

# La terza età della terapia antiretrovirale di combinazione

## The third age of combination antiretroviral therapy

**Alessio Facciola<sup>1</sup>, Francesco D'Aleo<sup>1</sup>, Manuela Ceccarelli<sup>1</sup> e Giovanni Francesco Pellicano<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Malattie Infettive, Università di Messina

<sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Unità di Malattie Infettive, Università di Messina

**Autore per la corrispondenza:**

**Giovanni Francesco Pellicano**

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Unità di Malattie Infettive, Università di Messina

gpellicano@unime.it

**Keywords:**

HIV, HAART, drugs, ageing, comorbidity

**Potenziali conflitti di interesse:**

nessuno

JHA 2018; 3(2): 40-42

DOI: 10.19198/JHA31449

### Riassunto

L'allungamento della vita media del paziente HIV positivo ha portato il medico infettivologo a confrontarsi con una serie di problematiche correlate all'invecchiamento. Patologie renali, cardiovascolari, osteo-muscolari e psichiatriche sono soggette a terapie che spesso limitano, insieme alle caratteristiche intrinseche del virus, le possibilità di scelta dei farmaci antiretrovirali. Questi sono soltanto alcuni tra i problemi più frequenti entrati nella pratica clinica dell'infettivologo che si occupa di pazienti HIV-positivi. Ma spetta davvero all'infettivologo la gestione di tutte queste problematiche?

### Abstract

*A longer life expectation in HIV-positive people brought the infectious diseases specialist to deal with a series of ageing-related disorders. Renal failure, cardiovascular diseases, bone and muscle disorders, psychiatric diseases are only few of the disorders needing treatment, which, together with HIV virus characteristics, can limit the choice of antiretrovirals. These problems entered the daily routine of the infectious disease specialist following up on HIV patients. But are they the only ones the patient can rely on?*

L'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha profondamente cambiato l'aspettativa di vita dei pazienti sieropositivi per HIV, trasformando una malattia mortale in un'infezione cronica. Come conseguenza, il numero di pazienti infettati dal virus che arrivano all'età anziana è aumentato in modo significativo: si stima che il numero di pazienti di età  $\geq 60$  anni aumenterà dall'attuale 8% al 39% nel 2030 (1).

Nei pazienti HIV positivi, rispetto a soggetti sani della stessa età anagrafica, l'invecchiamento è più spesso gravato da problematiche aggiuntive e comorbidità, come malattie cardiovascolari, osteoporosi, malattie renali e depressione, a causa del numero di anni vissuti con immunodeficienza, infiammazione cronica, co-infezioni e tossicità della terapia antiretrovirale (2-4). Numerosi studi hanno evidenziato che un esordio precoce di patologia cardiovascolare nei soggetti HIV-positivi sembra essere associato all'azione diretta dell'infezione e al trattamento antiretrovirale, oltre che all'invec-

chiamento. Seconde per frequenza, secondo i dati di letteratura, sono depressione e ansia, potenzialmente correlate alla solitudine e allo stigma ancora legati all'infezione da HIV (5-10).

Un numero basso di cellule CD4+ e l'età avanzata sono stati identificati come fattori di rischio per un incompleto ripristino delle funzioni immunologiche (11). Già in condizioni normali, l'invecchiamento del sistema immunitario determina numerose modifiche immunologiche tra cui una diminuzione delle riserve di cellule T-CD4+ e delle cellule T naive, che alla fine portano a senescenza immunitaria e ad un livello basale di infiammazione: si tratta del cosiddetto "inflammaging" (12,13). Nei soggetti HIV negativi, il rapporto CD4+/CD8+ rappresenta un marker funzionale delle cellule T. L'inversione di tale rapporto è stata associata a esiti negativi di eventi patologici negli anziani (14). L'associazione del rapporto CD4+/CD8+ con esiti avversi è stata osservata anche nel paziente HIV-positivo, con l'aggravante che nell'85-90% dei pazienti trattati con

cART e virologicamente soppressi il rapporto CD4+/CD8+ non si normalizza. Diversi studi confermano inoltre che un rapporto CD4+/CD8+ persistentemente basso durante la terapia è associato a un'aumentata attivazione del sistema immune innato e adattativo, a un fenotipo immunosenescente e a un più elevato rischio di morbidità/mortalità in questo gruppo di individui e, in particolare, nel genere femminile, dove a un conteggio più alto delle cellule CD4+ prima del trattamento e al controllo della carica virale plasmatica si associa un migliore esito immunologico (15,16).

Uomini e donne sembrano soffrire degli stessi cambiamenti immunologici legati all'età; tuttavia, gli uomini mostrano solitamente una senescenza immunitaria più rapida e una più frequente inversione del rapporto CD4+/CD8+ (17,18). Inoltre, una viremia persistente, anche se a basso livello, è stata associata a un aumento della risposta infiammatoria (19). Ciò evidenzia la necessità di un controllo virale ottimale per migliorare la funzione di un sistema immunitario senescente. Purtroppo, nonostante un perfetto controllo dei livelli di viremia circolante, un numero di CD4 e un rapporto CD4/CD8 vicini alla normalità, l'infezione da HIV si associa a multi-morbidità, indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali. Questi risultati potrebbero essere spiegati dalle tossicità associate alla cART (20).

Alla luce di quanto sopra esposto, si può facilmente capire come la terapia antiretrovirale vada adattata alle esigenze di ogni paziente e in particolare del paziente che invecchia.

Proprio per questo motivo, nelle "Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1" (21) è stata posta un'attenzione particolare alla gestione della terapia nel paziente

anziano che, per riepilogare, è un paziente con una risposta immunitaria peggiore, un maggior rischio di progressione di malattia e di morte per patologie non-AIDS relate, e un maggior rischio di interruzione di terapia per tossicità. Soprattutto, il paziente anziano è un paziente in cui bisogna porre una maggiore attenzione alle interazioni tra farmaci: alla terapia ART vengono infatti ad aggiungersi le terapie per le co-morbidità non-AIDS relate.

Nella scelta di una terapia antiretrovirale in un paziente anziano, pertanto, bisogna essere guidati da alcuni principi base: evitare farmaci che possano peggiorare le comorbidità già presenti o potenzialmente presenti (per età o per familiarità) in quel paziente, utilizzare un aumento graduale della posologia dei farmaci, servirsi, laddove possibile, il cosiddetto "Monitoraggio di Sostanze Terapeutiche" (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) e, infine, adottare un approccio multidimensionale, in cui il medico infettivologo non agisca da solo ma in armonia con un team composto da specialisti geriatri in primis, che aiutino l'infettivologo a decidere se l'età anagrafica del paziente che ha di fronte corrisponde all'età reale. Non tutti i pazienti, infatti, anche per le loro esperienze di vita, arrivano alla stessa età con le stesse caratteristiche (21).

Bisogna inoltre sempre tenere a mente che, nonostante le terapie di supporto psicologico, è stato stimato che i pazienti con malattia cronica non aderiscono in maniera continua al trattamento per motivi che possono essere correlati alla complessità del trattamento, agli effetti collaterali, alla mancanza di motivazione o all'interferenza con la loro routine quotidiana, e che questo fattore dovrebbe pesare nella scelta del migliore regime terapeutico, ritagliato sul paziente che il medico infettivologo si trova di fronte. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study*. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 810–8.
2. Calcagno A, Nozza S, Muss C, et al. *Ageing with HIV: a multidisciplinary review*. *Infection* 2015; 43: 509–22.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. *Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011; 53: 1120–6.
4. Hogg RS, Eyawo O, Collins AB, et al. *Health-adjusted life expectancy in HIV-positive and HIV-negative men and women in British Columbia, Canada: a population-based observational cohort study*. *Lancet HIV* 2017; 4: e270–e276.
5. Blanco JR, Caro AM, Perez-Cachafeiro S, et al. *HIV infection and aging*. *AIDS Rev* 2010; 12: 218–30.
6. Jung O, Bickel M, Ditting T et al. *Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity*. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2250–8.

7. Barelli S, Angelillo-Scherrer A, Foguena AK, Periard D, Cavassini M. *Controversies regarding the pathogenesis of cardiovascular diseases in HIV patients*. Rev Med Suisse 2011; 7: 905–10.
8. Maccaferri G, Cavassini M, Berney A. *Mood disorders in HIV patients: a challenge for liaison psychiatry consultation*. Revue Med Suisse 2012; 8: 362–4, 366–7.
9. Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG, McCoy K, Mahoney C, Catz S. *Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population*. AIDS care 2013; 25: 451–8.
10. Collaboration ATC. *Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies*. Lancet 2008; 372: 293–9.
11. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, et al. *CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy*. AIDS Lond Engl 2016; 30: 899–908.
12. Rickabaugh TM, Kilpatrick RD, Hultin LE, et al. *The dual impact of HIV-1 infection and aging on naive CD4 T cells: additive and distinct patterns of impairment*. PLoS One 2011; 6: e16459.
13. Franceschi C, Campisi J. *Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69 Suppl 1: S4–9.
14. Strindhall J, Nilsson BO, Löfgren S, et al. *No immune risk profile among individuals who reach 100 years of age: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study*. Exp Gerontol 2007; 42: 753–61.
15. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. *HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality*. PLoS Pathog 2014; 10: e1004078.
16. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, et al. *Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles*. PLoS One 2015; 10: e0118531.
17. Gubbels Bupp MR. *Sex, the aging immune system, and chronic disease*. Cell Immunol 2015; 294: 102–10.
18. Strindhall J, Skog M, Ernerudh J, et al. *The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: the Swedish HEXA immune study*. Age Dordr Neth 2013; 35: 985–91.
19. Reus S, Portilla J, Sánchez-Payá J, et al. *Low-level HIV viremia is associated with microbial translocation and inflammation*. J Acquir Immune Defic Syndr 1999; 62: 129–34.
20. Calcagno A, Piconi S, Focà E, et al. *Role of Normalized T-Cell Subsets in Predicting Comorbidities in a Large Cohort of Geriatric HIV-Infected Patients*. J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 76: 338–42.
21. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1*. SIMIT, 2017. Ultimo accesso 23 maggio 2018.