

# Farmaci attivi sul sistema nervoso centrale nei pazienti con infezione da HIV: l'esperienza dell'ambulatorio GAP.

## Central nervous system drugs in HIV-infected patients: the GAP outpatient clinics experience.

Cristina Gervasoni<sup>1,2</sup>, Dario Cattaneo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP) outpatient clinic,

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases,

<sup>3</sup>Unit of Clinical Pharmacology, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milan, Italy

### Riassunto

I pazienti HIV positivi sono trattati con vari regimi antiretrovirali per controllare l'infezione, a cui sempre più spesso si aggiungono farmaci per la gestione di comorbidità indipendenti o secondarie. Per la gestione della politerapia nel settembre 2016 abbiamo istituito un ambulatorio (Gestione Ambulatoriale Politerapie: GAP) che nei suoi primi due anni di attività ha arruolato circa 800 pazienti HIV positivi. Di seguito riportiamo i risultati della nostra esperienza biennale con i farmaci attivi sul sistema nervoso centrale: in particolare, abbiamo valutato le concentrazioni dei farmaci antidepressivi, antipsicotici e antiepilettici, oltre che antiretrovirali, nei pazienti arruolati nei primi due anni di attività del servizio che assumevano questi farmaci per almeno tre mesi. La distribuzione delle concentrazioni dei farmaci psicotropi e antiepilettici in questi pazienti è stata confrontata con quella osservata in un gruppo di controllo di pazienti HIV negativi monitorati nello stesso periodo. La ricerca ha identificato a) 82 pazienti con infezione da HIV che hanno ricevuto in concomitanza un trattamento con farmaci antidepressivi o antipsicotici, il 55% dei quali aveva concentrazioni plasmatiche inferiori ai livelli minimi di efficacia. Concentrazioni sub-ottimali sono state riscontrate solo nel 26% dei campioni prelevati da pazienti HIV negativi; b) 97 pazienti con infezione da HIV che hanno ricevuto in concomitanza farmaci antiepilettici; complessivamente il 30%, il 64% e il 6% delle concentrazioni di farmaci antiepilettici misurate nei pazienti HIV positivi risultavano al di sotto, all'interno o al di sopra dei valori di normalità rispetto al 28%, 65% e 7% nei pazienti HIV negativi. Il valproato è risultato il farmaco antiepilettico associato al più alto rischio di concentrazioni sub-terapeutiche nei pazienti HIV positivi, con il 57% delle determinazioni al di sotto dell'intervallo terapeutico.

In conclusione, abbiamo dimostrato che, a differenza dei pazienti trattati con antidepressivi o antipsicotici, la maggior parte dei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiepilettico ha concentrazioni plasmatiche di farmaco comprese negli intervalli terapeutici suggeriti dalle linee guida internazionali.

### Abstract

*HIV-positive patients are treated with various antiretroviral-containing drug combinations to control their underlying disease, which may also be combined with drugs aimed at managing independent or secondary co-morbidities. In order to manage polypharmacy, we set up an Ambulatory Polytherapy Management (Gestione Ambulatoriale Politerapie: GAP) outpatient clinic in September 2016. We here describe the results of our two-year GAP experience with central nervous system drugs. In particular, we assessed the exposure of HIV-infected patients to antiretroviral, antidepressant, antipsychotic and antiepileptic drug concentrations in real life settings. The distribution of psychotropic and antiepileptic drug concentrations in HIV-infected patients was compared with that observed in a control group of HIV-negative patients monitored over the same period. Eight hundred patients were screened during the first 24 months after the introduction of our outpatient polytherapy management service in a search for subjects treated with psychotropic drugs for at least three months. The search identified a) 82 HIV-infected patients concomitantly receiving antiretroviral and antidepressant or antipsychotic drug treatment, 55% of whom had plasma psychotropic drug concentrations that were below minimum effective levels. The same result was found in only 26% of the samples taken from HIV-negative patients. b) 97 HIV-infected patients concomitantly receiving antiretroviral and antiepileptic drugs; overall 30%, 64% and 6% vs 28%, 65% and 7% of the antiepileptic concentrations measured respectively in HIV-infected versus HIV-negative patients resulted below, within or above the therapeutic targets. Valproate resulted the antiepileptic drug associated with the highest risk of sub-therapeutic drug concentrations in HIV-positive patients with 57% of determinations below the therapeutic range. In conclusion, we have shown that, at variance with findings in patients concomitantly treated with antidepressants or antipsychotics, the majority of HIV-infected patients on antiepileptic treatments had plasma drug concentrations falling within the therapeutic ranges suggested by international guidelines.*

### Autore

per la corrispondenza:

**Cristina Gervasoni, M.D.**

3<sup>rd</sup> Division of Infectious Diseases

Luigi Sacco University Hospital

Via GB Grassi 74

20157 Milano, Italy

Tel. +39.02.3904.2676

Fax: +39.02.50319758

cristina.gervasoni@unimi.it

### Keywords:

HIV; central nervous system drugs.

### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2019; 4(1): 3-11

DOI: 10.19198/JHA31468

## Introduzione

Molti pazienti con infezione da HIV hanno disturbi a carico del sistema nervoso centrale (SNC) tra cui disturbi psichiatrici quali depressione maggiore, schizofrenia, psicosi o abuso di sostanze/alcol (1-3) e disturbi convulsivi con incidenze segnalate fino al 10-15% risultato di una malattia primaria già presente prima dell'infezione da HIV o secondaria a convulsioni causate da infezioni opportunistiche del SNC, tossicità diretta sul SNC o disturbi metabolici (4). Poiché tutte queste condizioni sono state associate a esiti negativi, tra cui rialzo della carica virale, diminuzione della conta delle cellule CD4+, ridotta aderenza al trattamento antiretrovirale, comportamenti a rischio che aumentano la trasmissione dell'infezione da HIV e maggiore mortalità (5-7), una gestione efficace dei disturbi a carico del SNC può migliorare notevolmente la qualità della vita di questi pazienti (8). Indipendentemente dalla causa, i pazienti con infezione da HIV che assumono farmaci attivi sul SNC rappresentano una sfida per il clinico per le numerose interazioni farmaco-farmaco (DDI) (9-11). I farmaci psicotropi, antiepilettici e antiretrovirali possono, infatti, interagire a vicenda attraverso meccanismi multipli, tra cui la competizione per il legame proteico, il metabolismo epatico potenziato o ridotto, o l'inibizione (da farmaco potenziante come ritonavir e cobicistat) o l'induzione (da inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa) delle isoforme del citocromo P450 3A (CYP3A) (8,12,13), creando così uno scenario complesso che può portare a dosi inadeguate di farmaci e di conseguenza risposte altrettanto inadeguate (11). Questo rischio potrebbe essere evitato, dove possibile, utilizzando il monitoraggio terapeutico

(TDM) delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci attivi sul SNC che permette di monitorare il trattamento dei pazienti con disturbi neurologici o psichiatrici atipici, così come di quelli che non rispondono alle dosi solitamente terapeutiche oltre che essere utilizzato per valutare l'aderenza al trattamento, i problemi di tollerabilità e le DDI come indicato delle linee guida recentemente aggiornate prodotte dall'*Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP) (14).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare le concentrazioni dei farmaci antiretrovirali, antidepressivi, antipsicotici o antiepilettici nei pazienti con infezione da HIV afferenti all'ambulatorio GAP.

## L'ambulatorio GAP

Per i pazienti HIV positivi in politerapia [pluritratati in terapia cronica con farmaci per patologie non necessariamente/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. Le attività principali dell'ambulatorio GAP sono riassunte nel **Box 1**.

1. 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.
2. Prescrizione di esami farmacocinetici tra quelli offerti dal Servizio di Farmacologia del Ns Ospedale, quando ritenuti opportuni, per quantificare l'entità delle interazioni farmacologiche identificate al punto precedente.

3. Verifica delle interazioni conosciute/potenziali sulla base del metabolismo dei farmaci e delle evidenze scientifiche.

4. 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.

5. Relazione scritta sulle eventuali modifiche delle terapie in corso sia per il medico di medicina generale sia per l'infettivologo curante.

**Box 1.** Attività dell'ambulatorio GAP

## Pazienti e metodi

### Popolazione HIV positiva

Pazienti con infezione da HIV di sesso maschile e femminile afferenti al servizio GAP trattati con farmaci attivi sul SNC per più di tre mesi, con almeno una misurazione delle concentrazioni plasmatiche basali di antiretrovirali, antidepressivi, antipsicotici o antiepilettici e che riportavano una aderenza ottimale ai trattamenti.

### Disegno dello studio

Abbiamo valutato la distribuzione delle concentrazioni plasmatiche di antidepressivi, antipsicotici e antiepilettici utilizzando gli intervalli di riferimento per ciascun farmaco forniti dalle linee guida del AGNP (14) e le abbiamo classificate rispettivamente al di sotto, all'interno o al di sopra dell'intervallo terapeutico. Le concentrazioni dei farmaci antidepressivi e antipsicotici sono state ulteriormente stratificate sulla base del trattamento antiretrovirale concomitante: regimi basati su ritonavir o cobicistat [formulazioni con inibitori della proteasi (IP) o elvitegravir], inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (efavirenz, etravirina, rilpivirina o nevirapina), o inibitori dell'integrasi (INI) (dolutegravir o raltegravir; elvitegravir non è stato incluso nel gruppo perché disponibile solo in co-formulazione con cobicistat).

La distribuzione delle concentrazioni dei farmaci psicotropi e antiepilettici nei pazienti con infezione da HIV è stata confrontata con quella di un gruppo di controllo di pazienti HIV negativi in terapia con antidepressivi e /o antipsicotici e/o antiepilettici sottoposti a TDM nello stesso periodo.

L'aderenza dei pazienti alle terapie antiretrovirali e psicotrope è stata verificata mediante domande dirette durante ogni visita ambulatoriale. I dati riportati riguardanti l'aderenza ai farmaci antiretrovirali sono stati anche confrontati con i dati forniti dal nostro servizio di Farmacia al fine di verificare se i pazienti avessero ritirato un numero di confezioni di farmaco sufficienti a coprire il tempo tra due visite.

### Valutazioni farmacocinetiche

Campioni ematici prelevati in vacutainer contenenti EDTA® sono stati raccolti al basale ossia dopo che il paziente aveva assunto il farmaco allo stesso dosaggio per un periodo di almeno cinque emivite e immediatamente prima della successiva assunzione

(una finestra temporale di  $\pm 30$  minuti verificata direttamente dal personale infermieristico è stata considerata accettabile). I campioni sono stati conservati in ghiaccio e il plasma è stato separato mediante centrifugazione e conservato a  $-20$  °C fino a che non è stato analizzato dal laboratorio di farmacocinetica. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiretrovirali sono state determinate mediante cromatografia liquida ad elevate prestazioni (HPLC) con sistema di rilevazione in spettrometria di massa (tenofovir, elvitegravir) o mediante rilevazione con *detector* UV (atazanavir, darunavir, etravirina, nevirapina, raltegravir, efavirenz, rilpivirina, dolutegravir) (15-17).

Le concentrazioni degli antidepressivi e degli antipsicotici sono state determinate mediante HPLC con rilevazione in spettrometria di massa (18,19) mentre quelle degli antiepilettici mediante rilevazione con *detector* UV (20). La *performance* analitica di tutti i metodi è stata testata durante ciascuna analisi utilizzando controlli di qualità interni e con controlli di qualità esterni [LGC Standard Proficiency Testing Schemes per i farmaci psicotropi e per i farmaci antiepilettici (<http://www.lgcpt.com/default.aspx>); INSTAND per i farmaci antiretrovirali (<https://www.instand-ev.de/en.html>).

### Analisi statistica

Le frequenze di distribuzione delle concentrazioni dei farmaci attivi sul SNC all'interno degli intervalli terapeutici dell'AGNP sono stati espressi in percentuale; tutte le altre misure sono state espresse come valori medi  $\pm$  deviazione standard. Il test del chi quadrato è stato usato per confrontare le differenze di concentrazione tra le concentrazioni dei farmaci tra i pazienti HIV positivi e quelli HIV negativi. Per quanto riguarda il valproato sono state eseguite analisi di regressione logistica univariata e multivariata considerando come variabile dicotomica dipendente le concentrazioni di valproato classificate come "all'interno" o "al di fuori" degli intervalli terapeutici del AGNP (14) e come variabili indipendenti le caratteristiche cliniche riportate al momento del TDM. Le variabili significative all'analisi univariata sono state incluse nel modello multivariato. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il *software* MEDCALC (Mariakerke, Belgio).

Un valore di *p* inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

	Frequenza/Valori medi± deviazione standard
Maschi, %	71.1%
Età, anni	51± 8
HAART, %*	50% tenofovir-based 20% abacavir-based 34% NNRTI-based 46% INI-based 46% ritonavir o cobicistat-boosted
Peso, kg	74±12
Altezza, cm	174±7
Indice di massa corporea, kg/m <sup>2</sup>	24.3±3.5
Creatinina, mg/dL	0.9±0.2
ALT, IU/L	43±31
GGT, IU/L	43±32
CD4 cell/mm <sup>3</sup>	722±364
Pazienti con VL >37 copie/mL, %	3.7%
HCV/HBV co-infezione, %	40%
- HCV (clerato)	37% (11%)
- HBV	2%
- HBV + HCV	1%

**NNRTI:** inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa;

**INI:** inibitori dell'integrasi (*dolutegravir* o *raltegravir*);

**ALT:** alanina aminotransferasi;

**GGT:** gamma-glutamilttransferasi;

**VL:** viral load;

**HCV:** epatite virale C;

**HBV:** epatite virale B.

\*Totale >100% perchè alcuni pazienti ricevevano più di un farmaco.

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche/cliniche degli 82 pazienti HIV positivi con disturbi psichiatrici della coorte GAP

## Risultati

Dal *database* dell'ambulatorio GAP sono stati estratti rispettivamente 82 pazienti in terapia antiretrovirale combinata con almeno un farmaco antidepressivo/antipsicotico e 97 pazienti in terapia antiepilettica che hanno soddisfatto i criteri di inclusione.

### Pazienti in terapia antidepressiva/antipsicotica

Nella **Tabella 1** sono riportate le principali caratteristiche clinico-demografiche di questi pazienti. I farmaci psicotropi sono stati utilizzati per il trattamento di depressione maggiore (9 pazienti), disturbi distimici (34 pazienti), schizofrenia (7 pazienti), disturbi bipolari (30 pazienti) o attacchi di panico (2 pazienti). L'aderenza riportata a entrambi i trattamenti era maggiore del 95%.

La **Tabella 2** mostra la distribuzione delle concentrazioni plasmatiche basali dei farmaci antiretrovirali che risultano tutte all'interno degli intervalli terapeutici utilizzati dal nostro laboratorio, ad eccezione di raltegravir. La **Tabella 3** evidenzia come la variabilità delle dosi giornaliere dei farmaci antidepressivi sia limitata, con differenze da 2 a 4 volte, a differenza di quelle dei farmaci antipsicotici (variabilità di circa 10 volte per olanzapina e quetiapina); inoltre, si può osservare come il 55%

Farmaci Antiretrovirali	N° dei pazienti*	Concentrazioni basali (ng/mL)	Range di riferimento° (ng/mL)	% Campioni sub-terapeutici
Tenofovir (TDF)	26	149±159	50-180	4%
Tenofovir (TAF)	15	16±7	5-30°	0%
Efavirenz	2	2309±656	1000-4000	0%
Etravirina	11	424±296	>300	9%
Nevirapina	3	5102±1191	3000-6000	0%
Rilpivirina	13	146±109	>20	0%
Atazanavir	6	1273±1042	150-850	0%
Darunavir	19	2816±1754	>550	5%
Dolutegravir	21	1316±919	>100	0%
Elvitegravir	9	622±403	>25	0%
Raltegravir	19	395±795	>40	26%

**TDF:** tenofovir disoproxil fumarato; **TAF:** tenofovir alafenamide.

\*Totale >82 perchè alcuni pazienti ricevevano più di un farmaco antiretrovirale.

°Basati sulle concentrazioni misurate negli studi clinici.

**Tabella 2.** Distribuzione delle concentrazioni dei farmaci antiretrovirali negli 82 pazienti HIV positivi con disturbi psichiatrici della coorte GAP

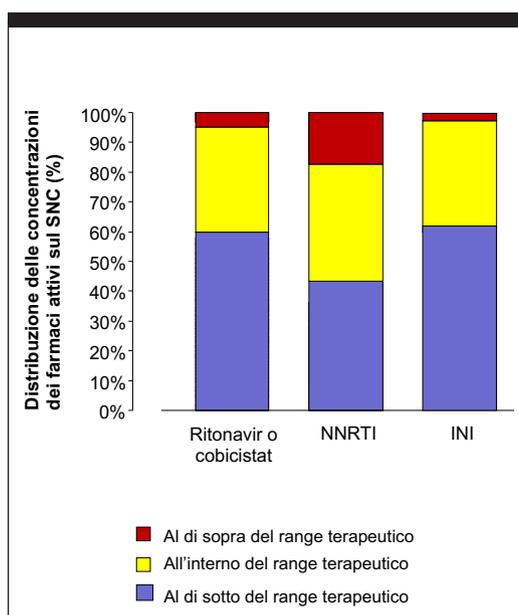
Farmaci	Dosaggio giornaliero	Valori di riferimento (ng/ml)	N. pazienti HIV +	Concentrazioni basali (ng/ml)	% campioni sub-terapeutici	N. controlli HIV -	Concentrazioni basali (ng/ml)	% campioni sub-terapeutici
<i>Antidepressivi</i>								
Citalopram	10-20 mg	50-110	15	65±67	60%	50	73±58	34%
Duloxetina	60-90 mg	30-120	8	32±35	63%	19	68±41	32%
Fluoxetina	20-40 mg	120-500	5	204±190	50%	14	250±160	21%
Paroxetina	20-40 mg	20-65	13	22±20	54%	21	150±116	33%
Sertralina	50-200 mg	10-150	10	20±12	20%	85	47±43	6%
Venlafaxina	75-150 mg	100-400	4	223±52	0%	44	288±239	23%
<i>Antipsicotici</i>								
Aloperidolo	2-5 mg	1-10	7	1.4±0.5	57%	41	4.1±2.6	5%
Olanzapina	2.5-20 mg	20-80	8	16±16	88%	37	47±66	46%
Quetiapina	25-200 mg	100-500	12	266±225	46%	112	211±251	31%

**Tabella 3.** Distribuzione delle concentrazioni degli antidepressivi/antipsicotici negli 82 pazienti HIV positivi della coorte GAP e dei 423 controlli HIV negativi con disturbi psichiatrici.

dei campioni prelevati dai pazienti con infezione da HIV abbia valori al di sotto delle concentrazioni minime efficaci mentre solo il 6% dei campioni presenta livelli al di sopra della soglia degli intervalli terapeutici. Questo dato è stato confermato anche quando i dati sono stati stratificati in base alla classe: in particolare, i livelli degli antidepressivi e degli antipsicotici sono risultati al di sotto della soglia dell'intervallo terapeutico rispettivamente nel 55% e 64% dei campioni e al di sopra della soglia rispettivamente nel 5% e 9%. Al fine di escludere la possibilità che le concentrazioni di questi farmaci potessero essere più basse nei pazienti ambulatoriali indipendentemente dall'infezione da HIV, sono stati cercati nel *database* del laboratorio di farmacologia clinica le determinazioni dei pazienti HIV negativi sottoposti a TDM di psicofarmaci per qualsiasi motivo e abbiamo rilevato che solo il 26% dei campioni dei 453 pazienti testati aveva concentrazioni al di sotto dell'intervallo di riferimento. La **Figura 1** mostra, invece, la distribuzione delle concentrazioni dei farmaci psicotropici in base al regime antiretrovirale. È interessante evidenziare il fatto che il 61% dei pazienti trattati con regimi a base di cobicistat o ritonavir, il 44% di quelli trattati con NNRTI e il 54% di quelli trattati con INI avesse concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche ( $p < 0.05$ : NNRTI vs altri gruppi) e il 5, il 16 e il 2% avessero rispettivamente concentrazioni plasmatiche al di sopra della soglia superiore dell'intervallo terapeutico ( $p < 0.05$ : INI vs altri gruppi).

**Pazienti in terapia antiepilettica**

Nella **Tabella 4** sono riportate le principali caratteristiche clinico-demografiche di questi pazienti. I farmaci antiepilettici più frequentemente



**Figura 1.** Concentrazioni basali dei farmaci antipsicotici e antidepressivi stratificate come al di sotto, all'interno e al di sopra dei valori di riferimento indicati dalle linee guida AGNP in base al regime antiretrovirale (booster- vs NNRTI vs INI).

prescritti sono risultati levetiracetam (43,8%), valproato (24,2%) e fenobarbitale (14,5%). Un totale di 310 determinazioni di concentrazioni plasmatiche di farmaci antiepilettici sono state raccolte nei 97 soggetti con infezione da HIV arruolati nel presente studio (con una media di 3 determinazioni per paziente). Complessivamente, il 30%, il 64% e il 6% delle determinazioni effettuate in questi pazienti risultava al di sotto, all'interno o al di sopra dei livelli indicati dal AGNP (14).

Caratteristiche dei pazienti	Valori
Età, anni	50 ± 9
Maschi, %	76.6%
Dose carbamazepina, mg/die	385 ± 184
Dose lamotrigina, mg/die	217 ± 171
Dose levetiracetam, mg/die	1558 ± 818
Dose oxcarbazepina, mg/die	2867 ± 1963
Dose fenitoina, mg/die	210 ± 52
Dose fenobarbital, mg/die	155 ± 97
Dose topiramato, mg/die	168 ± 50
Dose valproato, mg/die	992 ± 567
Giorni di terapia antiepilettica	1779 ± 2192
TARV con farmacopotenziatore, %*	39.9%
TARV NNRTI-based, %*	19.8%
TARV tenofovir-based, %*	37.7%
TARV dolutegravir o raltegravir-based, %*	53.6%
Numero di farmaci concomitanti (no TARV, no antiepilettici)	3.3 ± 1.7
Peso, Kg	70 ± 13
Creatinina sierica, mg/dL	0.9 ± 0.3
GGT, UI/L	65 ± 67
ALT, UI/L	38 ± 59
Coinfezione HCV/HBV	33.4%
Conta cellule CD4 +, cell/mm <sup>3</sup>	602 ± 363
Carica virale >37 copie/mL, %	13.6%

**NNRTI:** inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa;  
**ALT:** alanina aminotransferasi;  
**GGT:** gamma-glutamilttransferasi;  
**HCV:** C epatite;  
**HBV:** epatite B;  
**TARV:** terapia antiretrovirale.  
 \*Totale >100% perchè alcuni pazienti ricevevano più di un farmaco.

**Tabella 4.** Caratteristiche demografiche/cliniche dei 97 pazienti HIV positivi trattati con farmaci antiepilettici della coorte GAP.

Anche per questa classe di farmaci abbiamo ricercato nel *database* del laboratorio di farmacologia le determinazioni di 1090 pazienti HIV negativi sottoposti al TDM di farmaci antiepilettici per qualsiasi motivo; è stato osservato che il 28%, il 65% e il 7% delle concentrazioni di farmaci antiepilettici (n = 3488) risultavano al di sotto, all'interno o al di sopra dei target AGNP (14). Come mostrato nella **Tabella 5**, le concentrazioni dei farmaci antiepilettici tra i pazienti HIV positivi e quelli HIV negativi differivano significativamente solo per la fenitoina (35,6 ± 12,0 vs 11,2 ± 10,7

mg/L, p <0,001) e per il valproato (47,9 ± 21,2 vs. 53,9 ± 21,6 mg/L, p <0,05). La prima non è stato studiata in dettaglio a causa del basso numero di valutazioni disponibili per i pazienti HIV positivi (n = 10); al contrario, abbiamo riscontrato che i pazienti con infezione da HIV con concentrazioni di valproato sub-terapeutiche rispetto a quelli che rientravano nei valori di normalità sono stati trattati con dosi giornaliere più basse (763 ± 325 mg/die vs 1013 ± 304 mg/die, p = 0,003), presentavano valori di creatinina sierica più bassi (0,8 ± 0,2 mg/dL vs 1,0 ± 0,2 mg/dL, p = 0,012) e, con un *trend* però non significativo, assumevano con minor frequenza regimi con farmacopotenziatori (36% vs 52%) e/o con NNRTI (25% vs 48%). In multivariata, solo i livelli di creatinina sierica (p = 0,0252) e la dose giornaliera di farmaco (p = 0,0146) sono risultati significativamente associati con concentrazioni sub-terapeutiche di valproato.

33 dei 97 pazienti con infezione da HIV riportavano crisi comiziali (34%). 16 di loro sono stati classificati come "scarsamente aderenti (nonostante affermassero altro)" alle terapie antiepilettiche sulla base delle significative fluttuazioni delle concentrazioni dei farmaci antiepilettici tra due visite consecutive rispetto all'evento (con coefficiente di variazioni > 100%). Degno di nota è il fatto che 8 dei 16 pazienti scarsamente aderenti presentassero una storia di abuso di sostanze stupefacenti per via endovenosa o erano in terapia sostitutiva con metadone. Dei 17 pazienti rimanenti: 6 avevano concentrazioni di farmaco al di sotto dell'intervallo terapeutico al momento della crisi; 7 avevano concentrazioni nell'intervallo terapeutico; 2 pazienti avevano una diagnosi di epilessia farmaco-resistente; 2 pazienti avevano solo dati risalenti ad alcune settimane dopo la crisi comiziale (in entrambi i casi con determinazione nell'intervallo terapeutico). Come unico evento avverso abbiamo osservato un episodio di nistagmo attribuito a tossicità da fenitoina.

Le 3 determinazioni consecutive effettuate vicino all'evento avverso evidenziavano concentrazioni di farmaco al di sopra del *range* [47,6 ± 0,3 mg/L (intervallo terapeutico: 10-20 mg/L)]. Il nistagmo si è risolto dopo la riduzione della dose di fenitoina (da 300 a 150 mg/die); la determinazione successiva delle concentrazioni basali risultava nell'intervallo di normalità (19,2 mg/L).

Farmaci	N. di TDM	Farmaco mg/l	Intervallo AGNP mg/l	% campioni sub-terapeutici	% campioni in range	% campioni sovra-terapeutici
<i>Pazienti HIV-positivi</i>						
Carbamazepina	20	8.2 ± 3.6	4 – 12	0	95%	5%
Lamotrigina	9	4.0 ± 4.5	3 – 15	67%	33%	0
Levetiracetam	136	18.6 ± 12.3	10 – 40	29%	67%	4%
Oxcarbazepina <sup>o</sup>	5	8.2 ± 3.6	10 – 35	20%	80%	0
Fenitoina	10	35.6 ± 12.0*	10 – 20	0	95%	5%
Fenobarbitale	45	19.1 ± 7.2	10 – 40	11%	89%	0
Topiramato	10	6.6 ± 5.0	2 – 10	0	70%	30%
Valproato	75	47.9 ± 21.2 <sup>^</sup>	50 – 100	57.0%	43%	0
<i>Pazienti HIV-negativi</i>						
Carbamazepina	381	7.3 ± 2.7	4 – 12	9%	87%	4%
Lamotrigin	400	5.9 ± 4.1	3 – 15	28%	68%	4%
Levetiracetam	1137	21.0 ± 14.3	10 – 40	22%	68%	10%
Oxcarbazepina <sup>o</sup>	141	17.7 ± 8.8	10 – 35	22%	72%	6%
Fenitoina	121	11.2 ± 10.7	10 – 20	60%	23%	17%
Fenobarbitale	290	19.1 ± 8.7	10 – 40	13%	85%	2%
Topiramato	159	7.3 ± 4.3	2 – 10	15%	61%	25%
Valproato	859	53.9 ± 21.6	50 – 100	46%	52%	2%

**TDM:** monitoraggio terapeutico del farmaco.  
<sup>o</sup>metabolita attivo 10-monoidrossi carbamazepina.  
<sup>\*</sup>p<0.01 e <sup>^</sup>p<0.05 vs pazienti HIV-negativi.

**Tabella 5.** Distribuzione delle concentrazioni dei farmaci antiepilettici nei 97 pazienti HIV positivi vs 1090 HIV negativi.

### Conclusioni

Nei primi 2 anni di attività dell’ambulatorio GAP abbiamo avuto modo di valutare diverse tipologie di DDI, contribuendo a “sdoganare” molte delle interazioni che in linea teorica avrebbero dovuto avere un impatto clinico rilevante (21-24), ma che poi nella *real life* non si sono confermate tali. Nella maggior parte dei casi tali interazioni erano di tipo farmacocinetico e riguardavano farmaci che sono caratterizzati da un ampio indice terapeutico e che non presentano correlazioni tra le concentrazioni sistemiche e l’attività farmacologica. Per contro, abbiamo identificato DDI mai descritte in precedenza con un impatto clinico estremamente rilevante (25,26).

In questo lavoro abbiamo, prima di tutto, documentato come, verosimilmente, l’errata interpretazione delle DDI e/o il loro eccessivo timore possa portare a un sottodosaggio dei farmaci concomitanti, come è il caso degli antipsicotici e degli antidepressivi, con il risultato di una gestione non ottimale del paziente HIV con problematiche di tipo psichiatrico. Non si può ovviamente escludere che l’alta incidenza di concentrazioni sub-terapeutiche possa essere attribuita alla

scarsa aderenza dei pazienti psichiatrici; tuttavia questa ipotesi è in parte non confermata dal *report* diretto del paziente, dalle concentrazioni dei farmaci antiretrovirali nell’intervallo terapeutico così come dalla distribuzione delle concentrazioni osservate nei pazienti HIV negativi. Una possibile spiegazione alternativa, ossia che l’interazione farmacologica possa determinare concentrazioni sub-terapeutiche di antidepressivi o antipsicotici quando sono co-somministrati con induttori quali efavirenz, nevirapina o etravirina (8,12,13), non è stata confermata nella nostra coorte in cui è stata osservata un’inattesa maggiore frequenza di concentrazioni sub-terapeutiche nei pazienti trattati con IP rispetto a quelli trattati con NNRTI; inoltre, non vi è differenza nella percentuale di campioni al di sopra dell’intervallo di riferimento tra i due gruppi.

La nostra ipotesi è indirettamente supportata da uno studio recentemente pubblicato che identifica chiaramente carenze sostanziali nel trattamento farmacologico della depressione nei pazienti con infezione da HIV, nell’aggiustamento dei dosaggi di antidepressivi e nel numero di guarigioni che richiedono modifiche terapeutiche (27).

Allo stesso modo, la scelta di dosaggi inappropriati può spiegare l'efficacia comparabile degli antidepressivi a doppia azione rispetto a quelli a singola azione recentemente osservata da Mills et al (28).

La discrepanza delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci attivi sul SNC osservata nei pazienti dell'ambulatorio GAP, ossia un'alta percentuale di concentrazioni sub-terapeutiche per antidepressivi/antipsicotici a fronte di più del 60% dei pazienti trattati con antiepilettici in *range*, può essere interpretata in diversi modi.

In primo luogo, la maggioranza dei pazienti con infezione da HIV è stata trattata con farmaci antiepilettici tradizionali, quali carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e levetiracetam, la cui farmacologia è stata ben stabilita così come il loro rischio (o mancanza) di essere vittime di DDI. In secondo luogo, il TDM dei farmaci antiepilettici è utilizzato da anni per la gestione delle terapie antiepilettiche (29-32), mentre il suo utilizzo nell'ottimizzazione dei trattamenti antidepressivi e antipsicotici è ancora agli inizi, con risultati spesso controversi (29, 33-35). Pertanto, è probabile che le terapie e i dosaggi antiepilettici siano nella pratica clinica quotidiana più facili da gestire sia nei pazienti HIV positivi sia in quelli HIV negativi rispetto ai farmaci antidepressivi/antipsicotici.

Un'eccezione importante è rappresentata dal valproato; infatti, abbiamo osservato che, a differenza degli altri farmaci antiepilettici, circa il 60% dei pazienti con infezione da HIV presentavano concentrazioni plasmatiche di valproato al di sotto della concentrazione minima di farmaco efficace secondo le linee guida AGNP. La possibilità che interazioni con la terapia antiretrovirale siano state responsabili della maggiore incidenza di concentrazioni sub-terapeutiche è improbabile considerando che a) solo una tendenza non significativa per un minor uso di farmacopotenziatori e un maggiore utilizzo di NNRTI è stata osservata nei pazienti HIV con basse concentrazioni di valproato rispetto a quelli con concentrazioni nella

norma b) secondo il sito web di Liverpool, cobicistat e NNRTI non hanno effetti sulle concentrazioni di valproato mentre ritonavir (somministrato più frequentemente nei pazienti con infezione da HIV con concentrazioni terapeutiche di valproato) dovrebbe ridurre l'esposizione al valproato. Quindi, alla fine si può ancora una volta ipotizzare che la paura di una possibile DDI potrebbe aver portato a un'interpretazione errata degli effetti di ritonavir/cobicistat sull'esposizione a valproato, ipotesi indirettamente supportata dal fatto che i pazienti con infezione da HIV con concentrazioni di farmaco sub-terapeutiche sono stati infatti trattati con dosi giornaliere significativamente inferiori. Come intrigante ipotesi alternativa, si potrebbe azzardare che valproato possa inaspettatamente interagire con i nuovi farmaci antiretrovirali con meccanismi ancora sconosciuti, come recentemente proposto da Palazzo e al, che hanno dimostrato come la concomitante somministrazione di valproato ha comportato un'esposizione inferiore a dolutegravir (36). Infine, si potrebbe anche sostenere che, indipendentemente dall'infezione da HIV, il dosaggio del valproato è più difficile da regolare rispetto ad altri antiepilettici, in considerazione del fatto che anche il 45% dei pazienti HIV negativi presentava concentrazioni di farmaco sub-terapeutiche.

In conclusione, questo studio che ha di sicuro alcune limitazioni a causa del suo disegno retrospettivo e della mancanza di dati sull'*outcome* dei pazienti con infezione da HIV con concentrazioni sub-terapeutiche di farmaci antipsicotici o antidepressivi, evidenzia però il ruolo che il servizio GAP fa per la pratica clinica che è quello di fornire agli infettivologi o ad altri specialisti una consulenza scritta per ottimizzare l'esposizione ai farmaci sia tramite l'utilizzo degli strumenti web che abbiamo a disposizione per la valutazione delle interazioni farmacologiche sia grazie alla possibilità di eseguire dosaggi non solo per gli antiretrovirali ma anche per molti dei farmaci somministrati in concomitanza. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Thompson A, Silverman B, Dzung L, Treisman G. *Psychotropic medications and HIV*. Clin. Infect Dis 2006; 42: 1305-1310.
2. Horberg MA, Silverberg MJ, Hurley LB, Towner WJ, Klein DB, Bersoff-Matcha S, et al. *Effects of depression and selective serotonin reuptake inhibitor use on adherence to highly active antiretroviral therapy and on clinical outcomes in HIV-infected patients*. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 7: 384-390.
3. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. *Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis*. J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 58: 181-187.
4. Sarma AK, Khandker N, Kurczewski L, Brophy GM. *Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions*. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12: 467-485.
5. Gaynes BN, O'Donnell J, Nelson E, Heine A, Zinski A, Edwards M, et al. *Psychiatric comorbidity in depressed HIV-infected individuals: common and clinically consequential*. Gen Hosp Psychiatry 2015; 37: 277-282.

6. Sumari-de Boer IM, Sprangers MA, Prins JM, Nieuwkerk PT. *HIV stigma and depressive symptoms are related to adherence and virological response to antiretroviral treatment among immigrant and indigenous HIV infected patients.* AIDS Behav 2012; 16: 1681-1689.
7. Watkins CC, Pieper AA, Treisman GJ. *Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive patients: an updated review.* Drug Saf 2011; 34: 623-639.
8. Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. *Psychopharmacological treatments in HIV patients under antiretroviral therapy.* AIDS Rev 2012; 14: 101-111.
9. Kirmani BF, Mungall-Robinson D. *Role of anticonvulsants in the management of AIDS related seizures.* Front Neurol 2014; 5: 10.
10. Liedtke MD, Lockhart SM, Rathbun RC. *Anticonvulsant and antiretroviral interactions.* Ann Pharmacother 2004; 38: 482-489.
11. Romanelli F, Pomeroy C. *Concurrent use of antiretrovirals and anticonvulsants in human immunodeficiency virus (HIV) seropositive patients.* Curr Pharm Des 2003; 9: 1433-1439.
12. Hill L, Lee KC. *Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics.* Ann Pharmacother 2013; 47:75-89.
13. Siccardi M, Marzolini C, Seden K, Almond L, Kirov A, Khoo S, et al. *Prediction of drug-drug interactions between various antidepressants and efavirenz or boosted protease inhibitors using a physiologically based pharmacokinetic modelling approach.* Clin Pharmacokinet 2013; 52: 583-592.
14. Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, Schwarz M, Conca A, Zernig G, et al. *TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians.* World J Biol Psychiatry 2018; 19:162-174.
15. Baldelli S, Marrubini G, Cattaneo D, Clementi E, Cerea M. *Application of Quality by Design Approach to Bioanalysis: Development of a Method for Elvitegravir Quantification in Human Plasma.* Ther Drug Monit 2017; 39: 531-542.
16. Charbe N, Baldelli S, Cozzi V, Castoldi S, Cattaneo D, Clementi E. *Development of an HPLC-UV assay method for the simultaneous quantification of nine antiretroviral agents in the plasma of HIV-infected patients.* J Pharm Anal 2016; 6: 396-403.
17. Cozzi V, Charbe N, Baldelli S, Castoldi S, Atzori C, Cattaneo D, et al. *Development and Validation of a Chromatographic Ultraviolet Method for the Simultaneous Quantification of Dolutegravir and Rilpivirine in Human Plasma.* Ther Drug Monit 2016; 38: 407-413.
18. Baldelli S, Fucile S, Cattaneo D, Clementi E. *Development of a LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of antidepressants and antipsychotics in human plasma.* Ther Drug Monit 2011; 33: 528-532.
19. Pozzi M, Cattaneo D, Baldelli S, Fucile S, Capuano A, Bravaccio C, et al. *Therapeutic drug monitoring of second-generation antipsychotics in pediatric patients: an observational study in real-life settings.* Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 285-293.
20. Baldelli S, Cattaneo D, Giodini L, Baietto L, Di Perri G, D'Avolio A, Clementi E. *Development and validation of a HPLC-UV method for the quantification of antiepileptic drugs in dried plasma spots.* Clin Chem Lab Med 2015; 53: 435-444.
21. Cattaneo D, Formenti T, Astuti N, Meraviglia P, Ridolfo A, Gervasoni C. *How relevant are the drug-drug interactions between antiretroviral boosted-based regimens and calcium channel blockers in real life?* J Antimicrob Chemother 2018; 73: 2271-2273.
22. Cattaneo D, Resnati C, Rizzardini G, Gervasoni C. *Dolutegravir and metformin: a clinically relevant or just a pharmacokinetic interaction?* AIDS 2018; 20: 532-533.
23. Gervasoni C, Resnati C, Formenti T, Fossati A, Minisci D, Meraviglia P, Cattaneo D. *The relevance of drug-drug interactions in clinical practice: the case of concomitant boosted protease inhibitors plus alpha-1 blocker administration.* Antivir Ther 2018; 23: 467-469.
24. Gervasoni C, Minisci D, Clementi E, Rizzardini G, Cattaneo D. *How Relevant is the Interaction Between Dolutegravir and Metformin in Real Life?* J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 75: e24-e26.
25. Gervasoni C, Cattaneo D, Di Cristo V, Castoldi S, Gervasi E, Clementi E, Riva A. *Orlistat: weight lost at cost of HIV rebound.* J Antimicrob Chemother 2016; 71:1739-41.
26. Cattaneo D, Giacomelli A, Gervasoni C. *Loss of Control of HIV Viremia With OTC Weight-Loss Drugs: A Call for Caution?* Obesity (Silver Spring) 2018; 26: 1251-1252.
27. Cholera R, Pence BW, Bengtson AM, Crane HM, Christopoulos K, Cole SR, et al. *Mind the Gap: Gaps in Antidepressant Treatment, Treatment Adjustments, and Outcomes among Patients in Routine HIV Care in a Multisite U.S. Clinical Cohort.* PLoS One 2017; 12: e0166435.
28. Mills JC, Harman JS, Cook RL, Cook RL, Marlow NM, Harle CA, et al. *Comparative effectiveness of dual vs single-action antidepressants on HIV clinical outcomes in HIV-infected people with depression.* AIDS 2017; 31:2515-2524.
29. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. *Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017.* Pharmacopsychiatry 2018; 51: 9-62.
30. Jacob S, Nair AB. *An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs.* Drugs R D 2016; 16: 303-316.
31. Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. *Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring.* Epileptic Disord 2016;18:367-383.
32. Eadie MJ. *Therapeutic drug monitoring—antiepileptic drugs.* Br J Clin Pharmacol 2001;52 Suppl 1:11S-20S..
33. Mandrioli R, Protti M, Mercolini L. *Novel Atypical Antipsychotics: Metabolism and Therapeutic Drug Monitoring (TDM).* Curr Drug Metab 2015; 16: 141-151.
34. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. *Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs.* Acta Pharm 2014; 64: 387-401.
35. Patteet L, Morrens M, Maudens KE, Niemegeers P, Sabbe B, Neels H. *Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics.* Ther Drug Monit 2012; 34: 629-651.
36. Palazzo A, Trunfio M, Pirriatore V, Milesi M, De Nicolò A, Alcantarini C, et al. *Lower dolutegravir plasma concentrations in HIV-positive patients receiving valproic acid.* J Antimicrob Chemother 2017 [Epub ahead of print]