

La polipharmacy nel paziente con infezione da HIV: l'esperienza dell'ambulatorio GAP

Polipharmacy in HIV patients: GAP outpatient clinic experience

Cristina Gervasoni^{1,2} and Dario Cattaneo^{1,3}

¹Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP) outpatient clinic, ²Department of Infectious Diseases, ³Unit of Clinical Pharmacology, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milan, Italy

Riassunto

I pazienti HIV positivi vengono trattati con diverse combinazioni di farmaci per il controllo della patologia di base, a cui si possono aggiungere farmaci utilizzati per la gestione di comorbidità indipendenti o secondarie. Questa condizione può esporre il paziente all'utilizzo di associazioni/dosaggi non adeguati per interazione tra i diversi farmaci, con conseguente aumentato rischio di insuccesso terapeutico o scarsa tollerabilità e necessità di adottare strategie terapeutiche alternative. Per la gestione della polifarmacia nei pazienti con infezione da HIV, nel settembre 2016 è stato aperto presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Luigi Sacco un ambulatorio specifico (Ambulatorio GAP - Gestione Ambulatoriale delle Politerapie), che vede la collaborazione di un infettivologo e di un farmacologo clinico. L'ambulatorio GAP ha lo scopo di: I) verificare se i pazienti sono trattati con combinazioni di farmaci controindicati a causa di interazioni note o prevedibili; II) valutare la rilevanza clinica e/o farmacocinetica di queste interazioni; III) fornire indicazioni su come la terapia del paziente possa essere modificata al fine di limitare le interazioni tra farmaci (se presenti).

Abstract

HIV positive patients are treated with different drug combinations, including antiretrovirals for the control of the underlying disease, possibly combined with drugs used for the management of independent or secondary comorbidities. This condition may expose the patient to drug-drug interactions leading to sub-optimal drug exposure, with consequent increased risk of therapeutic failure or poor tolerability, and need to adopt alternative therapeutic strategies. In September 2016, we set up an out-patient clinic (named Gestione Ambulatoriale Politerapie, GAP) for the management of polypharmacy in HIV-infected patients. GAP aims at: I) checking if patients are treated with drug combinations contraindicated because of known or predictable drug-drug interactions; II) assessing the clinical and/or pharmacokinetic relevance of these drug-drug interactions; III) providing written advices on how patient's therapy should be modified in order to limit drug-drug interactions (if any).

Autore per la corrispondenza:

Cristina Gervasoni, M.D.
3rd Division of Infectious Diseases
Luigi Sacco University Hospital
Via GB Grassi 74, 20157
Milano, Italy

cristina.gervasoni@unimi.it

Keywords:
HIV, polypharmacy

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2018; 3(1): 17-25

DOI: 10.19198/JHA31445

Introduzione

I pazienti HIV positivi vengono trattati con diverse combinazioni di farmaci per il controllo della patologia di base a cui, come sempre più spesso accade per la loro aumentata sopravvivenza, si possono aggiungere farmaci utilizzati per la gestione di comorbidità indipendenti o secondarie (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemie, patologie psichiatriche, infezioni opportunistiche, epatiti virali croniche B o C, ecc.) (1-3). Questa condizione può esporre il paziente all'utilizzo di associazioni/dosaggi non adeguati per interazione tra i diversi farmaci, con conseguente aumentato rischio di insuccesso terapeutico o scarsa tollerabilità e necessità di adottare strategie terapeutiche alternative (4).

Alla luce di quanto sopra detto, trova utile ed efficace un approccio più razionale alla terapia farmacologica, sia antiretrovirale che non.

L'ambulatorio GAP

Per i pazienti HIV positivi in politerapia (pluritrattati in terapia cronica con farmaci per patologie non necessariamente o esclusivamente di natura infettiva; pazienti con insufficienza renale e/o epatica cronica; anziani (> 60 anni); pazienti con condizioni cliniche predisponenti ad inadeguato dosaggio (obesità, gravidanza, ecc); popolazioni "speciali" (pazienti di diversa etnia; donne in menopausa; ecc); pazienti che assumono integratori o prodotti naturali; epatopatici in terapia con i

nuovi farmaci antivirali; ecc.) nel settembre 2016 è stato aperto, presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Luigi Sacco, un ambulatorio specifico (Ambulatorio GAP - Gestione Ambulatoriale delle Politerapie), che vede la collaborazione di un infettivologo e di un farmacologo clinico, volto a verificare l'adeguatezza delle associazioni tra i diversi farmaci e della posologia della varie molecole che il clinico intende iniziare/continuare.

Attività dell'ambulatorio GAP

- Raccolta dettagliata dei dati anamnestici, laboratoristici ad hoc, clinici e delle terapie assunte dal singolo paziente (farmaci antiretrovirali, altri farmaci, fitoterapici, integratori, ecc), al fine di verificare se vi possano essere delle potenziali interazioni farmacologiche tra le terapie assunte.

- Prescrizione di esami farmacocinetici tra quelli offerti dal Servizio di Farmacologia (Figura 1), quando ritenuti opportuni, per quantificare l'entità delle interazioni farmacologiche identificate al punto precedente.
- Verifica delle interazioni conosciute/potenziati sulla base del metabolismo dei farmaci e delle evidenze scientifiche.
- Verifica della reale rilevanza clinica delle interazioni farmacologiche, attraverso un'attenta valutazione delle condizioni cliniche attuali e pregresse di ogni paziente e dei possibili rischi-benefici delle terapie in atto.
- Relazione scritta sulle eventuali modifiche delle terapie in corso, sia per il medico di medicina generale sia per l'infettivologo curante.

Ospedale Luigi Sacco - Azienda Ospedaliera - Polo Universitario
 UOSO Medicina di Laboratorio-Farmacologia Clinica
 Farmacocinetica Tel. 02 50319519 Fax 02 50319546

REGIONE Lombardia
 ASST Fatebenefratelli Sacco

COGNOME _____ NOME _____
 M F Data di nascita: ____/____/____
 Reparto: _____ Data e ora del prelievo: _____
 Medico Richiedente: _____

SETTORE DI FARMACOCINETICA (PK) - Modulo di richiesta esami M FACL C 01 Rev.17 /P FACL 06

SANGUE: provetta da 4 ml con EDTA (tappo VIOLA cod 368861); per dosaggi di 1-2 farmaci usare 1 provetta, per più di due farmaci usare 2 provette. NON congelare prelievo

Antiretrovirali	Altri Antinfettivi	Antipiretici/antidepressivi
<input type="checkbox"/> cod. 51 P-Atazanavir	<input type="checkbox"/> cod. 37 P-Teicoplanina	<input type="checkbox"/> cod. 25 P-Citalopram/ Escitalopram
<input type="checkbox"/> cod. 52 P-Darunavir	<input type="checkbox"/> cod. 38 P-Levofloxacina	<input type="checkbox"/> cod. 29 P-Quetiapina
<input type="checkbox"/> cod. 53 P-Efavirenz	<input type="checkbox"/> cod. 39 P-Rifampicina	<input type="checkbox"/> cod. 30 P-Paroxetina
<input type="checkbox"/> cod. 54 P-Etravirina	<input type="checkbox"/> cod. 45 P-Linezolid	<input type="checkbox"/> cod. 31 P-Aripirazolo
<input type="checkbox"/> cod. 55 P-Lopinavir	<input type="checkbox"/> cod. 46 P-Ciprofloxacina	<input type="checkbox"/> cod. 32 P-Olanzapina (cons. +4°C)
<input type="checkbox"/> cod. 56 P-Maraviroc	<input type="checkbox"/> cod. 47 P-Sulfametossazolo	<input type="checkbox"/> cod. 33 P-Risperidone (cons. +4°C)
<input type="checkbox"/> cod. 57 P-Nevirapina	<input type="checkbox"/> cod. 48 P-Trimetoprim	<input type="checkbox"/> cod. 34 P-Haloperidolo
<input type="checkbox"/> cod. 58 P-Raltegravir	<input type="checkbox"/> cod. 8012 P-Meropenem (cons. +4°C)	<input type="checkbox"/> cod. 35 P-Clozapina
<input type="checkbox"/> cod. 59 P-Tipranavir	<input type="checkbox"/> cod. 8013 P-Piperacillina (cons. +4°C)	<input type="checkbox"/> cod. 36 P-Paliperidone (cons. +4°C)
<input type="checkbox"/> cod. 42 P-Amprenavir	<input type="checkbox"/> cod. 9 P-Voriconazolo	<input type="checkbox"/> cod. 41 P-Fluoxetina (cons. +4°C)
<input type="checkbox"/> cod. 43 P-Tenofavir	<input type="checkbox"/> cod. 8007 P-Posaconazolo	<input type="checkbox"/> cod. 93 P-Duloxetina
<input type="checkbox"/> cod. 28 P-Saquinavir	<input type="checkbox"/> cod. 8020 P-Isavuconazolo	<input type="checkbox"/> cod. 94 P-Flufenazina
<input type="checkbox"/> cod. 14 P-Ritonavir	<input type="checkbox"/> cod. 8021 P-Itraconazolo	<input type="checkbox"/> cod. 95 P-Ciomipramina (cons. +4°C)
<input type="checkbox"/> cod. 8016 P-Rilpivirina	<input type="checkbox"/> cod. 8019 P-Caspofungina	<input type="checkbox"/> cod. 96 P-Venlafaxina (cons. +4°C)
<input type="checkbox"/> cod. 8017 P-Elvitegravir	<input type="checkbox"/> cod. 44 P-Ribavirina	<input type="checkbox"/> cod. 98 P-Ziprasidone
<input type="checkbox"/> cod. 8018 P-Dolutegravir	Antipiretici	<input type="checkbox"/> cod. 99 P-Sertralina
	<input type="checkbox"/> cod. 21 P-Lamotrigina	Varie
	<input type="checkbox"/> cod. 22 P-Etosuccimide	<input type="checkbox"/> cod. 49 P-Ibuprofene
	<input type="checkbox"/> cod. 23 P-Zonisamide	<input type="checkbox"/> cod. 461 Sg-Ciclosporina
	<input type="checkbox"/> cod. 24 P-Rufinamide	
	<input type="checkbox"/> cod. 2 P-Levetiracetam	
	<input type="checkbox"/> cod. 15 P-Topiramato	
	<input type="checkbox"/> cod. 18 P-Felbamato	
	<input type="checkbox"/> cod. 20 P-Oxcarbazepina	
	<input type="checkbox"/> cod. 8014 P-Perampanel	
	<input type="checkbox"/> cod. 8015 P-Lacosamide	

SANGUE: una provetta da 4 ml tappo ROSA cod 368813

Profilo farmacocinetico (AUC)
 Per misure del farmaco/ripetute nell'arco della giornata indicare tempi dei prelievi:

C0 ora prelievo

ora assunzione farmaco

C1 ora prelievo

C2 ora prelievo

C3 ora prelievo

C4 ora prelievo

C5 ora prelievo

Figura 1. Esami di farmacocinetica effettuati dal Servizio di Farmacologia dell'Ospedale Luigi Sacco

La rilevanza delle interazioni farmacologiche

Lo studio delle interazioni tra farmaci costituisce un capitolo molto complesso della farmacologia clinica. Purtroppo, la maggior parte delle informazioni prodotte durante lo sviluppo di un farmaco sono poco utili per determinare la rilevanza clinica delle stesse. Inoltre, le condizioni in cui normalmente le interazioni tra farmaci vengono studiate solo raramente corrispondono al contesto clinico in cui, una volta commercializzato, il farmaco verrà utilizzato. La maggior parte delle conoscenze sull'uomo proviene o da modelli sperimentali o da studi su volontari sani, in cui i farmaci vengono somministrati in dose unica e in situazioni molto diverse dalla realtà clinica di tutti i giorni (5). Per una valutazione della rilevanza clinica delle interazioni si può fare riferimento, in maniera critica, alle fonti di informazione disponibili, quali per esempio la scheda tecnica del farmaco oppure database dedicati (Tabella 1) che applicano un sistema di "rating" delle stesse o per gravità o per rilevanza o documentazione clinica (6-8; quelli principalmente utilizzati nell'ambulatorio GAP). Sebbene questi strumenti presentino ancora numerosi limiti e spesso sia difficile cogliere i segnali più importanti, non vi è dubbio che rappresentino, se utilizzati correttamente, un utile supporto nel discriminare le interazioni di maggiore rilevanza clinica. In questo processo di valutazione non si deve poi dimenticare che la malattia stessa può mascherare o modificare le manifestazioni di una

Tabella 1. Database dedicati per la valutazione della rilevanza clinica delle interazioni.

A PAGAMENTO		
Drug-Reax (Micromedex)	USA	https://www.thomsonhc.com
British National Formulary	UK	http://www.bnf.org/bnf/
Vidal	F	http://www.vidal.fr/
SFINX	Fin/Se	http://www.medbase.fi
FASS	Se	http://www.fass.se
GRATUITE		
INTERCheck	I	https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb
Medscape	USA	https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker
University of Liverpool	UK	https://www.hiv-druginteractions.org
Medscape D-I checker	USA	http://www.medscape.com/druginfo
Drugs.com D-I checker	USA	http://www.drugs.com/drug_interactions.html
DrugDigest	USA	http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest
P4 HealthCare Oncology	USA	http://www.p4healthcare.com/go/Oncology/p4programs
HealthAtoZ	USA	http://www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/drugdb/drugSearch.jsp
University of Maryland	USA	http://www.umm.edu/medref/index.htm

interazione e che esiste una più o meno spiccata variabilità individuale nella risposta ai farmaci, per fattori genetici o ambientali, oltre al fatto che l'effetto di un farmaco non è facilmente controllabile e, salvo poche eccezioni, non può venire misurato quantitativamente.

Va sempre poi ricordato che il rischio di interazioni tra farmaci è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti e che le interazioni più frequenti riguardano in particolare i farmaci di uso più comune (per esempio i farmaci per le malattie cardiovascolari o per i disturbi neuropsichici quali depressione, ansia e insonnia), o quelli assunti cronicamente (per esempio i contraccettivi orali, gli anticoagulanti, gli antidepressivi/ansiolitici, gli antipertensivi, le statine e, ovviamente, gli antiretrovirali).

L'incidenza delle interazioni clinicamente rilevanti è molto difficile da valutare e i pochi studi disponibili danno risultati spesso contrastanti o difficilmente confrontabili. Ulteriori criticità di questo argomento derivano, anche, dal fatto che la maggior parte della letteratura scientifica al riguardo si basa sullo studio delle interazioni potenziali, ossia di quelle interazioni che possono essere prevedibili a priori, a partire dalle proprietà farmacologiche note dei farmaci implicati, ma che non necessariamente hanno poi determinato un problema clinico per i pazienti esposti ai farmaci in questione.

La trasferibilità, quindi, dell'importanza delle interazioni alla pratica medica quotidiana è di difficile interpretazione e si rende sempre di più necessario recuperare e produrre informazioni "clini-

mente rilevanti”, spesso prevedibili e, in genere, indesiderate, ma anche “cl clinicamente irrilevanti” sulle interazioni attese.

L'esperienza dell'Ambulatorio GAP Interazioni attese e clinicamente rilevanti

I prodotti dimagranti

Nel primo anno di attività dell'ambulatorio GAP, fallimento virologico per interazioni tra farmaci è stato osservato in quattro pazienti in terapia anti-retrovirale stabile che assumevano in concomitanza prodotti dimagranti (Tabella 2). Tutti avevano una storia di aderenza ottimale alla terapia anti-retrovirale e un controllo virologico dell'infezione da lungo tempo. Due pazienti (una trattata con efavirenz e una con atazanavir, più tenofovir/emtricitabina) avevano deciso di acquistare orlistat, disponibile come farmaco da banco al dosaggio di 60 mg, per perdere peso. In entrambi i casi, il dosaggio terapeutico dei farmaci evidenziava concentrazioni sub-ottimali durante la terapia con orlistat rispetto alla somministrazione senza orlistat. Una terza paziente in terapia antiretrovirale con atazanavir più tenofovir/emtricitabina aveva recentemente iniziato un supplemento nutrizionale contenente naringina, un flavonoide che vanta proprietà “brucia grassi”. Anche in questo caso il dosaggio terapeutico del farmaco evidenziava una

concentrazione sub-ottimale di atazanavir durante il trattamento con naringina. Il quarto paziente in fallimento virologico aveva acquistato su Internet due prodotti “naturali” per dimagrire poche settimane prima della visita. Il primo (Gunabasic) è un integratore alimentare contenente tarassaco, utilizzato come preparato drenante mentre il secondo (Lipidyum) è un integratore alimentare a base di fitosteroli (principalmente psillio), indicato come rimedio non farmacologico per stitichezza, ipercolesterolemia e sovrappeso. Questo paziente era arruolato in uno studio clinico che valutava l'efficacia di una formulazione a dose fissa contenente tenofovir alafenamide, emtricitabina, darunavir e cobicistat, e non erano disponibili dati di farmacocinetica. In tutti i pazienti la carica virale di HIV, valutata poche settimane dopo la sospensione degli agenti dimagranti, è tornata non rilevabile.

La prevalenza dell'obesità (BMI > 30 kg/m²) negli individui affetti da HIV negli Stati Uniti si sta avvicinando a quella della popolazione generale ed è particolarmente alta tra le donne e le minoranze (9-11). Pochi farmaci sono disponibili per il trattamento dell'obesità. Attualmente, gli unici farmaci approvati dalla FDA per il trattamento a lungo termine dell'obesità sono orlistat, lorcaserina, fentermina-topiramato, naltrexone-bupropione e liraglutide (12). Orlistat, un potente inibitore selettivo delle lipasi pancreatiche e gastriche, riduce

Tabella 2. Caratteristiche cliniche dei 4 pazienti della coorte GAP in fallimento virologico per interazioni farmacologiche.

PAZIENTI	TERAPIA ANTIRETROVIRALE	FARMACI INTERAGENTI	TDM 1	TDM 2	RANGE TERAPEUTICO
Femmina 43 anni	ATV/r 300/100 mg TDF/FTC 245/200 mg	Orlistat 60 mg x 3	ATV: 50 ng/mL	ATV: 195 ng/mL	150-800 ng/mL
Femmina 39 anni	EFV 600 mg TDF/FTC 245/200 mg	Orlistat 60 mg x 3	EFV <150 ng/mL	EFV: 3795 ng/mL	1000-4000 ng/mL
Femmina 40 anni	ATV/r 300/100 mg TDF/FTC 245/200 mg	Sinetrol 450 mg x 2	ATV: 85 ng/mL	ATV: 719 ng/mL	150-800 ng/mL
Maschio 44 anni	TAF/FTC 10/200 mg DRV/cobi 800/150 mg	Gunabasic 7 g/die Lipidyum 6.5 g/die	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile

TDF: tenofovir diprossil fumarato; FTC: emtricitabina; TAF: tenofovir alafenamide; ATV: atazanavir; r: ritonavir; EFV: efavirenz; DRV: darunavir; cobi: cobicistat; TDM 1: monitoraggio terapeutico del farmaco effettuato durante l'assunzione del farmaco interagente; TDM 2: dopo la sospensione del farmaco interagente.

l'assorbimento dietetico dei grassi e, quindi, può alterare l'assorbimento di farmaci altamente lipofili quali efavirenz e atazanavir (13), riducendone la biodisponibilità e, di conseguenza, limitando la loro efficacia (14). In GAP, due fallimenti virologici sono stati attribuiti a orlistat, il terzo evento è stato attribuito a naringina, un flavanone-7-O-glicoside che inibisce l'attività delle proteine di trasporto (p-glicoproteina e polipeptidi di trasporto di anioni organici), con conseguente compromissione dell'assorbimento del farmaco e di conseguenza riduzione dell'efficacia (15); abbiamo poi ipotizzato che il quarto fallimento potesse essere correlato allo psillio, una fibra solubile derivante dalle bucce di *Plantago ovata*, in grado di aumentare il peso delle feci e la peristalsi intestinale e diminuire l'assorbimento del calcio (16).

In conclusione, abbiamo fornito prove preliminari che i farmaci dimagranti devono essere usati con cautela nei pazienti con infezione da HIV trattati con farmaci antiretrovirali lipofili, per il rischio di fallimento virologico. Questo dato è particolarmente rilevante considerando che, inoltre, orlistat e prodotti naturali quali naringina e psillio sono disponibili sul mercato come farmaci da banco e quindi, potenzialmente, sfuggono al controllo del medico. Più in generale, questa osservazione sottolinea la rilevanza clinica delle interazioni che si verificano tra farmaci antiretrovirali lipofili e prodotti dimagranti, che può portare a fallimento virologico. Di conseguenza, sarebbero auspicabili da parte delle agenzie di regolamentazione dei farmaci regole più restrittive per l'utilizzo di queste molecole.

Interazioni potenziali ma non clinicamente rilevanti

Gli alfa1-bloccanti

Gli alfa1-bloccanti rappresentano la terapia di prima linea per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (17). Sebbene la co-somministrazione di inibitori della proteasi (IP) potenziati e alfa1-bloccanti non sia stata studiata formalmente, questa combinazione è controindicata a causa dell'effetto inibitorio di ritonavir o cobicistat sul metabolismo degli alfa1-bloccanti, con conseguente aumento dell'esposizione agli alfa1-bloccanti e sviluppo di grave ipotensione (18-20). Ciò è particolarmente rilevante per alfuzosina, che è altamente dipendente dalle isoforme 3A (4 e 5) del

citocromo P450 (CYP3A) per la sua *clearance* e per la quale elevate concentrazioni plasmatiche sono state associate a eventi gravi e/o potenzialmente letali (18). Tuttavia, un analogo avvertimento è dato anche per tamsulosina (metabolizzata principalmente dal CYP3A e in misura minore dal citocromo 2D6) e per silodosina (metabolizzata principalmente dal CYP3A e in misura minore dall'uridina difosfato glucuronosil transferasi) (19,20). Per affrontare questo problema, abbiamo approfittato della recente istituzione dell'ambulatorio GAP in cui quasi il 5% dei pazienti identificati dal nostro database (su un totale di 350) era in trattamento combinato con IP potenziati e alfa1-bloccanti da almeno sei mesi. La rilevanza clinica di questa interazione è stata verificata attraverso le valutazioni della pressione arteriosa (PA) riportate nella cartella ambulatoriale dei pazienti arruolati in GAP, trattati con IP e alfa1-bloccanti dopo l'inizio della terapia combinata. Abbiamo definito ipotensione clinicamente rilevante una significativa riduzione della pressione arteriosa (inferiore a 90/60 mmHg) accompagnata da almeno uno dei seguenti sintomi: capogiri o sensazione di testa vuota, visione offuscata, confusione, debolezza, affaticamento, svenimento, nausea o mal di testa.

Trentotto pazienti sono stati trattati con alfa1-bloccanti per il trattamento di iperplasia prostatica benigna (alfuzosina, n = 9, silodosina, n = 7, doxazosina, n = 4, tamsulosina, n = 18). Quattordici pazienti su 38 avevano ricevuto questi farmaci (alfuzosina, n = 5, silodosina, n = 3, tamsulosina, n = 6) combinati con darunavir (n = 9) o atazanavir (n = 5). Questi pazienti avevano una mediana di 66 (intervallo interquartile (IQR) 60-71) anni, erano per lo più caucasici (93%) ed erano in terapia con alfa1-bloccanti da 1109 (IQR 477-1436) giorni. Gli IP potenziati sono stati somministrati in combinazione con raltegravir o dolutegravir (n = 4 per entrambi i farmaci), etravirina (n = 2), rilpivirina (n = 1) o maraviroc (n = 1); cinque dei 14 pazienti ricevevano NRTI (1 abacavir / lamivudina, 4 tenofovir / emtricitabina). Tutti i pazienti avevano HIV RNA <37 copie /mL.

La pressione mediana sistolica e diastolica era di 135 (IQR 121-147) e 82 (IQR 76-90) mmHg, con i valori più bassi di pressione sistolica e diastolica registrata di 105 e 60 mmHg rispettivamente. Nessuno dei 14 pazienti in terapia con IP potenziati e alfa1-bloccanti ha presentato episodi di ipotensio-

ne. Sorprendentemente, 12 di essi assumevano in concomitanza farmaci antipertensivi con una mediana di 1 (IQR 1-2) farmaco. In particolare, questi pazienti assumevano inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (n = 6), beta-bloccanti (n = 5), diuretici (n = 4), antagonisti del recettore dell'angiotensina (n = 2) e/o calcio antagonisti (n = 2).

La discrepanza tra le interazioni previste e l'esito clinico può essere correlata o all'ampio indice terapeutico degli alfa1-bloccanti e/o alla mancanza di chiare correlazioni tra le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci e i loro effetti emodinamici (21-23). In realtà, sebbene la farmacocinetica di questi farmaci sia stata ben caratterizzata, la loro associazione con gli effetti ipotensivi è ancora poco definita. Quasi il 20% dei nostri pazienti trattati con IP potenziato utilizzava concomitantemente NNRTI. Pertanto, come spiegazione alternativa per l'effetto meno pronunciato osservato sulla PA in questi pazienti, si può ipotizzare che gli NNRTI - inducendo l'attività del CYP3A4 - possano aver neutralizzato l'effetto inibitorio degli IP potenziati sul metabolismo degli alfa1-bloccanti.

Dal momento che molte interazioni farmacologiche vengono gestite regolando la dose del farmaco interessato, nel caso in cui un alfa1-bloccante venga aggiunto alla terapia antiretrovirale comprendente un IP potenziato, è importante iniziare questi farmaci a basse dosi per minimizzare il rischio di interazioni. Ciò è supportato, almeno parzialmente, dall'osservazione che i pazienti trattati in concomitanza con IP potenziati sono stati trattati con il più basso dosaggio di tamsulosina disponibile sul mercato (0,4 rispetto a 0,8 mg/die); tuttavia, nessun paziente è stato trattato con un dosaggio di silodosina inferiore a 4 mg/die. Pertanto, non è possibile concludere che queste interazioni siano state gestite correttamente nel nostro contesto clinico.

Il fatto che l'86% dei nostri pazienti fosse in trattamento antipertensivo può essere letto in due modi opposti. O può aggiungere un'ulteriore prova che la concomitante somministrazione di un alfa1-bloccante più un IP potenziato non può provocare ipotensione o, in alternativa, si potrebbe obiettare che, in questi pazienti, potenziali episodi di ipotensione potrebbero essere stati mascherati o attenuati dalla presenza di ipertensione essenziale. Il nostro studio retrospettivo non può ov-

viamente risolvere questo dilemma. Infine, dato il disegno retrospettivo della presente indagine, non possiamo ovviamente escludere che altri pazienti possano aver interrotto prematuramente l'assunzione concomitante di IP potenziati e alfa1-bloccanti, sottostimando in questo modo l'impatto clinico di questa interazione farmacologica.

L'ambulatorio GAP è, quindi, servito per fornire alcune utili informazioni sulle interazioni tra i IP potenziati e gli alfa1-bloccanti, che si utilizzano frequentemente nella pratica clinica e per i quali mancano studi di interazioni adeguati. I risultati del nostro piccolo studio sembrano contestare la rilevanza clinica delle interazioni previste tra IP potenziati e alfuzosina, che è quasi esclusivamente dipendente dal CYP3A per il suo metabolismo. Una tendenza simile è stata osservata anche per silodosina e tamsulosina. Tuttavia, questa osservazione è più prevedibile data la maggior selettività per i recettori alfa-1 da parte di questi agenti, associata a minor effetti emodinamici, la loro disponibilità a dosaggi differenti e la loro minore dipendenza dal metabolismo del CYP3A. Per queste ragioni, tamsulosina o silodosina possono essere più adatte di alfuzosina per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna nei pazienti che ricevono IP potenziati.

I calcio antagonisti

I calcio antagonisti sono tra gli antipertensivi più utilizzati per la loro elevata efficacia. Tuttavia, le molecole di questa classe terapeutica sono metabolizzate principalmente dagli isoenzimi CYP3A, la cui attività è significativamente inibita da ritonavir o cobicistat (24). Pertanto, l'associazione di regimi antiretrovirali potenziati e calcio antagonisti deve essere attentamente monitorata nella pratica clinica per l'alto rischio di ipotensione. Tuttavia, solo pochi casi clinici e/o studi di farmacologia in volontari sani hanno valutato la co-somministrazione di antiretrovirali potenziati e calcio antagonisti (24-26). Per questo motivo, la qualità dell'evidenza per questa interazione farmacologica è valutata come "bassa" dal database dell'Università di Liverpool che valuta le interazioni farmacologiche nell'infezione da HIV(6): tuttavia, il sito Web suggerisce che la co-somministrazione di antiretrovirali potenziati e calcio antagonisti deve essere utilizzata con estrema cautela per l'alto rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche dei calcio antagonisti, che

può portare a ipotensione e/o aumento dell'intervallo PR all' elettrocardiogramma (ECG). Analizzando il database di GAP abbiamo identificato che il 7% dei pazienti (su un totale di 620) era trattato con calcio antagonisti, equamente suddivisi tra quelli che assumevano ritonavir o cobicistat e quelli trattati con regimi antiretrovirali non potenziati. Anche in questo caso la rilevanza clinica di questa interazione è stata verificata attraverso le valutazioni della PA e dell'ECG riportate nella cartella ambulatoriale dei paziente.

Risultati

Quarantaquattro dei 620 pazienti arruolati in GAP dopo 15 mesi dalla sua apertura erano in tratta-

mento con calcio antagonisti. I 44 pazienti avevano una mediana di 65 (IQR 59-73) anni, erano per lo più maschi (84%), caucasici (95%) e erano in terapia con calcio antagonisti da 1867 (IQR 870-4255) giorni. Tutti i pazienti avevano un HIV RNA <37 copie/mL. Ventitré di loro erano in trattamento con regimi antiretrovirali potenziati da 2925 (IQR 1140-4317) giorni, mentre i restanti (n =21) erano in regime senza booster. Nei due gruppi di pazienti (Tabella 3) non sono state rilevate differenze nel dosaggio giornaliero dell'antipertensivo, nelle misurazioni mediane sistoliche e diastoliche della PA, nonché nei valori sistolici e diastolici più bassi registrati. Nessuno dei 44 pazienti ha manifestato episodi di ipotensione o allungamento del PR. Da

Tabella 3. Dose calcio antagonisti e valori mediani della pressione arteriosa nei pazienti trattati con antiretrovirali con o senza potenziatore.

	IN ANTIRETROVIRALI POTENZIATI N=23	SENZA ANTIRETROVIRALI POTENZIATI N=21
Amlodipina, mg/die, (n)	5 (IQR 5-8.8) (n=14)	10 (IQR 5-10) (n=12)
Barnidipina, mg/die, (n)	10 (n=1)	20 (n=1)
Diltiazem, mg/die, (n)	60, 120, 300 (n=3)	-
Felodipina, mg/die, (n)	10 (n=1)	-
Lacidipina, mg/die, (n)	-	4 (n=1)
Lercanidipina, mg/die, (n)	20 (n=1)	10, 20 (n=2)
Nifedipina, mg/die, (n)	20, 30 (n=2)	30 (IQR 28-38) (n=4)
Verapamil, mg/die, (n)	240 (n=1)	80 (n=1)
Mediana PAS, mmHg mediana (IQR)	120 (120-130)	130 (120-133)
Mediana PAD, mmHg mediana (IQR)	80 (78-80)	80 (78-85)
Minima PAS, mmHg mediana (IQR)	115 (110-120)	120 (115-120)
Minima PAD, mmHg mediana (IQR)	70 (70-80)	75 (70-80)
Trattati con altri farmaci antiipertensivi, %	91.3%	85.7%

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica

segnalare che 39 dei 44 pazienti assumevano altri farmaci antipertensivi con una mediana di 1 (IQR 1-2) farmaco.

Per escludere la possibilità che le nostre osservazioni siano state influenzate dall'esclusione di pazienti che avessero interrotto prematuramente l'assunzione concomitante di antiretrovirali potenziati e calcio antagonisti e, di conseguenza, ci portasse a sottostimare l'impatto clinico di questa interazione, abbiamo esaminato il database del nostro ambulatorio di malattie infettive (che include i dati di 7326 pazienti con infezione da HIV raccolti dal 1985, di cui 2014 sono ancora in fase di follow-up nelle nostre cliniche) per la ricerca di pazienti con infezione da HIV che hanno interrotto per qualsiasi motivo un precedente trattamento con calcio antagonisti. Abbiamo identificato 14 pazienti trattati con amlodipina (n = 7), barnidipina (n = 3), diltiazem (n = 2) o nifedipina (n = 2) in concomitante terapia antiretrovirale con IP potenziati (n = 8), nevirapina (n = 3), efavirenz (n = 2) o dolutegravir (n = 1) eventualmente associati a tenofovir (n = 4) o abacavir (n = 4). I 14 pazienti hanno sospeso i calcio antagonisti per mancanza di efficacia del farmaco (n = 10), semplificazione della terapia antipertensiva (n = 3), auto-decisione del paziente (n = 1) o episodi persistenti di prurito (n = 1) attribuiti dal medico al calcio antagonista. Non sono stati identificati pazienti che interrompevano il farmaco per ipotensione e/o tossicità cardiaca. Anche in questo caso la discrepanza tra l'interazione prevista e il dato clinico è probabilmente determinata dall'ampio indice terapeutico del calcio

antagonista, dalla possibilità di aggiustare le dosi del farmaco sulla base di indicatori facilmente valutabili (misurazioni della pressione sanguigna), e/o dalla mancata identificazione di concentrazioni plasmatiche dei calcio antagonisti associate a effetti tossici elettrofisiologici ed emodinamici (27). L'ambulatorio GAP ha fornito alcune utili informazioni sull'interazione tra gli antiretrovirali potenziati e i calcio antagonisti, che sono frequentemente co-somministrati nei pazienti con infezione da HIV e per i quali mancano studi di interazione farmacologica adeguati. I risultati del nostro piccolo studio sembrano contestare la rilevanza clinica dell'interazione previsti tra questi farmaci, interazione che tra l'altro può essere gestita nella pratica clinica con il monitoraggio periodico della PA e della frequenza cardiaca, per cui è probabile che non sia necessario interrompere la somministrazione dei calcio antagonisti o modificare il regime antiretrovirale.

Conclusioni

L'identificazione di schemi terapeutici personalizzati per ogni singolo paziente è verosimilmente in grado di ridurre l'incidenza di eventi avversi legati alla terapia farmacologica antiretrovirale e non, pur mantenendo un'adeguata risposta terapeutica ad entrambe. Ciò assume particolare rilevanza sia per quanto riguarda la salute del singolo paziente sia in un quadro più generale, nell'ambito di un contenimento della spesa sanitaria attuale, favorendo una razionalizzazione dei trattamenti nel singolo paziente con infezione da HIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Nakagawa F, May M, Phillips A. *Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications*. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26: 17-25.
2. Harrison, KM, Song, R, and Zhang, X. *Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53: 124-30.
3. McManus, H, O'Connor, CC, Boyd, M et al. *Long-term survival in HIV positive patients with up to 15 years of antiretroviral therapy*. *PLoS One*. 2012; 7: e48839.
4. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. *The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy*. *Drugs Aging*. 2013; 30: 613-28.
5. Caccia S, Garattini S, Pasina S, Nobili A. *Predicting the clinical relevance of drug interactions from pre-approval studies*. *Drug Safety*. 2009; 32: 1017-39.
6. Liverpool website (www.hiv-druginteractions.org)
7. INTERCheck WEB (<https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb>)
8. Drug Interaction Checker (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)

9. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, et al. *Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada.* AIDS Res Hum Retroviruses. 2016; 32: 50-8.
10. Taylor BS, Liang Y, Garduño LS, et al. *High risk of obesity and weight gain for HIV-infected uninsured minorities.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2014; 65: e33-40.
11. Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, Saag MS, Mugavero MJ. *HIV infection and obesity: Where did all the wasting go?* Antivir Ther 2012; 17: 1281-9.
12. Patel D. *Pharmacotherapy for the management of obesity.* Metabolism. 2015; 64: 1376-85.
13. Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. *BDDCS applied to over 900 drugs.* AAPS J. 2011; 13: 519-47.
14. Ballinger A. *Orlistat in the treatment of obesity.* Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 841-7.
15. Shirasaka Y, Li Y, Shibue Y, et al. *Concentration-dependent effect of naringin on intestinal absorption of beta(1)-adrenoceptor antagonist talinolol mediated by p-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp).* Pharm Res. 2009; 26: 560-7.
16. Heaney RP, Weaver CM. *Effect of psyllium on absorption of co-ingested calcium.* J Am Geriatr Soc. 1995; 43: 261-3.
17. Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, et al. *α 1-Blockers Improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies.* Eur Urol. 2016; 69: 1091-101
18. Alfuzosin monograph. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021287s011lbl.pdf (last access July 4, 2017)
19. Tamsulosin monograph. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020579s016lbl.pdf (last access July 4, 2017)
20. Silodosin monograph. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001209/WC500074185.pdf (last access July 4, 2017)
21. Yamada S, Ito Y, Tsukada H. *α 1-Adrenoceptors and muscarinic receptors in voiding function - binding characteristics of therapeutic agents in relation to the pharmacokinetics.* Br J Clin Pharmacol. 2011; 72: 205-17.
22. Franco-Salinas G, de la Rosette JJ, Michel MC. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified-release and oral controlled absorption system formulations.* Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 177-88.
23. Wilde MI, Fitton A, McTavish D. *Alfuzosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia.* Drugs. 1993; 45: 410-29.
24. Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, et al; Adult AIDS Clinical Trials Group A5159 Protocol Team. *Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers.* Clin Pharmacol Ther. 2005; 78: 143-53.
25. Rossi DR, Rathbun RC, Slater LN. *Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors.* Pharmacotherapy. 2002; 22: 1312-6.
26. Baeza MT, Merino E, Boix V, Climent E. *Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report.* AIDS. 2007; 21: 119-20.
27. Echizen H, Eichelbaum M. *Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem.* Clin Pharmacokinet. 1986; 11: 425-49.

