

Politerapia e aging in HIV: 6 anni di esperienza di un ambulatorio multidisciplinare.

Polytherapy and aging in HIV: 6 years of experience in a multidisciplinary clinic.

Dario Cattaneo^{1,2}, Letizia Oreni², Cristina Gervasoni^{1,2}

¹Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP), ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano, Italia

²Dipartimento di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano, Italia

Riassunto

Background:

La gestione dell'infezione da HIV presenta ancora alcune sfide importanti per il clinico, soprattutto nei pazienti più anziani che spesso presentano comorbidità legate a età e politerapia complessa.

Obiettivo:

Descrivere i risultati della nostra esperienza di 6 anni con un ambulatorio (Gestione Ambulatoriale Politerapie [GAP]) per la gestione della politerapia nelle persone che vivono con HIV (PLWH).

Metodi:

Caratteristiche demografiche, regimi antiretrovirali, numero e tipo dei farmaci concomitanti sono stati raccolti in tutti i PLWH inclusi nel database dell'ambulatorio GAP da settembre 2016 a settembre 2022. Le terapie sono state stratificate in base al numero di farmaci anti-HIV (regimi duplici o triplici) e sulla presenza del farmaco-potenziante (ritonavir o cobicistat).

Risultati:

556 PLWH sono stati inclusi nel database dell'ambulatorio GAP. Complessivamente, i pazienti arruolati assumevano 4,2±2,7 farmaci (range 1-17) oltre alla terapia antiretrovirale. Il numero dei farmaci concomitanti aumentava notevolmente con l'età (3,0±2,2 vs. 4,1±2,5 vs. 6,3±3,2 confrontando <50 vs. 50-64 vs. >65 anni; p<0,001 per tutti i confronti).

I PLWH in duplice terapia antiretrovirale erano significativamente più anziani (58±9 vs. 54±11 anni; p<0,001) ed erano trattati con più farmaci (5,1±3,2 vs. 3,8±2,5; p<0,001) rispetto a quelli in terapia triplice. Nei pazienti (n=198) con due visite è stata osservata una significativa riduzione dei regimi antiretrovirali farmaco-potenziati (53% vs. 23%; p<0,001) e del numero di terapie concomitanti (4,0±2,9 vs. 3,1±2,2 farmaci, p<0,001).

Conclusioni:

L'elevata prevalenza della polifarmacia nei PLWH, specialmente tra gli anziani, pone questi pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti.

Un approccio multidisciplinare che coinvolga medici e farmacologi clinici potrebbe aiutare a ottimizzare i regimi terapeutici.

Abstract

Background:

The management of HIV infection still presents some important challenges, especially in older patients who often experience age-related comorbidities and complex polypharmacy.

Objective:

To describe the results of our 6-year experience with the outpatient clinic (Gestione Ambulatoriale Politerapie [GAP]) for the management of polypharmacy in people living with HIV (PLWH).

Methods:

Demographic characteristics, antiretroviral regimens, and number and type of co-medications were collected in all PLWH included in the database of GAP from September 2016 to September 2022. Therapies were stratified based on the number of anti-HIV drugs (dual versus triple regimens) and on the presence of pharmacokinetic boosters (ritonavir or cobicistat).

Results:

556 PLWH were included in the GAP database. Overall, the enrolled patients were administered 4.2±2.7 drugs (range 1-17) in addition to antiretroviral therapies. The number of co-medications greatly increased with age (3.0±2.2 vs. 4.1±2.5 vs. 6.3±3.2 comparing < 50 vs. 50-64 vs. >65 years; p<0.001 for all comparisons). PLWH on dual antiretroviral therapies were significantly older (58±9 vs. 54±11 years; p<0.001) and were concomitantly treated with more drugs (5.1±3.2 vs. 3.8±2.5; p<0.001) compared with those on triple therapies. A significant reduction of boosted antiretroviral regimens (53% vs. 23%; p<0.001) and in the number of co-medications (4.0±2.9 vs. 3.1±2.2 drugs, p<0.001) was observed in the subgroup of patients (n=198) with 2 GAP visits.

Conclusions:

The high prevalence of polypharmacy in PLWH, especially among older adults, place these patients at high risk for clinically relevant drug-drug interactions (DDIs). A multidisciplinary approach involving physicians and clinical pharmacologists could help to optimize medication regimens. associated with reduced risk.

Autore per la corrispondenza:

Cristina Gervasoni, MD
Dipartimento di Malattie Infettive
ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano, Italia
Fax: +39.0250319646
Tel: +39.0239042676

cristina.gervasoni@unimi.it

Keywords:

HIV, Polypharmacy, Drug-drug interactions, Outpatient clinics

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2023; 8(2): 36-44

DOI: 10.19198/JHA31554

Introduzione

Nonostante la disponibilità di potenti farmaci anti-retrovirali, la gestione dell'infezione da HIV presenta ancora alcune sfide importanti, in particolare nei pazienti più anziani che spesso presentano comorbidità legate all'età e politerapia complessa (1-6). Recentemente è stata segnalata una maggiore prevalenza di comorbidità quali ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, malattie cardiovascolari, disturbi respiratori, malattie renali, cancro o disturbi ossei nei PLWH rispetto ai soggetti non infetti della stessa età (4). Come previsto, è stato dimostrato che il numero di comorbidità nelle PLWH aumenta con l'età; il maggior numero di comorbidità associate all'invecchiamento è correlato con un maggior uso di farmaci concomitanti e di conseguenza un aumentato rischio di politerapia. In particolare, la politerapia è comune nelle PLWH di età ≥ 50 anni variando dal 15% al 90% (4,7-13).

Le potenziali preoccupazioni associate alla polifarmacia sia nei PLWH sia nei soggetti non infetti includono un aumento del numero di compresse, una minore aderenza ai farmaci e un aumento del rischio di potenziali interazioni farmacologiche (potential drug-drug interactions, pDDI).

Infatti, analizzando un'ampia coorte di PLWH ($n=22.945$) e di soggetti HIV-negativi ($n=6.613.506$), Lopez-Centeno et al. hanno evidenziato che la polifarmacia e le pDDI erano significativamente più frequenti nelle PLWH rispetto agli individui senza HIV (14). Si tratta di un problema clinicamente rilevante poiché l'elevata politerapia e le pDDI sono state associate a reazioni avverse al farmaco, ospedalizzazione, fragilità, morte e ridotta efficacia sia dei trattamenti antiretrovirali sia dei non antiretrovirali (7,10-13,15,16).

In particolare, tra i diversi regimi antiretrovirali, quelli associati al più alto rischio di eventi indesiderati (come i ricoveri) a causa di DDI sono i regimi che contengono i farmaco-potenzianti (o booster) ritonavir e cobicistat (15,16). Il dato non è comunque inaspettato in quanto ritonavir e cobicistat – co-somministrati per aumentare la biodisponibilità degli inibitori della proteasi e dell'inibitore dell'integrasi elvitegravir – sono inibitori degli enzimi del citocromo 3A4 e 3A5 (CYP3A4/5) coinvolti nel metabolismo di quasi il 50% di tutti i farmaci commercializzati.

Va inoltre sottolineato come, con l'aumento dell'aspettativa di vita, sia anche aumentato il desiderio delle PLWH di migliorare la propria qualità di vita e

il proprio benessere psicofisico. Per perseguire questi obiettivi, le PLWH ricorrono sempre più spesso ad approcci non convenzionali genericamente definiti come “medicina complementare e alternativa” (CAM), un gruppo eterogeneo di prodotti che comprende integratori alimentari contenenti vitamine, antiossidanti, fibre, proteine, minerali, aminoacidi, erbe e prodotti omeopatici (17-19). L'uso dei CAM nelle PLWH varia nelle diverse culture con un utilizzo tra il 10 e l'80%, ma sempre con la convinzione generale che possano essere utili per migliorare il benessere, e rimuovere le tossine (17-19). Tali prodotti sono spesso percepiti dai pazienti come naturali e sicuri, privi di pDDI e senza effetti collaterali. Tuttavia, l'utilizzo dei CAM è stato spesso associato a DDI anche clinicamente rilevanti, ridotta aderenza ai trattamenti antiretrovirali, alterato assorbimento dei farmaci antiretrovirali, fallimento del trattamento e/o tossicità epatica (20-24).

Per questi motivi, nel 2016 abbiamo aperto un ambulatorio per la gestione della politerapia nei PLWH (Gestione Ambulatoriale Politerapie [GAP]). Il servizio non è offerto a tutti i PLWH ma è un'attività su richiesta. Gli obiettivi principali dell'ambulatorio GAP sono valutare se i pazienti siano trattati con combinazioni di farmaci controindicate a causa di DDI note o prevedibili, la rilevanza clinica e/o farmacocinetica delle DDI e, infine, di fornire consigli su come i trattamenti debbano essere modificati ove possibile. La decisione finale di modificare o meno le terapie (antiretrovirali, non antiretrovirali, CAM) spetta al medico curante e non agli specialisti dell'ambulatorio GAP. Un riepilogo dettagliato dell'ambulatorio è indicato nella **Tabella 1** (25).

Principali attività
Raccolta di dati clinici, terapeutici e di laboratorio
Verifica di conosciute/potenziali interazioni farmacologiche
Verifica di farmaci potenzialmente inappropriati (utilizzo dei criteri di Beers and STOPP/START nei pazienti >65 anni)
Calcolo del carico anticolinergico (nei pazienti >65 anni)
Verifica dell'utilizzo di supplementi, CAM and sostanze d'abuso
Prescrizione di esami di farmacocinetica/farmacogenetica (quando ritenuto appropriato)
Valutazione dell'utilizzo dei nuovi farmaci
Relazione per il medico di medicina generale e per l'infettivologo curante
CAMs: complementary and alternative medicines

Tabella 1. Principali attività dell'Ambulatorio GAP.

Descriviamo qui i risultati della nostra esperienza di 6 anni.

Metodi

Selezione dei pazienti e disegno dello studio

Caratteristiche demografiche, regimi antiretrovirali, numero e tipologia dei farmaci concomitanti sono stati raccolti nei PLWH inclusi nel database dell'ambulatorio GAP da settembre 2016 a settembre 2022. I dati sono stati stratificati in base a sesso, età e regimi antiretrovirali (inclusi TAF: tenofovir alafenamide; FTC: emtricitabina; RPV: rilpivirina; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; DTG: dolutegravir; BIC: bictegravir; DRV/c: darunavir/cobicistat; RAL: raltegravir; ATV: atazanavir), numero di farmaci antiretrovirali (definiti come duplice vs triplice terapia vs terapie comprendenti più di 3 farmaci antiretrovirali) e sulla presenza/assenza di booster (ritonavir o cobicistat).

Sono state raccolte anche informazioni sul consumo di integratori alimentari.

Le richieste di consulenza per l'ambulatorio GAP provengono principalmente dai colleghi del reparto di Malattie Infettive del nostro ospedale. In alcuni casi è stata richiesta una seconda consultazione. I cambiamenti dei regimi antiretrovirali sono stati valutati nel sottogruppo di PLWH con almeno due visite. I motivi principali della modifica di trattamento sono stati indicati nel database come semplificazione, tossicità, fallimento o motivo non specificato.

Il carico anticolinergico è stato valutato utilizzando la scala *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB) (26). Questa scala classifica i farmaci anticolinergici come possibili anticolinergici (punteggio 1) o certi anticolinergici (punteggio 2 o 3) e i punteggi di ciascun farmaco anticolinergico vengono sommati per fornire il punteggio ACB totale.

Un punteggio ACB ≥ 3 è stato associato a un rischio significativamente aumentato di eventi avversi, tra cui deterioramento cognitivo, cadute e visione offuscata (26).

Lo studio è stato approvato dal nostro Comitato Etico (Comitato Etico Interaziendale Area 1, Milano, Italia (Protocollo n. 11903)).

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato scritto per procedure/interventi medici eseguiti a fini terapeutici di routine, secondo il Comitato Etico.

Analisi statistica

I dati sulla distribuzione di frequenza sono espressi come numeri assoluti e percentuali e tutte le altre misure come valori medi \pm deviazione standard. Le differenze tra i gruppi sono state valutate utilizzando il test t di Student per variabili continue e il test del chi quadrato di Pearson per i dati categorici dicotomici e non ordinati.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

556 PLWH sono stati inclusi nel database dell'ambulatorio GAP. I dati demografici e clinici sono riassunti nella **Tabella 2**.

Complessivamente, i pazienti arruolati assumevano $4,2 \pm 2,7$ farmaci (intervallo da 1 a 17) in aggiunta alla terapia antiretrovirale. Il numero dei farmaci concomitanti aumentava notevolmente con l'età ($3,0 \pm 2,2$ vs. $4,1 \pm 2,5$ vs. $6,3 \pm 3,2$ confrontando <50 vs. $50-64$ vs. >65 anni; $p < 0,001$ per tutti i confronti); è stata, inoltre, osservata una tendenza ad assumere più farmaci negli uomini rispetto alle donne ($4,3 \pm 2,8$ vs. $3,8 \pm 2,6$; $p = 0,048$).

Al 71% delle PLWH erano stati prescritti regimi antiretrovirali triplici (21% TAF/FTC/RPV, 17% ABC/3TC/DTG, 14% TAF/FTC/BIC); tra le PLWH in duplice terapia antiretrovirale (29%) i regimi più prescritti sono risultati 3TC/DTG (22%), DTG/DRV/c (15%) e DTG/RPV (14%). Dieci PLWH sono state trattate con più di 3 farmaci antiretrovirali (10 diverse combinazioni).

Caratteristiche	Dati
Pazienti, n	556
Età, anni	55 ± 11
- <50 anni (%)	23%
- 50-64 anni (%)	62%
- >65 anni (%)	15%
Donne, n (%)	167 (30%)
Diagnosi di HIV, anni	19 ± 11
Farmaci concomitanti, n	$4,2 \pm 2,7$
- <50 anni, n	$3,0 \pm 2,2$
- 50-64 anni, n	$4,1 \pm 2,5^{**}$
- >65 anni, n	$6,3 \pm 3,2^{**}$
- donne, n	$3,8 \pm 2,6$
- uomini, n	$4,3 \pm 2,8^*$

** $p < 0,01$ vs. altri gruppi; * $p < 0,05$ vs. donne

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati.

Caratteristiche dei pazienti	Terapie antiretrovirali triplici	Terapie antiretrovirali duplici
Pazienti, n	395	161
Età, anni	55 ± 11	58 ± 9**
Diagnosi di HIV, anni	18 ± 11	21 ± 9*
Farmaci concomitanti, n	3.8 ± 2.5	5.1 ± 3.2**
Regimi antiretrovirali (%)	21% TAF/FTC/RPV 17% ABC/3TC/DTG 14% TAF/FTC/BIC 8% TAF/FTC/ELV/c 7% TAF/FTC/DRV/c 6% TAF/FTC/DTG 27% Others	22% 3TC/DTG 15% DTG/DRV/c 14% DTG/RPV 11% RAL/DRV/c 7% 3TC/ATV/c 6% DTG/ATV/c 25% Others

*p<0,05 and **p<0,01vs. terapie antiretrovirali triplici

TAF: tenofovir alafenamide; FTC: emtricitabina;
RPV: rilpivirina; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina;
DTG: dolutegravir; BIC: bictegravir; ELV/c: elvitegravir/cobicistat;
DRV/c: darunavir/cobicistat; RAL: raltegravir; ATV: atazanavir.

Tabella 3. Regimi antiretrovirali e trattamenti concomitanti.

Le PLWH in duplice terapia erano significativamente più anziane (58±9 vs. 54±11 anni; p<0,001), avevano una storia più lunga di infezione da HIV (21±9 vs. 18±11; p=0,003) ed erano trattati contemporaneamente con più farmaci (5,1±3,2 vs. 3,8±2,5; p<0,001) rispetto a quelli in terapia triplice (**Tabella 3**).

Farmaci concomitanti non antiretrovirali

Complessivamente, 2672 prescrizioni di farmaci non antiretrovirali (farmaci, n=1972; integratori alimentari, n=700) sono state riportate nei 556 arruolati.

Come evidenziato nella **Figura 1**, le classi di farmaci concomitanti più comunemente prescritte sono state le statine (12%), i farmaci antiaggreganti (8%) e gli inibitori della pompa protonica (6%).

Il 22% e il 20% dei pazienti erano, rispettivamente, in trattamento cronico con farmaci antipertensivi e con farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC). Per quanto riguarda i singoli agenti terapeutici, i farmaci più frequentemente prescritti sono stati rosuvastatina, acido acetilsalicylico (come antiaggregante), enalapril e metformina (**Figura 2**). Un punteggio ACB >3 è stato osservato nel 4,8% delle PLWH; in particolare, 2,6% nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni e 5,1% in quelli di età inferiore ai 65 anni.

Il 26% dei farmaci non antiretrovirali erano integratori alimentari. Gli integratori più utilizzati sono stati la vitamina D (43%), gli acidi grassi omega-3 (9%), i folati (9%) e gli integratori alimentari contenenti riso rosso fermentato (5%) (**Figura 3**).

Il restante 44% è rappresentato da prodotti vari, tra cui multivitaminici, prodotti erboristici e integratori salini. Meno dell'1% dei PLWH assumeva regolarmente prodotti omeopatici.

Modifica dei trattamenti e risultati clinici dei pazienti con 2 visite all'ambulatorio GAP

198 delle 556 PLWH (36%) avevano effettuato due visite all'ambulatorio GAP. Il 39% dei pazienti ha cambiato terapia antiretrovirale alla seconda visita.

Nel 32% dei casi lo switch ha comportato il passaggio dalla triplice alla duplice terapia (**Tabella 4**).

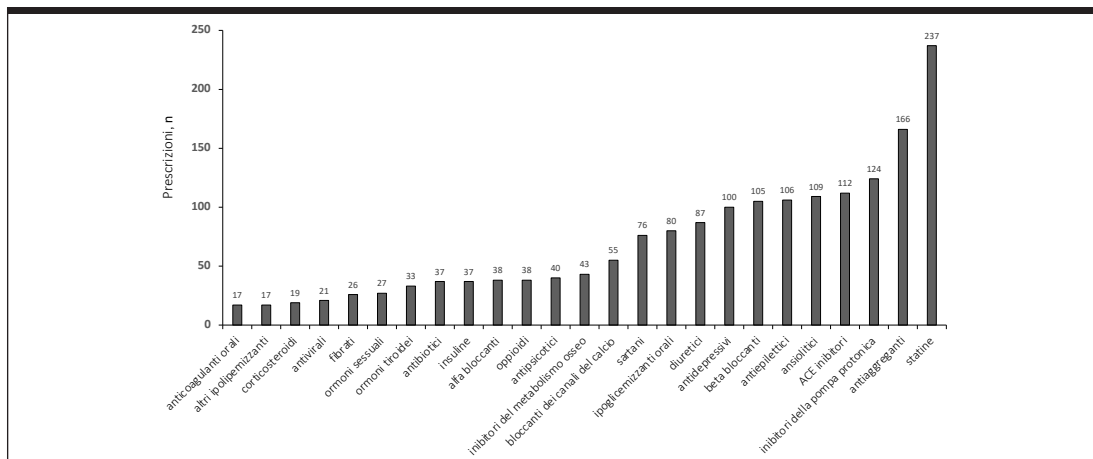


Figura 1. Distribuzione delle principali classi di farmaci non antiretrovirali nelle 556 PLWH incluse nel database dell'ambulatorio GAP (i dati sono forniti come numeri assoluti).

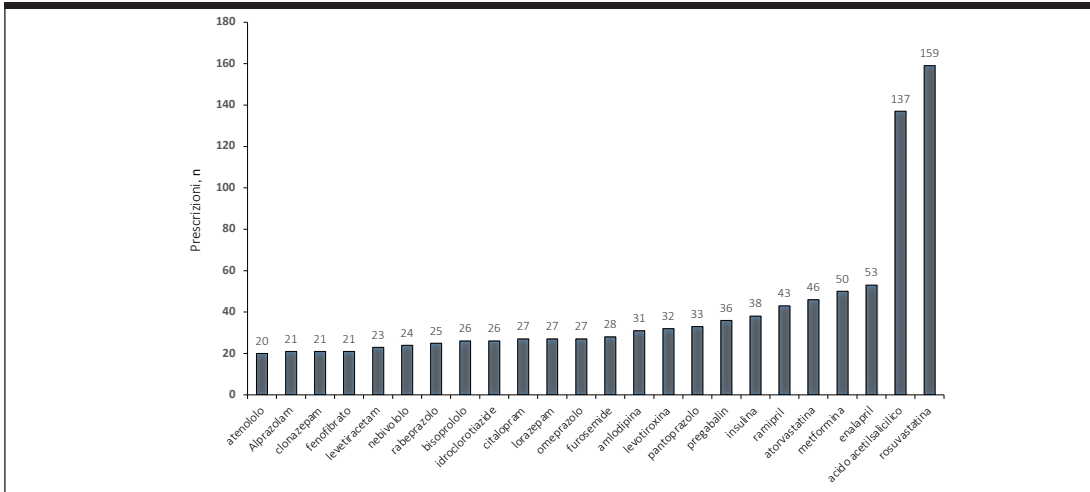


Figura 2. Distribuzione dei singoli farmaci non antiretrovirali nelle 556 PLWH incluse nel database dell'ambulatorio GAP (i dati sono forniti come numeri assoluti).

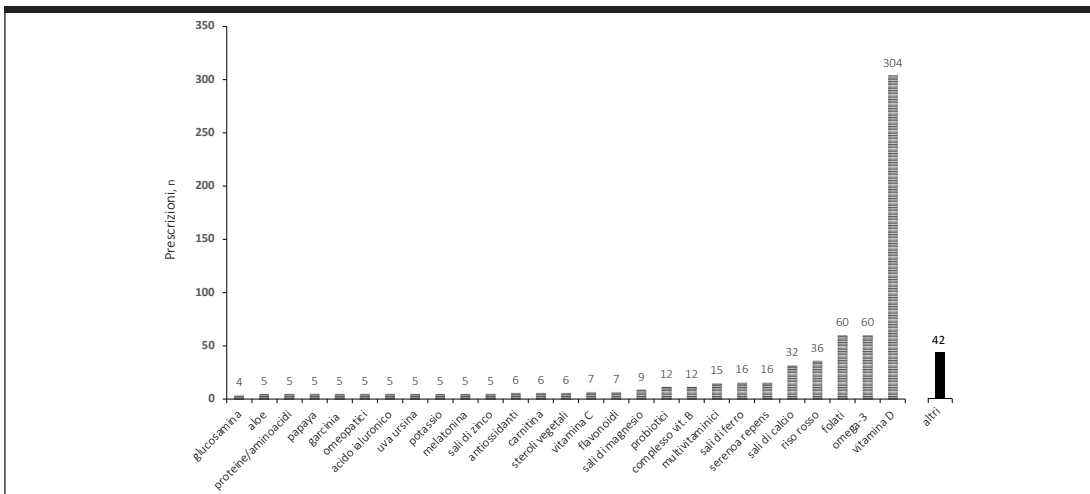


Figura 3. Distribuzione dei supplementi dietetici nelle 556 PLWH incluse nel database dell'ambulatorio GAP (i dati sono forniti come numeri assoluti).

Tra la prima e la seconda visita GAP è stata osservata una significativa riduzione dell'uso di regimi antiretrovirali farmaco-potenziati (53% vs. 23%; $p < 0,001$).

I motivi principali del cambiamento dei regimi antiretrovirali sono stati la semplificazione (56%), la tossicità (18%) o il fallimento del trattamento (7%); nel 20% dei casi il motivo non è stato specificato.

È stata, inoltre, osservata una significativa riduzione del numero di farmaci non antiretrovirali (da $4,0 \pm 2,9$ a $3,1 \pm 2,2$, $p < 0,001$). Questa tendenza era più evidente nelle PLWH con più di 65 anni ($5,9 \pm 3,4$ vs. $4,5 \pm 2,9$ farmaci, $p < 0,001$).

Durante la prima visita GAP sono stati registrati 5 casi di fallimento virologico e 8 casi di tossicità correlate ai farmaci (4 tossicità epatiche acute e 4 pazienti con sindrome di Cushing, **Tabella 5**). Tutte le condizioni sopra segnalate si sono risolte completamente alla seconda visita GAP.

Discussione

In questo studio trasversale abbiamo descritto in dettaglio i farmaci antiretrovirali e non antiretrovirali (incluse le CAM) somministrati a pazienti afferenti all'ambulatorio GAP, un servizio specificamente sviluppato nel nostro ospedale per la gestione della polifarmacia nelle PLWH (25).

Caratteristiche	Visita 1	Visita 2
Pazienti, n (% donne)	198 (31%)	198 (31%)
Età, anni (% >65 anni)	54 ± 10 (17%)	56 ± 11 (18%)
Diagnosi di HIV, anni	18 ± 9	19 ± 10
Farmaci concomitanti ^A , n		
- tutti, n	4.0 ± 2.5	3.1 ± 2.2**
- >65 anni, n	5.9 ± 3.4	4.5 ± 2.9**
Terapie antiretrovirali:		
- triplici, n (%)	141 (71%)	96 (48%)
- duplici, n (%)	57 (29%)	102 (52%)**
- booster-based, n (%)	105 (53%)	46 (23%)**
Ragioni per lo switch a duplice:		
- semplificazione (%)	-	56%
- tossicità (%)	-	20%
- fallimento (%)	-	7%
- non specificato (%)	-	18%

**p<0.001 vs visita 1

Tabella 4. Caratteristiche cliniche e modifiche delle terapie nei pazienti con 2 visite GAP.

Il 29% delle PLWH indirizzate al nostro servizio era in duplice terapia antiretrovirale.

È interessante notare che questi pazienti erano significativamente più anziani, con una diagnosi di HIV più lunga e ricevevano un numero maggiore di farmaci non antiretrovirali rispetto alle PLWH in triplice terapia.

Questi dati sono parzialmente in accordo con quelli della coorte GEPO, una popolazione ben caratterizzata di persone che invecchiano con HIV (27).

Infatti, Nozza et al., hanno riportato una doppia frequenza di politerapia nei pazienti trattati con regimi antiretrovirali in mono/duplici terapia rispetto a quelli in triplice (27). Valutati insieme, questi risultati suggeriscono che uno dei motivi per la prescrizione di duplici terapie antiretrovirali potrebbe essere quello di ridurre il numero dei farmaci antiretrovirali nei pazienti con ampia politerapia.

Sesso	Età	Terapia antiretrovirale	Farmaci concomitanti	Indicazione	Durata (set)	Implicazioni cliniche
Donna	43	TDF/FTC/ATV/r	Orlistat	Perdita di peso	6	Riduzione di 4 volte delle concentrazioni di ATV e fallimento virologico
Donna	39	TDF/FTC/EFV	Orlistat	Perdita di peso	9	Riduzione di 20 volte delle concentrazioni di EFV e fallimento virologico
Donna	40	TDF/FTC/ATV/r	Sinetrol	Perdita di peso	12	Riduzione di 9 volte delle concentrazioni di ATV e fallimento virologico
Uomo	44	TAF/FTC/DRV/c	Gunabasic e lipidum	Perdita di peso	4	Fallimento virologico (no TDM disponibile)
Uomo	45	TAF/FTC/ELV/c	CUT4HIM+	Perdita di peso	4	Riduzione di 9 volte delle concentrazioni di ELV e fallimento virologico
Uomo	47	TAF/FTC/DRV/c	Ariix Slenderiz Day & Night	Perdita di peso	4	Incremento di 6 volte delle transaminasi
Uomo	38	TAF/FTC/ELV/c	C4 Sport	Migliorare la performance atletica	8	Incremento di 8 volte delle transaminasi
Uomo	42	TAF/FTC/RAL	Silymarin,	Migliorare la performance atletica	8	Incremento di 6 volte delle transaminasi
Donna	49	ETV/DRV/c	The verde	Antiossidante	6	Incremento di 8 volte delle transaminasi
Uomo	38	TAF/FTC/ELV/c	Betamethasone, topico	Psoriasi a placche	2	Sindrome di Cushing
Uomo	52	TAF/FTC/DRV/c	Budesonide, inalato	COPD	36	Sindrome di Cushing
Uomo	46	3TC/ATV/c	Budesonide, inalato	COPD	40	Sindrome di Cushing
Donna	45	TAF/FTC/ATV/c	Triamcinolone intraarticolare	Dolore alla spalla	Singola dose	Sindrome di Cushing

COPD: malattia polmonare ostruttiva cronica

Tabella 5. Caratteristiche cliniche delle PLWH della coorte GAP con fallimento virologico o tossicità correlata al farmaco.

Recentemente, Tinggaard et al. hanno dimostrato che le terapie antiretrovirali triplici contenenti inibitori della proteasi potenziati e il numero di farmaci concomitanti erano fattori di rischio indipendenti per pDDI nelle PLWH (28). A supporto indiretto di questa ipotesi, analizzando i dati del sottogruppo di pazienti con 2 visite consecutive all'ambulatorio GAP, abbiamo riscontrato che alla seconda visita, oltre il 30% delle PLWH è passato da una triplice a una duplice terapia antiretrovirale principalmente per una semplificazione del trattamento, con una significativa riduzione delle terapie contenenti ritonavir o cobicistat, note per essere associate ad un aumentato rischio di DDI clinicamente rilevanti (15,16,29).

Come previsto, il numero di farmaci non antiretrovirali è aumentato significativamente con l'età: infatti, le PLWH > 65 anni assumevano quasi il doppio del numero di farmaci concomitanti rispetto a quelli di età inferiore a 50 anni (4,30,31). In accordo con i nostri risultati, Naito et al. hanno recentemente evidenziato che le percentuali di pazienti che ricevevano tre o più farmaci non antiretrovirali erano < 5% per quelli di età < 50 anni, 7,3% per quelli di età compresa tra 50 e 59 anni, 10,8% per quelli di età compresa tra 50 e 59 anni, 10,8% per quelli di età compresa tra 60 e 69 anni e il 15,7% per quelli di età ≥ 70 (32).

I farmaci più frequentemente prescritti sono stati i farmaci cardiovascolari (principalmente statine, antiaggreganti piastrinici e antipertensivi) e i farmaci attivi sul SNC (ansiolitici, antiepilettici e antidepressivi). Ciò non sorprende considerando che le comorbidità più frequenti per le PLWH sono i disturbi del SNC e le malattie cardiovascolari (31-35). Questa tendenza è confermata anche guardando ai singoli agenti terapeutici: rosuvastatina e acido acetilsalicilico (come antiaggregante) sono stati i farmaci più frequentemente prescritti, superando di 3 volte enalapril, metformina e atorvastatina. Quasi un quarto delle PLWH afferenti all'ambulatorio GAP assumeva anche CAM, che erano in gran parte rappresentate da vitamina D e, in misura minore, da integratori contenenti acidi grassi omega-3, folati e riso rosso (36).

Questo è, a nostra conoscenza, il primo lavoro che documenta in dettaglio le singole molecole per ciascuna classe di farmaci utilizzati nelle PLWH. Va sottolineato, tuttavia, che la mancanza di un gruppo di controllo, la natura monocentrica dello studio e la mancanza di dati su quanto effettivamente realiz-

zato dall'ambulatorio GAP non hanno permesso di stimare e generalizzare l'impatto di questo servizio sul rischio delle DDI clinicamente rilevanti. Come ulteriore potenziale limitazione, nella presente analisi retrospettiva non abbiamo stimato le pDDI. Abbiamo volontariamente deciso di non fare questa valutazione perché durante questi 6 anni abbiamo osservato alcune discrepanze tra le DDI teoricamente prevedibili e la loro rilevanza clinica. Abbiamo infatti precedentemente documentato: A) la limitata rilevanza clinica di alcune DDI "red-flag" (37-42), B) il rischio associato alla paura ingiustificata delle DDI (43-45), C) nuove DDI non riportate dalle principali carte di rischio di interazione farmacologica (46,47), D) la potenziale rilevanza clinica dell'assenza di una DDI (48,49); E) la rilevanza clinica di DDI note (50), F) DDI clinicamente rilevanti che coinvolgono integratori alimentari e farmaci da banco (22,51). Attraverso questi casi, l'ambulatorio GAP è stato determinante nell'informare gli operatori sanitari sul potenziale rischio associato all'uso di CAM nelle PLWH. Questi prodotti, come gli integratori alimentari, non sono percepiti come farmaci e, pertanto, il loro uso non viene spesso segnalato al medico infettivologo con importanti implicazioni cliniche. Infatti, abbiamo precedentemente riportato DDI non note che coinvolgono CAM che hanno provocato il fallimento del trattamento a causa dell'assorbimento alterato degli antiretrovirali o una tossicità epatica acuta (22,23,51). La nostra esperienza di 6 anni con l'ambulatorio GAP ci ha insegnato anche che un solo farmaco concomitante può essere sufficiente a provocare un'interazione con importanti implicazioni cliniche. Per questo motivo non abbiamo utilizzato la classica definizione di politerapia (ovvero assunzione di almeno 5 farmaci oltre alla terapia antiretrovirale), ma abbiamo deciso che al nostro servizio possa accedere qualsiasi paziente che assuma almeno un farmaco non antiretrovirale. Infatti, durante l'attività dell'ambulatorio GAP sono stati identificati numerose DDI clinicamente rilevanti, principalmente correlate all'uso concomitante di integratori alimentari con conseguente fallimento virologico o tossicità epatica.

Il servizio GAP è ancora aperto e alcuni pazienti sono in follow-up attivo. Ci aspettiamo, quindi, di poter fornire informazioni più dettagliate sull'impatto di questo servizio (ovvero riduzione del numero di farmaci potenzialmente inappropriati, riduzione del carico anticolinergico e sospensione di combinazioni

di farmaci controindicate, ecc.) nel prossimo futuro. A supporto indiretto di ciò, i risultati di un sottogruppo di pazienti con 2 valutazioni GAP hanno mostrato una significativa riduzione del numero di farmaci concomitanti alla seconda visita, specialmente nelle PLWH con più di 65 anni.

Conclusione

L'elevata prevalenza della politerapia nella PLWH,

specialmente negli anziani, pone questi pazienti ad alto rischio di DDI potenzialmente associate a eventi indesiderati correlati al farmaco clinicamente rilevanti e/o al fallimento del trattamento. Un approccio multidisciplinare che coinvolga medici e farmacologi clinici potrebbe aiutare a ottimizzare i regimi terapeutici. I regimi antiretrovirali semplificati potrebbero essere presi in considerazione nel contesto delle comorbidità e della politerapia nelle PLWH più anziane. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Kiplagat J, Tran DN, Barber T, Njuguna B, Vedanthan R, Triant VA, et al. *How health systems can adapt to a population ageing with HIV and comorbid disease*. *Lancet HIV*. 2022;9:e281-e292.
2. Martínez-Sanz J, Serrano-Villar S, Vivancos MJ, Rubio R, Moreno S. *HIV-associated comorbidities Study Group. Management of comorbidities in treated HIV infection: A long way to go: HIV, comorbidities and aging*. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59:106493.
3. Webel AR, Schexnayder J, Cioe PA, Zuñiga JA. *A review of chronic comorbidities in adults living with HIV: state of the science*. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2021;32:322-346.
4. Back D, Marzolini C. *The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy*. *J Int AIDS Soc*. 2020;23:e25449.
5. Edelman EJ, Rentsch CT, Justice AC. *Polypharmacy in HIV: recent insights and future directions*. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15:126-133.
6. Erlandson KM, Karris MY. *HIV and aging: reconsidering the approach to management of comorbidities*. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:769-786.
7. Gordon KS, Crothers K, Butt AA, Edelman EJ, Gibert C, Pisani MM, et al. *Polypharmacy and medical intensive care unit (MICU) admission and 10-year all-cause mortality risk among hospitalized patients with and without HIV*. *PLoS One*. 2022;17:e0276769.
8. Danjuma MI, Adegboye OA, Aboughalia A, Soliman N, Almishal R, Abdul H, et al. *Prevalence and global trends of polypharmacy among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis*. *Ther Adv Drug Saf*. 2022 [epub ahead of print].
9. Danjuma MI, Khan S, Wahbeh F, Naseralallah LM, Jumbo UE, Elzouki A. *What is polypharmacy in people living with HIV/AIDS? A systematic review*. *AIDS Res Ther*. 2022;19:37.
10. Justice AC, Gordon KS, Romero J, Edelman EJ, Garcia BJ, Jones P, et al. *Polypharmacy-associated risk of hospitalisation among people ageing with and without HIV: an observational study*. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2:e639-e650.
11. Khawcharoenporn T, Tanslaruk V. *Does polypharmacy affect treatment outcomes of people living with HIV starting antiretroviral therapy?* *Int J STD AIDS*. 2020;31:1195-1201.
12. Sung M, Gordon K, Edelman EJ, Akgün KM, Oursler KK, Justice AC. *Polypharmacy and frailty among persons with HIV*. *AIDS Care*. 2021;33:1492-1499.
13. Okoli C, Schwenk A, Radford M, Myland M, Taylor S, Darley A, et al. *Polypharmacy and potential drug-drug interactions for people with HIV in the UK from the Climate-HIV database*. *HIV Med*. 2020;21:471-480.
14. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, McAllister K, Bellón JM, Gibbons S, et al. *Polypharmacy and drug-drug interactions in people living with human immunodeficiency virus in the region of Madrid, Spain: A population-based study*. *Clin Infect Dis*. 2020;71:353-362.
15. Sangiovanni RJ, Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Mahatme S, Patel N. *Relationship between contraindicated drug-drug interactions and subsequent hospitalizations among patients living with HIV initiating combination antiretroviral therapy*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019;35:430-433.
16. Hadlock GC, Moler KA, Pineda LJ, Jakeman B. *Risk factors for potentially preventable hospital readmissions among persons living with human immunodeficiency virus infection*. *AIDS Care*. 2021;33:306-310.
17. Bahall M. *Prevalence, patterns, and perceived value of complementary and alternative medicine among HIV patients: a descriptive study*. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17:422.
18. Halpin SN, Carruth EC, Rai RP, Edelman EJ, Fiellin DA, Gibert C, et al. *Complementary and alternative medicine among persons living with HIV in the era of combined antiretroviral treatment*. *AIDS Behav*. 2018;22:848-852.
19. Brooks KM, George JM, Kumar P. *Drug interactions in HIV treatment: complementary & alternative medicines and over-the-counter products*. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:59-79.
20. Ekwunife OI, Oreh C, Ubaka CM. *Concurrent use of complementary and alternative medicine with antiretroviral therapy reduces adherence to HIV medications*. *Int J Pharm Pract*. 2012;20:340-3.
21. Bordes C, Leguelinel-Blache G, Lavigne JP, Mauboussin JM, Laureillard D, Faure H et al. *Interactions between antiretroviral therapy and complementary and alternative medicine: a narrative review*. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1161-1170.
22. 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.