

# Management del paziente HIV positivo con infarto del miocardio: interazioni farmacologiche e ottimizzazione della terapia.

## HIV-positive individual with myocardial infarction management: drug-to-drug interactions and therapy optimization.

Eugenia Pistarà<sup>1,2</sup>, Michele Salvatore Paternò Raddusa<sup>1,2</sup>, Barbara Bellocchi<sup>1,2</sup>, Edoardo Campanella<sup>1,2</sup>, Vittoria Moscatt<sup>1,2</sup>, Manuela Ceccarelli<sup>2,3,4</sup>, Benedetto Maurizio Celesia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia

<sup>2</sup> Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, ARNAS "Garibaldi", PO "Nesima", Catania, Italia

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Malattie Infettive, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

<sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Unità di Malattie Infettive, Università degli Studi di Messina

### Riassunto

L'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti con infezione da HIV2 (PLWH) ha condotto a un'aumentata prevalenza di patologie legate all'invecchiamento. Nei soggetti con infezione da HIV da lungo tempo, queste patologie hanno come fattori di rischio aggiuntivi una viremia possibilmente non ben controllata all'inizio della loro storia clinica, e un eccesso di infiammazione persistente nel tempo, responsabile di un danno cronico del sistema cardiovascolare. Nel nostro centro sono seguiti oltre 750 pazienti, dei quali il 52,3% ha un'età superiore a 50 anni. Nel soggetto con infezione da HIV, spesso le patologie 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. In questo articolo abbiamo raccolto tre casi di PLWH 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. Con l'aumento dell'aspettativa di vita dei PLWH si dovrebbe tenere conto delle complicanze a lungo termine della ART, valutando preventivamente, quando possibile, regimi PI-sparing. Nel post-IMA è opportuno valutare tempestivamente le interazioni farmacologiche e la farmacocinetica, prediligendo molecole non metabolizzate dal sistema di enzimi CYP. È necessaria una collaborazione in tempo reale tra le differenti specialistiche mediche.

### Abstract

*An improved life expectancy in people living with HIV led to an increased prevalence of diseases linked to ageing. In PLWH with a long story of HIV infection, there are several additional risk factors, such as an uncontrolled plasma viral load and a persisting inflammatory status, which is responsible for a chronic damage of the cardiovascular system.*

*More than 750 patients are on follow-up at our outpatient clinic, and the 52.3% of them is older than 50 years. In PLWH cardiovascular disorders are often misdiagnosed, since the symptoms are atypical, or they are wrongly associated to the infection. This misdiagnosis might transform into an unfortunate outcome.*

*In this article we present three PLWH affected by acute coronaric syndrome who came across complications of the disease because of drug-to-drug interactions between the cardiac therapy and ART.*

*The improved life expectancy should raise some concern about complications of a life-long ART treatment.*

*A PI-sparing regimen should be chosen in ageing patients, when possible, as soon as possible.*

*After an acute coronary syndrome potential drug-to-drug interactions should be evaluated as early as possible.*

*A real-time collaboration between different specialties would be optimal.*

**Autore per la corrispondenza:**

**Manuela Ceccarelli, MD**  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi di Catania  
c/o ARNAS Garibaldi  
PO Nesima - Palazzina H -  
UOC Malattie Infettive  
Via Palermo 636,  
95122 Catania (CT)

manuela.ceccarelli@unict.it

### Keywords:

Sindrome Coronarica Acuta;  
Interazioni Farmacologiche;  
Collaborazioni Interdisciplinari

### Potenziali conflitti

di interesse: nessuno

JHA 2022; 7(2): 37-40

DOI: 10.19198/JHA31534

## Introduzione

Il trattamento antiretrovirale combinato (cART) ha determinato il miglioramento della sopravvivenza e dei soggetti con infezione da HIV (PLWH): oggi si parla con crescente frequenza di anziani che vivono con l'HIV (OALWH) (1). A questo gruppo appartengono individui che sono invecchiati con (o malgrado) l'infezione da HIV, ma anche persone, frequentemente late presenter, che hanno contratto l'infezione in età avanzata (> 50 anni) (2). Un'aspettativa di vita maggiore, e quindi un'età maggiore, sono correlati con un maggiore rischio cardiovascolare, come ben evidenziato dallo score di Framingham, nel quale l'età è individuata come il fattore di rischio principale per malattia cardiovascolare (CVD) (3).

Nel nostro centro, centro regionale di riferimento per la diagnosi e la cura dell'infezione da HIV nella regione Sicilia, sono seguiti oltre 750 pazienti, dei quali il 52,3% ha un'età superiore a 50 anni. All'età in questi soggetti spesso si aggiunge una lunga storia di infezione, con diversi fallimenti virologici e un controllo non ottimale della viremia, e quindi dello status infiammatorio, che contribuisce a un ulteriore aumento del rischio cardiovascolare (4). Infatti, in un campione rappresentativo della popolazione over-50 seguita presso il nostro ambulatorio, si riscontra una prevalenza pari a circa il 50% di malattie cardiovascolari accompagnate o meno da dislipidemia (5).

Nel soggetto con infezione da HIV, spesso le patologie 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.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandano l'uso di doppia anti-aggregazione (DAPT) con aspirina e inibitore di P2Y12, anticoagulanti orali, inibitori della idrossimetilglutaril (HMG)-Coenzima A (CoA) reduttasi (statine) ad alti dosaggi,  $\beta$ -bloccanti e ACE-inibitori nella Sindrome Coronarica Acuta (SCA) (6). Questi farmaci possono avere interazioni anche gravi con dei farmaci antiretrovirali che si comportano come inibitori dell'isoforma CYP3A4 del citocromo p450, su tutti gli inibitori delle proteasi (PI) e gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (7).

In particolare, le statine sono metabolizzate a forma inattiva dal CYP3A4.

Quando co-somministrate con i PI, possono verificarsi tossicità epatica (epatiti acute), miopatie e rabdomiolisi anche gravi.

Inoltre, clopidogrel e ticagrelor sono dei potenti inibitori del recettore piastrinico ADP P2Y2, ma necessitano dell'attivazione da parte del CYP3A4. Pertanto, il loro uso è controindicato in presenza di ART con PI e NNRTI.

Purtroppo, non sempre c'è collaborazione tra le varie discipline specialistiche, e la valutazione delle interazioni farmacologiche viene demandata a un secondo momento, quando il paziente torna a valutazione dallo specialista infettivologo, con grande rischio per la salute.

In questo articolo abbiamo raccolto tre casi di PLWH 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.

## Caso clinico 1

Il primo paziente è un uomo di 55 anni, che ha ricevuto la diagnosi di infezione da HIV nel 1996. Negli anni è stato sottoposto a numerose linee di terapia antiretrovirale, potendo essere definito come paziente heavily-treatment experienced (HTE). L'ultima linea terapeutica, con la quale si è ottenuto un buon compenso viro-immunologico, è costituita da una terapia a quattro farmaci con darunavir/ritonavir (DRV/r), etravirina (ETV), emtricitabina/tenofovir alafenamide 10 mg (FTC/TAF10).

Si reca in PS per angor.

Qui viene sottoposto a esame elettrocardiografico (ECG), che documenta un infarto del miocardio inferiore con elevazione del tratto ST (STEMI). Dopo coronarografia con posizionamento di stent cardiaco medicato (DES), si avvia terapia con ticagrelor, acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg/die, atorvastatina 80 mg/die.

Dopo un mese dall'avvio della terapia, il paziente giunge presso il nostro ambulatorio riferendo difficoltà nella deambulazione accompagnate da algie e parestesie agli arti inferiori. Agli esami ematochimici si evidenzia un valore di creatinfosfochinasi > 1000 UI/L (VN 30-200 UI/L).

Valutate le interazioni, si riduce il dosaggio dell'atorvastatina a 10 mg/die, con rapida risoluzione della sintomatologia lamentata. Il ticagrelor è stato proseguito sotto attento monitoraggio per un'eventuale

**Tabella 1.** Caratteristiche principali dei casi in esame.

| Paziente | Regime ART          | DAPT + statina                         | Criticità                                    | Risoluzione                                                                                                                         |
|----------|---------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Caso 1   | DRV/r, ETV, FTC/TAF | Ticagrelor, ASA, Atorvastatina         | Ticagrelor, Atorvastatina 80 mg              | Riduzione dosaggio atorvastatina a 10 mg<br>Monitoraggio stretto                                                                    |
| Caso 2   | DRV/c, RPV          | Ticagrelor, ASA, Atorvastatina         | Ticagrelor 180 mg, Atorvastatina 80 mg       | Sospensione ticagrelor, avvio prasugrel 10 mg, riduzione dosaggio atorvastatina a 20mg                                              |
| Caso 3   | DRV/c/FTC/TAF, DTG  | Ticagrelor, Clopidogrel, Atorvastatina | Ticagrelor, Clopidogrel, Atorvastatina 80 mg | Sospensione ticagrelor e clopidogrel, avvio prasugrel e ASA, riduzione dosaggio atorvastatina a 20 mg, sospensione DRV/c, avvio DOR |

**Abbreviazioni:** Art, Terapia Antiretrovirale; Dapt, Duplice Terapia Antiaggregante di Breve Durata; Drv, Darunavir; Etv, Etravirina; Ftc, Emtricitabina; Taf, Tenofovir Alafenamide; Asa, Acido Acetilsalicilico; Rpv, Rilpivirina; C, Cobicistat; Dtg, Dolutegravir; Dor, Doravirina

comparsa di effetti avversi, in quanto il cardiologo curante ne sconsigliava la sospensione. Per la sua storia di fallimenti virologici non è stato possibile neanche uno switch a regimi ART più favorevoli dal punto di vista delle interazioni.

### Caso clinico 2

Il secondo paziente è un uomo di 64 anni, con diagnosi di infezione da HIV effettuata nel 1996. In duplice terapia con DRV/cobicistat (DRV/c) e rilpivirina (RPV). Si reca in PS per dolore toracico. Qui viene sottoposto a ECG che documenta STEMI inferiore. Dopo aver eseguito coronarografia con posizionamento di DES, si avvia terapia con ticagrelor 180 mg/die, ASA 100 mg/die e atorvastatina 80 mg/die. Dopo 10 giorni dall'intervento, giunge in ambulatorio e, valutate le interazioni, previo consulto telefonico con il cardiologo curante, si modifica la DAPT sospendendo il ticagrelor, avviando prasugrel 10 mg/die, e riducendo il dosaggio dell'atorvastatina a 20 mg/die.

### Caso clinico 3

Si tratta di un uomo di 44 anni, che ha ricevuto la diagnosi di infezione da HIV nel 2009. Data la poca aderenza nell'assunzione della ART, segue una terapia a quattro farmaci e alta barriera genetica, composta da DRV/c/FTC/TAF e dolutegravir (DTG). Si reca in PS per dolore toracico. Qui viene sottoposto a esami ematochimici, con riscontro di rialzo degli enzimi cardiaci, e a ECG che evidenzia la presenza di onde T negative a sede inferiore. La diagnosi è di infarto del miocardio inferiore senza elevazione del tratto ST (NSTEMI). Il paziente presenta anche una positività al tampone per SARS-CoV-2, pertanto non viene sottoposto a coronarografia.

**Figura 1.** Riassunto delle interazioni tra i farmaci ARV somministrati nei casi in esame e i farmaci con attività sul sistema cardiovascolare. In **verde**, nessuna interazione. In **Giallo**, interazioni non note. In **arancione**, interazioni potenziali. In **rosso**, controindicata la somministrazione. Riadattato da: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

|       | Ticagrelor | ASA   | Atorvastatina | Prasugrel | Clopidogrel |
|-------|------------|-------|---------------|-----------|-------------|
| DRV/r | rosso      | verde | giallo        | verde     | rosso       |
| DRV/c | rosso      | verde | giallo        | verde     | rosso       |
| ETR   | giallo     | verde | giallo        | verde     | giallo      |
| FTC   | verde      | verde | verde         | verde     | verde       |
| TAF   | verde      | verde | verde         | verde     | verde       |
| RPV   | verde      | verde | verde         | verde     | verde       |
| DTG   | verde      | verde | verde         | verde     | verde       |
| DOR   | verde      | verde | verde         | verde     | verde       |

Si avvia terapia DAPT con clopidogrel, ticagrelor e atorvastatina 80mg/die.

Dopo alcuni giorni di ricovero, un consulto telefonico richiesto dai cardiologi per altro motivo, mette in evidenza le possibili interazioni tra i farmaci antiretrovirali e la terapia cardiologica impostata. Si decide pertanto di modificare la terapia DAPT, sospendendo clopidogrel e ticagrelor, avviando prasugrel e ASA, e riducendo l'atorvastatina a 20 mg/die. Dopo la dimissione dal reparto, al primo accesso in ambulatorio, la terapia con DRV/c è stata sospesa ed è stata avviata una terapia con doravirina.

La **Tabella 1** riassume le caratteristiche dei pazienti, le criticità evidenziate e la loro risoluzione.

La **Figura 1** riassume invece le interazioni tra i farmaci antiretrovirali e i farmaci con attività sul sistema cardiovascolare.

### Discussione

L'aumento dell'aspettativa di vita dei PLWH ha condotto a un'aumentata prevalenza di patologie legate all'invecchiamento.

Nei soggetti con infezione da HIV da lungo tempo, queste patologie hanno come fattori di rischio aggiuntivi una viremia possibilmente non ben controllata all'inizio della loro storia clinica, e un eccesso di infiammazione persistente nel tempo, responsabile di un danno cronico del sistema cardiovascolare. Inoltre, una lunga storia clinica costellata possibilmente di fallimenti virologici, costringe l'infettivologo a scegliere regimi ad altissima barriera genetica, spesso contenenti PI boosterati che hanno un elevato numero di interazioni farmacologiche, agendo come inibitori dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo p450. Queste numerose interazioni spesso non sono tenute in considerazione dallo specialista di altra branca che avvia terapie congrue con la patologia specialistica, ma non con la necessità della persona con infezione da HIV di tenere sotto controllo il virus. L'esito delle interazioni può essere sfavorevole sotto due punti di vista: quello del paziente, che può avere numerosi effetti collaterali, e quello del controllo dell'infezione.

I casi qui presentati mostrano proprio questo duplice aspetto. Se da un lato tutti e tre i pazienti sono stati puntualmente e correttamente trattati da un punto di vista cardiologico, dall'altro in tutti e tre i casi non si è tenuto conto delle potenziali interazioni farmacologiche fino al momento del ritorno a controllo dallo specialista infettivologo. Il paziente non è stato considerato in tutti i suoi aspetti, e non ne è stata garantita l'incolumità a tutto tondo. Trattandosi di pazienti in terapia con PI, in tutti e tre i

casi la valutazione delle interazioni avrebbe dovuto far parte di un corretto inquadramento iniziale.

La mancanza di collaborazione tra branche specialistiche e specialisti infettivologi con esperienza nel follow-up di pazienti HIV è sempre stato un grande problema, spesso legato allo stigma che l'infezione da HIV si porta ancora dietro in un bagaglio ormai più che quarantennale. Tuttavia, questa mancanza di collaborazione finirà per diventare il problema più grande per il mantenimento in salute dei PLWH, una popolazione la cui età media crescerà sempre di più in virtù del fatto che i meccanismi di prevenzione e il trattamento dell'infezione sono sempre più efficaci. È auspicabile quindi un modello di presa in carico che si avvicini sempre di più alla tanto decantata "one health". Un modello a tutto tondo, che preveda la creazione di una rete di super-specialisti che siano in grado di approcciare il paziente da ogni punto di vista e che conoscano le problematiche legate a un'infezione cronica.

## Conclusioni

Con l'aumento dell'aspettativa di vita dei PLWH si dovrebbe tenere conto delle complicanze a lungo termine della ART, valutando preventivamente, quando possibile, regimi PI-sparing. Nel post-IMA è opportuno valutare tempestivamente le interazioni farmacologiche e la farmacocinetica, prediligendo molecole non metabolizzate dal sistema di enzimi CYP. È necessaria una collaborazione in tempo reale tra le differenti specialistiche mediche. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Hicks CB. *Update on antiretroviral therapy*. *Radiol Clin N Am* 1997; 35: 995–1005.
2. Pahwa S, Deeks S, Zou S, et al. *NIH Workshop on HIV-Associated Comorbidities, Coinfections, and Complications: Summary and Recommendation for Future Research*. *J Acquir Immune Defic Syndromes* 2021; 86: 11–8.
3. Moturi S, Ghosh-Choudhary SK, Finkel T. *Cardiovascular disease and the biology of aging*. *J Mol Cell Cardiol* 2022; 167: 109–17.
4. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. *Systemic Effects of Inflammation on Health during Chronic HIV Infection*. *Immunity* 2013; 39: 633–45.
5. Sangani A, Marino A, Coco V, et al. "Quello che i pazienti non dicono": polypharmacy non dichiarata e potenziali interazioni farmacologiche con la terapia. *Jha- JHA* 2021; 6(2): 30-37. DOI:10.19198/jha31515.
6. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J* 2020; 42: ehaa575.
7. Society EAC. *EACS Guidelines 2021*. (last access 20 May, 2022: [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021.pdf](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf))