

## Ruolo e limiti della terapia HAART nella coinfezione da virus epatitici: quali i problemi alla luce delle nuove terapie

Parlando di comorbidità nel paziente con infezione da HIV spesso si è fatto riferimento alle patologie epatiche e in particolare alla coinfezione da HCV anche in conseguenza della sua elevata frequenza nel nostro paese. È da tempo noto che l'epatopatia cronica HCV-correlata resta nel paziente in trattamento HAART una delle più frequenti cause di morte e che l'infezione da HIV influenza negativamente la prognosi di HCV.

Anche la gestione della tossicità epatica della terapia antiretrovirale ha dovuto fare i conti con il fatto che più di un terzo dei pazienti con infezione da HIV presentava coinfezione da HCV.

Negli anni gli infettivologi hanno imparato a gestire la terapia con interferone e ribavirina in associazione alla HAART ma, come nella popolazione generale, si sono avuti buoni risultati nei genotipi 2 e 3 e risultati molto modesti nel genotipo 1.

L'utilizzo dei nuovi inibitori della proteasi e i primi risultati degli studi di fase II di altri farmaci attivi su HCV sembrano creare nuove aspettative di successo terapeutico nel paziente monoinfetto.

La prova della grande attesa di questi farmaci anche per il trattamento della coinfezione HIV/HCV è dimostrata anche dal fatto che nell'ambito della 19<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections che si è recentemente svolta a Seattle numerose sessioni sono state dedicate proprio alle novità in questo campo.

In particolare sono stati presentati i risultati di studi che hanno utilizzato, in pazienti con infezione da HIV, i due inibitori della proteasi, telaprevir e boceprevir, approvati di recente per il trattamento di HCV.

Il trattamento a tre farmaci (interferone pegilato, ribavirina e inibitore della proteasi) aumenta fortemente la possibilità di avere una risposta virologica sostenuta anche nelle persone coinfette HIV/HCV. In particolare, sono stati presentati i risultati ottenuti con telaprevir (Dieterich D., *Abs 46*) e boceprevir (Sulkowski M., *Abs 47*) in associazione a interferone e ribavirina in persone con infezione da HCV e genotipo 1 precedentemente non trattate.

Nello studio di fase II condotto da Dieterich su 60 pazienti, viene presentata un' *interim analysis* che valuta SVR a 12 settimane. Quarantasette pazienti assumevano anche terapia antiretrovirale: 24 erano in terapia con efavirenz (telaprevir 1125 mg tid) e 23 con atazanavir. Si è ottenuta SVR alla 12<sup>a</sup> settimana dopo il termine del trattamento nel 74% dei casi nel braccio telaprevir più terapia standard contro il 45% nel braccio trattato con la sola terapia standard. La maggior efficacia è stata dimostrata sia nei pazienti in HAART che nei pazienti *naïve*.

Sono stati segnalati SAE nel 18% dei casi in terapia con telaprevir vs 9% con placebo. In particolare erano più frequenti fra i pazienti in triplice: prurito, cefalea, febbre, *rash* e depressione; non sono stati riportati *rash* severi. Anemia di grado 3, uso di EPO e trasfusioni sono state più frequenti nei pazienti in triplice (rispettivamente 29% vs 23%, 8% vs 5%, 11% vs 5%). La conta dei linfociti CD4+ si è ridotta in tutti i gruppi ma la percentuale è rimasta stabile. Non si è osservato *breakthrough* di HIV RNA nei pazienti in HAART. L'analisi farmacocinetica non ha mostrato variazioni significative di telaprevir nei pazienti in HAART né viceversa impatto di telaprevir sugli antiretrovirali.

Lo studio condotto da Sulkowski ha valutato 98 pazienti, tutti in terapia antiretrovirale; viene presentata una *interim analysis* che valuta SVR a 12 settimane. Anche in questo caso i pazienti in triplice terapia hanno risultati migliori: il 60,7% dei soggetti trattati con boceprevir in combinazione con la terapia standard presentavano una carica virale non rilevabile rispetto al 26,5% del braccio di controllo trattato con la terapia standard. Ha sospeso il trattamento per eventi avversi rispettivamente il 20% dei pazienti in triplice terapia e il 9% dei soggetti in duplice.

Anche in questo studio gli eventi avversi (febbre, disgeusia vomito, astenia, anoressia, anemia e neutropenia) sono stati significativamente più frequenti nel gruppo di pazienti trattati con tre farmaci. Anemia si è manifestata in questi pazienti nel 41% dei casi rispetto al 26% dei pazienti in terapia standard. *Breakthrough* di HIV RNA si è verificato in 3 pazienti nel braccio boceprevir e in 4 nel braccio placebo.

Indubbiamente questi studi hanno dimostrato risultati incoraggianti della triplice terapia anche nel paziente coinfecto con genotipo 1 anche se il trattamento è gravato da una tossicità superiore rispetto alla duplice terapia con PEG-IFN e ribavirina. Si tratta però di studi su un numero ancora limitato di pazienti e in entrambi i casi non si è ancora raggiunta la valutazione di SVR a 24 settimane dalla sospensione del trattamento.

Due aspetti devono inoltre essere ulteriormente approfonditi: la frequenza e la gravità degli eventi avversi quando la terapia per HCV si associa alla HAART e, soprattutto, le interazioni fra i farmaci utilizzati per il trattamento di HCV e di HIV.

In una recente *review*, *J. Rockstroch*, ha riesaminato la problematica delle interazioni fra queste categorie di farmaci. Dopo aver riassunto i dati già noti delle interazioni con interferone pegilato, ribavirina e farmaci antiretrovirali (soprattutto NRTI) ha considerato più in

particolare le interazioni fra la HAART e gli inibitori della proteasi utilizzati per HCV (*Tabella 1*).

Sia boceprevir che telaprevir sono potenti inibitori del citocromo P450. Telaprevir è metabolizzato da CYP3A4 e ne è un forte inibitore. La co-somministrazione con farmaci induttori del citocromo può ridurre la concentrazione di telaprevir e di conseguenza l'efficacia.

In *tabella 2* sono riportate le principali interazioni di boceprevir con i farmaci antiretrovirali.

In *tabella 3* sono riportate le indicazioni all'impiego della HAART in pazienti che necessitano di trattamento con boceprevir e telaprevir che tengono in considerazione i dati disponibili relativamente al problema delle interazioni farmacologiche. Per quanto riguarda telaprevir, in particolare non è consigliata la co-somministrazione con lopinavir/r, fosamprenavir/r e darunavir/r. Atazanavir/r sembra avere un impatto più modesto e la sua assunzione sembra essere clinicamente accettabile.

**Tabella 1. Interazioni fra HAART e alcuni farmaci utilizzati per il trattamento di HCV<sup>3</sup>**

Inibitore proteasi HCV (PI)	Farmaco antiretrovirale (ARD)	AUC PI	C <sub>min</sub> PI	AUC ARD	C <sub>min</sub> ARD
Boceprevir 800 mg ogni 8 ore [52]	Tenofovir 300 mg die	↑8%	NA	5%	?
Boceprevir 800 mg ogni 8 ore	Efavirenz 600 mg die	↓19%	↓44%	↑20%	?
Boceprevir 800 mg ogni 8 ore	Ritonavir 100 mg die	AUC↓19%	NA	?	?
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore [52]	Tenofovir 300 mg die	↔	↔	↑30%	↑41%
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore	Lopinavir/r	↓54%	↓52%	↔	↑14%
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore	Darunavir/r	↓35%	↓32%	↓40%	↓42%
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore	Atazanavir/r	↓20%	15%	↑17%	↑85%
Telaprevir 750 mg ogni 8 ore [56]	Raltegravir	↑7%	↑14%	↑31%	↑78%
Telaprevir 1125 mg ogni 8 ore	Efavirenz/TDF	↓18%	↓25%	↓18%	↓10%

AUC, area sotto la curva; C<sub>max</sub>, concentrazione plasmatica massima; C<sub>min</sub>, concentrazione plasmatica minima; TDF, tenofovir

**Tabella 2. Interazioni fra boceprevir 800 mg tid e farmaci antiretrovirali**

ARV	AUC BOC	C <sub>max</sub> BOC	C <sub>min</sub> BOC	AUC ARV	C <sub>max</sub> ARV	C <sub>min</sub> ARV
ATV/r	Immodificata	Non definita	Immodificata	-34-44%	-25-36%	-49%
DRV/r	-32%	Non definita	Non definita			-59%
LPV/r	-45%	Non definita	Non definita			-43%
EFV (CI 90%)	-19% (11-25)	-8% (-22 +8)	-44% (26-58)	+20% (15-26)	+11% (2-20)	Non definita
TDF	+8% (2-14%)	+5% (-2+12)	Non definita	+5% (1-9)*	+32% (19-45%)	Non definita

Modificato da Kasserra C et al. CROI 2011. Abstract 118

**Tabella 3. Indicazioni all'impiego di farmaci antiretrovirali in soggetti nei quali si programma terapia con telaprevir o boceprevir + PEG IFN + RBV.**

Tali suggerimenti si riferiscono ai dati disponibili circa il profilo di interazioni farmacologiche.

Tipologia di farmaco antiretrovirale	Farmaco	Impiego di telaprevir	Impiego di boceprevir
NRTI	Zidovudina, stavudina, didanosina	Sconsigliato <sup>§</sup>	Sconsigliato <sup>§</sup>
	Abacavir	Considerare alternative	Considerare alternative
	Lamivudina, emtricitabina	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati
	Tenofovir	Può essere impiegato	Può essere impiegato
IP	Lopinavir ritonavir	Sconsigliato	Sconsigliato*
	Darunavir ritonavir	Sconsigliato	Sconsigliato*
	Atazanavir ritonavir	Può essere impiegato	Sconsigliato*
	Fosamprenavir ritonavir	Sconsigliato	Sconsigliato
	Tipranavir ritonavir	Sconsigliato (non dati potenziali interazioni clinicamente significative)	Sconsigliato (non dati potenziali interazioni clinicamente significative)
NNRTI	Efavirenz	Con telaprevir 1125 mg x 3 (TID)	Sconsigliato <sup>°</sup>
	Nevirapina	Sconsigliato (non vi sono dati; potenziali interazioni clinicamente significative)	Sconsigliato (non vi sono dati; potenziali interazioni clinicamente significative)
	Rilpivirina	Può essere impiegato <sup>^</sup>	Non vi sono dati
	Etravirina	Può essere impiegato	Può essere impiegato
Altri	Maraviroc	Non vi sono dati	Non vi sono dati
	Raltegravir	Può essere impiegato	Può essere impiegato

§ In virtù delle controindicazioni generali all'utilizzo con ribavirina e al potenziamento dell'effetto anemizante.  
\* Si segnala che in un recente studio clinico su 28 pazienti, boceprevir è stato utilizzato in combinazione con atazanavir/r, darunavir/r o lopinavir/r senza apprezzabili difetti di efficacia antivirale sia in senso anti-HIV che anti-HCV.  
° Il profilo di interazione farmacocinetica sembrerebbe poter permettere l'associazione ma la mancanza di dati clinici suggerisce cautela.  
^ Telaprevir Determina un incremento dei valori di rilpivirina il cui significato clinico non è ancora definito.

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Luglio 2012

Ugualmente possibile la co-somministrazione di raltegravir farmaco che non ha azione nota sul citocromo P450. Da segnalare un incremento di raltegravir indotto da telaprevir. La terapia di associazione con efavirenz richiede un incremento del dosaggio di telaprevir (1125 mg q8h). L'associazione con tenofovir è consentita anche se richiede un più attento monitoraggio della funzionalità renale in quanto telaprevir aumenta la concentrazione di tenofovir.

Boceprevir agisce su CYP3A4/5 e il suo impiego è controindicato in associazione con farmaci che utilizzano questo enzima per il metabolismo e con farmaci che ne sono induttori. In particolare l'associazione di boceprevir e efavirenz riduce l'AUC di boceprevir del 19% e la  $C_{min}$  del 44%; questo si traduce in una minor efficacia di boceprevir. Per contro si verifica un incremento della concentrazione di efavirenz.

Ritonavir utilizzato come booster sembra determinare solo una modesta riduzione della concentrazione di boceprevir. In un lavoro presentato sempre al 19<sup>th</sup> CROI, *Hulskotte et al.* dimostrano che la co-somministrazione di boceprevir riduce la  $C_{trough}$  di ATV/r, LPV/r e DRV/r rispettivamente del 49%, 43% e 59%, riduce inoltre l'AUC dal 34 al 44% e la  $C_{max}$  dal 25 al 36%.

## Bibliografia

1. **Sulkowski M, et al.** Boceprevir + pegylated interferon + ribavirin for the treatment of HCV/HIV-co-infected patients: End of treatment (week-48) Interim results. *CROI 2012; Abs 47.*
2. **Dieterich D, et al.** Telaprevir in combination with pegylated interferon-a-2a+RBV in HCV/HIV-co-infected patients: A 24-week treatment interim analysis. *CROI 2012; Abs 46.*
3. **Jalali Z, Rockstroh J.** Antiviral drugs and treatment of hepatitis C. *Curr HIV/AIDS Published online 22 feb 2012.*
4. **Kasserra C, Hughes E, Treitel M, Gupta S and Edward O'Mara.** Clinical Pharmacology of BOC: Metabolism, Excretion and Drug-Drug Interactions. *CROI 2011; Abs 118.*
5. **Hulskotte E, et al.** Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, lopinavir and darunavir. *CROI 2012; Abstract 771LB.*
6. **Da Kanter C et al.** The influence of the HCV protease inhibitor boceprevir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor raltegravir. *CROI 2012; Abstract 772LB.*
7. **Kakuda T, Leopold L, Nijs S et al.** Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised, two-way crossover trial. *13<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona. Abstract Q\_18.*
8. **D Dieterich, V Soriano, K Sherman, et al.** Telaprevir in Combination with Pegylated Interferon-alfa-2a + Ribavirin in HCV/HIV-coinfected Patients: A 24-Week Treatment Interim Analysis. *19<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012). Seattle, WA. March 5-8, 2012. Abs 46.*
9. **Mallolas J, Pol S, Rivero A, et al.** Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV coinfected patients: end of treatment (week 48) interim results. *Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2012; Barcelona, Spain. Abs 50. Interazioni TPV PI*
10. **R. Van Heeswijk, V. Garg, G. Boogaerts, et al.** The Pharmacokinetic Interaction between Telaprevir and Raltegravir in Healthy Volunteers. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2011). Chicago, September 17-20, 2011. Abs A1-1738a.*
11. **Kakuda T, Leopold L, Nijs S, et al.** Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomized, two-way crossover trial. *13<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona. Abstract Q\_18*
12. **Hulskotte E, Feng HP, Xuan F, et al.** Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, lopinavir and darunavir. *19<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 5-8, 2012. Seattle. Abstract 771LB*
13. **Victrelis [package insert].** Whitehouse Station, NJ: Schering Corporation; May 2011.
14. **de Kanter C, Blonk M, Colbers A, et al.** The influence of the HCV protease inhibitor boceprevir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor raltegravir [paper#772LB]. *19<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8, 2012; Seattle, WA.*
15. **Hammond K, Wolfe P, Burton J, et al.** Pharmacokinetic interaction between boceprevir and etravirine in HIV/HCV seronegative volunteers. *13<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona, Abstract Q\_15.*