

PANDORA 5.0

*ESPERIENZE CLINICHE IN
AMBITO INFETTIVOLOGICO*

**INTERAZIONI DELLA TERAPIA
ANTIRETROVIRALE: IL CUSHING IATROGENO**

E.Monge, D.Bernacchia

Il sig G

- Maschio, 49 aa
- HIV Ab positivo noto dal 2012 in seguito a diagnosi di LH trattato con 6 cicli di ABVD e successiva remissione completa
- Ipertensione arteriosa
- Ipercolesterolemia
- Etilismo
- Asma e BPCO in paziente noto forte fumatore (circa 25 P/Y). OSAS in CPAP notturna

In terapia domiciliare:

- Darunavir/cobicistat (Rezolsta) 800/150 mg 1 cp
- Tenofovir alafenamide/emtricitabina (Descovy) 200/10 mg 1 cp
- Perindopril 8 mg 1 cp
- Fluticasone/formoterolo 250/10 mcg 2 puff x 2
- Furosemide 25 mg 2 cp + 1 cp
- Lorazepam 2,5 mg 1 cp

Gennaio 2017- Febbraio 2018

- Febbraio 2017 ricovero in UO Malattie Infettive III, H Sacco: **“Riacutizzazione di BPCO”**
- Luglio-agosto 2017 ricovero in UO Malattie Infettive III, H Sacco: **“Ipertensione polmonare, BPCO e OSAS”**
- Ottobre 2017 ricovero in UO Pneumologia H Sacco: **“Riacutizzazione di asma bronchiale, insufficienza respiratoria ipossiémico normocapnica”**. Introdotta terapia con Flutiformo 250/10 mcg (fluticasone/formoterolo) per via inalatoria 1 puff x 2 die
- Gennaio-febbraio 2018 ricovero in Medicina Generale H Sacco: **“Polmonite basale sx”**. Incrementato il Flutiformo a 2 puff x 2 die, inoltre somministrati metilprednisolone ev e a seguire prednisone per os per circa 7 gg.

Visita infettivologica di controllo 27/3/18:

- Il pz si presenta astenico, con edemi declivi agli arti inferiori e difficoltà alla deambulazione (sedia a rotelle), aumento ponderale di circa 10 Kg, rachialgia
 - E.O.: al torace rumori secchi diffusi; addome globoso, trattabile, non dolente, strie rubre, adiposità centripeta, teleangectasie cutanee diffuse, gibbo di bufalo, edemi declivi al terzo inferiore della gamba
 - Agli esami: GB 18000/mcL (78% PMN), AST 81 UI/L, ALT 501 UI/L, GGT 1391 UI/L; bilirubina e PCR in range
- Parametri immunovirologici (07/3): CD4+ 509 cell/mmc, VL <37 cp/ml NR

In reparto...



Sospetta Sindrome di Cushing



Dosaggi ormonali:

- cortisolo sierico 2,7
mcg/dL (VN 7-25)

- cortisolo libero urinario 2,7
mcg/24 ore (VN 36-137)

- ACTH: 4 pg/ml (VN 5-60)



Sindrome di
Cushing iatrogena



Le interazioni in terapia:

■ DRV/cobi

■ TAF/3TC

■ Perindopril

■ Fluticasone/formoterolo

■ Furosemide

■ Lorazepam



**Inibitore del
CYP 3A4**



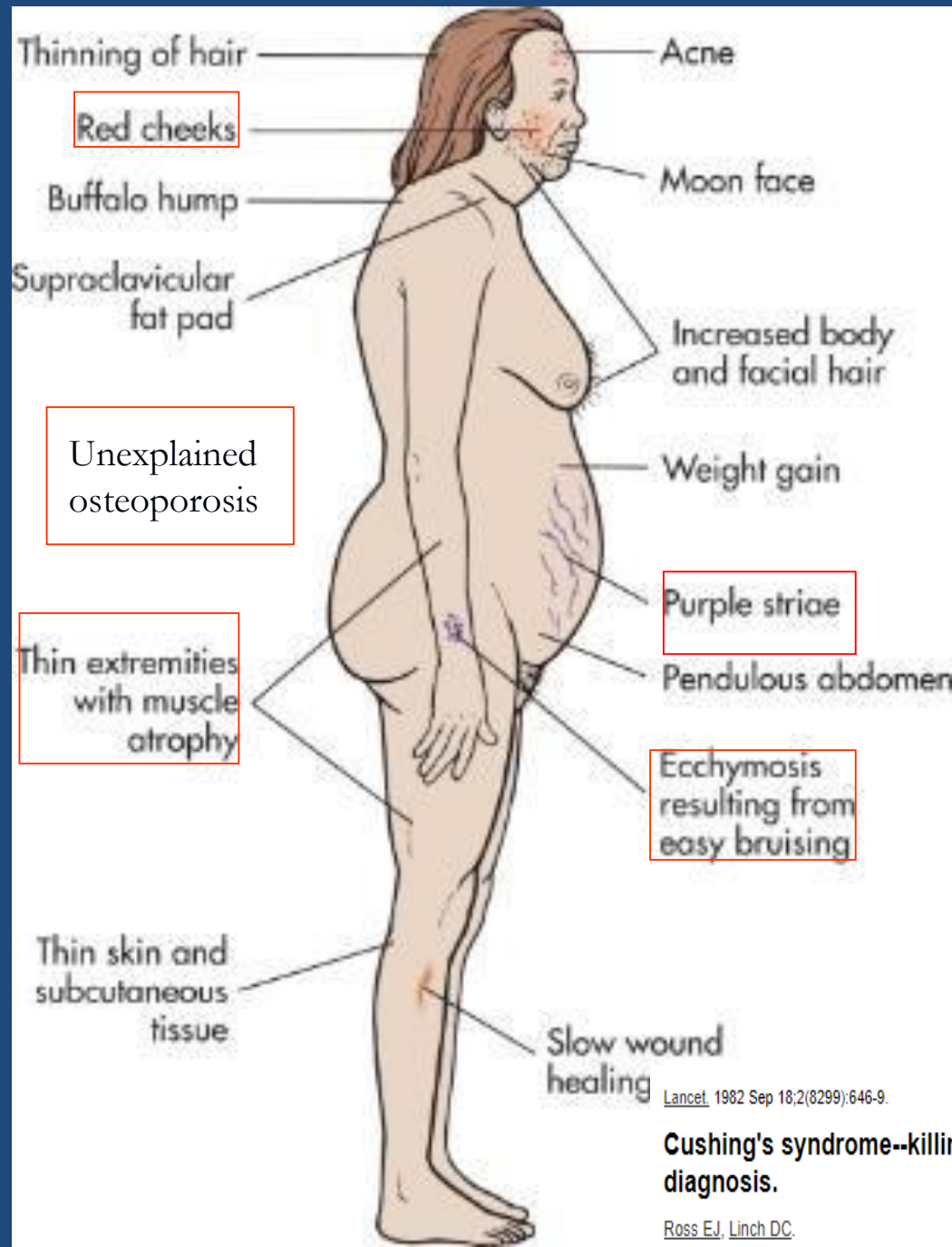
**Metabolismo
CYP 3A4**

Major

fluticasone < > cobicistat

Applies to: fluticasone, cobicistat / darunavir

Cobicistat may significantly increase the absorption of **fluticasone** into the blood stream. You may be more likely to experience side effects such as swelling, **weight gain**, **high blood pressure**, high blood glucose, muscle weakness, **depression**, **acne**, thinning skin, stretch marks, easy bruising, bone density loss, cataracts, menstrual irregularities, excessive growth of facial or body hair, and abnormal distribution of body fat, especially in the face, neck, back, and waist.



Sindrome di Cushing

[Lancet](#). 1982 Sep 18;2(8299):646-9.

Cushing's syndrome--killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis.

[Ross EJ](#), [Linch DC](#).

Peculiarità cliniche della SC iatrogena

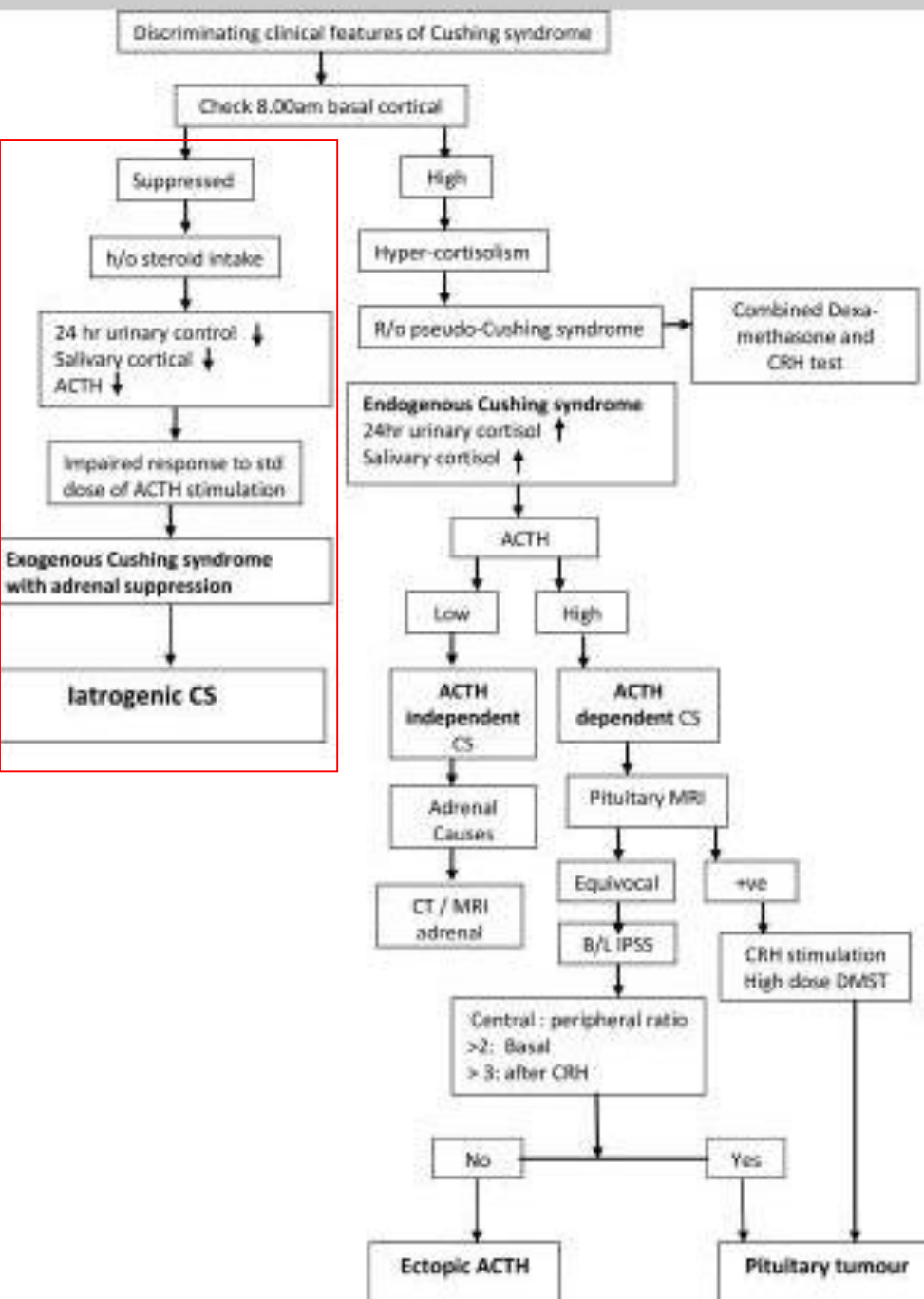
A Comparison of Spontaneous Cushing Syndrome and Iatrogenic Cushing's syndrome.

Clinical Features	Spontaneous Cushing's Syndrome	Iatrogenic Cushing's Syndrome
H/o exogenous steroid intake	Absent	Present
Onset and progression	Develop gradually	More abrupt with striking features
Psychological features	Less severe	More severe
Hypertension	More common	Less common
Hirsutism, virilising feature	More common	Less common
Menstrual irregularities	More common	Less common
Glaucoma, ocular features	Less common	More common
Avascular necrosis	Less common	More common
Benign intracranial hypertension	Less common	More common
Pancreatitis	Less common	More common
Osteoporosis	Less common	More common
Spinal epidural lipomatosis	Uncommon	Rarely reported
Serum cortisol	Increased	Suppressed
ACTH	Increased / decreased	Suppressed
Adrenal suppression	Absent	Present

Open Respir Med J. 2014; 8: 74–84.

Raveendran A.V

Work up diagnostico



Raveendran A.V
Open Respir Med J. 2014

Lipodistrofia HIV correlata

- Patofisiologia complessa e spesso multifattoriale
- Assunzione di analoghi nucleosidici e PI
- Può rendere il sospetto di Cushing iatrogeno più difficoltoso

In comune: obesità centrale, incremento ponderale, gibbo dorsale.

Caratteristiche specifiche Cushing: strie rubre, facies lunare, rapido incremento ponderale, incremento dell'appetito.

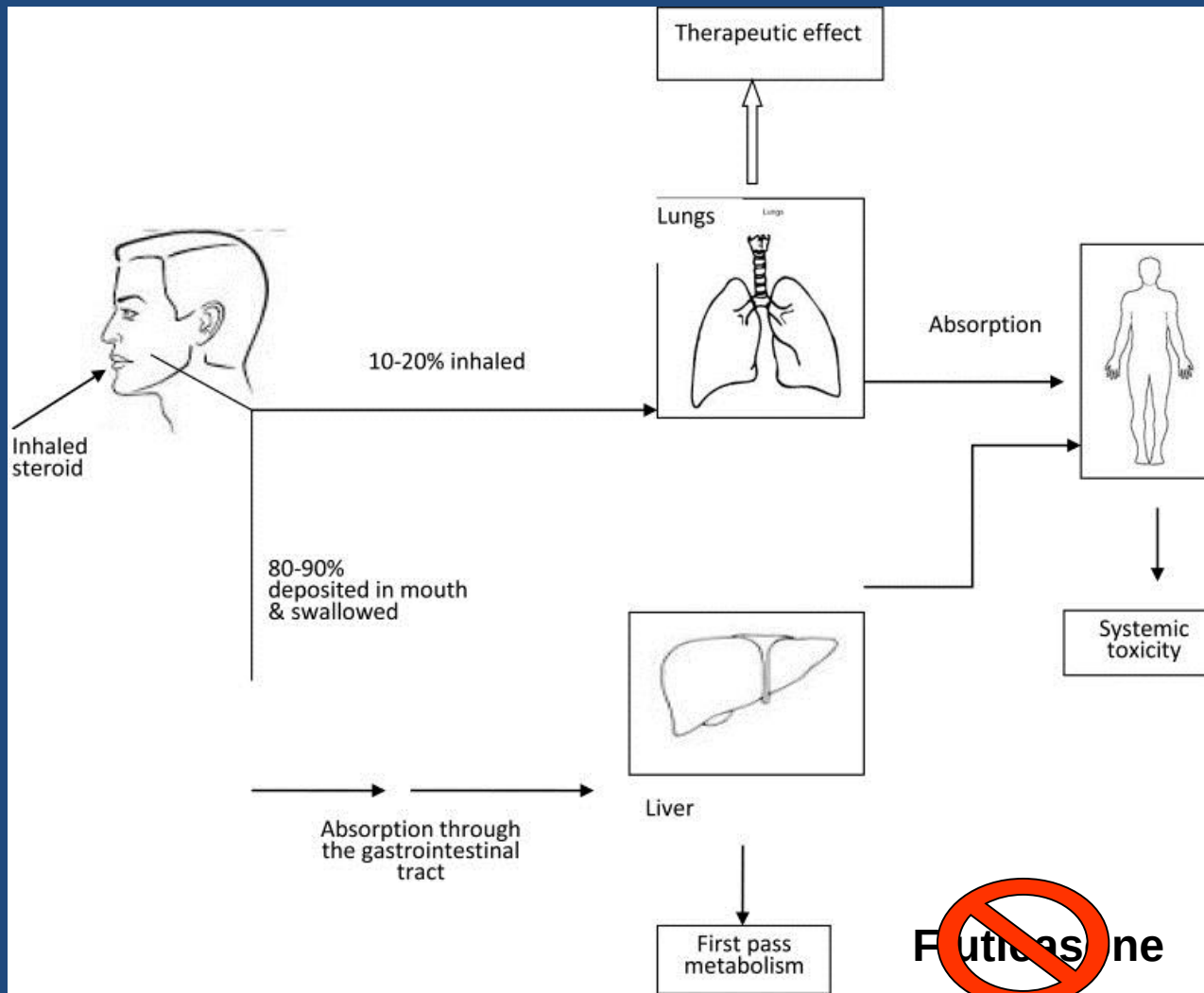
Cobicistat

- È un inibitore selettivo del CYP 3A4
- Agisce incrementando la concentrazione plasmatica di altri antiretrovirali
- A causa del meccanismo d'azione può interagire con altri farmaci metabolizzati dal CYP3A4

Altri inibitori del CYP 3A4

- Antibiotici : Claritromicina
- Antifungini : Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Voriconazolo
- Antiaritmici: Amiodarone, Lidocaina
- Calcio-antagonisti: Diltiazem, Verapamil
- Antiretrovirali : Ritonavir, Cobicistat
- Inibitori dell'HMGC_oA reduttasi: Atorvastatin
- Succo di pompelmo

Assorbimento sistemico degli steroidi inalatori



Raveendran A.V
Open Respir Med J. 2014

Rischio di accumolo di steroidi esogeni

- Affinità per il recettore dei glucocorticoidi
- Biodisponibilità per via orale
- Legame con le proteina plasmatiche
- Emivita
- Lipofilia
- Polimorfismi del recettore per i glucocorticoidi
- Età del paziente

Rischio di accumolo di steroidi esogeni

	17-BMP (ref.)	BDP BECLOMETASONE	BUD	CIC CICLESONIDE	FLU FLUNISOLIDE	FLUTICAS ONE FUROATO	FLUTIC ASONE PROPI ONATO	MF MOMETASONE	TAA TRIAMCINOLONE
RRA ¹	1345 (44)	43 (44)	855 (45)	1212 (Des-CIC) (2)	180 (2)	2990 (46)	1910 (5)	2200 (47)	233 (2)
Lipophilicity ²	ND	1.3 (48)	1.9 (48)	4.08–5.32 (48)	1.1 (48)	ND	3.4–3.46 (7, 48)	2.1–3.49 (7, 48)	0.2 (48)
Half-life, hour ³	2.7 (49)	0.5 (49)	2–3 (50–52)	0.36 (53)	1–2 (54)	15.3 (55)	7.8(56)	5 (57, 58)	3.6 (59)
Pb, %	94–96 (60)	87 (44, 61)	85–90 (51, 52)	99 (53)	80 (54)	99.4 (62)	99 (56)	98–99 (57, 58)	68–71 (63, 64)
Metabolism	ND	Esterase & 3A4 (44, 60, 65)	3A4 (51, 52)	CIC: esterase Des-CIC: 3A4, 2D6 (53)	Glucuronidation, sulfation (54)	3A4 (62)	3A4 (56)	P450 3A4 (57, 58)	6 β -hydroxylation (63, 64)
F_{oral}, %	41 (49)	~ 0 (49)	10 (51)	<1 (53)	20 (54)	1.26 (62)	<1 (56)	<0.1 (57, 58)	23 (63, 64)

Parya Saberi, Tony Phengrasamy, Dong Phuong Nguyen, HIV Med. 2013

Rischio di accumulo di steroidi esogeni

■ Beclometasone

Fluticasone

■ Flunisolide

- Elevata affinità recettoriale
 - Lipofilico
 - Lunga emivita
 - Metabolizzato esclusivamente da CYP3A4
- Bassa affinità per il recettore dei glucocorticoidi
 - Breve emivita
 - Poco lipofilici
 - Vie metaboliche alternative

Letteratura

Preventing Cushing: Iatrogenic Cushing Syndrome due to Ritonavir-Fluticasone Interaction

Fasil Tiruneh¹, Ahmad Awan¹, Abiot Didana², Saumil Doshi³

1. Department of Internal Medicine, Howard University Hospital 2. Cardiovascular Technician, Inova Mount Vernon Hospital 3. Internal Medicine, Howard University

Iatrogenic Cushing's syndrome due to drug interaction between glucocorticoids and the ritonavir or cobicistat containing HIV therapies

Authors: Emilie R Elliot,^A Aikaterini Theodoraki,^B Lakshmi R Jain,^C Neal J Marshall,^D Marta Boffito,^E Stephanie E Baldeweg^F and Laura J Waters^G

Inhaled Corticosteroid Use in HIV-positive Individuals taking Protease Inhibitors: a Review of Pharmacokinetics, Case Reports, and Clinical Management

Parya Saberi, PharmD, MAS,
University of California, San Francisco

Tony Phengrasamy, PharmD, and
Kaiser Permanente, Northern California

Dong Phuong Nguyen, PharmD
Kaiser Permanente, Northern California

Fluticasone furoate induced iatrogenic Cushing syndrome in a pediatric patient receiving anti-retroviral therapy

S A A van den Berg^{1,2}, N E van 't Veer³, J M A Emmen¹ and R H T van Beek⁴

¹Laboratory for Clinical Chemistry and Haematology, Amphia Hospital, Breda, The Netherlands, ²Laboratory for Clinical Chemistry, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands, Departments of ³Clinical Pharmacy, and ⁴Pediatrics, Amphia Hospital, Breda, The Netherlands



ELSEVIER

Médecine et Maladies Infectieuses

Volume 44, Issue 10, October 2014, Pages 483-484

Lettre à la rédaction

Fluticasone-ritonavir : une association à risque de syndrome de Cushing iatrogène et d'insuffisance surrénalienne

Fluticasone-ritonavir: A drug-drug interaction causing iatrogenic Cushing's syndrome and adrenal insufficiency

C. Rousseau¹✉, M. Dolz²

Correspondence should be addressed to S A A van den Berg
Email
s.a.a.vandenberg@erasmusmc.nl

Un'attenta revisione della storia clinica del sig. G rivelava:

- In **ottobre 2017** durante ricovero in UO Pneumologia per riacutizzazione asmatica veniva introdotta terapia con Flutiformo 250/10 mcg (fluticasone/formoterolo) per via inalatoria 1 puff x 2 die
- **Febbraio 2018** al ricovero in UO Medicina Generale per polmonite il Flutiformo 250/10 mcg veniva incrementato di dosaggio a 2 puff x 2 die ed inoltre durante la degenza venivano somministrati metilprednisolone ev e a seguire prednisone per os per circa 7 gg.

Il paziente proseguiva quindi lo steroide per via inalatoria fino alla visita infettivologica di controllo di marzo 2018.

Quali evidenze terapeutiche?

Non esistono approcci standardizzati...

- Sospensione dello steroide inalatorio o sostituzione con altra molecola
- Modificazione della TARV
- Attenzione ai segni di insufficienza surrenalica!

Il Cushing iatrogeno del sig GB:

Alla luce della diagnosi veniva:

- Sospeso il fluticasone/formoterolo e si effettuava iniziale passaggio a steroide per via orale con progressivo decalage (prednisone 10 mg x4 gg → 5 mg x4 gg → 2.5 mg x7 gg → stop)
- Modificata TARV con DTG + TAF/FTC
- Terapia steroidea suppletiva con cortone acetato: 25 mg + 12.5 mg die per un mese dopo sospensione di prednisone; a seguire 12.5 mg per un mese ulteriore e verificare ripresa della produzione surrenalica con dosaggio di cortisolo urinario e ACTH.

Evoluzione clinica del sig G



Cedimenti vertebrali
multipli in osteoporosi e
spondilodiscite da MRSA

Peggioramento clinico per
compressione midollare

Evoluzione clinica del sig G

- Infezioni nosocomiali da batteri MDR (*VRE*, *K. pneumoniae* *ESBL+*, *P. aeruginosa*)
- Tossicità da farmaci: grave piastrinopenia da cotrimossazolo
- SCA a coronarie indenni

Learning points

- Importanza di un'accurata anamnesi farmacologica
- Escludere possibili interazioni quando introdotte nuove terapie
- Farmaci per uso topico: possibili effetti sistemici!

Grazie per l'attenzione.