mellito tipo 2 in terapia insulinica. Cardiopatia ischemica con pregresso IMA. BPCO”.**
- **Presenta scarsa aderenza al RAL**

Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies

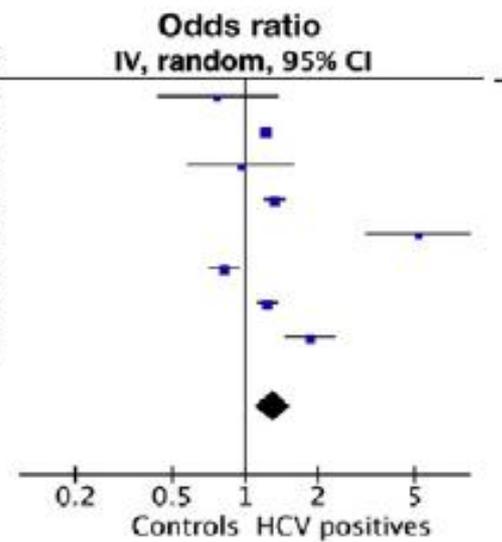
A

Study or subgroup	HCV		Control		Weight	Odds ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		IV, random, 95% CI		
Arcari 2006	23	52	269	530	5.9%	0.77 [0.43, 1.36]	2006	
Butt 2009	6169	82083	5594	89582	17.8%	1.22 [1.18, 1.27]	2009	
Forde 2012	16	4809	248	71668	6.9%	0.96 [0.58, 1.60]	2012	
Liao 2012	482	4094	1499	16376	16.7%	1.32 [1.19, 1.48]	2012	
Adinolfi 2013	33	79	90	741	7.0%	5.19 [3.15, 8.54]	2013	
Hsu CS 2013	220	2875	1141	12452	15.7%	0.82 [0.71, 0.95]	2013	
Enger 2014	584	21919	1456	67109	16.9%	1.23 [1.12, 1.36]	2014	
Pothineni 2014	84	1434	480	14799	13.2%	1.86 [1.46, 2.36]	2014	
Total (95% CI)	117345	273257	100.0%	1.30 [1.10, 1.55]				

Total events: 7611 (HCV), 10777 (Control)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.04$; $\chi^2 = 76.44$, $df = 7$ ($P < .00001$); $I^2 = 91\%$

Test for overall effect: $Z = 3.08$ ($P = .002$)



test for subgroup differences: $\chi^2 = 0.21$, $df = 1$ ($P = .61$), $I^2 = 0.0\%$

Figure 4. Meta-analysis of 8 studies that assessed the impact of HCV infection on cerebrocardiovascular events. (A) overall impact, (B) impact in subgroups according to (B) prevalence of diabetes, (C) prevalence of hypertension, (D) study design.

GESTIONE TERAPEUTICA

Aprile 2015

- Prescritto dallo psichiatra **Cymbalta** per sindrome depressiva
- Nuovo regime HAART con: **DOL+DRV/r** per ottimizzare interazioni farmacocinetiche, efficacia e aderenza con migliore posologia QD.

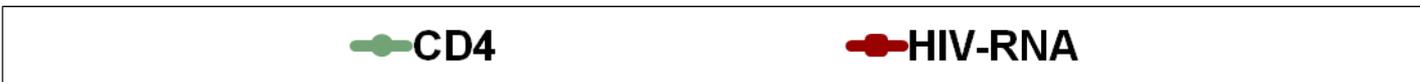
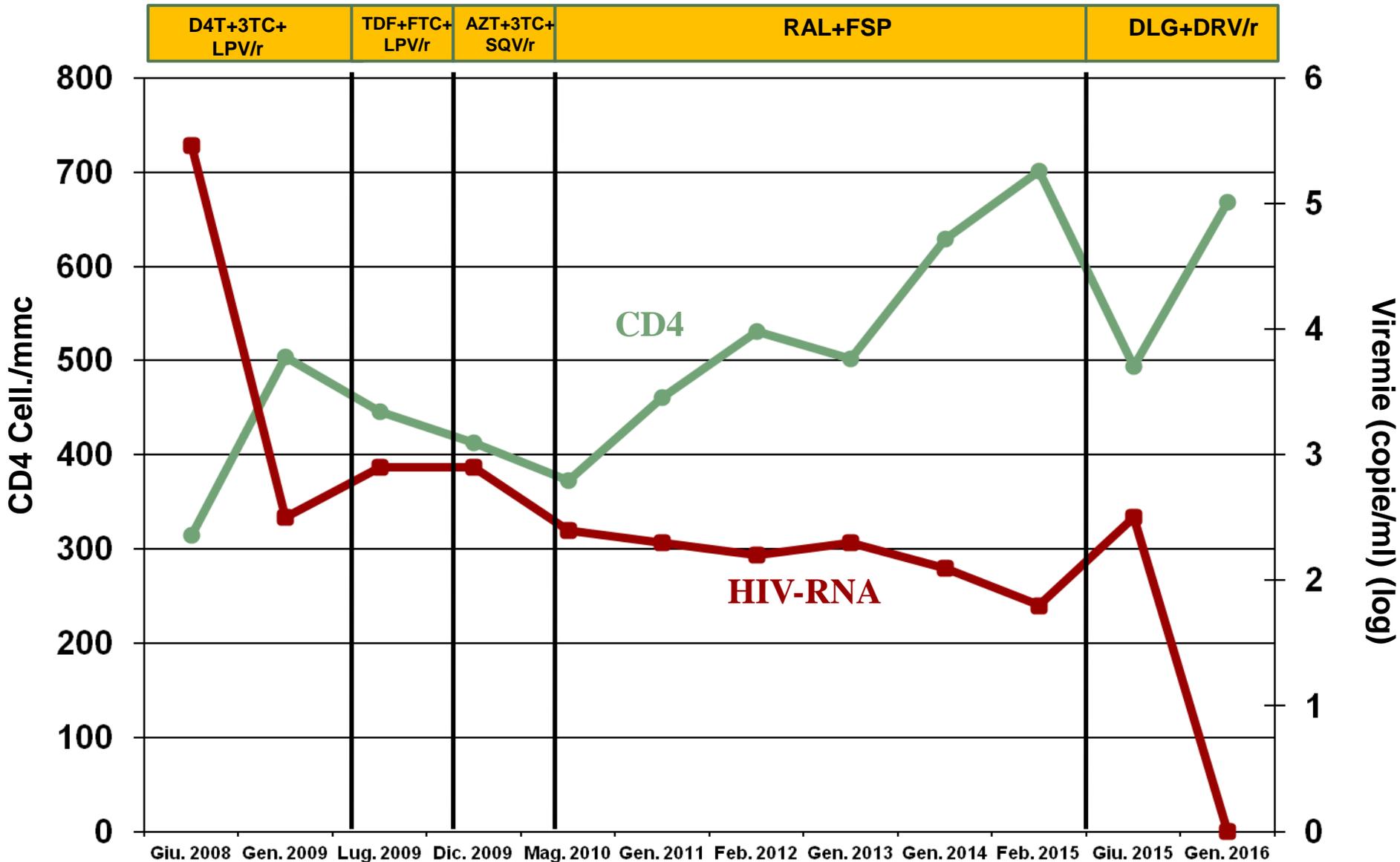
Luglio 2015

- Diagnosi di Neuropatia autonoma cardiovascolare, polineuropatia sensitiva motoria, retinopatia non proliferante laser trattata.

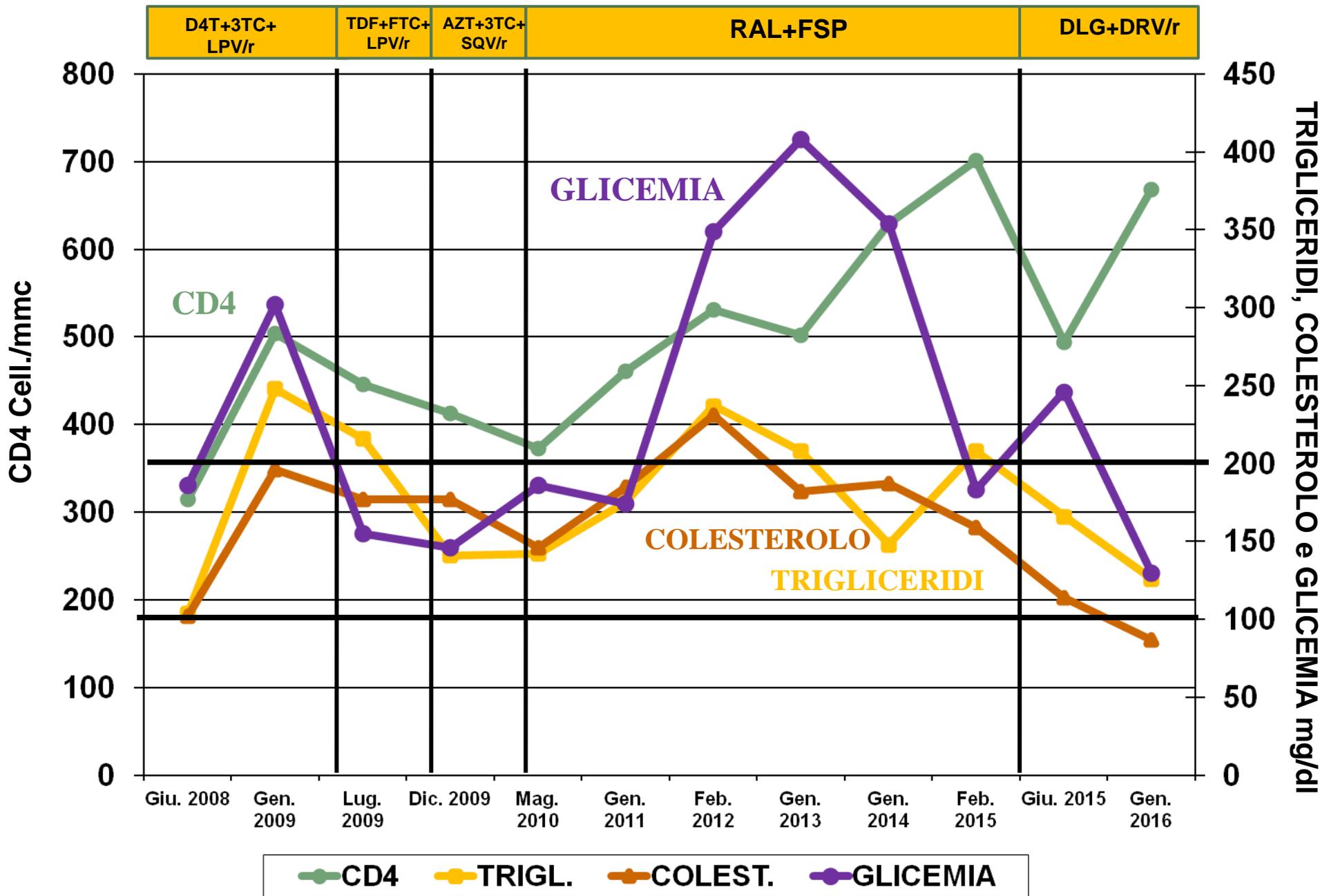
Gennaio 2016

- Per la prima volta si ottiene **negativizzazione dell'HIV-RNA**

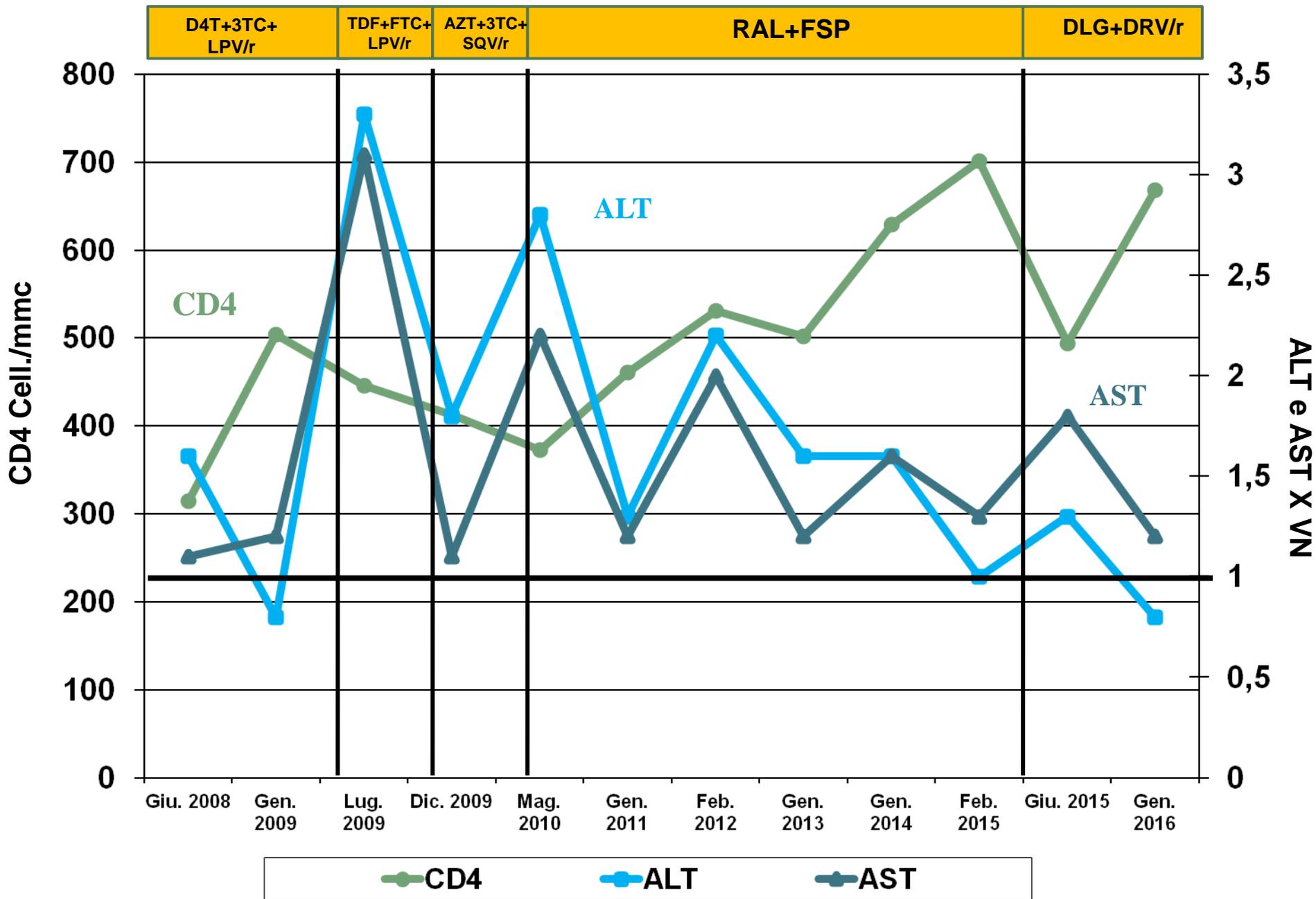
ANDAMENTO VIRO-IMMUNOLOGICO



ANDAMENTO IMMUNOLOGICO-BIOCHIMICO



ANDAMENTO IMMUNOLOGICO-BIOCHIMICO



CONCLUSIONI

- **Oggi abbiamo a disposizione farmaci sempre più efficaci e ben tollerati, ottimizzati per posologia QD in STR**
- **Questo ha reso molto più semplice il compito per il clinico sia nel trattamento del naive che nello switch per semplificazione o per tossicità.**
- **Restano casi di pazienti con molteplici comorbidità associate che rendono più difficile trovare un equilibrio fra l'efficacia richiesta, la tollerabilità a lungo termine e le interazioni farmacocinetiche con gli altri farmaci che generalmente aumentano con l'invecchiamento del paziente.**

CONCLUSIONI

- **Aver a disposizione in tal senso farmaci estremamente poliedrici come gli INI ha consentito di coniugare efficacia e tollerabilità anche in condizioni difficili.**
- **Nel caso clinico presentato il paziente racchiudeva tutte le maggiori complicanze metaboliche, cardiache, neurologiche, psichiatriche, unite ad età avanzata e scarsa aderenza.**
- **Nonostante le difficoltà con l'avvento di un nuovo INI QD e di PI di seconda generazione si è ottenuto alla fine negativizzazione dell'HIV-RNA, grazie all'ottimizzazione dell'aderenza e della tollerabilità del regime.**

Si può ancora migliorare...?

Table 2

Antiretroviral drugs: Impact on lipid and glucose metabolism

Antiretroviral class	Drug	Effects on lipids	Effects on glucose
NRTIs	Abacavir (ABC)	↑ Dyslipidemia	No effect
	Didanosine (ddI)	↑↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Emtricitabine (FTC)	↑ Dyslipidemia	No effect
	Lamivudine (3TC)	↑ Dyslipidemia	No effect
	Stavudine (d4T)	↑↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Tenofovir (TDF)	↑ Dyslipidemia	No effect
NNRTIs	Zidovudine (AZT)	↑↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Efavirenz (EFV)	↑↑ HDL, ↑ Dyslipidemia	No effect
	Etravirine (ETR)	Neutral effects	No effect
	Nevirapine (NVP)	↑↑ HDL, ↑LDL	
PIs	Rilpivirine (RPV)	Neutral effect	
	Amprenavir/ritonavir	↑↑↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Atazanavir/ritonavir	↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Darunavir/ritonavir	↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Fosamprenavir/ritonavir	↑↑↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Indinavir	↑↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Lopinavir/ritonavir	↑↑↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Nelfinavir	↑↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
	Saquinavir	↑ Dyslipidemia	Insulin resistance
Tipranavir/ritonavir	↑↑↑ Dyslipidemia	Insulin resistance	
Fusion inhibitors	Enfuvirtide T-20	Neutral effect	No effect
InSTIs	Dolutegravir (DTG)	Neutral effect	No effect
	Elvitegravir (EVG)	Neutral effect	No effect
	Kaltegravir (RAL)	Neutral effect	No effect
Entry inhibitors	Selzentry	Neutral effect	No effect

GRAZIE DELL'ATTENZIONE

