

# Polifarmacia nei pazienti HIV positivi: livelli di aderenza alla ART e ai farmaci non antivirali.

## Polypharmacy in HIV-infected patients: levels of adherence to ART and non antiviral drugs.

Angela Calamo<sup>1</sup>, Claudia Marotta<sup>2</sup>, Giuseppina De Vita<sup>1</sup>, Nicolò De Gennaro<sup>1</sup>, Francesco Di Gennaro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Diseases, University of Bari, Bari, Italy

<sup>2</sup> Department of Science for Health Promotion and Mother-Child Care "G. D'Alessandro", University of Palermo, Palermo, Italy.

### Autore per la corrispondenza:

**Angela Calamo**  
Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Bari  
Piazza Giulio Cesare, 11  
70124 Bari  
angelacalamo@libero.it

### Keywords:

HIV, ART, polypharmacy, adherence, chronic non-communicable diseases.

### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(4): 94-96

DOI: 10.19198/JHA31439

### Riassunto

La prospettiva di vita dei pazienti sieropositivi è significativamente migliorata nelle ultime due decadi. Molte persone con infezione da HIV vivono meglio e più a lungo grazie alla terapia antiretrovirale (ART). Tuttavia, l'aumento delle patologie di tipo cronico e non trasmissibili con l'avanzare dell'età complica il management dei pazienti HIV positivi. Abbiamo pertanto considerato i diversi tipi di farmaci assunti per le varie comorbidità dai nostri pazienti sieropositivi, il totale *pill burden* giornaliero e i diversi livelli di aderenza alla ART rispetto alle altre terapie in un campione di 401 pazienti che hanno riferito ai nostri ambulatori da gennaio a giugno 2017. Di questi, 371/401 (92,5%) pazienti erano aderenti alla ART (>=90%) e 121/401 (30,1%) erano in *single tablet regimen*. Nel gruppo dei pazienti aderenti alla ART non sono state riscontrate differenze statisticamente significative con l'aderenza ai farmaci non antivirali, eccetto che per le vitamine. Infatti solo il 57,8% (N=133) era aderente al trattamento con questo genere di farmaci (p<0,001).

### Abstract

*The perspective for people living with HIV has significantly improved over the past two decades. Many HIV-positive people live longer and with a better quality of life when on antiretroviral therapy (ART). However, an increase of chronic non-communicable diseases is observed due to ageing that complicates the management of HIV patients (pts). We evaluated the rate of polypharmacy due to different comorbidities, the daily total pill burden and the different levels of adherence to ART and other drugs among a sample of 401 HIV pts referred to our outpatient service from January to June 20. 371/401 (92.5%) pts were adherent to ART (>=90%), and 121/401 (30.1%) were taking a single tablet regimen. In the group of pts adherent to ART, there were no statistically significant differences in adherence to non antiviral drugs according to therapeutic classes, except for vitamins: only 57.8% (N=133) was adherent to co-treatments with this kind of drugs (p<0.001).*

### Introduzione

La prospettiva di vita dei pazienti sieropositivi è significativamente aumentata nelle ultime due decadi, in quanto la terapia antiretrovirale (ART) di combinazione ha drasticamente migliorato la prognosi dell'infezione da HIV. Questo cambiamento ha condotto a una riduzione degli eventi AIDS-relati, ma anche un proporzionale aumento della mortalità legato alle patologie non HIV-correlate, principalmente cardiovascolari, epatiche, polmonari e tumori non AIDS definenti (1). Molte persone con infezione da HIV che assumono costantemente la terapia antiretrovirale vivono più a lungo e mostrano una migliore qualità di vita; un inferiore *pill burden* ha inoltre migliorato l'aderenza alla ART dei pazienti HIV positivi (2). Tuttavia, con l'avanzare dell'età, si osserva un aumento delle patologie croniche

non trasmissibili che complica la gestione di questi pazienti (3). Spesso alla ART assunta dal paziente si aggiunge la necessità effettuare trattamenti per le comorbidità di tipo cronico e ciò aumenta il rischio di trovarsi nella condizione della cosiddetta "polifarmacia" (4). Abbiamo pertanto considerato i diversi tipi di farmaci assunti per le varie comorbidità dai nostri pazienti sieropositivi, il totale *pill burden* giornaliero e i diversi livelli di aderenza alla ART rispetto alle altre terapie. Quanto di quello che noi medici prescriviamo è in realtà assunto dai pazienti? Questa la domanda che ha mosso il nostro lavoro.

### Materiali e metodi

Uno studio trasversale è stato condotto tra i pazienti HIV positivi che hanno riferito ai nostri ambulatori da gennaio a giugno 2017.

Abbiamo raccolto dati inerenti fattori socio demografici, riguardanti la storia clinica dell'infezione da HIV, il tipo di ART assunta e i farmaci per le diverse comorbidità, quindi ricavato il totale *bill burden* giornaliero. Abbiamo incluso i farmaci per le più comuni patologie che affliggono la popolazione generale: ipertensione e malattie cardiovascolari, gastrointestinali, neurologiche e psichiatriche, diabete mellito, disordini del metabolismo lipidico, ipovitaminosi, profilassi delle infezioni opportunistiche. Un gruppo a parte era composto dalle patologie non identificabili in nessuna di queste grandi classi e individuate come "altre".

L'aderenza dei pazienti ai diversi farmaci è stata valutata tramite una intervista dettagliata che ci ha permesso di stratificare in due livelli:  $\geq 90\%$  o  $< 90\%$ , in base al fatto che i farmaci fossero dimenticati per un numero rispettivamente maggiore o inferiore a tre giorni mensili. L'associazione fra i livelli di aderenza e variabili selezionate è stata analizzata usando il Chi-square test, dove la significatività era fissata a  $p < 0,05$ . L'analisi dei dati è stata effettuata con il software STATA13.0.

### Risultati

Sono stati arruolati 401 pazienti (78% maschi, età media 48 anni), di questi 371/401 (93%) pazienti erano aderenti alla ART e 121/401 (30.1%) erano in *single tablet regimen* (STR).

I fattori socio demografici, epidemiologici e i dati clinici dei pazienti sono riassunti nella *Tabella 1*.

È emerso che una inferiore aderenza alla ART era associata a un basso livello di istruzione, al vivere da soli e all'essere disoccupati. Il 71,8% (N=288) dei pazienti riceveva almeno un'altra terapia (includendo le vitamine e la profilassi delle infezioni opportunistiche), con una conta totale di 4,5 compresse per persona (intervallo 1-17). Oltre la metà dei pazienti (55%, N=221) dall'inizio della ART aveva cambiato da 2 a 5 regimi terapeutici; la percentuale degli stessi in terapia per le diverse comorbidità è mostrata nella *Figura 1*. Nel gruppo dei pazienti aderenti alla ART non sono state riscontrate differenze statisticamente significative con l'aderenza ai farmaci non antivirali, eccetto che per le vitamine. Infatti solo il 57,8% (N=133) era aderente al trattamento con questo genere di farmaci ( $p < 0,001$ ).

Il numero limitato di pazienti non aderenti alla ART (N=26) non ha permesso di stabilire una associazione con i livelli di aderenza agli altri farmaci.

		Livello di aderenza alla ART	
		Sì ( $\geq 90\%$ gg/mese) N=282	No ( $< 90\%$ gg/mese) N=18
Nazionalità italiana	Sì	267 (94,6)	16 (88,9)
	No	15 (5,4)	2 (11,1)
Modalità di acquisizione HIV	Eterosessuale	130 (46,1)	9 (50,0)
	Omosessuale	87 (30,9)	2 (11,3)
	Uso di droghe e.v.	57 (20,2)	6 (30,0)
	Altro	8 (2,8)	1 (5,7)
Coinfezione HCV	Sì	67 (23,7)	6 (33,3)
	No	214 (76,3)	12 (66,6)
AIDS	Sì	47 (16,7)	6 (33,3)
	No	229 (83,3)	12 (66,6)
HIV-RNA (25cp/ml)	No	251 (89,0)	14 (77,8)
	Sì	31 (11,0)	4 (22,2)
Durata ART	<5 anni	94 (33,3)	3 (16,7)
	$\geq 5$ anni	188 (66,6)	15 (83,3)
Sesso	Uomini	222 (78,7)	14 (77,8)
	Donne	60 (21,3)	4 (22,2)
Età	<40	61 (21,6)	5 (27,8)
	40-60	185 (65,6)	11 (61,1)
	>60	36 (12,8)	2 (11,1)
Istruzione	<8 anni	139 (49,2)	13 (72,7)
	$\geq 8$ anni	143 (50,8)	5 (27,8)
Co-abitazione	Sì	78 (27,6)	1 (5,5)
	No	204 (72,4)	17 (94,5)
Attività lavorativa	Impiegato	181 (64,2)	16 (88,9)
	Disoccupato	101 (35,8)	2 (11,1)

Tabella 1. Fattori socio demografici, epidemiologici e clinici correlati con l'aderenza alla ART.

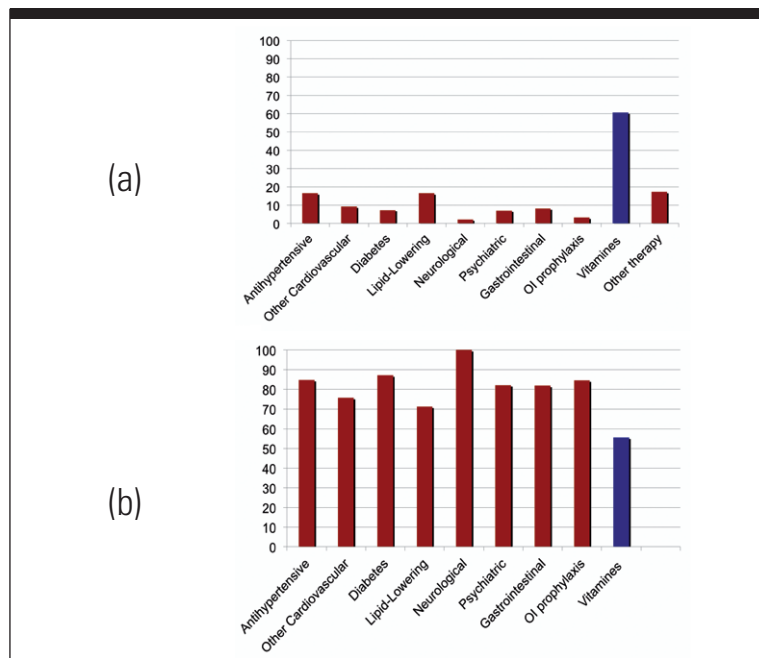


Figura 1. Proporzioni delle comorbidità (a) e relativi livelli di aderenza (b).

Nel gruppo di pazienti con alta aderenza alla ART, l'86,7% aveva una carica virale non rilevabile, che era invece presente nel 73% dei pazienti non aderenti.

### Discussione

Le linee guida del trattamento antiretrovirale (5,6), nel contesto della stabile soppressione virologica, suggeriscono di ottimizzare la ART al fine di ridurre o prevenire la tossicità farmacologica e di migliorare l'aderenza attraverso la riduzione del numero giornaliero di compresse.

Spesso alla ART assunta dal paziente si aggiunge la necessità effettuare trattamenti per le comorbidità di tipo cronico e ciò aumenta il rischio di trovarsi nella condizione della cosiddetta "polifarmacia" (4). Questa condizione, per i soggetti più fragili, potrebbe inoltre favorire il fenomeno della cosiddetta "pill aversion". Quest'ultima è definita come la difficoltà ad ingoiare le compresse senza che vi sia una causa medica ben identificata e connessa allo stato ansioso che genera la stessa azione deglutitoria. Tale fenomeno, ampiamente studiato nella popolazione pediatrica, inizia ad essere oggetto di studio anche nei pazienti adulti con elevato pill burden e negli

HIV positivi potrebbe rappresentare una barriera al mantenimento nel tempo della soppressione virologica (7).

Dal nostro studio è emerso che una elevata percentuale di pazienti si mostrava aderente alla ART e alle altre terapie. Elevati livelli di aderenza erano correlati con un elevato livello di istruzione, con il co-abitare ed avere uno stabile impiego. A fronte di una continua riduzione del numero di compresse per la ART, oltre la metà dei pazienti (71.8%) si sottoponeva ad altre terapie con un pill burden giornaliero notevole (>4). Ovviamente un campione più numeroso è necessario al fine di verificare i livelli di aderenza alle diverse classi di farmaci, pertanto il nostro studio proseguirà nel tempo con l'obiettivo di raggiungere un totale complessivo di circa 800 pazienti.

### Ringraziamenti

Si ringraziano tutti i medici e gli infermieri del Day Hospital e dell'ambulatorio HIV della Clinica Malattie Infettive del Policlinico di Bari per il contributo dato nella gestione dei pazienti e nell'opera di raccolta dei dati clinici a supporto del presente lavoro. ■

### BIBLIOGRAFIA

1. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. *Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 27-34.
2. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. *Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV.* BMJ Open 2013; 3: pii: e003028.
3. Smith M., Brinkman K, Geerlings S, et al.; ATHENA observational cohort. *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modeling study.* Lancet Infect Dis 2015; 15: 810-8
4. Zhou S, Martin K, Corbett A, et al. *Total daily pill burden in HIV-infected patients in the southern United States.* AIDS Patient Care STDS 2014 Jun; 28: 311-7.
5. DHHS. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected Adults and Adolescent 2016*; available on <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>. Ultimo accesso in data 12/11/2017
6. *European Aids Clinical Society. Guidelines Version 8.0 October 2017*, available at [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf). Ultimo accesso in data 12/11/2017
7. Nachega JB, Parient JJ, Uthman OA, et al. *Lower pill burden and once-daily dosing antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Clin Infect Dis; 58: 1297-1307.