

Le comorbidità e polipharmacy e presentazione tardiva nelle persone con HIV: weight gain, gestione farmacologica ed esperienze cliniche.

Comorbidities, polypharmacy and late presentation in people with HIV: weight gain, therapeutic management and clinical experience.

Giordano Madeddu

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari

La sopravvivenza delle persone con HIV (PCH), anche se progressivamente aumentata negli ultimi anni non è ancora completamente sovrapponibile a quella della popolazione generale. L'aumento dell'età media dei pazienti arruolati nelle coorti osservazionali è dovuta sia all'aumentata sopravvivenza che alla diagnosi di infezione da HIV sempre più tardiva e in età più avanzata. Lo sviluppo di comorbidità non infettive è legato a diversi fattori come la persistente immunoattivazione, gli stili di vita, la predisposizione genetica e l'esposizione ai farmaci antiretrovirali. Il rischio di comorbidità è certamente più frequente nelle PCH con oltre 50 anni e negli AIDS presenter.

Tra le problematiche emergenti in tema di tossicità da terapia antiretrovirale quella che desta il maggior interesse è rappresentata dall'aumento di peso.

Zauli e collaboratori (1) hanno revisionato i contributi più significativi riguardanti l'aumento di peso presentati al CROI 2022.

Nuovi studi hanno messo in luce ulteriormente il ruolo degli inibitori dell'integrasi come fattore di rischio, anche se non appare semplice attribuire un maggiore o minor rischio agli INSTI di prima o seconda generazione. Studi in vitro hanno anche suggerito possibili meccanismi patogenetici riguardanti la secrezione di leptina e adiponectina.

È stato anche analizzato l'effetto di dolutegravir (DTG) su preadipociti e adipociti di umani non affetti da HIV, dimostrando una diversa attivazione mitocondriale e allo stesso tempo una riduzione della secrezione di adiponectina.

Un gruppo di ricercatori italiani ha dimostrato che in vitro il TAF (tenofovir alafenamide) ha un'azione inibente l'adipogenesi a differenza degli INSTI che invece sono correlati ad un effetto opposto. Se gli adipociti vengono stimolati da un'associazione dei farmaci (TAF + INSTI), il TAF sembra antagonizzare l'adipogenesi indotta dagli INSTI, effetto particolarmente evidente con DTG e bictegravir (BIC) (<https://www.croiconference.org/abstract/adipocyte-differentiation-and-antiretroviral-drugs-an-in-vitro-model>). Tali dati appaiono in contrasto con quanto emerso dallo studio delle coorti osservazionali. I diversi outcome ottenuti in vitro e in vivo potrebbero essere in parte spiegati dalla genesi multifattoriale che comporta l'aumento di peso nei PWH, ma sicuramente sono necessari ulteriori studi per cercare di comprendere meglio i pathways di attivazione cellulare che concorrono nell'aumento di peso (1).

L'interesse sulla classe degli INSTI è certamente legato anche alla possibilità, a seconda della molecola scelta, di ridurre il rischio di interazioni farmacologiche. Wang e collaboratori (2) hanno recentemente revisionato la letteratura riguardante raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir e cabotegravir fornendo utili informazioni sulle potenziali interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti e la loro gestione nella pratica clinica.

Tra le comorbidità non infettive, la malattia cardiovascolare è certamente associata a significativa morbidità e mortalità nelle PCH.

Pistara e collaboratori (3) hanno evidenziato come in un soggetto con infezione da HIV, spesso le patologie

Autore per la corrispondenza:

Giordano Madeddu
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari

giordano@uniss.it

Keywords:
Hiv; Antiretroviral Therapy; Adverse Events; Drug-Drug Interactions

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2022; 7(2): 23-24

DOI: 10.19198/JHA31531

cardiache vengono mis-diagnosticate, i sintomi si manifestano in forma atipica o sono erroneamente associati alla patologia sottostante, con un ritardo diagnostico che può anche tradursi in esito infausto. Hanno quindi descritto tre casi di PCH con episodi di malattia cardiovascolare acuta che hanno presentato complicazioni legate alle interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali e farmaci per il trattamento e la prevenzione secondaria di malattia cardiovascolare. Gli autori concludono come sia auspicabile l'utilizzo di regimi PI-sparing. Nel post-IMA è opportuno valutare tempestivamente le interazioni farmacologiche e la farmacocinetica, prediligendo molecole non metabolizzate dal sistema dei citocromi epatici, e attivare una gestione multidisciplinare del paziente. Per quando detto sopra la presentazione tardiva della PCH alla diagnosi amplifica le problematiche fin qui descritte, quali il rischio di sviluppo di comorbidità non infettive tra cui l'aumento di peso e la malattia cardiovascolare. Dalle mancate opportunità diagnostiche deve conseguire un'attenta riflessione utile a ripensare in quali fasi del percorso, talvolta tortuoso, dell'iter diagnostico del paziente non si sia giunti alla diagnosi e per quali motivazioni.

Bartalucci e collaboratori (4) hanno presentato un caso di presentazione tardiva in una PCH di origine africana, madre di due bambine con test eseguito in seguito alla diagnosi di infezione da HIV del marito ancora residente in Africa. La paziente è stata classificata come stadio CDC C3 (HIV RNA 9.6×10^4 copie/ml e conta dei CD4+ = $6/\text{mm}^3$ (0.5%) in quanto affetta da polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, candidosi esofagea, sarcoma di Kaposi, infezione disseminata da *Mycobacterium avium* complex ed Herpes genitale. La paziente ha dovuto essere sottoposta a molteplici terapie per le infezioni opportunistiche e neoplasie che hanno reso complessa la gestione della tossicità e delle interazioni farmacologiche che hanno richiesto ritardi dell'inizio e modifiche della terapia antiretrovirale con gravi rischi per la salute della paziente. L'opportunità mancata di diagnosticare l'infezione da HIV ha avuto un ulteriore triste conseguenza nella trasmissione materno fetale del virus alla seconda figlia.

Tutte le strategie utili a incrementare il testing per HIV nella popolazione dovrebbero essere urgentemente implementate in modo da contrastare il fenomeno progressivamente in crescita della presentazione tardiva. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Zauli B, Colpani A, Fois M, et al. *Novità in tema di incremento ponderale in persone con HIV in trattamento con Inibitori dell'Integrasi (INSTI)*. JHA 2022; 7: 25-28
2. Wang H, Ikwuagwu JO, Tran V, Tran NAK. *Drug-drug interactions of Integrase Strand Transfer Inhibitors among older people living with HIV*. JHA 2022; 7: 29-36
3. Pistarà E, Paternò Raddusa MS, Bellocchi B, et al. *Management del paziente HIV positivo con infarto del miocardio: interazioni farmacologiche e ottimizzazione della terapia*. JHA 2022; 7: 37-40
4. Bartalucci C, Labate L, Nicolini LA, et al. *Nuova diagnosi di HIV con malattia avanzata: un'occasione mancata di diagnosi, una sfida multidisciplinare*. JHA 2022; 7: 41-44