

JHA

Journal of HIV and Ageing

- Pag 22 | La gestione delle comorbidità nelle persone con HIV: impatto dell'aumento di peso, dell'aging e della presentazione tardiva alla diagnosi.
| *Giordano Madeddu*
- Pag 24 | Aumento di peso nelle persone che vivono con HIV: ultimi aggiornamenti da CROI 2021
| *Agnese Colpani*
- Pag 27 | "Abbiamo perso un'altra occasione buona". AIDS presenters e missed opportunities: A case report.
| *Marta Guastavigna*
- Pag 30 | "Quello che i pazienti non dicono": polypharmacy non dichiarata e potenziali interazioni farmacologiche con la terapia antiretrovirale in una coorte di pazienti HIV+ di età ≥ 50 .
| *Aurelia Sangani*
- Pag 38 | Malassorbimento intestinale della terapia antiretrovirale in un paziente affetto da AIDS e micobatteriosi atipica disseminata.
| *Maria Lucia Borghesi*



Dovato

dolutegravir/lamivudina

DISPONIBILE IN CLASSE H¹



Consulta il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code

Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.¹

Classe di rimborsabilità: H* - Prezzo al Pubblico: € 1050,68 - Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film. Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL) - *H: Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5.

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

La gestione delle comorbidità nelle persone con HIV: impatto dell'aumento di peso, dell'aging e della presentazione tardiva alla diagnosi.

The management of comorbidities in people with HIV: impact of weight gain, aging and late presentation.

Giordano Madeddu

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

Gli indubbi traguardi raggiunti dal trattamento antiretrovirale di combinazione hanno trasformato l'infezione da HIV in una malattia cronica. La sopravvivenza delle persone con HIV (PCH), tuttavia, seppur aumentata grandemente negli ultimi anni, non è ancora completamente sovrapponibile a quella della popolazione generale. Se, da un lato, le PCH stanno sopravvivendo più a lungo, il loro invecchiamento progressivo è spesso associato a una maggiore probabilità di sviluppo di comorbidità non infettive. Tale evenienza diviene certamente più frequente nelle PCH con oltre 50 anni (1) e in quelli che avevano sperimentato un grave immunodeficit o la comparsa di patologie opportunistiche AIDS definenti. A livello europeo, inoltre, i pazienti più anziani tendono inoltre a presentarsi più tardivamente alla diagnosi di infezione da HIV, acquisita principalmente per via eterosessuale combinando quindi le comorbidità già presenti col rischio di sviluppo di ulteriori patologie croniche (1).

Alla presentazione più tardiva in pazienti più anziani si associa l'incremento progressivo della proporzione di pazienti affetti da più di tre comorbidità non infettive (2). Di sicuro interesse clinico e scientifico risulta essere lo studio dei fattori di rischio e della patogenesi dell'aumento di peso dei PCH sia *naïve* che *experienced*.

Colpani e collaboratori hanno revisionato i contributi più significativi presentati al CROI 2021.

Nuove evidenze hanno confermato il ruolo degli inibitori dell'integrasi come fattore di rischio, senza una univoca indicazione su quale molecola sia a maggior rischio. Soprattutto se associati a tenofovir alafenamide (TAF).

Sono stati anche confermati alcuni fattori associati

alle condizioni cliniche quali il "ritorno alla salute" osservato nei pazienti *naïve*, il basso peso preterapia, il sesso e l'etnia. Fattori certamente implicati nell'aumento del peso corporeo anche se poco studiati o valutabili in studi di coorte non disegnati appositamente sono, inoltre, rappresentati dalla dieta e dall'attività fisica (Colpani et al JHA giugno 2021). Il delicato tema della gestione nelle PCH con oltre 50 anni della *polipharmacy* e delle interazioni con farmaci concomitanti, che spesso i pazienti non dichiarano tempestivamente durante la visita clinica, è stato affrontato da Sangani e collaboratori.

La percentuale di potenziali interazioni farmacologiche con la terapia domiciliare era del 19,8%, mentre con i farmaci da banco, compresi multivitaminici e nutraceutici era del 46,7%. Di questi, il 46% dei farmaci da banco che hanno interagito non sono stati segnalati dal paziente al medico. Infine, il 40% delle cartelle cliniche presentava incongruenze con il trattamento domiciliare riferito dai pazienti.

Gli autori concludono che le interazioni farmaco-farmaco nelle PCH anziane sono molto frequenti, soprattutto tra antiretrovirali e multivitaminici/nutraceutici e come una gestione multidisciplinare delle PCH anziane basata sulla riconciliazione terapeutica e sulla deprescrizione appaia centrale per poter limitare il rischio di interazioni farmacologiche e potenziali gravi effetti collaterali (Sangani et al JHA 2021).

Tra le cause di potenziali fallimenti della terapia antiretrovirale si può certamente annoverare il malassorbimento intestinale dei farmaci. Tale condizione appare certamente più frequente nei pazienti con AIDS e micobatteriosi atipiche.

Autore per la corrispondenza:

Prof. Giordano Madeddu M.D.
S.C. Malattie Infettive e Tropicali
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali
Università degli Studi di Sassari
Viale San Pietro n. 35b
07100- Sassari-Italy

giordano@uniss.it

Keywords:
HIV, Comorbidities

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2021; 6(2): 22-23

DOI: 10.19198/JHA31512

Borghesi e collaboratori hanno evidenziato come in un paziente di 27 anni con AIDS alla presentazione e micobatteriosi atipica si sia verificata, al passaggio per via orale dei farmaci antitubercolari per agevolare la dimissione del paziente, si sia verificato un peggioramento della patologia opportunistica e un importante rebound virologico. Tale evenienza ha reso necessaria la riammissione del paziente in reparto, la somministrazione endovenosa dei farmaci antitubercolari e l'inizio di un nuovo e complesso regime di terapia antiretrovirale di salvataggio guidato del test di resistenza (Borghesi et al JHA 2021).

La frequenza di diagnosi tardive di infezione da HIV mantiene una criticità rilevante nel corso del tempo, che è stata certamente esacerbata nel periodo di pandemia da SARS-CoV2. Spesso le diagnosi avvengono durante ricoveri ospedalieri per patologie opportunistiche HIV-correlate. Non infrequente il riscontro in anamnesi patologica remota di condizioni cliniche che avrebbero dovuto suggerire la diagnosi di infezione da HIV anticipando l'evoluzione successiva. Guastavigna e collaboratori hanno descritto il caso clinico di una giovane donna che per due volte ha presentato manifestazioni cliniche, un intervento di conizzazione per CIN3 e un episodio di Herpes Zoster compatibili con immunodeficit HIV-relato (Guastavigna et al JHA 2021). In nessuno dei due casi è stato proposto il test HIV e la paziente è arrivata al ricovero ospedaliero dopo sette anni in condizione di malattia avanzata con

polmonite da *Pneumocystis jiroveci* e gravissimo immunodeficit (CD4=12 cellule mm³).

Anche il compagno veniva sottoposto a screening HIV risultando positivo (CD4=350 cellule/mm³).

È noto da studi di coorte che il rischio di sviluppo di comorbidità non infettive è quattro volte maggiore nei pazienti AIDS presenter. La diagnosi precoce di infezione da HIV ha quindi molteplici vantaggi, tra cui la migliore prognosi del paziente, la riduzione del rischio di trasmissione con la virosoppressione e la riduzione del rischio di sviluppo di comorbidità nel paziente in terapia.

La personalizzazione del trattamento in base alle caratteristiche del paziente in termini di età, presenza di comorbidità e di farmaci concomitanti è oggi resa possibile dalla disponibilità di nuove formulazioni e di nuove molecole. L'identificazione dei fattori di rischio potrà rendere possibile il corretto sequenziamento delle terapie anche in base al potenziale sviluppo di aumento di peso. Tra i fattori potenzialmente associati è stata evidenziato il basso nadir dei CD4 per cui appare evidente che la ricerca di diagnosi precoci avrà l'ulteriore beneficio di ridurre lo sviluppo di tutte le comorbidità incluso l'aumento di peso. Tra le patologie opportunistiche poi, le micobatteriosi atipiche sono associate a malassorbimento e al rischio di diminuito assorbimento dei farmaci antiretrovirali con ridotte concentrazioni e rischio di fallimento con selezione di mutazioni di resistenza (7). ■

BIBLIOGRAFIA

1. Tavaschi L, Gomes Dias J, Pharris A; EU/EEA HIV Surveillance Network. *New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004-15: an analysis of surveillance data*. Lancet HIV. 2017; 4): e514-e521. Erratum in: Lancet HIV. 2017; 4: e485.
2. Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, et al. *Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study*. PLoS One. 2017; 23; 12: e0186638.
3. Colpani A, Zauli B, Lai V, De Vito A. *Aumento di peso nelle persone che vivono con HIV: ultimi aggiornamenti da CROI 2021*. JHA 2021; 6: 24-26
4. Sangani A, Marino A, Coco V, et al. *"Quello che i pazienti non dicono": polypharmacy non dichiarata e potenziali interazioni farmacologiche con la terapia antiretrovirale in una coorte di pazienti HIV+ di età ≥ 50*. JHA 2021; 6: 30-37
5. Borghesi ML, Soria A, Sabbatini F, et al. *Malassorbimento intestinale della terapia antiretrovirale in un paziente affetto da AIDS e micobatteriosi atipica disseminata*. Jha 2021; 6: 38-41
6. Guastavigna M, Farenga M, Orofino G. *"Abbiamo perso un'altra occasione buona". AIDS presenters e missed opportunities: A case report*. JHA 2021; 6: 27-29
7. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, et al. *Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study*. AIDS Res Ther. 2017; 14: 8.

Aumento di peso nelle persone che vivono con HIV: ultimi aggiornamenti da CROI 2021.

Weight gain in people living with HIV: latest updates from CROI 2021.

Agnese Colpani¹, Beatrice Zauli¹, Vincenzo Lai², Andrea De Vito¹

¹Unit of Infectious Diseases, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy

²Struttura Complessa di Microbiologia e Virologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Sassari, Sassari, Italia

Riassunto

Con l'avvento della terapia antiretrovirale combinata (cART), il numero di persone che vivono con HIV (PCH) virosopresse (HIV-RNA<50 copie/mL) è aumentato raggiungendo percentuali superiori al 90% nei paesi ad alto sviluppo economico, trasformando l'infezione da HIV in una patologia cronica. Vista l'elevata efficacia delle nuove terapie, la ricerca si sta concentrando nel migliorare la tollerabilità.

A questo proposito, un aspetto da approfondire è quello legato all'aumento di peso corporeo e dell'accumulo di grasso addominale, in particolare nelle PCH che assumono inibitori delle integrasi (INI). Questo può comportare un maggior rischio di sviluppare diabete mellito, sindrome metabolica e patologie cardiovascolari, rischio di per sé già aumentato nei PCH rispetto alle persone sieronegative. Diversi studi sono stati condotti sugli INI, ed in particolare sul dolutegravir a cui è stato imputato di causare un maggior aumento di peso rispetto agli altri farmaci.

Tuttavia, ci sono ancora molti aspetti da chiarire, fra cui i meccanismi fisiopatologici alla base dell'aumento di peso, le conseguenze per la salute e fattori predittivi di aumento di peso.

In questo contesto, al CROI 2021 sono stati presentati diversi lavori volti ad indagare le dinamiche, la portata, le cause e le conseguenze dell'aumento di peso legato alla terapia antiretrovirale. L'obiettivo della nostra breve revisione è quello di dare una panoramica dei dati più recenti riguardanti l'aumento di peso nelle PCH presentati al CROI 2021.

Abstract

With the advent of combined antiretroviral therapy (cART), the number of people living with HIV (PLWH) who are virosuppressed (HIV-RNA<50 copies/mL) has increased reaching 90% in high income countries, transforming HIV infection into a chronic disease. The incredible efficacy of the new generations of drugs must necessarily be associated with substantial tolerability.

While older antiretroviral were associated with lipoatrophy and lipodystrophy, new antiretroviral drugs, and in particular the regimens containing integrase inhibitors (INSTI), seem to lead to weight gain and abdominal fat accumulation.

This may lead to an increased risk of diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease, a risk already increased in PLWH compared to HIV-negative persons. Several studies have been conducted about INSTI, in particular about dolutegravir, since they seem to be more likely causative of weight gain.

However, there are still many aspects to be clarified, including the pathophysiological mechanisms underlying weight gain, health consequences and predictors of weight gain.

Several studies investigating the trajectories, magnitude, causes and consequences of weight gain related to cART were presented at CROI 2021. With this brief review we want to give an overview of latest data presented during the focus on fat and weight gain at CROI 2021.

Autore per la corrispondenza:

Agnese Colpani, MD
Unit of Infectious Diseases, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy
Viale San Pietro, 43, 07100, Sassari, Italy
Tel.: +39 3317711984, Fax: +39 079217620

colpani.agnese@gmail.com

Keywords:

HIV, Weight gain, Antiretroviral Therapy, CROI 2021

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2021; 6(2): 24-26

DOI: 10.19198/JHA31513

Thanks to the introduction of combined antiretroviral regimens (cART), HIV infection has become a chronic condition, in which, at present, therapy should be continued lifelong. In this context, cART efficacy and its long-time tolerability become crucial for proposing a durable treatment and guarantee good adherence (1,2). cART regimens currently recommended by national and international guidelines are all characterized by high efficacy, safety,

and long-term benefits in people living with HIV (PLWH) (3,4).

The past generation of cART has been associated with many adverse effects on body composition, including lipodystrophy and lipoatrophy syndrome. The new generation of cART, especially integrase inhibitors (INSTI), has been associated with a significant weight gain and an increase of visceral and subcutaneous fat accumulation.

Weight gain is not only an aesthetic issue but could potentially increase the risk of developing diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in PLWH. However, the long term effects of weight gain on health are still to be investigated (5,6).

Different studies have been conducted on weight gain in PLWH receiving INSTI showing a higher weight increase in those receiving dolutegravir when compared to other INSTI and non-INSTI-based regimens. However, the pathophysiologic mechanisms of this difference are still unknown (7,8).

Furthermore, cART regimens containing tenofovir alafenamide (TAF) have been demonstrated to have higher weight gain risk as compared to those containing tenofovir disoproxil fumarate (TDF) (9–11). In the ADVANCE trial, conducted in South Africa, three regimens were compared (TAF/emtricitabine (FTC)/dolutegravir (DTG) vs. TDF/FTC/DTG vs. TDF/FTC/efavirenz (EFV)). The results showed that weight gain during the study was significantly higher in the TAF/FTC/DTG group. Furthermore, females were more affected by weight gain than males. Few data are available in the literature regarding the correlation between weight gain and gender in PLWH, especially in Caucasian females (12). Available data about risk factors related to weight gain in PLWH are summarised in **Table 1**.

As part of CROI 2021, several studies on weight gain and PLWH were presented. Most of the studies focused on the association between INSTI based regimens and weight gain.

Taken together these data confirm that INSTI can lead to a more pronounced and faster weight gain when compared to other types of cART.

Apparently, there are no differences in how each INSTI can affect body weight (13), including new long-acting (LA) regimen based on cabotegravir (CAB)-rilpivirine (RPV) which showed no significant difference when compared with oral therapy(14).

Furthermore, data about weight gain trajectories were also presented. Palella and colleagues presented data from a retrospective study assessing the impact of TAF and INSTIs on timing, persistence, and magnitude of body weight gain. They examined records from 736 patients who have been virally suppressed for one year on a non-INSTI based ART. Patients have been switched to a non-INSTI or INSTI regimen.

Four groups were taken into consideration: INSTI with TAF, INSTI without TAF, non-INSTI with TAF and non-INSTI without TAF. Regarding patients treated with regimens including INSTI and TAF, the results showed that weight gain was greater and mostly attributable to INSTI in the first eight months, whereas 73% of weight gain was attributable to TAF during the following eight months. The monthly rate of weight gain was faster in patients treated with INSTI, while TAF was associated with a more gradual increase in body mass index (BMI).

No statistically significant difference in the risk of weight gain was highlighted regarding different INSTI when multivariable analysis considering demographic and baseline features of patients was performed (15).

Naive	Virologically suppressed
Female Sex	Female sex
African ethnicity	African and Latino ethnicity
Injection drug users	Having more than 60 years
Low BMI (<18.5)	Low CD4 (<200 cells/mm ³)
Low CD4 (<200 cells/mm ³)	Combination of TAF+INSTI (especially with DTG>RAL>EVG/c)
High HIV-RNA load (>100,000 copies/mL)	
Opportunistic infections	
INSTI regimes compared to PI and NNRTI Among INSTI: DTG=BIC>RAL>EVG/c Among NRTI: TAF	

Table 1. Weight gain risk factors in naive patients and in virologically suppressed experienced patients switching ART.

BIC: bictegravir; **BMI:** body mass index; **DTG:** dolutegravir; **EVG/c:** elvitegravir/cobicistat; **INSTI:** integrase strand transferase inhibitor; **NNRTI:** non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; **NRTI:** nucleoside reverse transcriptase inhibitors; **PI:** protease inhibitors; **RAL:** raltegravir; **TAF:** tenofovir alafenamide; **TDF:** tenofovir disoproxil fumarate

Regarding predictors of weight gain, data on different ethnic groups were reported. Relation between black people and risk of weight gain and obesity is particularly significant and needs to be further explored (16). Preliminary data on Latinos and Haitians were also presented. In this ethnic group, weight gain seems to be faster than in Caucasian people (17). Other possible predictors have been identified, such as pre-ART BMI (18), sex (19), age, CD4+ cell count and viral load. Their role needs to be assessed with further investigations. In-vitro studies modelling effects of INSTI on adipocytes showed a decrease in leptin and adiponectin secretion, suggesting that this could be one of the mechanisms leading to weight gain (20).

Metabolomic changes in women receiving INSTI have been investigated by Lahiri et al. who identified possible energetical pathways involved in weight changes related to INSTI use (21). Furthermore, effects on white and brown adipose tissue were also investigated. The model presented by Jung et al. suggests that metabolomic changes can act through oestrogen receptors to inhibit mitochondrial proteins in brown adipose tissue.

This could partially explain the higher odds of weight gain in women receiving INSTI (22).

Pourcher et al. conducted an interesting study on people living without HIV and PLWH receiving or not INSTI regimens, that performed bariatric surgery. The authors evaluated inflammatory patterns in subcutaneous adipose tissue (SCAT), visceral tissue, and liver parenchyma. Patients receiving INSTI did not show inflammation in SCAT, while some patients from the other two groups did, suggesting that INSTIs may have an anti-inflammatory effect. In addition, patients receiving INSTI showed less steatosis and a milder liver profile (23). In conclusion, during the CROI 2021 new evidence confirmed the role of INSTI in weight gain, especially when associated with TAF. The latest updates are an important tool for physicians and PLWH, since predictors of weight gain have been highlighted. However, further studies need to be conducted to better clarify the mechanisms at the basis of weight composition changes. Contributing factors, such as “return to health” phenomenon, low pre-cART BMI, gender, ethnicity, diet and physical activity must be considered. ■

REFERENCES

1. Steven G Deeks, Sharon R Lewin, Diane V Havlir *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease*. *Lancet*. 2013; 382: 1525–33.
2. Deeks SG, Phillips AN. *HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity*. *BMJ*. 2009; 338: a3172.
3. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, et al. *Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: Moving toward individualized therapy*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71: 263–71.
4. *EACS Guidelines Version 9.0*.
5. Armah KA, Chang CCH, Baker J V., Ramachandran VS, et al. *Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and-uninfected veterans*. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 121–9.
6. Herrin M, Tate JP, Akgün KM, et al. *Weight gain and incident diabetes among HIV-infected veterans initiating antiretroviral therapy compared with uninfected individuals*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 73: 228–36.
7. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. *Weight gain: A possible side effect of all antiretrovirals*. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4: 1–3.
8. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. *Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials*. *Lancet*. 2019; 393: 143–55.
9. McComsey GA, Lupo S, Parks D, et al. *Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir with rilpivirine improves parameters of bone health*. *AIDS*. 2018;32(4):477–85.
10. Taramasso L, Berruti M, Briano F, Di Biagio A. *The switch from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide determines weight gain in patients on rilpivirine-based regimen*. *AIDS*. 2020;34(6):877–81.
11. Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, et al. *Factors associated with weight gain in people treated with dolutegravir*. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(6).
12. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. *Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV*. *N Engl J Med*. 2019;381(9):803–15.
13. McComsey G. *WEIGHT GAIN AFTER SWITCHING DIFFERENT INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS (INSTIs)*, CROI 2021.
14. Patel P. *WEIGHT AND LIPID CHANGES IN PHASE 3 CABOTEGRAVIR AND RILPIVIRINE LONG-ACTING TRIALS*, CROI 2021.
15. Palella F. *WEIGHT GAIN AMONG PWH WHO SWITCH TO ART-CONTAINING INSTIs OR TAF*, CROI 2021.
16. Hamzah L. *OBESITY IS HIGHLY PREVALENT IN PEOPLE OF AFRICAN ANCESTRY LIVING WITH HIV IN THE UK*, CROI 2021.
17. Coelho L. *WEIGHT GAIN POST-ART IN HIV+ LATINOS/AS DIFFERS IN THE US, CANADA, AND LATIN AMERICA*, CROI 2021.
18. Bansil-Matharu L. *ASSOCIATION BETWEEN NEWER ANTIRETROVIRALS AND INCREASE IN BODY MASS INDEX IN RESPOND*, CROI 2021.
19. Kileel E. *ASSESSMENT OF OBESITY AND METABOLIC PROFILE BY INTEGRASE INHIBITOR USE IN REPRIEVE*, CROI 2021.
20. Pickering T. *IN VITRO MODEL TO ASSESS ANTIRETROVIRAL THERAPY ON ADIPOCYTE BIOLOGY*, CROI 2021.
21. Lahiri CD. *METABOLOMIC SIGNATURES DIFFERENTIATE WOMEN WHO GAIN WEIGHT WITH INTEGRASE INHIBITORS*, CROI 2021.
22. Jung I. *INTEGRASE INHIBITORS TARGET MITOCHONDRIA IN BROWN ADIPOCYTES DISRUPTING THERMOGENESIS*, CROI 2021.
23. Pourcher V. *CHARACTERISTICS OF HIV+ AND HIV- PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC SURGERY: OBEVIH STUDY*, CROI 2021.

“Abbiamo perso un'altra occasione buona”. AIDS presenters e missed opportunities: A case report.

“We missed another opportunity”. AIDS presenters and missed opportunities: a case report.

Marta Guastavigna, Mariana Farenga, Giancarlo Orofino

S.C. Malattie Infettive e Tropicali I
ASL Città di Torino, ospedale Amedeo di Savoia, Torino

**Autore
per la corrispondenza:**

Marta Guastavigna
S.C. Malattie Infettive
e Tropicali I
ASL Città di Torino,
Ospedale Amedeo
di Savoia, Torino

martaguastavigna@gmail.com

Keywords:
AIDS presenter,
Late presenter,
HIV Diagnosis

**Potenziali conflitti
di interesse:** nessuno

JHA 2021; 6(2): 27-29

DOI: 10.19198/JHA31514

Introduzione

La diagnosi tardiva di infezione da HIV, sia essa intesa come AIDS presentation (soggetto con una patologia AIDS defining) o late presentation (soggetto con una conta di linfociti CD4 < 350 o a 200 cell/μL a seconda delle varie definizioni) contestuale alla diagnosi di HIV, è una sfida non risolta anche nei paesi ad alte risorse. I dati dell'Istituto Superiore di Sanità riferiscono come dal 2017 aumenti la quota di persone a cui viene diagnosticata l'infezione da HIV in fase clinicamente avanzata.

Nel 2019, il 39,7% delle nuove diagnosi di infezione da HIV si presenta con numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL e il 58,7% inferiore a 350 cell/μL. È una situazione che è in linea, ma addirittura peggiore, rispetto alla media europea (52,4%) derivante dalle osservazioni dell'European Center for Disease prevention and Control (ECDC) (Figura 1).

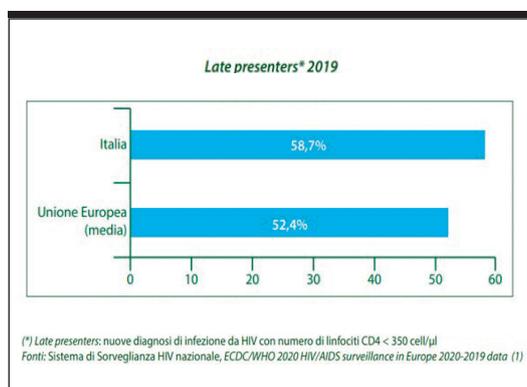


Figura 1.
Late presenters: Italia e media europea (2019).

Nell'ultimo decennio sono stati fatti sforzi notevoli dalla comunità scientifica, per cercare strategie atte ad invertire questa tendenza, soprattutto basate sull'attenzione da porre ai cosiddetti sintomi e/o segni sentinella, che potrebbero essere espressione di una sottostante infezione da HIV in uno stato ancora paucisintomatico.

In particolare, i risultati degli studi HIDES (HIV Indicator Diseases across Europe) I e II hanno individuato quali siano le condizioni cliniche che possono e devono spingere il medico o comunque il provider di salute, in un contesto di costo- efficacia, a richiedere il test HIV, stilando una sorta di checklist di riferimento (HIV Indicator Conditions o HIC)

(Figura 2 e 3).

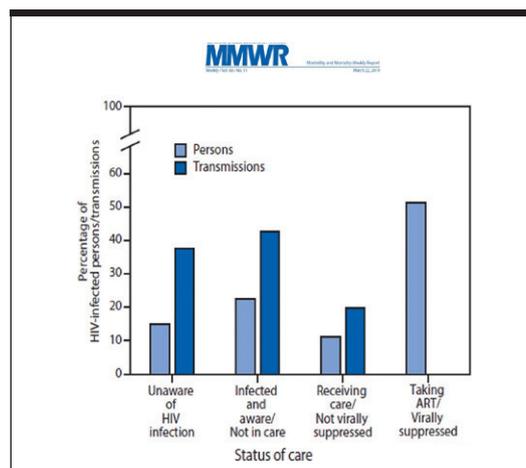


Figura 2. Persone con infezione da HIV (%) e trasmissione (%) lungo il percorso di cura (Stati Uniti, 2016).

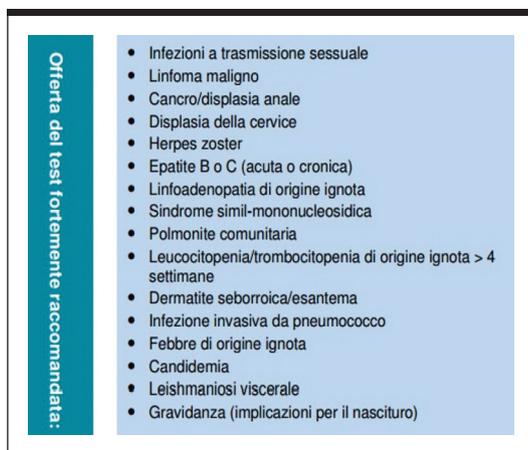


Figura 3. Patologie associate a prevalenza di HIV non diagnosticato $\geq 0,1\%$.

Essa comprende le seguenti patologie: infezioni a trasmissione sessuale, linfoma, carcinoma o dispasia anale o del collo dell'utero, herpes zoster, epatite B/C, malattia simil mononucleosica, leucocitopenia/trombocitopenia non spiegate, dermatite seborroica ed esantema, e altre. È stato da più parti evidenziato come sia accettabile, fattibile ed efficace applicare la strategia di proporre il test HIV seguendo un criterio clinico basato sulle HIC, mallevando in parte il proponente dalle difficoltà di esplorare i comportamenti, per ridurre il numero di infezioni da HIV non diagnosticate tempestivamente (i cosiddetti inconsapevoli). Questo case report descrive i dati relativi ad una donna *AIDS presenter* che in anamnesi riferisce di essere andata incontro, negli anni precedenti la diagnosi di AIDS, a due patologie, la neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di grado severo e l'Herpes Zoster, rientranti nelle HIC. Averci pensato allora, proporre il test HIV allora, avrebbe risparmiato la progressione della malattia e forse nuove infezioni.

Case report

La paziente è una donna eterosessuale caucasica di origine italiana di 41 anni. Convive con un compagno, non ha figli, ha un lavoro in ambito assistenziale (operatrice sociosanitaria), riferisce di non aver mai fatto uso di sostanze d'abuso. Ad ottobre 2020 si presenta in Dipartimento Emergenza e Accettazione (DEA) per tosse e dispnea persistenti da alcuni giorni. Vengono eseguite RX e TC torace che risultano compatibili con patologia flogistica ad eziologia virale; inoltre, si eseguono tampone nasofaringeo per la ricerca di SARS-CoV2 ed una broncoscopia

con lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL) per ricerca di SARS-CoV2, tutti risultati negativi.

In regime di ricovero non COVID vengono eseguiti il test HIV, che risulta positivo, l'HIV-RNA (199000 cp/ml) e le sottopopolazioni linfocitarie, con riscontro di severo immunodeficit (CD4+:12 cell/ μ L, 2,5%, ratio: 0,1). Il test HIV non era mai stato eseguito in precedenza. Si riscontrano esiti positivi di citomegalovirus e Epstein-Barr virus su BAL. La visita oculistica con esame del fundus oculi conferma emorragie retiniche focali periferiche, per le quali viene impostata terapia con ganciclovir. Durante il ricovero viene effettuata diagnosi clinica di polmonite interstiziale da *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia e, di conseguenza, impostata terapia in un primo momento con trimetoprim/sulfametossazolo, successivamente sostituita da terapia con atovaquone per la comparsa di rash cutaneo generalizzato. Durante il ricovero viene eseguito test di resistenza farmacologica per HIV, che evidenzia la presenza della mutazione 138A (parziale inefficacia di alcuni inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa). Viene impostata terapia antiretrovirale di combinazione con tenofovir alafenamide/emtricitabina/bictegravir, ben tollerato dalla paziente. Durante il ricovero la paziente comunica la diagnosi al proprio compagno che si sottopone al test HIV, risultando anch'egli positivo e in una condizione di immunodeficit migliore di quella della nostra paziente (CD4+: 350 cell/ μ L).

La paziente viene dimessa dopo circa un mese di ricovero in buone condizioni, grazie anche all'efficacia e alla buona tollerabilità di tutte le terapie impostate. Si segnala, in anamnesi patologica remota, un intervento di conizzazione per CIN3 nel 2013 e un episodio di Herpes Zoster cutaneo nel 2015.

A 6 mesi, si conferma l'andamento favorevole, il raggiungimento dell'endpoint virologico (HIV-RNA <20 cp/ml) e il miglioramento dell'immunodeficit (CD4+: 103/uL). La paziente è aderente in modo ottimale alla terapia antiretrovirale e al follow-up clinico, non riporta criticità nell'assunzione della terapia nel complesso né effetti collaterali o eventi avversi.

Discussione

Il caso clinico riportato è un chiaro esempio di diagnosi di infezione da HIV mancata in presenza di situazioni cliniche che avrebbero invece dovuto farla supporre, in questo caso la CIN3 e l'episodio di Herpes Zoster successivo.

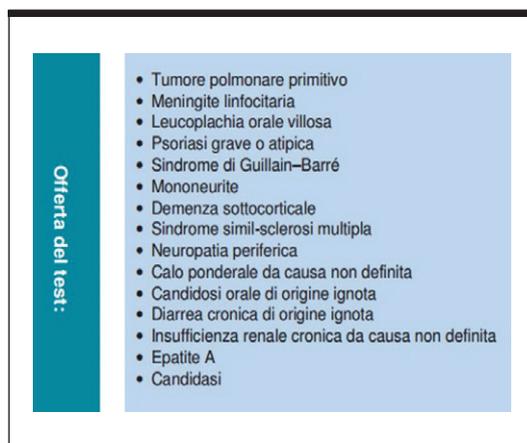


Figura 4. Altre patologie con probabile prevalenza di HIV non diagnosticato >0,1%.

La paziente fu visitata allora dal proprio medico di famiglia, da specialisti e alla equipe di un DEA.

La diagnosi tempestiva di infezione da HIV avrebbe potuto essere effettuata con un anticipo rilevante (7 anni) e questo avrebbe avuto un impatto evidente 1) sulla salute e sulla sopravvivenza a lungo termine della paziente, 2) in termini di salute pubblica, vista anche la giovane età della paziente. Per quanto riguarda il primo punto, nonostante l'impressionante efficacia delle terapie antiretrovirali (ART) in qualsiasi momento clinico siano intraprese, esistono dati consistenti che evidenziano come la aspettativa di vita sia minore in un soggetto che inizia la ART in stadio di malattia avanzata. Il rischio di sviluppare patologie non infettive e multimorbidità, anche dopo l'inizio della ART, risulta, secondo dati italiani, quadruplicato per le

persone *AIDS presenter* rispetto alla popolazione generale. Per quel che concerne il punto 2, dati recenti e molto ben studiati, provenienti dagli USA, indicano come gli inconsapevoli siano responsabili di circa il 40 % delle nuove infezioni da HIV (**Figura 4**).

Si stima che in Italia gli inconsapevoli siano circa 15.000.

Nel caso in questione è plausibile pensare che l'infezione del partner (che presenta lo stesso profilo di farmacoresistenza HIV e migliore quadro immunologico, quindi verosimilmente ha contratto la infezione dalla paziente) avrebbe potuto essere prevenuta. Perché la diagnosi non è stata posta allora? Perché si sono perse queste occasioni? Appare chiara l'importanza di formare e di portare l'attenzione dei curanti (Medici di Medicina Generale, specialisti ambulatoriali, personale del DEA, etc.) sulla conoscenza degli HIC e sulla necessità di superare il pregiudizio che lega l'infezione da HIV a comportamenti e categorie di persone a rischio. Questo atteggiamento rende, di fatto, difficile la normalizzazione della proposta del test HIV come strumento diagnostico di routine.

Gli esiti soddisfacenti di progetti ed esperienze nel nostro ambito comunale e regionale condotte in questi anni, compresa la possibilità di eseguire il test HIV a risposta rapida direttamente presso lo studio medico, con il coinvolgimento fattivo delle figure professionali sopra indicate, indicano come si possa creare una rete di maggiore consapevolezza della problematica degli *AIDS presenter* e di spinta fattiva alla diagnostica HIV. Il quadro pandemico da SARS CoV-2, che ha reso più complicato l'accesso diretto al test HIV da parte degli utenti, è una spinta in più per un approccio in tal senso. ■

BIBLIOGRAFIA

1. V. Regine, L. Pugliese, S. Boros et al. *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV in Italia al 31 dicembre 2019*. Not Ist Super Sanità 2020; 33: 3- 59.
2. A. Mammine, P. Pezzotti, V. Regine et al. *How many people are living with undiagnosed HIV infection? An estimate for Italy, based on surveillance data*. AIDS 2016, 30: 1131- 36.
3. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A. et al. on behalf of the HIDES Study Group. *Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: Results from the HIDES II Study - 2012 - 2015* PLoS One. 2019; 14: e0220108.
4. Ni Gusti Ayu Nanditha, St-Jean M, et al. *Missed opportunities for earlier diagnosis of HIV in British Columbia, Canada: A retrospective cohort study*. PLoS One. 2019; 14: e0214012.
5. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M et al. *Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study*. AIDS Res Ther. 2017; 14: 8. doi: 10.1186/s12981-016-0129-4. PMID: 28209189; PMCID: PMC5311843.

“Quello che i pazienti non dicono”: polypharmacy non dichiarata e potenziali interazioni farmacologiche con la terapia antiretrovirale in una coorte di pazienti HIV+ di età ≥ 50 .

“What patients don’t say”: undeclared polypharmacy and risk of potential drug-drug interactions with antiretrovirals in a cohort of over-50 HIV-positive subjects.

Aurelia Sangani, Andrea Marino, Viviana Coco, Gabriele Bruno, Vittoria Moscat, Federica Cosentino, Manuela Ceccarelli, Benedetto Maurizio Celesia

UOC Malattie Infettive, ARNAS Garibaldi, PO Nesima, Catania, Italia

Riassunto

La gestione dell'infezione da HIV è complicata dalla polimorbilità e dal crescente numero di farmaci che possono determinare prescrizioni inappropriate, DDI, interazioni farmaco-malattia. I medici potrebbero essere inconsapevoli dell'assunzione di farmaci da banco, multivitaminici, integratori. Abbiamo analizzato la prevalenza di comorbidità, polypharmacy, ed inappropriatezza prescrittiva in una coorte di persone HIV+ ≥ 50 anni, valutato le potenziali DDI tra cART, terapia di supporto e farmaci da banco, rilevato la concordanza tra terapia domiciliare riportata nelle cartelle cliniche e quella dichiarata dal paziente.

Questo studio di coorte trasversale monocentrico ha arruolato pazienti HIV+ di età ≥ 50 anni durante la visita di routine attraverso la compilazione di un questionario. I parametri clinici e di laboratorio sono stati estratti dalle cartelle cliniche, le informazioni riguardanti terapia domiciliare e uso di farmaci da banco dal questionario.

Ottantasei soggetti sono stati inseriti nello studio. Il 68% dei pazienti ha presentato almeno una comorbidità (malattie cardiovascolari nel 17%, dislipidemia nel 10,5%). Il 69,1% dei pazienti stava assumendo una terapia domiciliare in aggiunta alla terapia antiretrovirale, mentre la politerapia non era comune (9%). La percentuale di potenziali DDI con la terapia domiciliare era del 19,8%, 46,7% con i farmaci da banco; il 46% di questi farmaci non erano stati segnalati al medico. Infine, il 40% delle cartelle cliniche presentava incongruenze con il trattamento domiciliare riferito.

Le DDI nelle persone anziane che vivono con HIV sono frequenti, soprattutto tra cART e multivitaminici/nutraceutici. Riconciliazione terapeutica e deprescrizione possono limitare il rischio di interazioni farmacologiche e spiacevoli effetti collaterali.

Abstract

The increasing age of HIV+ subjects, the need for drugs to treat non-HIV-related comorbidities and the spread of food supplements is currently complicating the management of HIV infection because of polypharmacy, drug-drug (DDIs) and drug-disease interactions. The risk is higher with uncontrolled over-the-counter (OTC) drugs, multivitamins and dietary supplements. Aim of this study was to analyze the prevalence of polymorbidity and polypharmacy in HIV+ subjects aging ≥ 50 years searching for potential use of inappropriate medications and DDIs between combined antiretroviral treatment (cART), support therapy and OTC medications. Finally, we investigated the concordance between medical records and drugs reported by patients.

This was a monocentric cross-sectional cohort study including HIV-positive patients aged ≥ 50 years. Patients were enrolled during their bimonthly follow up visit and asked to complete a Google form questionnaire. Data were correlated with recorded clinical, epidemiological, therapeutic and laboratory parameters. Eighty-one subjects were included in the study; 68% presented at least one non-HIV-related comorbidity. The most frequent comorbidities were cardiovascular disease (17%) and dyslipidemia (10.5%). 69.1% of patients were taking home therapy in addition to cART, while polypharmacy was uncommon (9%). The percentage of potential DDIs with home therapy was 19.8%, while with OTC medications was 46.7%. About 46% of OTC drugs were not reported to the physician. Finally, 40% of medical records need to be updated regarding home treatment.

DDIs in elderly persons living with HIV are frequent, especially with multivitamins and nutraceuticals. Therapeutic reconciliation and deprescribing should be performed to reduce potential interaction and undesired side effects.

Autore per la corrispondenza:

Benedetto Maurizio Celesia

UOC Malattie Infettive, ARNAS Garibaldi, PO Nesima, Via Palermo 636, Catania, Italia

bmcelesia@gmail.com

Keywords:

Aging, Drug-Drug Interaction, Polypharmacy, Comorbidities, Over the Counter Drugs

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2021; 6(2): 30-37

DOI: 10.19198/JHA31515

Introduzione

Il trattamento antiretrovirale combinato (cART) ha determinato il miglioramento della sopravvivenza 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 l'HIV, ma anche persone, frequentemente *late presenter*, che hanno contratto l'infezione in età avanzata (> 50 anni) (2).

Tuttavia, i PLWH continuano ad avere un rischio aumentato di sviluppare comorbidità associate all'HIV e coinfezioni che possono portare a un quadro di invecchiamento "premature" o "accelerato" multifattoriale (3).

Dai dati della coorte ATHENA si evince che nel 2019 l'83% dei PLWH di età maggiore o uguale a 50 anni presentava almeno 1 comorbidità, mentre più di due terzi dei PLWH di età ≥ 75 anni sono affetti da multi-morbidità (più di 2 comorbidità) (4). Anche i dati della coorte HOPS 2020 mostrano una maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari e psichiatriche, ipertensione e insufficienza renale nella fascia di età 51-60 anni (5).

La multi-morbidità espone inevitabilmente il paziente a *polypharmacy* e al rischio crescente di prescrizioni potenzialmente inappropriate (PIM) responsabili di interazioni farmaco-farmaco (DDI) e, in soggetti fragili, di effetti avversi quali declino fisico, deterioramento cognitivo, ipotensione ortostatica, cadute, ospedalizzazione e morte (6,7). Infine, l'elevato carico giornaliero di pillole può provocare una riduzione dell'aderenza al trattamento antiretrovirale aumentando il rischio di fallimento terapeutico.

Con l'avvento della medicina complementare, numerosi PLWH tendono ad assumere farmaci da banco (OTC), multivitaminici e integratori alimentari in assenza di prescrizione medica, creando una discrepanza tra ciò che il paziente sta effettivamente utilizzando e ciò che il suo medico crede egli stia assumendo. Alcuni di questi prodotti possono interagire con il trattamento antiretrovirale portando a potenziali reazioni avverse ai farmaci (ADR) (8-9). Le linee guida raccomandano una gestione multidisciplinare delle OALWH basata sulla deprescrizione, ovvero la riduzione e/o l'interruzione dei farmaci sotto stretta supervisione clinica (10).

L' algoritmo di deprescrizione si snoda sui tre punti della riconciliazione, revisione e prioritizzazione terapeutica. Gli obiettivi sono: fornire al clinico la lista completa dei farmaci assunti chiedendo al paziente di portarli con sé durante la visita clinica, includendo anche i farmaci da banco e i nutraceutici (revisione della "*brown bag*"), scovare le potenziali interazioni farmacologiche e le prescrizioni inappropriate mediante i Criteri di Beers e di Stopp e Start e considerare il rapporto rischio/beneficio di ogni farmaco per attuare l'interruzione o la sostituzione dei farmaci (11-14). L'adozione di questo sistema può garantire lo sviluppo di un regime di trattamento personalizzato, aumentare la qualità della vita di ogni singolo paziente, ridurre il rischio di ADR, mantenere una buona risposta terapeutica al regime ART riducendo la spesa sanitaria totale (5,14-19).

Abbiamo realizzato questo studio al fine di rilevare la prevalenza di comorbidità, *polypharmacy* e le potenziali interazioni farmacologiche in una coorte di PLWH ≥ 50 anni seguita presso l'ambulatorio HIV dell'UOC di Malattie Infettive dell'Ospedale Garibaldi Nesima di Catania. Abbiamo voluto, in particolare, valutare le potenziali interazioni farmacologiche tra la terapia antiretrovirale, la terapia di supporto (o domiciliare) e i farmaci da banco assunti dai pazienti. Infine, siamo andati a rilevare la concordanza tra la terapia domiciliare riportata nelle cartelle cliniche e quella dichiarata dai pazienti quando specificamente interrogati alla ricerca di "quello che i pazienti non dicono".

Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio di coorte trasversale monocentrico. Dopo la firma di un consenso informato i pazienti, reclutati durante la visita di follow up bimestrale nel periodo compreso fra il primo settembre 2020 ed il 31 gennaio 2021, in periodo pandemico, sono stati invitati a compilare un questionario denominato "*Polypharmacy in elderly PLWH*" su Google Modules. I parametri clinici e di laboratorio sono stati raccolti attraverso la consultazione delle cartelle cliniche, le informazioni riguardanti la terapia domiciliare e l'uso di farmaci da banco sono state ottenute dal questionario. Tutti i dati raccolti sono stati registrati su un database elettronico.

Dei 107 pazienti arruolati nello studio, 81 sono

stati inclusi nell'analisi, mentre 26 sono stati esclusi per dati incompleti.

Sono stati valutati i seguenti parametri clinici e di laboratorio: sesso; età; etnia; fattori di rischio di trasmissione; uso corrente di droghe; storia di alcolismo e fumo; data della diagnosi di infezione da HIV; stadio CDC; data di inizio della cART; nadir CD4+ (cellule/ μ L); zenith HIV-RNA (copie/mL); carica virale HIV-RNA (copie/mL); conteggio delle cellule T CD4+ (cellule/ μ L); storia di coinfezione da HCV e HBV, comorbidità e terapie effettuate.

Il *Charlson Comorbidity index* (CCI) è stato usato per stimare la sopravvivenza a 10 anni.

È stata definita *polypharmacy* l'assunzione di più di 5 farmaci esclusa la terapia antiretrovirale. La terapia domiciliare è stata organizzata utilizzando la classificazione ATC.

Le PIM sono state valutate utilizzando i criteri di Beers considerando solo i pazienti con età superiore ai 64 anni, mentre le potenziali interazioni farmacologiche sono state esaminate mediante il Liverpool HIV DDIs Database: *red flag* indica farmaci da non assumere contemporaneamente, *orange flag* i farmaci con interazioni potenziali, *yellow flag* e *green flag* rispettivamente per

farmaci con interazioni potenziali deboli e assenza di interazioni. Le potenziali DDI con farmaci non riportate nel Liverpool HIV DDIs database sono state rilevate tramite l'INTERcheck web database (11). I farmaci a base di colecalciferolo sono stati considerati come terapia di supporto.

L'analisi dei dati è stata eseguita con SPSS v.26.0 per Microsoft Windows.

Risultati

Degli 81 soggetti arruolati, 52 (64.2%) erano maschi, il 97.5% caucasici, 73 (90.1%) con una età compresa fra 50 e 65 anni; 25 (30.9%) erano MSM, 38 (46.9%) eterosessuali, 18 (22.2%) (di cui 3 attivi) IVDU. Le altre caratteristiche della popolazione oggetto di studio sono riportate nelle **Tabelle 1 e 2**.

La misura della fragilità calcolata con l'indice di comorbidità Charlson che stima la sopravvivenza a 10 anni in base alla multimorbidità ha mostrato che più della metà dei pazienti esaminati ha un tasso di sopravvivenza atteso del 96%, mentre un decimo ha un tasso di sopravvivenza atteso del 53%, dimostrando complessivamente una buona gestione della multimorbidità delle PLWH.

Parametri considerati		N (%)	Media (\pm SD)	Mediana (range)
Fumo	No	51 (63%)		
	Si	30 (37%)		
Uso abituale alcol	No	79 (97.5%)		
	Si	2 (2.5%)		
Coinfezione HCV		6 (7.4%)		
Coinfezione HBV		17 (21%)		
Durata infezione da HIV (anni)				20 (0-36)
Durata cART (anni)				19 (0-31)
Linfociti CD4 (cellule/ μ l)				646 (80-1540)
HIV RNA	TND	30 (37%)		
	<50 copies/ml	51 (63%)		
CDC stage	A	38 (48.7%)		
	B	23 (29.4%)		
	C	17 (21.7%)		
Zenith HIV-RNA (Log_{10})			4.76 (\pm 0.91)	
Nadir CD4+ (cells/ μ l)				180 (0-1282)

Tabella 1. Parametri clinici e di laboratorio rilevati nella coorte esaminata.

Tabella 2. Frequenza delle comorbidità rilevate nei pazienti arruolati.

Comorbidità rilevate	N° (%)
Presenza di comorbidità	68 (84%)
N° of comorbidità	
1	19 (27.9%)
2	10 (14.7%)
≥3	39 (57.3%)
Tipo di comorbidità	
Cardiovascolare	35 (51.5%)
Dislipidemia	32 (47%)
Miscellanea	28 (41.1%)
Epatica e biliare	25 (36.8%)
Diabete e lipodistrofia	20 (29.4%)
Muscoloscheletrica	19 (27.9%)
Gastrointestinale	18 (26.5%)
Psichiatrica e neurologica	17 (25%)
Osteopenia/Osteoporosi/Osteomalacia	13 (19.1%)
Renale	9 (13.2%)
Respiratoria	9 (13.2%)
Cancro	2 (2.9%)

Polypharmacy

Cinquantasei (69.1%) pazienti assumevano una terapia domiciliare per il trattamento delle comorbidità. La polypharmacy è stata rilevata in 9 (16%) pazienti. I dati relativi sono riportati in **Tabella 3**.

Potenziali DDI tra terapia antiretrovirale e terapia di supporto

DDI potenziali sono state rilevate nel trattamento di 16 pazienti (19.8%). Dei 176 farmaci complessivamente considerati, 24 (13.6%) hanno dimostrato potenziali interazioni con la terapia antiretrovirale.

Sono stati evidenziati due casi di interazione “red flag”, entrambi con darunavir (DRV/c): con fluticasone e con monakolin K, sostanza presente nel riso rosso fermentato. I farmaci che hanno mostrato maggiori interazioni con la cART appartengono alla classe dei farmaci cardiovascolari [7 (29,1%)] e ipolipemizzanti [6 (25%)] (**Figura 1**).

DRV/c è stato il farmaco che ha presentato più interazioni [15 (62,5%)].

I risultati del questionario mostrano che 55 (67.9%) pazienti usano uno o più farmaci da banco (multivitaminici/nutraceutici, erbe medicinali, rimedi omeopatici, prodotti per la disfunzione erettile, prodotti per il chemsex e steroidi anabolizzanti) in parte acquistati senza prescrizione medica.

Tabella 3. Aspetti relativi alla terapia antiretrovirale alla polypharmacy al pill burden ed alla inapproprietezza prescrittiva nei pazienti arruolati.

Polypharmacy	N° (%)
Terapia antiretrovirale	
NRTI+INSTI	42 (51.9%)
NRTI+NNRTI	19 (23.5%)
NRTI+PI	6 (7.4%)
PI+INSTI	4 (4.9%)
Altri regimi	10 (12.3%)
Regimi di Dual Therapy	14 (11.3%)
Terapia di supporto	56 (69.1%)
Farmaci assunti giornalmente	
1 farmaco	19 (33.9%)
2 farmaci	15 (26.8%)
3 farmaci	5 (8.9%)
4 farmaci	8 (14.3%)
≥ 5 farmaci (Polypharmacy)	9 (16%)
Pill burden	
1 pillola/die	19 (23.4%)
2 pillole/die	19 (23.4%)
3 pillole/die	17 (21%)
4 pillole/die	6 (7.4%)
≥5 pillole/die	20 (24.7%)
Farmaci prescritti da	
Specialista	125 (71%)
MMG	50 (28.4%)
Farmaci del tratto alimentare e del metabolismo	32 (57.1%)
Vitamine e minerali	21 (65.6%)
Antiacidi	6 (18.8%)
Antidiabetici	7 (21.9%)
Farmaci biliari ed epatici	5 (15.6%)
Antidiarroeici/antiinfiammatori e agenti antiinfettivi	2 (6.2%)
Farmaci Cardiovascolari	24 (42.9%)
ACE- Inibitori	11 (45.8%)
Sartani	5 (20.8%)
Diuretici	9 (37.5%)
Calcio antagonisti	7 (29.1%)
B- Bloccanti	10 (41.6%)
Altri	5 (20.8%)
Ipolipemizzanti	20 (35.7%)
Statine	15 (75%)
Fibrati	2 (10%)
Ezetimibe	3 (15%)
Integratori	5 (25%)
Farmaci attivi sul sangue e su organi ematopoietici	10 (17.9%)
Anticoagulanti/Antitrombotici	10 (17.9%)
Farmaci SNC	7 (12.5%)
Farmaci tratto Genitourinario ed ormoni sessuali	5 (8.9%)
Farmaci con Potenziale di inapproprietezza (criteri di Beers)	
Pazienti con PIMs	3
Numero di PIMs	5
Farmaci da evitare	2
Farmaci da evitare nell'anziano	2
Farmaci da usare con cautela	1

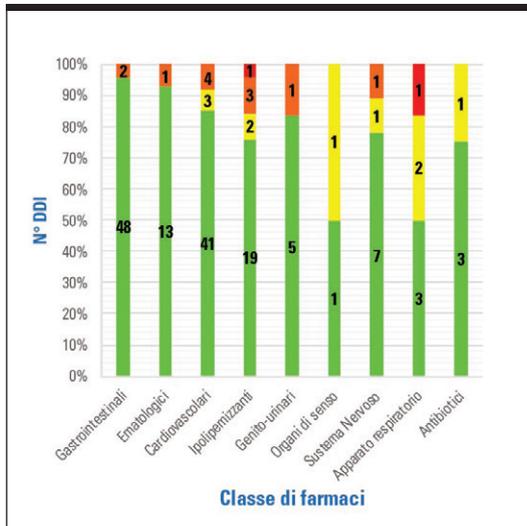


Figura 1. Interazioni farmacologiche rilevate con la terapia di supporto.

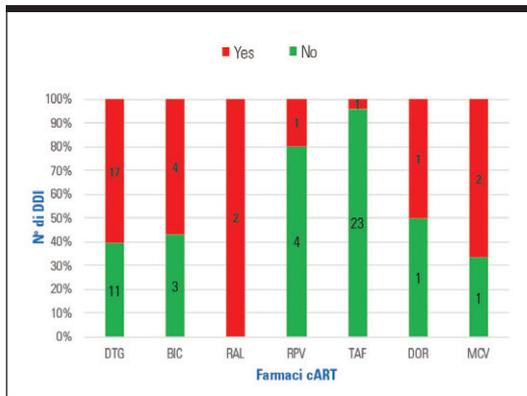


Figura 2. Interazioni farmacologiche fra farmaci antiretrovirali e prodotti da banco, multivitaminici, prodotti naturali e chemsex.

La figura illustra la prevalenza di interazioni tra classi di cART e multivitaminici/nutraceutici e prodotti per il chemsex. La classe cART che ha maggiormente interagito è rappresentata dagli INSTI.

Le DDI tra la cART e i farmaci da banco (OTC) sono state rilevate in 21 (38.1%) pazienti: 20 (95.2%) usavano multivitaminici/nutraceutici e 1 (4.8%) assumeva prodotti per il chemsex. Le informazioni sulle interazioni rilevate con i farmaci OTC sono riassunte nelle **Figure 2 e 3**.

L'analisi effettuata ha rilevato che 32 (39.5%) pazienti hanno indicato nel questionario una terapia di supporto diversa da quella riportata nelle cartelle cliniche. Ai pazienti è stato chiesto di chiarire ulteriormente le loro risposte: sono state osservate 28 discordanze, che comprendevano 17 (60.7%) farmaci aggiunti alla terapia domiciliare, 6 (21.4%) depreSCRIZIONI, 5 (17.9%) sostituzioni di terapia.

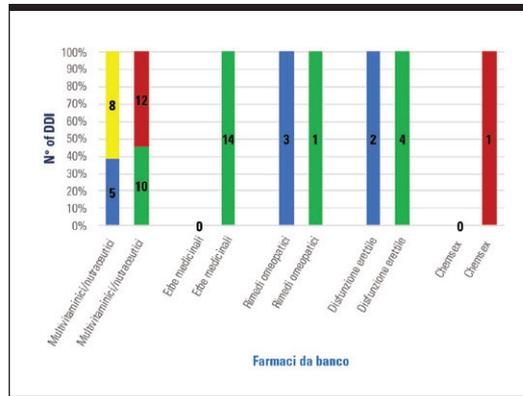


Figura 3. Interazioni farmacologiche con farmaci da banco il cui uso era stato riportato o non riportato dal paziente al medico.

La figura mostra il numero di interazioni che hanno interessato i farmaci da banco la cui assunzione è stata dichiarata dal paziente (*colonna di sinistra*) e quelli di cui l'infettivologo non era a conoscenza (*colonna di destra*) con una maggiore prevalenza di interazioni (21.7%) (*riportate in rosso*) per i farmaci non riportati dai pazienti al momento della visita clinica.

Discussione

I risultati dello studio descrivono una coorte costituita prevalentemente da pazienti di età compresa tra 50 e 65 anni e fra quelli con almeno una patologia oltre l'infezione da HIV, la maggior parte è affetta da ≥ 3 comorbidità in accordo con il modello predittivo di Smit secondo cui in Italia nel 2030, il 29% degli OALWH avrà tre o più malattie croniche non trasmissibili (16).

La nostra analisi ha prodotto risultati simili a quelli della coorte HOPS (5). I pazienti soffrono prevalentemente di malattie cardiovascolari: la dislipidemia appare ben rappresentata con un'etiologia multifattoriale e con potenziali nuove motivazioni in periodo pandemico. Un'attenzione particolare dovrebbe essere posta nei confronti del gruppo "altre comorbidità" (ad esempio, perdita bilaterale profonda dell'udito), osteoporosi e malattie muscoloscheletriche che aumentano il peso della fragilità nelle PLWH anziane (9).

L'invecchiamento e la multimorbidità nel paziente HIV-positivo sono associati alla polypharmacy (13-16). Il nostro studio ha evidenziato una bassa prevalenza di polypharmacy (16%): più della metà dei soggetti intervistati utilizza una terapia di supporto per trattare le comorbidità non HIV correlate e circa un quarto assume un numero ≥ 5 pillole al giorno.

Secondo i dati della Swiss HIV Cohort (19), i farmaci maggiormente prescritti nella popolazione anziana (55-64 anni) appartengono alla categoria dei farmaci cardiovascolari, del tratto alimentare e del metabolismo, del sangue e del sistema nervoso, dati confermati dal nostro studio.

In particolare, tra i farmaci maggiormente assunti abbiamo rilevato una prevalenza di vitamine (colecalfiferolo), farmaci cardiovascolari (ACE-inibitori) e ipolipemizzanti (statine). L'ipertensione è più comune nelle PLWH rispetto alla popolazione generale a causa di fattori derivanti dallo stile di vita, dall'HIV, dai livelli di infiammazione e naturalmente anche dalla cART.

In particolare, i pazienti HIV+ dovrebbero essere trattati attentamente e guidati nel modificare i comuni fattori di rischio modificabili, in particolare disassuefazione dal fumo, dieta ed attività fisica. (20,25).

Potenziali interazioni farmaco-farmaco con la terapia di supporto

È stata evidenziata una bassa prevalenza di DDI con la terapia di supporto, mentre la maggior prevalenza di interazioni potenziali è stata osservata fra le classi di farmaci cardiovascolari e ipolipemizzanti e il darunavir/cobicistat (DRV/c).

Le interazioni “red flag” risultano dalla co-somministrazione di DRV/c con fluticasone e riso rosso fermentato. In accordo con la letteratura recente, gli inibitori delle proteasi inibiscono il metabolismo del fluticasone con soppressione surrenalica secondaria e comparsa di sindrome di Cushing iatrogena (21). Il riso rosso fermentato contiene monakolin K, metabolizzata dal CYP3A4, enzima di cui il DRV/c è inibitore. A causa della sua somiglianza strutturale con lovastatina, sarebbe preferibile evitare la co-somministrazione di monakolin k nei pazienti che usano il regime DRV/c, in quanto potrebbero verificarsi gravi reazioni avverse come la rabdomiolisi (26,27). Le interazioni “orange flag” sono state rilevate per tutte le classi di cART.

Potenziali DDI con i farmaci da banco (OTC)

L'uso della medicina complementare e alternativa che include vitamine, minerali e prodotti erboristici sta diventando molto comune nelle PLWH anziane (22). La maggior parte dei pazienti analizzati assume multivitaminici e nutraceutici e si ritiene soddisfatta degli effetti benefici di questi integratori. Le DDI tra la cART e i farmaci da banco sono state rilevate in un quinto dei pazienti che hanno riferito di usare farmaci da banco e hanno coinvolto multivitaminici/nutraceutici e prodotti per il *chemsex*.

Dolutegravir e bictegravir sono stati i farmaci che hanno mostrato un maggior numero di potenziali interazioni, mentre la rilpivirina ha mostrato l'interazione con la cocaina usata per il *chemsex*. Ulteriori potenziali interazioni hanno riguardato l'assunzione di multivitaminici contenenti cationi metallici e/o estratti di erbe come ginko biloba, zenzero, liquirizia e menta.

I multivitaminici contengono cationi metallici divalenti o trivalenti che possono chelare farmaci come gli inibitori delle integrasi (INSTI) quali elvitegravir, dolutegravir, e raltegravir, causando una significativa diminuzione delle loro concentrazioni ematiche e portando al fallimento del trattamento (22).

La co-somministrazione di una preparazione multivitaminica con alto contenuto di cationi divalenti metallici e dolutegravir è stata studiata in 16 soggetti HIV-negativi: è stata osservata una riduzione dell'AUC, Cmax e il C-trough di dolutegravir rispettivamente del 33%, 35% e 32% (23). La vitamina C, il ginko biloba, lo zenzero, la menta e la liquirizia inducono inoltre il CYP3A4.

Deprescrizione e riconciliazione terapeutica

La maggior parte delle interazioni è stata evidenziata con farmaci da banco non dichiarati dai pazienti durante la visita clinica. L'obiettivo finale del nostro studio era quello di confrontare la terapia di supporto riportata nelle cartelle cliniche con quella riferita dai pazienti come realmente assunta nelle risposte al questionario. L'analisi ha rilevato che quasi la metà dei pazienti ha riportato una terapia diversa da quella trascritta nelle cartelle cliniche. Le discrepanze includevano farmaci che i pazienti aggiungevano alla terapia domiciliare, deprescrizioni, sostituzioni di terapie. Non è da escludere che alcuni trattamenti siano stati prescritti da medici di medicina generale inconsapevoli della contemporanea assunzione di farmaci antiretrovirali e del potenziale rischio di interazioni fra le diverse molecole (“quello che i pazienti continuano a non dire”).

La periodica e metodica riconciliazione terapeutica condotta dagli operatori sanitari durante la visita clinica è un modo efficace per prevenire ed evitare potenziali DDI ed eventi avversi causati da integratori alimentari e terapia di supporto (22,24,25).

Limiti dello studio

Lo studio è stato condotto in periodo pandemico nel corso della cosiddetta seconda e terza ondata del SARS COV 2. Questo ha certamente limitato la possibilità di poter reclutare un più consistente numero di pazienti mentre il contatto con gli stessi è stato limitato esclusivamente alla firma del consenso informato: la raccolta dati è stata effettuata utilizzando Google modules e questo potrebbe aver limitato l'accesso di alcuni pazienti più anziani dotati di minori abilità informatiche.

Conclusioni

La prevalenza delle comorbidità e l'uso di co-mediezioni

è elevata nella popolazione anziana con HIV. Inoltre, le interazioni farmaco-farmaco in OALWH sono molto frequenti, soprattutto tra la cART e gli integratori alimentari.

La gestione multidisciplinare basata sulla riconciliazione terapeutica e la deprescrizione, una sempre più ravvicinata collaborazione con i geriatri che possano guidare verso un corretto approccio globale geriatrico appaiono mandatorie per una corretta gestione del paziente anziano con infezione da HIV al fine di garantire il miglioramento della qualità di vita e la riduzione del rischio di fragilità. ■

BIBLIOGRAFIA

- Hicks CB. Update on antiretroviral therapy. *Radiologic Clinics of North America*. 1997; 35: 995-1005.
- Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 2018; 53: 105-10.
- Pahwa S, Deeks S, Zou S, Tomitch N, Miller-Novak L, Caler E, et al. NIH Workshop on HIV-Associated Comorbidities, Coinfections, and Complications: Summary and Recommendation for Future Research. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2021; 86: 11–8.
- Vance DE, Cody SL. Predictions of geriatric HIV in 2030. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015; 15: 753–4.
- Buchacz K, Armon C, Palella FJ Jr, Novak RM, Fuhrer J, Tedaldi E, et al. The HIV Outpatient Study—25 Years of HIV Patient Care and Epidemiologic Research. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020; 7: ofaa123.
- Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. *J Intern AIDS Soc*. 2020;23: e25449.
- Erlandson K, Plankey M, Springer G, Cohen H, Cox C, Hoffman H, et al. Fall frequency and associated factors among men and women with or at risk for HIV infection. *HIV Med*. 2016; 17: 740–8.
- Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018; 17: 1185–96.
- Falutz J, Kirkland S, Guaraldi G. Geriatric Syndromes in People Living with HIV Associated with Ageing and Increasing Comorbidities: Implications for Neurocognitive Complications of HIV Infection. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020; doi: 10.1007/7854_2019_119. Online ahead of print (ultimo accesso 25/5/2021)
- Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 827.
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. Strumento per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva. <https://intercheckweb.marionegri.it/> (ultimo accesso 25/5/2021)
- A.d. Halli-tierney, C. Scarbrough, D. Carroll, Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019; 100: 32-8.
- Marzolini C, Livio F. Prescribing issues in elderly individuals living with HIV. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019; 12: 643–59.
- Gervasoni C, Cattaneo D. La polifarmacia nel paziente con infezione da HIV: l'esperienza dell'ambulatorio GAP. *JHA* 2018; 3: 17-25.
- Guaraldi G, Milic J, Mussini C. Aging with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019; 16: 475–81.
- Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, Quiros-Roldan E, Girardi E, Mammone A, et al. Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study. Ceccherini-Silberstein F, editor. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0186638.
- Erlandson K, Plankey M, Springer G, Cohen H, Cox C, Hoffman H, et al. Fall frequency and associated factors among men and women with or at risk for HIV infection. *HIV Med*. 2016; 17: 740–8.
- Serrano Giménez R, Gallardo Anciano J, Robustillo Cortés MA, Blanco Ramos JR, Gutiérrez Pizarra A, Morillo Verdugo R, et al. Identificación de creencias y actitudes relacionadas con la deprescripción en pacientes VIH+ de edad avanzada: Proyecto ICARD. *Rev Esp Quimioter*. 2020; 34: 18–27.
- Courlet P, Livio F, Guidi M, Cavassini M, Battegay M, Stoeckle M, et al. Polypharmacy, Drug–Drug Interactions, and Inappropriate Drugs: New Challenges in the Aging Population With HIV. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019; 6: ofz531.
- Lima MAC, Cunha GH da, Galvão MTG, Rocha RP, Franco KB, Fontenele MSM. Systemic Arterial Hypertension in people living with HIV/AIDS: integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2017; 70: 1309–17.
- Kant R, Cromer MD, Chandra R, Munir K, Verma V. Avascular Necrosis of Both Hips From Iatrogenic Cushing 's Syndrome due to Coadministration of Fluticasone and Ritonavir in an HIV-Infected Patient. *Cureus*. 2020; 12: e9644.
- Jalloh MA, Gregory PJ, Hein D, Risoldi Cochrane Z, Rodriguez A. Dietary supplement interactions with antiretrovirals: a systematic review. *Int J STD AIDS*. 2016; 28: 4–15.

23. Patel P, Song I, Borland J, Patel A, Lou Y, Chen S, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 66: 1567–72.
24. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, Bellón J, Pérez-Latorre L, López J, et al. Potentially inappropriate medications in older adults living with HIV. *HIV Med*. 2020; 21: 541–6.
25. Disdier Moulder MPA, Hendricks AK, Ou NN. Towards appropriate polypharmacy in older cardiovascular patients: How many medications do I have to take? *Clin Cardiol*. 2019; 43: 137–44.
26. Symtuza: data sheet https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symtuza-epar-product-information_it.pdf
27. Rezolsta: data sheet https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf

Malassorbimento intestinale della terapia antiretrovirale in un paziente affetto da AIDS e micobatteriosi atipica disseminata.

Intestinal malabsorption of antiretroviral therapy in a patient with AIDS and disseminated nontuberculous mycobacteria infection.

Maria Lucia Borghesi¹, Alessandro Soria¹, Francesca Sabbatini¹, Marianna Rossi¹, Ester Pollastri¹, Silvia Limonta¹, Francesca Iannuzzi¹, Guglielmo Marco Migliorino¹, Giuseppe Lapidula^{1,2}, Paolo Bonfanti^{1,2}

¹Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Ospedale San Gerardo, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Monza

²Università Milano-Bicocca

Riassunto

L'infezione da micobatteri non tubercolari costituisce una severa complicanza nei pazienti affetti da AIDS. L'efficacia del trattamento è complicata dalla difficoltà di una precisa diagnosi microbiologica e da problematiche farmacologiche (compliance alla terapia, interazioni farmacologiche e malassorbimento). Descriviamo il caso di un giovane uomo affetto da infezione da HIV, *AIDS presenter* per micobatteriosi atipica disseminata e sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, il quale non ha risposto alla terapia antimicobatterica e antiretrovirale per os a causa di malassorbimento intestinale. La somministrazione endovenosa della terapia antimicobatterica e l'adeguamento della terapia antiretrovirale alle resistenze emerse hanno permesso un miglioramento del quadro clinico. È necessario considerare il malassorbimento dei farmaci come una possibile causa di fallimento terapeutico in corso di infezione micobatterica.

Abstract

Nontuberculous mycobacteria infection is one of the most serious and difficult-to-treat complications in AIDS patients. Difficult microbiological diagnosis together with variable compliance to treatment, pharmacological interactions and intestinal malabsorption are the most frequent problems that can cause treatment failure. We report a case of a young HIV-infected man, AIDS presenter with disseminated non-tuberculous mycobacteria infection and immune reconstitution inflammatory syndrome, who failed antimycobacterial and antiretroviral treatment because of intestinal malabsorption. Clinical improvement was seen after intravenous administration of antimycobacterial drugs and following an adjustment of antiretroviral treatment due to virological failure. Intestinal malabsorption must be accounted for in cases of oral treatment failure in mycobacterial infections.

Introduzione

L'infezione da micobatteri non tubercolari costituisce una grave complicanza nella storia clinica dei pazienti HIV-positivi con sindrome da immunodeficienza acquisita, e rimane gravata da elevata mortalità. Quando possibile, l'identificazione colturale dell'agente patogeno, unita all'esecuzione di un test di suscettibilità antimicrobica, che permetta di impostare una terapia antibiotica di combinazione mirata, sono elementi fondamentali per il miglioramento dell'esito del trattamento.

Spesso, tuttavia, da una parte risulta difficile ottenere una diagnosi microbiologica e dall'altra

l'efficacia della terapia empirica può dipendere da fattori non direttamente correlati al patogeno (compliance al trattamento, interazioni farmacologiche, malassorbimento dei farmaci).

Caso clinico

Descriviamo il caso di un uomo di 27 anni, senza precedenti anamnestici di rilievo, con recente riscontro di infezione da HIV (stadiazione immuno-virologica: linfociti CD4+ 22 cell/mm³; ratio CD4/CD8 0,11; HIV-RNA 3630000 cp/ml), a cui è stata iniziata ambulatorialmente la terapia antiretrovirale (TARV) con Bictegravir/Tenofovir

Autore per la corrispondenza:

Maria Lucia Borghesi
Struttura Complessa di Malattie Infettive ASST di Monza, Ospedale San Gerardo Via Pergolesi 33, Monza

marialucia.borghesi@asst-monza.it

Keywords:

Intestinal Malabsorption, Non-Tuberculous Mycobacteria, HIV, Aids

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2021; 6(2): 38-41

DOI: 10.19198/JHA31516

Alafenamide/Emtricitabina e profilassi antibiotica con cotrimossazolo tre volte alla settimana. Dopo una settimana dall'inizio della TARV, veniva ricoverato presso il nostro Reparto in seguito alla comparsa di iperpiressia, astenia e dolore toracico. Tra gli accertamenti eseguiti all'ingresso, risultavano negativi il test del Quantiferon e la ricerca dell'antigene sierico criptococcico. Vista la presenza di addensamenti polmonari compatti al polmone di sinistra, associati alla positività di Cytomegalovirus (CMV)-DNA su sangue e su lavaggio broncoalveolare (BAL), veniva posta diagnosi di polmonite da CMV (CMV-DNA su sangue 25000 cp/ml, CMV-DNA su BAL 24174 cp/ml). Le emocolture eseguite all'ingresso evidenziavano inoltre un quadro di sepsi da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA). Veniva quindi impostata terapia con ganciclovir ed oxacillina. Gli esami ematochimici mettevano in evidenza un quadro di linfopenia assoluta e di lieve incremento degli indici di flogosi (Leucociti 4560/mmc, Neutrofili 3590/mmc, Linfociti 350/mmc, PCR 5 mg/dl, PCT 0,12 ng/ml).

Nonostante le terapie impostate, durante la degenza il paziente sviluppava un progressivo peggioramento clinico, caratterizzato da iperpiressia, dolore addominale ed astenia; tali sintomi erano scarsamente responsivi alla terapia sintomatica, con progressivo incremento degli indici di flogosi (PCR 19 mg/dl, ferritina 6863 ng/ml, PCT 17 ng/ml). Il controllo TC *total body* (**Figura 1**) evidenziava nuovi addensamenti flogistici bilaterali associati a versamento pleurico, ed evoluzione cavitaria del noto addensamento polmonare basale sinistro. Erano inoltre presenti epato-splenomegalia, edema periportale, plurime linfadenomegalie mesenteriche confluenti, associate ad iperemia diffusa, e congestione dei mesi e versamento in scavo pelvico. Nel sospetto di micobatteriosi atipica disseminata, veniva avviata terapia anti-micobatterica per os con azitromicina, etambutolo e rifabutina, e si modificava la TARV introducendo Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Fumarato con Dolutegravir per il rischio di interazioni farmacologiche. L'agobiopsia di un linfonodo mesenterico dimostrava una linfadenite istiocito-granulomatosa da bacilli alcool-acido resistenti; vista la negatività della PCR per la regione genomica specifica per *Mycobacterium hominis* e la positività per il gene micobatterico hsp65, veniva confermata la diagnosi di micobatteriosi atipica.

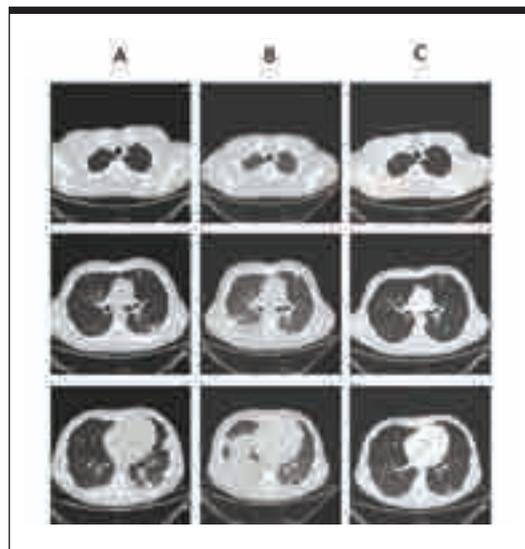


Figura 1. Confronto tra le immagini TC eseguite all'ingresso (A), al giorno +20 (B) e al giorno +42 (C)

Le colture per micobatteri su BAL, feci, urine e sangue risultavano negative. Dopo circa 15 giorni, a causa del persistere della febbre e delle algie addominali, la terapia antimicobatterica veniva passata per via endovenosa con l'aggiunta di amikacina. Inoltre, vista la presenza di criteri di sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione (IRIS) associata a micobatteriosi atipica (a 20 giorni dall'avvio della TARV i linfociti CD4+ erano passati da 22cell/mmc - 6% a 120 cell/mmc - 32%), veniva avviata terapia steroidea. Si assisteva ad un rapido miglioramento clinico, laboratoristico e radiologico, che permetteva la dimissione con l'indicazione alla prosecuzione della terapia antibiotica per os. Dopo una settimana, il paziente veniva nuovamente ricoverato per la ripresa della sintomatologia febbrile e delle algie addominali, associate a diarrea con emissione di feci con frammenti indigeriti di cibo. Parallelamente si assisteva, in tomografia assiale computerizzata, ad un incremento delle note linfadenomegalie e della flogosi mesenterica. Nonostante il paziente riferisse un'ottima aderenza, si rilevava inoltre la perdita della risposta virologica al trattamento antiretrovirale, con un rebound della replicazione virale ed una elevazione di HIV RNA plasmatico sino a 716000 cp/ml, dopo che nelle prime settimane di terapia si era assistito ad una riduzione iniziale da 3630000 a 21600 cp/ml (**Tabella 1**).

Giorno	GB (cell/mmc)	N (cell/mmc)	L (cell/mmc)	PCR (mg/dl)	PCT (ng/ml)	Ferritina (ng/ml)	CD4+ (cell/mmc)	CD4+ (%)	HIV-RNA (cp/ml)
0	5280	4500	410	1.1	-	-	22	6	3,63 x 10 ⁶
+7	4560	3590	350	5	0,12	-	-	-	-
+20	13190	11740	540	19	17	6863	120	32	2,16 x 10 ⁴
+42	5950	5160	450	0.3	0,14	1748	-	-	7,16 x 10 ⁵
+53	5600	4560	410	4.8	0,11	-	-	-	-
+70	6500	5450	370	2.5	-	-	-	-	-

Tabella 1. Parametri clinici e di laboratorio rilevati nella coorte esaminata.

GB: globuli bianchi; **N:** leucociti neutrofilici; **L:** linfociti; **PCR:** proteina C reattiva; **PCT:** procalcitonina; **Giorno 0:** giorno dell'inizio della TARV; **Giorno +7:** primo ricovero ospedaliero; **Giorno +20:** peggioramento clinico in corso di terapia antimicobatterica per os e avvio di steroide e terapia antimicobatterica ev; **Giorno +42:** dimissione al domicilio; **Giorno +53:** secondo ricovero ospedaliero; **Giorno +70:** dimissione e prosecuzione terapia ev in day-hospital.

Il dosaggio dei livelli plasmatici di farmaci antiretrovirali mostrava concentrazioni inferiori all'atteso. Ad un prelievo eseguito 12 ore dopo l'ultima assunzione, i livelli di tenofovir e dolutegravir risultavano rispettivamente pari a 27 e 877 ng/ml, corrispondenti a C_{min} (24h) previste di 16 e 484 ng/ml. Se i valori di tenofovir risultavano francamente al di sotto dell'abituale range terapeutico (v.n. 50,0 – 180,0 ng/ml), anche i livelli di dolutegravir, pur risultando apparentemente al di sopra dei target terapeutici suggeriti (100 o 300 ng/ml), apparivano inferiori alle concentrazioni normalmente misurate negli studi di popolazione (generalmente comprese tra 800 e 1500 ng/ml). Tutto ciò suggeriva la possibilità di un malassorbimento intestinale, causa di concentrazioni plasmatiche di farmaco erratiche, favorevoli al fallimento della terapia. Contestualmente un nuovo test di resistenza mostrava la comparsa della mutazione di resistenza M184V sul gene RT e nessuna mutazione associata a farmaco resistenza sul gene INI.

Gli esami endoscopici risultavano nella norma, così come le biopsie gastriche. L'esame istologico del colon evidenziava un infiltrato infiammatorio cronico nella lamina propria (Ziehl-Neelsen negativa). Gli accertamenti laboratoristici finalizzati all'esclusione della malattia celiaca hanno dato esito negativo (IgG anti transglutaminasi 2,2 CU – Negativo < 20 CU; IgA anti transglutaminasi 2 CU – Negativo < 20 CU).

La terapia antimicobatterica a 4 farmaci veniva riportata alla via endovenosa, e alla luce del riscontro di franco fallimento virologico e degli indizi a favore di un malassorbimento dei farmaci antiretrovirali, la TARV veniva modificata, proseguendo Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Fumarato, aumentando

il dosaggio di Dolutegravir a 100 mg al giorno (50 mg x 2) ed introducendo Darunavir/Ritonavir a dosaggio incrementato (600/100 mg per 2 volte al giorno).

Attualmente il paziente sta proseguendo il terzo mese di terapia antibiotica endovenosa in regime di day-hospital con beneficio.

Discussione

Abbiamo presentato il caso di un paziente affetto da infezione da HIV, *AIDS presenter* per micobatteriosi atipica disseminata (polmonare e linfonodale), che ha sviluppato IRIS in seguito all'avvio della TARV e non responsivo alla terapia antibiotica e antiretrovirale a causa di un malassorbimento intestinale che ha reso necessaria la prosecuzione della terapia antimicobatterica per via endovenosa e del potenziamento della TARV.

Le principali cause del fallimento alla terapia antimicobatterica e antiretrovirale riguardano la scarsa compliance al trattamento e la resistenza del patogeno alla terapia somministrata.

Nel nostro caso, il paziente mostrava una corretta e costante assunzione della terapia indicata. Non è stato invece possibile eseguire un test di suscettibilità antibiotica in assenza di un isolamento colturale del micobatterio, anche se possiamo desumere la sensibilità alla terapia impiegata visto il miglioramento ottenuto dalla somministrazione endovenosa della stessa terapia. Per quanto concerne HIV, l'iniziale test di resistenza evidenziava un virus "wild type", sensibile a tutte le classi di farmaci antiretrovirali esaminate.

Il malassorbimento intestinale dei farmaci antitubercolari può rappresentare una rara causa di fallimento

al trattamento somministrato per via orale (1). Tale condizione può verificarsi per differenti cause, sia internistiche (per es: malattia celiaca, insufficienza pancreatica esocrina, acloridria, insufficienza epatica, ipoalbuminemia) che prettamente infettivologiche. Per esempio, è stato evidenziato che la patologia tubercolare stessa, indipendentemente dalla localizzazione intestinale, possa portare ad un malassorbimento dei farmaci antitubercolari (1).

Pur non essendo chiaro il meccanismo sottostante, è noto fin dagli anni '90 che la concomitante infezione da HIV rappresenti il fattore di rischio principale per questa condizione (1, 2). In un lavoro pubblicato su CID nel 2004, Gurumurthy et al. hanno dimostrato una significativa riduzione nell'assorbimento intestinale di isoniazide e rifampicina in soggetti con infezione da HIV, con o senza diarrea ($P < 0.05$) (3).

Indubbiamente la coesistenza di patologie internistiche determinanti malassorbimento dovrebbe essere esclusa nell'ambito del work-out diagnostico: in particolare è nota una relazione tra tubercolosi e malattia celiaca per l'esistenza di medesimi fattori genetici predisponenti (4), e una nuova diagnosi di

malattia celiaca è stata la causa di malassorbimento di farmaci antitubercolari in alcuni case reports (5). Nel nostro caso gli accertamenti laboratoristici finalizzati all'esclusione della malattia celiaca hanno dato esito negativo.

Infine, la localizzazione intestinale di malattia micobatterica potrebbe direttamente causare malassorbimento, in particolare per la tipica infiltrazione macrofagica della lamina propria che ne consegue. Tale aspetto istopatologico è sovrapponibile a quello riscontrato nella malattia di Whipple, clinicamente caratterizzata da diarrea cronica, malassorbimento e calo ponderale, con cui va posta in diagnosi differenziale (6).

Il nostro paziente presentava una infiltrazione infiammatoria cronica a livello della lamina propria del colon, non unicamente macrofagica.

Questo caso evidenzia la necessità di mantenere un elevato livello di sospetto per malassorbimento nei casi di infezione micobatterica con apparente fallimento terapeutico, che potrebbe essere correlato anche alla patologia micobatterica stessa, specie in pazienti con infezione da HIV, o alle più comuni cause internistiche di malassorbimento. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Bento J, Duarte R, Céu Brito M, et al. Malabsorption of antimycobacterial drugs as a cause of treatment failure in tuberculosis. *BMJ Case Rep*, 2010; bcr1220092554.
2. Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 1993; 329: 1122-3.
3. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2004; 38: 280-3.
4. Williams AJ, Asquith P, Stableforth DE. Susceptibility to tuberculosis in patients with coeliac disease. *Tubercle*, 1988; 69: 267-74.
5. Shetty A, McKendrick M. TB and coeliac disease. *J Infect*, 2004; 48: 109-11.
6. Dray X, Vahedi K, Delcey V, et al. *Mycobacterium avium* duodenal infection mimicking Whipple's disease in a patient with AIDS. *Endoscopy*, 2007; 39 Suppl 1: E296-7.

Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:

redazione@jhamagazine.net

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –

www.jhamagazine.net

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE) Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi**- Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** s Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (Riassunto) che in inglese (Abstract).

Stile e formato:

- formato **DOC, DOCX** o **RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. **Keywords:** 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto:** come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro
Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel
- **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

Lunghezza degli articoli

Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

Minority report, Report da congressi

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Casi clinici

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

Lettere all'Editore:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Bibliografia

Articoli standard:

- **fino a sei autori**, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- **titolo originale**. Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- **nome della rivista**, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity**. AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor**. Clin Ther 2008; 30:1747–65.

Libri e monografie:

- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS**. Springer New York, 2014.

Conference paper:

- come gli articoli standard

Risorse online:

- come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia**. [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).



Juluca

dolutegravir/rilpivirina



Consulta il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code



JULUCA è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL), in un regime antiretrovirale stabile da almeno sei mesi, con nessuna storia di fallimento virologico e con nessuna resistenza nota o sospetta a qualsiasi inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o inibitore dell'integrasi.¹

1. Juluca. Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50mg/25mg; Flacone da 30 compresse rivestite con film

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo al Pubblico: € 1.308,11*

Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologi (RNRL):

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>



Dovato
dolutegravir/lamivudina

**PER IL TRATTAMENTO
DELL'INFEZIONE
DA HIV-1¹**



Consulta il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto allegato alla rivista o attraverso il QR code

Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.¹

Classe di rimborsabilità: H* - Prezzo al Pubblico: € 1050,68 - Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film. Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL) - *H: Legge n. 189 dell'8/11/2012, art. 12, comma 5.

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

1. DOVATO. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



BIKTARVY[®] ▼

bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/
tenofovir alafenamide 25 mg cpr



Inquadrare il QR CODE
per accedere al Riassunto
delle Caratteristiche del Prodotto

Depositato presso AIFA in data 19/05/2020 - Cod. HW2034