

JHA

Journal of HIV and Ageing

- Pag 23 | Le comorbidità e polipharmacy e presentazione tardiva nelle persone con HIV: weight gain, gestione farmacologica ed esperienze cliniche.
| *Giordano Madeddu*
- Pag 25 | Novità in tema di incremento ponderale in persone con HIV in trattamento con Inibitori dell'Integrasi (INSTI).
| *Beatrice Zauli*
- Pag 29 | Drug-drug interactions of Integrase Strand Transfer Inhibitors among older people living with HIV.
| *Hongmei Wang*
- Pag 37 | Management del paziente HIV positivo con infarto del miocardio: interazioni farmacologiche e ottimizzazione della terapia.
| *Eugenia Pistarà*
- Pag 41 | Nuova diagnosi di HIV con malattia avanzata: un'occasione mancata di diagnosi, una sfida multidisciplinare.
| *Claudia Bartalucci*

JHA

Journal of HIV and Ageing

Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Monza
Giuseppe De Socio, Perugia
Antonio Di Biagio, Genova
Giordano Madeddu, Sassari
Paolo Maggi, Napoli

Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania
Canio Martinelli, Firenze
Barbara Menzaghi, Busto Arsizio (VA)
Laura Ambra Nicolini, Genova
Giancarlo Orofino, Torino
Giustino Parruti, Pescara
Nicola Squillace, Monza
Lucia Taramasso, Genova
Francesca Vichi, Firenze

Editorial Committee

Andrea Antinori, Roma
Teresa Bini, Milano
Michele Bombelli, Milano
Stefano Bonora, Torino
Leonardo Calza, Bologna
Anna Maria Cattelan, Padova
Paola Cinque, Milano
Davide Croce, Varese
Simona Di Giambenedetto, Roma
Cristina Gervasoni, Milano
Andrea Gori, Milano
Vincenzo Montinaro, Bari
Stefano Mora, Milano
Giuseppe Nunnari, Messina
Massimo Puoti, Milano
Giuliano Rizzardini, Milano

Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2022 Volume 7 – Numero 2 – giugno 2022

Editor

Fondazione A.S.I.A. Onlus
Via Garibaldi, 13
20090 Buccinasco
tel. +39.02.45701998

Managing Director

Andrea Benzoni

Editorial Coordinator

Tiziana Quirino

Graphic

Concreo Srl, Varese

Printing

AGF Spa, Sesto Ulteriano (MI)



ACID FREE

Pubblicazione registrata
presso il Tribunale di Milano
n. 314 del 17.11.2015

Sped. in Abb. Post. - Aut. n. 788
stampe in regime libero

ISSN 2499-3638

Journal of HIV and ageing



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.

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

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

Giordano Madeddu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Autore per la corrispondenza:

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

giordano@uniss.it

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

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2022; 7(2): 23-24

DOI: 10.19198/JHA31531

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

Novità in tema di incremento ponderale in persone con HIV in trattamento con Inibitori dell'Integrasi (INSTI).

Weight Gain in person living with HIV (PWLH) treated with Integrase Strand Transfer inhibitors.

Beatrice Zauli, Agnese Colpani, Marco Fois, Maria Chiara Meloni, Alessandra Bitti, Sara Bacciu, Cosimo Di Castri, Andrea De Vito.

Struttura Complessa di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari, Sassari, Italia

Riassunto

Grazie all'utilizzo di terapie antiretrovirali di combinazione (cART), l'infezione da HIV è ormai da considerarsi una condizione cronica, che necessita l'assunzione di farmaci per tutta la vita. Gli INSTI sono efficaci e tollerabili, ma correlati ad incremento ponderale e al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e diabete.

Durante la Conferenza sui Retrovirus e le Infezioni Opportunistiche (CROI) del 2022, la correlazione fra incremento ponderale nelle persone con infezione da HIV (PWH) in trattamento è stata analizzata sotto vari aspetti. Per quanto concerne gli studi effettuati *in vitro*, la maggior parte concorda sull'effetto adipogenetico degli INSTI.

In vivo, invece, l'aumento di peso è correlato a diversi aspetti: farmaci HIV, indice di massa corporea (BMI) prima di iniziare la cART, il sesso, l'età, la conta dei CD4 e la carica virale all'inizio del trattamento. Riguardo la cART, gli INSTI sono maggiormente correlati ad un incremento ponderale, e nella fattispecie il rischio associato a dolutegravir e bictegravir è maggiore rispetto agli altri della classe.

In considerazione della cruciale importanza clinica di questa classe di antiretrovirali, ulteriori studi sono necessari per studiare più approfonditamente i meccanismi di aumento di peso in PWH in trattamento con questa classe di antiretrovirali.

Abstract

HIV infection has become a chronic condition thanks to the new drugs which are more effective and tolerable than in the past. Among antiretrovirals, Integrase Strand Transfer inhibitors (INSTI) are characterized by high efficacy and tolerability even if they are more frequently associated with increased weight and consequently with an increased risk of developing cardiometabolic disease and diabetes. During the Congress on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2022, weight gain has been investigated in lots of aspects. First of all, there are lots of in vitro studies that try to understand the cellular pathways and most of them agree that INSTIs are related to adipogenesis.

Many aspects of gaining weight have to be considered in vivo: HIV drugs, body mass index before starting HIV therapy, sex, age, CD4+ count, and viral load at the baseline. Relating to HIV drugs, in particular to INSTI assumption, dolutegravir and bictegravir are related to a higher risk of gain weight than other INSTI.

Given the crucial clinical importance of INSTIs, further studies are required to better investigate the mechanism of gain weight in PWLH receiving this class of antiretrovirals.

Autore

per la corrispondenza:

Beatrice Zauli, MD

Struttura Complessa di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari
Viale San Pietro, 43, 07100, Sassari, Italy

beatricezauli@gmail.com

Keywords:

Incremento Ponderale, INSTI, Weight Gain, Infezione da Hiv

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2022; 7(2): 25-28

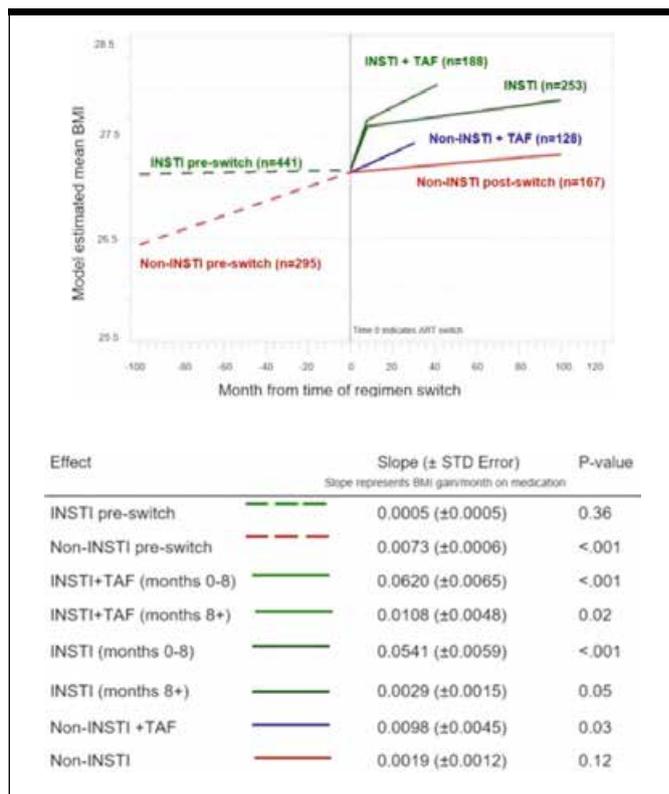
DOI: 10.19198/JHA31532

Introduzione

Grazie all'utilizzo di terapie antiretrovirali di combinazione (cART), l'infezione da HIV è ormai da considerarsi una condizione cronica, che necessita l'assunzione di farmaci per tutta la vita. Negli ultimi anni, il numero di farmaci disponibili sul mercato è aumentato, grazie alla presenza di nuovi farmaci che mantengono un'elevata efficacia e che migliorano la tollerabilità. Le prime generazioni di cART sono state associate con importanti effetti avversi comprese alcune anomalie del metabolismo lipi-

dico, fra cui la lipodistrofia e lipoatrofia (1, 2, 3, 4). Tuttavia, anche gli ultimi farmaci immessi nel mercato, fra cui gli inibitori delle integrasi (INSTI), nonostante abbiano dimostrato una migliore tollerabilità, sono spesso associati ad un aumento significativo del peso corporeo e ad un incremento del grasso viscerale, addominale e sottocutaneo. L'aumento di peso non è solo un problema estetico, ma può compromettere anche lo stato di salute del paziente, aumentando il rischio di sviluppare sindrome metabolica, e di conseguenza il

Figura 1. Traiettorie del BMI predette in persone che cambiano terapia antiretrovirale a INSTI e TAF. Palella F et al. WEIGHT GAIN AMONG PWH WHO SWITCH TO ART-CONTAINING INSTIs OR TAF. CROI 2021 abs 504.



rischio cardiovascolare e la mortalità (5). Tuttavia, devono ancora essere ben indagati gli effetti nel lungo termine conseguenti all'aumento di peso nelle persone che vivono con l'HIV (PWH) (6, 7, 8).

Novità dal Congress on Retroviruses and Opportunist Infections (CROI) 2022

Sono stati condotti diversi studi *in vitro* che cercano di spiegare i fenomeni dell'aumento di peso in correlazione all'utilizzo degli INSTI, ma per il momento sono state formulate solo ipotesi per descrivere la fisiopatologia del fenomeno. Dai vari studi presenti in letteratura si evince che i *pathways* cellulari coinvolti sono molteplici e complementari per descrivere la fisiopatologia del fenomeno. Uno di questi riguarda la secrezione di leptina e adiponectina, la quale sembrerebbe ridursi negli adipociti stimolati *in vitro* da parte degli INSTI (9). Un altro studio condotto da Jung e coll. (10) si focalizza sull'azione degli estrogeni

sugli adipociti, suggerendo un'azione inibitoria nei mitocondri del tessuto adiposo bruno. Anche il recente studio condotto da Pickering e coll. (11) analizza l'effetto di dolutegravir (DTG) su preadipociti e adipociti di umani non affetti da HIV, dimostrando una diversa attivazione mitocondriale e allo stesso tempo una riduzione della secrezione di adiponectina.

Infine, un'interessante ricerca condotta dal gruppo napoletano guidato da Carleo (12) dimostra che *in vitro* il TAF (tenofovir alafenamide) ha un'azione inibente l'adipogenesi, a differenza degli INSTI che invece sono correlati ad un effetto opposto. Se gli adipociti vengono stimolati da un'associazione dei farmaci (TAF + INSTI), il TAF sembra antagonizzare l'adipogenesi indotta dagli INSTI, effetto particolarmente evidente con DTG e bictegravir (BIC). Questi risultati sono in contrasto con gli studi presenti in letteratura, che associano un aumento di peso all'utilizzo di TAF e INSTI in PWH (Figura 1) (13, 14). I diversi outcome ottenuti *in vitro* e *in vivo* potrebbero essere in parte spiegati dalla genesi multifattoriale che comporta l'aumento di peso nei PWH, ma sicuramente sono necessari ulteriori studi per cercare di comprendere meglio i *pathways* di attivazione cellulare che concorrono nell'aumento di peso.

Le cause di incremento di peso *in vivo* nei PWH sono multiple, e i farmaci che lo predispongono hanno un'azione peculiare in base alle caratteristiche genetiche, demografiche e cliniche delle persone che li assumono.

Sono stati condotti vari studi che indagano queste correlazioni in vari gruppi etnici. Ad esempio, il gruppo di Hamzah et al. (15) ha preso in esame una coorte composta da persone provenienti dall'Africa, residenti nel Regno Unito, affetti da HIV, e analizzando i fattori di rischio è emerso che le donne con più di 50 anni in trattamento cART hanno più probabilità di aumentare di peso. Il gruppo brasiliano guidato da Lara Coelho (16) ha analizzato l'aumento di peso e BMI in PWH studiando anche come la componente ambientale possa influenzare quella genetica.

Altri possibili indicatori coinvolti in questo fenomeno sono il BMI delle persone prima di iniziare il trattamento cART (17), il sesso (18), l'età, la conta dei CD4+ e la carica virale al baseline. In futuro altri studi saranno necessari per dare maggiore evidenza alle ipotesi già presenti in letteratura.

Per quanto concerne l'incremento ponderale nei PWH in correlazione ai farmaci assunti, vari studi dimostrano che gli INSTI, soprattutto DTG (5), espongono le persone ad un rischio maggiore rispetto a un regime terapeutico non-INSTI (19, 20).

Nel 2020 è stata pubblicata una *review* di Eckard e coll. (5) degli studi pubblicati nei 12 mesi precedenti, sull'incremento ponderale associato all'assunzione di INSTI. Fra questa classe di farmaci DTG e raltegravir (RAL) sono più frequentemente associati ad un aumento di peso e incremento di BMI rispetto all'assunzione di elvitegravir (EVG). Rimane da approfondire se l'utilizzo di DTG sia correlato ad un più alto rischio di incremento ponderale e di BMI rispetto agli altri INSTI, perché nonostante ci siano diversi studi a favore di questa ipotesi, non è da escludere che ci siano dei *bias* per l'esiguo campione reclutato e/o potenziali fattori di confondimento (5). In relazione all'utilizzo di DTG assieme ad altri farmaci antiretrovirali, lo studio ADVANCE (21) condotto in Sud Africa confronta vari regimi terapeutici contenenti DTG e quello che associa anche il TAF viene correlato al maggior incremento di peso.

La recente approvazione ed utilizzo del BIC è già stata studiata da vari gruppi di lavoro, fra cui quello di Sax e coll. (22), Wohl e coll. (23), Stellbrink e coll. (24), i quali dimostrano come il rischio di incremento di BMI sia da considerarsi paragonabile e comunque non inferiore all'utilizzo del DTG.

Per quanto concerne l'introduzione della nuova terapia iniettiva long-acting (LA) composta da cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV), lo studio condotto da Patel e coll. (25) afferma che non ci sono differenze di aumento di peso fra l'assunzione della terapia orale e la medesima iniettiva.

A tale proposito è stato condotto uno studio dal gruppo di Landovitz e coll. (26) il quale evidenzia che non ci sono differenze di incremento ponderale in due popolazioni, entrambe non HIV, che vengono rispettivamente sottoposte a terapia iniettiva con CAB e placebo.

Questo studio, sicuramente con le sue limitazioni, mette nuovamente al centro dell'attenzione il ruolo che gioca l'infezione da HIV in correlazione all'incremento ponderale.

In conclusione, è possibile affermare che grazie all'introduzione di nuovi INSTI si hanno a disposizione un maggior numero di farmaci efficaci nel trattamento dell'infezione da HIV.

Tuttavia, la recente commercializzazione impedisce di delineare con certezza gli effetti collaterali correlati ad essi e differenziare tra le singole molecole, in particolar modo quelli relativi alla fisiopatologia dell'aumento di peso.

In futuro saranno necessari ulteriori studi per analizzare meglio la fisiopatologia ed il significato clinico dell'aumento di peso corporeo nelle persone che vivono con HIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease*. Lancet 2013; 382: 1525-33. doi:10.1016/S0140-6736(13)61809-7
2. Deeks SG, Phillips AN. *HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity*. BMJ 2009; 338: a3172. doi:10.1136/bmj.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 1999; 71: 263-71. doi:10.1097/QAI.0000000000000849
4. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, et al. *Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0*. HIV Med 2018; 19: 309-315. doi:10.1111/hiv.12600
5. Eckard AR, and McComsey GA. *Weight gain and integrase inhibitors*. Curr Opin Infect Dis 2020; 33: 10-19. doi:10.1097/QCO.0000000000000616
6. Armah K, Chang CCH, Baker JV et al. *Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans*. Clin Infect Dis 2014; 58: 121-9. doi:10.1093/cid/cit652
7. 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 1999; 73: 228-36. doi:10.1097/QAI.0000000000001071
8. Colpani A, Zauli B, Lai V, De Vito A. *Weight gain in people living with HIV: latest updates from CROI 2021*. JHA 2021; 6: 24-26.
9. Pickering T. *IN VITRO MODEL TO ASSESS ANTIRETROVIRAL THERAPY ON ADIPOCYTE BIOLOGY*, CROI 2021 abs 514
10. Jung I. *INTEGRASE INHIBITORS TARGET MITOCHONDRIA IN BROWN ADIPOCYTES DISRUPTING THERMOGENESIS*, CROI 2021 abs 515
11. Pickering T. *METABOLIC PERTURBATIONS BY INTEGRASE INHIBITORS IN DIFFERENTIATED HUMAN ADIPOCYTES*, CROI 2022 abs 600
12. Carleo M. A., *ADIPOCYTE DIFFERENTIATION AND ANTIRETROVIRAL DRUGS: AN IN VITRO MODEL*, CROI 2022 abs 599
13. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. *Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV*. New Engl J Med 2019; 381: 803-815. doi:10.1056/NEJMoa1902824

14. Palella F. *WEIGHT GAIN AMONG PWH WHO SWITCH TO ART-CONTAINING INSTIs OR TAF*, CROI 2021 abs 504
15. Hamzah L. *OBESITY IS HIGHLY PREVALENT IN PEOPLE OF AFRICAN ANCESTRY LIVING WITH HIV IN THE UK*, CROI 2021 abs 508
16. Coelho L. *WEIGHT GAIN POST-ART IN HIV+ LATINOS/AS DIFFERS IN THE US, CANADA, AND LATIN AMERICA*, CROI 2021 abs 510
17. Bansi-Matharu L. *ASSOCIATION BETWEEN NEWER ANTIRETROVIRALS AND INCREASE IN BODY MASS INDEX IN RESPOND*, CROI 2021 abs 507
18. Kileel E. *ASSESSMENT OF OBESITY AND METABOLIC PROFILE BY INTEGRASE INHIBITOR USE IN REPRIEVE*, CROI 2021 abs 506
19. Madec Y, et al. *Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries*. *AIDS* 2009; 23: 853-61. doi:10.1097/QAD.0b013e32832913ee
20. Lakey W, Yang LY, Yancy W, Chow SC, Hicks C. *Short communication: from wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons*. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 435-40. doi:10.1089/aid.2012.0234
21. Hill A, Venter W, Delaporte E, et al. *Progressive rises in weight and clinical obesity for TAF/FTC/DTG and TDF/FTC/DTG versus TDF/FTC/EFV: ADVANCE and NAMSAL trials*. Abstract MOAX0102LB. 10th IAS Conference on HIV Science July 21–24, 2019 Mexico City, Mexico.
22. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. *Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials*. *Clin Infect Dis* 2020; 71(6):1379-1389. doi: 10.1093/cid/ciz999
23. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. *Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet HIV* 2019; 6: e355-e363. doi:10.1016/S2352-3018(19)30077-3
24. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, et al. *Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet HIV* 2019; 6: e364-e372. doi:10.1016/S2352-3018(19)30080-3
25. Patel P. *WEIGHT AND LIPID CHANGES IN PHASE 3 CABOTEGRAVIR AND RILPIVIRINE LONG-ACTING TRIALS*, CROI 2021 abs 505
26. Landovitz RJ, Zangeneh SZ, Chau G, et al. *Cabotegravir Is Not Associated With Weight Gain in Human Immunodeficiency Virus-uninfected Individuals in HPTN 077*. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 319-322. doi:10.1093/cid/ciz439

Drug-drug interactions of Integrase Strand Transfer Inhibitors among older people living with HIV.

Interazioni farmacologiche degli inibitori delle integrasi tra le persone anziane che vivono con HIV.

Hongmei Wang^{1,2}, Judy O. Ikwuagwu², Vincent Tran¹, Nhat Anh K. Tran¹

¹ Department of Pharmacy Practice, Texas Southern University College of Pharmacy and Health Sciences, Houston, TX, USA

² Department of Pharmacy, Houston Methodist Hospital, Houston, TX, USA

Riassunto

Il progresso dei trattamenti per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) ha migliorato l'aspettativa di vita delle persone HIV-positivo, che presentano però politerapia e quindi probabilità di interazioni tra farmaci più frequentemente rispetto alle persone che vivono senza HIV. Gli inibitori dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi (INSTI) sono la classe più recente di farmaci comunemente usati per il trattamento dell'HIV. Attualmente ci sono cinque INSTI approvati dalla Food and Drug Administration e da European Medicine Agency, cioè raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir e cabotegravir. La classe degli INSTI contribuisce a un miglior profilo di sicurezza ed efficacia, rendendoli parte dei regimi preferiti o raccomandati per il trattamento di HIV nelle linee guida di tutto il mondo. Nonostante il meccanismo d'azione comune, gli INSTI sono diversi dal punto di vista farmacocinetico, facendo sì che abbiano diverse interazioni con altri farmaci.

Questa revisione riassume le potenziali interazioni degli INSTI con altri farmaci e la loro gestione nella pratica clinica.

Abstract

The advancement of Human Immunodeficiency Virus (HIV) treatment improves the life expectancy of HIV-positive individuals. People living with HIV have more polypharmacy and drug-drug interactions than those without HIV.

Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) are the newest class commonly used for HIV treatment. There are five INSTIs currently approved by the Food and Drug Administration, including raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir, and cabotegravir. INSTIs class contributes to better safety and efficacy profile, making them the preferred or recommended antiretroviral regimens in HIV treatment guidelines worldwide. Despite the shared mechanism of action, INSTIs differ in pharmacokinetics, contributing to different drug-drug interactions.

This review summarized the potential drug interactions of INSTIs and the management of the drug interactions in clinical practice.

Corresponding author:

Hongmei Wang

PharmD, PhD, BCPS
Assistant Professor-
Department of Pharmacy
Practice, Texas Southern
University College of Pharmacy
and Health Sciences, Houston,
TX, USA

Address: 3100 Cleburne,
Houston, TX 77004

Work Phone/Fax:
713-313-1873/713-313-1209

hongmei.wang@tsu.edu

Keywords:

Antiretroviral Therapy;
Integrase Strand
Transfer Inhibitors;
Drug-Drug Interactions;
HIV; Aging; Polypharmacy

Conflict of interest: None

JHA 2022; 7(2): 29-36

DOI: 10.19198/JHA31533

Introduction

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) surveillance reports estimates 1.2 million people living with HIV (PLWH) in the United States. Over half (51%) of them were aged 50 years and older in 2018 (1). The life expectancy of people living with HIV (PLWH) is steadily improving due to revolutionized treatments with highly active antiretroviral therapy (ART). Aging with HIV presents particular challenges, including comorbidities such as cardiovascular diseases, lung diseases, and other chronic diseases (2,3). PLWH may have high risks of immune dysfunctions, unhealthy lifestyle, and coinfections (4,5). Polypharmacy, defined as taking five or more medications a day, is expected in the HIV population on ART therapy using three to four drugs concurrently (6,7).

The comorbidities treatment exposes them to a higher risk of potential drug-drug interactions (DDIs),

increasing the risk of falls, adverse drug events, cost, morbidity, and even death (8-10).

The incidence of DDIs is highly associated with the specific ART regimens used. Traditional ART regimen consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in combination with an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a booster (e.g., cobicistat or ritonavir) (11,12).

High prevalence of potential DDIs occurred between comedication and the boosters, PIs, or NNRTIs. The drug interactions can affect HIV or comorbidities treatment efficacy and tolerability.

Swiss HIV Cohort Studies showed 2% contraindicated interactions and 59% significant drug interactions found in PLWH that required potential dose adjustment and close monitoring (13,14).

With the clinical application of INSTIs and the second generation of NNRTIs, there are much lower drug-drug interactions. Despite drug interactions decreasing in this new INSTIs era, it is still a challenge in PLWH with multimorbidity and polypharmacy (15,16).

The impact and consequences of drug interactions could be severe, particularly for the aging population. This review summarized the potential drug interactions of INSTIs and the management of the drug interactions in clinical practices.

Drug interactions involving INSTIs

INSTIs irreversibly inhibit the formation of covalent bonds between integrase and the host DNA to block the production of the provirus and the propagation of the virus. There are five INSTIs currently approved by the Food and Drug Administration (FDA), including raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG), bictegravir (BIC), and Cabotegravir (CAB). INSTIs class contributes to better safety and efficacy profile, making them the preferred or recommended ART regimens in HIV treatment guidelines worldwide. (17,18). Despite the shared mechanism of action, INSTIs differ in pharmacokinetic characteristics, contributing to different DDIs (Table 1) (19).

The drug interaction can alternate the absorption by changing gastric PH or binding or chelation. All INSTIs are susceptible to chelation interaction with polyvalent cations. Unboosted INSTIs (bictegravir, cabotegravir, dolutegravir, raltegravir) are the substrate of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) 1A and/or cytochrome P450 enzyme (CYP) 3A4, which may result in changes in INSTIs concentrations if co-administered with inhibitors or inducers. Elvitegravir, boosted with cobicistat, is a substrate of CYP3A4,

resulting in extensive drug interactions due to the booster used; therefore, elvitegravir is not recommended as the first-line therapy. Strategies to mitigate DDIs include alternative comedications, altering drug dosing, monitoring drug levels or side effects, and de-prescribing. Summarized INSTIs drug interactions are shown in Table 2 (20,21).

BICTEGRAVIR

Bictegravir was first approved in January 2018 as a novel second-generation INSTI (22,23). Biktarvy® is a combination of bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide; a once-a-day regimen for antiretroviral-naïve patients, as well as patients who are virally suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL).

Overall, bictegravir is well tolerated and has higher genetic barriers than raltegravir and elvitegravir, but similar to dolutegravir (23,24).

The simultaneous administration of bictegravir with polyvalent cations such as aluminum, magnesium, iron, or calcium can significantly reduce the peak plasma concentration (C_{max}) and systemic exposure (AUC) of bictegravir (22,25). Hence, bictegravir is recommended under fasting conditions at least 2 hours before or 6 hours after any polyvalent cations containing agents, such as antacids (22).

Co-administered bictegravir with antacids containing calcium on an empty stomach should be avoided.

Bictegravir is primarily metabolized by UGT1A1 and CYP3A4 with similar contribution (22). The plasma concentration and systemic exposure of bictegravir can be decreased by the CYP3A4/UGT1A1 strong inducers, e.g. rifampin, rifabutin, rifapentine, primidone, phenobarbital, and St. John's wort (26).

Table 1. Drug metabolism and transporter characteristics.

Integrase inhibitors	Substrat	Inhibitor	Inducer
Bictegravir (BTG)	CYP3A4; UGT1A1	OCT2, MATE1	
Cabotegravir (CAB)	UGT1A1, UGT1A9 (minor); P-gp, BCRP	CYP3A4 (weak)	
Dolutegravir (DTG)	CYP3A4 (minor); UGT1A1/3/9; P-gp, BCRP	OCT2, MATE1	
Elvitegravir (EVG)	CYP3A4, UGT1A1		CYP2C9 (modest)
Raltegravir (RTG)	UGT1A1		

Abbreviations: BCRP, breast cancer resistance protein; CYP, cytochrome P450; MATE, multidrug/toxin extrusion; OCT, organic cation transporter; P-gp, P-glycoprotein; UGT, UDP-glucuronosyltransferase.

Table 2. Drug interactions with medications used to treat common comorbidities in aging population.

Comorbidities	Comedications	INSTI	Effect	Management
GERD & PUD	Al, Mg, +/- Ca-Containing Antacids	BIC		Administer antacids that contain Al/Mg at least 2 hours after or 6 hours before BIC. Administer BIC and antacids that contain Ca together with food.
		CAB PO	↓ INSTIs AUC if administered simultaneously with antacid	Administer antacid products at least 2 hours before or 4 hours after taking CAB PO
		DTG		Administer DTG at least 2 hours before or at least 6 hours after antacids that contain polyvalent cations
		RAL		Do not co-administer RAL and Al/Mg hydroxide antacids. Use alternative acid-reducing agent. With CaCO ₃ Antacids: do not co-administer RAL 1,200 mg; RAL 400 mg BID can co-administer.
Antibacterials	Rifabutin	BIC	↓ BIC and Cmin	Do not co-administer.
		DTG	↔ DTG AUC and ↓ C min	No dose adjustment needed.
		RAL	↓ RAL AUC and Cmin	No dose adjustment needed.
	Rifampin	BIC/CAB	↓ BIC and CAB AUC	Contraindicated.
		DTG	↓ DTG AUC	Use DTG 50 mg twice daily (instead of DTG 50mg once daily) in patients without suspected or documented INSTI-associated resistance mutations. Consider an alternative to rifampin, such as rifabutin, in patients with certain suspected or documented INSTI-associated resistance mutations.
		RAL	↓ RAL AUC	Use RAL 800 mg twice daily instead of 400 mg twice daily. Do not co-administer RAL 1,200 mg once daily with rifampin. Monitor closely for virologic response or consider using rifabutin as an alternative rifamycin.
	Rifapentine	BIC	↓ BIC expected	Do not co-administer.
		CAB	↓ CAB expected	Contraindicated
		DTG	↓ DTG AUC	With once weekly rifapentine, DTG 50 mg daily may be used in patients with viral suppression on daily DTG. Monitor for virologic efficacy. Do not co-administer inpatients who require twice-daily DTG. Do not co-administer DTG with once daily rifapentine.
		RAL	↑ RAL AUC	For once weekly rifapentine and RAL 400mg twice daily, no dose adjustment needed. Do not co-administer with once daily rifapentine.
Clarithromycin Erythromycin	BIC	↑ BIC possible	No dose adjustment needed.	
Anticonvulsants	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	BIC	↓ BIC possible	Do not co-administer
		CAB	↓ CAB expected	Contraindicated.
		DTG	↓ DTG AUC	Increase DTG dose to 50mg twice daily in ART-naive or ART-experienced, INSTI-naive patients. Do not co-administer in INSTI-experienced patients with known or suspected INSTI resistance.
		RAL	↓ or ↔ RAL possible	Do not co-administer.
	Oxcarbazepine	BIC, DTG	↓ BIC and DTG possible	Do not co-administer.
		CAB (PO and IM)	↓ CAB expected	Contraindicated.
		RAL	↓ RAL possible	Consider alternative ARV or anticonvulsant.
Antifungals	Isavuconazole	BIC, CAB, DTG, RAL	↑ INSTI possible	No dose adjustment needed
	Itraconazole Posaconazole Voriconazole	BIC	↑ BIC expected	No dose adjustment needed
Cardiac	Disopyramide	BIC, CAB, DTG	↑ disopyramide possible	Monitor for disopyramide-related adverse events.
	Bosentan	BIC, DTG	↓ BIC and DTG possible	No dose adjustment needed.
	Diltiazem	BIC	↑ BIC possible	No dose adjustment needed
	Dofetilide	BIC, DTG	↑ dofetilide expected	Contraindicated
Corticosteroids	Dexamethasone Systemic	BIC	↓ BIC possible	Consider alternative corticosteroid for long-term use or alternative ARV. If co-administration is necessary, monitor virologic response to ART
Diabetes	Metformin	BIC	↑ Metformin AUC	Monitor for adverse events of metformin
		DTG	↑ Metformin AUC and Cmax	Start metformin at lowest dose and titrate based on glycemic control. When starting/stopping DTG in patients on metformin, dose adjustment of metformin may be necessary. Monitor for adverse events of metformin.
Herbal Products	St. John's Wort	BIC, CAB, DTG	↓ BIC and DTG possible	Do not co-administer

Abbreviations: ↑, increase; ↓, decrease; ↔, no change; ARV, antiretroviral; AUC, area under concentration; BIC, bictegravir; CAB, cabotegravir; DTG, dolutegravir; GERD, Gastroesophageal reflux disease; INSTIs: integrase strand transfer inhibitors; PO, per os or orally; PUD, peptic ulcer disease; RAL, raltegravir; CAB, means PO and IM if not indicated PO.

The concomitant use should be avoided. In addition, concomitant use with strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, oxcarbazepine, and phenytoin) is contraindicated because of their inductive effect on bicittegravir metabolism, potentially leading to virologic failure (26).

In contrast, co-administration of bicittegravir with CYP3A4 inhibitors, including protease inhibitors (PI) such as atazanavir, ritonavir, or anti-hepatitis C viral agents, may cause increased plasma concentration and systemic exposure of bicittegravir (27), which warrants the need for close monitoring.

Apart from its metabolism via UGT1A1 and CYP3A4, bicittegravir is an inhibitor of organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE1).²² Bicittegravir can increase the plasma concentration of OCT2 and MATE1 substrates, like dofetilide, resulting in a heightened risk of QT prolongation. Due to the high risk of this lethal cardiovascular event, bicittegravir and dofetilide are contraindicated for concomitant use.²⁶ Bicittegravir may increase blood concentration and effects of metformin, another substrate of OCT2 and MATE1. Co-administration may require metformin dosage adjustment despite a lack of clinically relevant interactions between bicittegravir and metformin (28). Altogether, bicittegravir is contraindicated with strong CYP3A4/UGT1A1 inducers and needs close monitoring with strong CYP3A4/UGT1A1 inhibitors. Co-administration of bicittegravir with OCT2/MATE1 substrate may be contraindicated or need a dose adjustment of the comedications.

CABOTEGRAVIR

One of the recent FDA-approved INSTI agents in 2021, cabotegravir, is available in two different formulations (29). It comes as a long-acting injectable suspension consisting of cabotegravir/rilpivirine (Cabenuva[®]) and an oral tablet cabotegravir (Vocabria[®]) which is approved only to be used with rilpivirine (Edurant[®]), an NNRTI. Cabotegravir (Vocabria[®]) is given as one 30 mg tablet with one 25 mg tablet of rilpivirine (Edurant[®]) once a day. Cabotegravir has low potential to cause DDIs; however, it can be victims of DDIs (30).

Intramuscular administration allows the bypass of the gastrointestinal tract to eliminate the gut-based DDIs and bypass first-pass metabolism, leading to different DDI profiles compared to oral administration (30). Cabotegravir is mainly metabolized

by UGT1A1 with some contribution by UGT1A9.²⁹ The liver metabolizing enzyme pathway affects intramuscular and oral administration. Previous data suggested the bypass of the gastrointestinal tract does not mitigate the magnitude of drug interaction with liver enzyme inducers, but possibly less with inhibitors (30-32).

Cabotegravir oral administration is susceptible to chelation-type drug interaction with polyvalent cations such as aluminum, magnesium, iron, and calcium (29). Interaction with the polyvalent cations causes oral cabotegravir levels to decrease, thus decreasing the effectiveness. Therefore avoid concomitant use; however, if the use of antacid is required, it is recommended to administer at least 2 hours before or 4 hours after taking oral cabotegravir (20).

Due to cabotegravir extensive metabolism by UGT1A1 and UGT1A9, the UGT enzyme inducer can decrease the effectiveness and plasma levels of both intramuscular and oral cabotegravir (29). Some agents are contraindicated for use because of their effect on cabotegravir (Vocabria[®]) metabolism, including anticonvulsants (e.g., carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin) and antimycobacterial (e.g., rifampin, and rifampentine) (21).

In brief, when administering antacids with polyvalent cations, antacids should be taken at least 2 hours prior or 4 hours after administration of oral cabotegravir. Anticonvulsants such as carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, and antimycobacterial such as rifampin and rifampentine are contraindicated for concomitant use with intramuscular and oral cabotegravir.

DOLUTEGRAVIR

Dolutegravir, a second-generation INSTI, was approved by FDA in 2013 (33). As an individual tablet, it is supplied as Tivicay[®] tablet and pediatric formulation Tivicay PD[®] tablet for oral suspension. Dolutegravir is usually used as initial therapy for HIV treatment in combination with backbones. Dolutegravir combined with rilpivirine can be used for virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) patients (33). Dolutegravir has a higher barrier to virus resistance than first-generation INSTI, making it a potential drug in salvage regimens (34).

Dolutegravir is primarily metabolized by UGT1A1 with a minor contribution from CYP3A (33).

Dolutegravir is substrates of several enzymes and has many interactions with different enzymes and transports. Dolutegravir is substrates of UGT1A3, UGT1A9, BCRP, and P-GP in vitro; and interacts with transporters such as OCT2, MATE1, OAT1, and OAT3 in vivo and in vitro (34). Dolutegravir can inhibit the renal organic cation transporters, OCT2, and MATE1, similarly to bicitegravir, which may lead to increased plasma concentrations of certain drugs eliminated by OCT2 and MATE1 such as dofetilide, dalfampridine, and metformin (33). Due to this interaction, dofetilide is contraindicated in concomitant use with dolutegravir. The use of dalfampridine and metformin with dolutegravir should be evaluated, and dose adjustment may be considered (35,36). Dolutegravir can increase plasma creatinine by inhibiting tubular secretion via OCT2 and MATE1 with no effect on GFR.37

Dolutegravir is a substrate of the listed enzymes. Its plasma concentration may be decreased by agents that can induce the enzymes such as protease inhibitors, rifampin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, and St. John's wort (33). Dolutegravir requires dose adjustment if co-administration with efavirenz, carbamazepine, rifampin, and protease inhibitors, such as fosamprenavir/ritonavir and tipranavir/ritonavir. It is contraindicated to co-administer dolutegravir with nevirapine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, and St. John's wort (20). Similarly, across INSTI agents, dolutegravir interacts with medications or supplements containing polyvalent cations such as magnesium, aluminum, calcium, and iron via chelation bindings (33). Administration of such agents should be taken 2 hours before or 6 hours after taking dolutegravir, except for calcium and/or iron supplements. Dolutegravir can be taken with calcium and iron if with food (20,38).

In short, dolutegravir dose adjustments are required for etravirine, efavirenz carbamazepine, rifampin, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir. Dose time reschedule is needed if co-administered agents contain polyvalent cations. Co-administer dolutegravir with nevirapine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, and St. John's wort is contraindicated. Dolutegravir can cause creatinine elevation without effect on GFR.

ELVITEGRAVIR

Elvitegravir, always boosted with cobicistat, was the second INSTI that received FDA approval

(39,40). It is available as two different fix-dose single-tablet antiretroviral regimens with cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate (Stribild®) or tenofovir alafenamide (Genvoya®). Like raltegravir, elvitegravir is the first-generation INSTI with a lower barrier to viral resistance (41). Elvitegravir is primarily metabolized via CYP3A4 with a minor component via UGT 1A1 and 1A3. Elvitegravir is contraindicated with the drugs that extensively undergo CYP3A4 metabolism, which may cause severe side effects (42). Elvitegravir required cobicistat booster to enhance the plasma exposure since CYP3A4 enzymes would decrease its blood level extensively. However, cobicistat is a potent inhibitor of CYP3A4, which causes extensive drug interactions. Cobicistat boosted elvitegravir has many clinically significant drug-drug interactions; therefore, it is not in the current recommendations for starting antiretroviral in treatment-naïve patients (42).

The boosted elvitegravir should be avoided in the aging population (43). Study showed that switching to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir significantly reduced the incidence and severity of drug interactions among treatment-experienced people living with HIV (44). Due to their loss of favor, boosted elvitegravir in this modern INSTIs era will not be discussed in detail, especially their extensive drug interactions.

RALTEGRAVIR

Raltegravir was the first INSTI approved by the FDA in 2007 (45). Raltegravir is well tolerated and absorbed rapidly under fasting conditions dosed at 400 mg twice daily; however, based on more recent pharmacokinetic data, 1200 mg can be used as a once-daily regimen (45). While raltegravir can be taken with or without food, a high-fat meal has shown to slow the absorption rate as evidence of increasing AUC and C_{max} by approximately twofold for 400 mg formulation in some healthy volunteers (46). The absolute bioavailability has not been established. No significant efficacy difference has been noted when raltegravir is given with or without food (45).

Raltegravir is primarily metabolized by UGT1A1 and is not metabolized by CYP450 enzymes, which accounts for its fewer drug-drug interactions compared to other INSTIs.47 Drugs that can induce or inhibit UGT1A1 enzymes can affect raltegravir

pharmacokinetics, therefore, must be used with caution when co-administered with raltegravir. The common UGT1A1 polymorphisms may alter raltegravir plasma concentration, but there is no evidence showing meaningful clinical extent (48,49). Raltegravir is a di-ketoacid integrase inhibitor. Its divalent cation binder selectively binds to the catalytic core domain of the integrase inhibiting the strand transfer reaction (45,50).

Through this mechanism of action, polyvalent cations in the gastrointestinal tract can alter the absorption of raltegravir (51). Co-administration of raltegravir and polyvalent cations containing drugs, such as aluminum, magnesium, and calcium antacids, should be avoided. In patients who require calcium, iron, magnesium, or multivitamins, raltegravir should be given at least 2 hours before or 6 hours after the administration of these supplements (20,38,52).

Concomitant use of raltegravir and fosamprenavir (prodrug of amprenavir) can simultaneously decrease the plasma concentrations of both amprenavir and raltegravir, in which amprenavir acts as a potential inducer of UGT1A1 (53).

Therefore, concomitant use of raltegravir and fosamprenavir is not recommended due to risk of virological failure.

In summary, raltegravir is contraindicated for concomitant use with fosamprenavir or polyvalent cation containing agents such as aluminum, magnesium, and calcium antacids.

Overall, raltegravir has the fewest drug interaction in the INSTI class.

Conclusion

Modern INSTIs like bicittegravir, cabotegravir, dolutegravir, and raltegravir have a low potential for DDIs, but the few drug interactions may have significant clinical consequences. INSTIs have slightly different drug metabolism pathways within the class, so clinicians should be familiar with the possible drug-drug interactions. The clinically significant drug interactions with INSTIs should be evaluated, particularly in the aging population. HIV and aging increase the risk of comorbidities leading to polypharmacy, making it challenging to manage their pharmacotherapy. Clinicians should remain vigilant to possible drug interactions and adjust therapies as needed.

Acknowledgments

The project was supported by the National Institute on Minority Health and Health Disparities of the National Institute of Health under Award Number 2U54MD007605-27A1 and by the National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health, through Grant Number UL1TR001436.

Conflict of Interest Disclosures

This manuscript is not under consideration by any other journal, and it does not duplicate publication or submission elsewhere or any part of the work. The manuscript has been read, reviewed, and approved by the authors. Each author has made a significant contribution to the creation and preparation of this manuscript. The author declares that there is no conflict of interest related to this study. ■

REFERENCES

1. Centers for disease control and prevention: HIV and older americans. <https://www.cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html>. Updated 2021. Accessed Nov 1, 2021.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies*. *Lancet HIV*. 2017; 4: e349-e356. doi: S2352-3018(17)30066-8.
3. Escota GV, O'Halloran JA, Powderly WG, Presti RM. *Understanding mechanisms to promote successful aging in persons living with HIV*. *Int J Infect Dis*. 2018; 66: 56-64. doi: S1201-9712(17)30292-8.
4. Sabin CA, Reiss P. *Epidemiology of ageing with HIV: What can we learn from cohorts?* *AIDS*. 2017;31 Suppl 2: S121-S128. doi: 10.1097/QAD.0000000000001374.
5. Gamble-George JC, Longenecker CT, Webel AR, et al. *Implementation REsearch to DEvelop interventions for people living with HIV (the PRECluDE consortium): Combatting chronic disease comorbidities in HIV populations through implementation research*. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63: 79-91. doi: S0033-0620(20)30056-6.
6. Livio F, Marzolini C. *Prescribing issues in older adults living with HIV: Thinking beyond drug-drug interactions with antiretroviral drugs*. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619880122. doi: 10.1177/2042098619880122.
7. Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Morse C, Mahatme S, Patel N. *Comparing the frequencies of contraindicated drug-drug interactions between differing antiretroviral regimens in HIV-infected patients*. *Ann Pharmacother*. 2017; 51: 365-372. <https://doi.org/10.1177/1060028016685115>. doi: 10.1177/1060028016685115.

8. Xia H, Gao L, Gong X, et al. *The challenge of potential Drug–Drug interactions among people living with HIV on antiretroviral therapy: A cross-sectional study in selected provinces in China*. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 800. <https://search.proquest.com/docview/2413998299>. doi: 10.3389/fphar.2020.00800.
9. Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, Ghosn J, Parienti JJ. *Risk and cost associated with drug-drug interactions among aging HIV patients receiving combined antiretroviral therapy in france*. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6: ofz051. doi: 10.1093/ofid/ofz051.
10. Back D, Marzolini C. *The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy*. *J Int AIDS Soc*. 2020; 23: e25449. doi: 10.1002/jia2.25449.
11. European AIDS clinical society. *guidelines from the european AIDS clinical society*, version 10.1. https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf. Updated 2020. Accessed Nov. 2, 2021.
12. HIVinfo.NIH.gov. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV*. Updated 2021. Accessed Nov. 02, 2021.
13. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, et al. *Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the swiss HIV cohort study*. *Antivir Ther*. 2010; 15: 413-423. doi: 10.3851/IMP1540.
14. Deuschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, et al. *Prevalence of potential drug-drug interactions in patients of the swiss HIV cohort study in the era of HIV integrase inhibitors*. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: e2145-e2152. doi: 10.1093/cid/ciaa918.
15. Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. *Comparative clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of HIV-1 integrase strand transfer inhibitors*. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56: 25-40. doi: 10.1007/s40262-016-0424-1.
16. Max B. *Update on HIV integrase inhibitors for the treatment of HIV-1 infection*. *Future Virology*. 2019; 14: 693-709. doi: 10.2217/fvl-2019-0077.
17. World Health Organization. *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: Recommendations for a public health approach*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Updated 2021. Accessed March 25, 2022.
18. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV guidelines*. <https://www.cdc.gov/hiv/guidelines/index.html>. Updated 2021. Accessed March 25, 2022.
19. Tseng A. *Antiretroviral and directly acting antiviral drug metabolism and transporter characteristics (summary)*. <https://hivclinic.ca/wp-content/uploads/2020/09/ARV-and-DAA-pharmacokinetic-characteristics-summary-table.pdf>. Updated 2021. Accessed March 25, 2022.
20. *Drug interactions between integrase inhibitors and other drugs* | NIH. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/drug-interactions-between-integrase-inhibitors-and-other-drugs>. Accessed Mar 27, 2022.
21. University of Liverpool. *HIV drug interactions*. <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>. Updated 2021. Accessed Nov. 2, 2021.
22. Biktarvy® [package insert]. foster city, CA Gilead sciences, inc 2 2018.
23. Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. *Bictegravir*. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018; 13: 326-333. doi: 10.1097/COH.0000000000000468.
24. Mbhele N, Chimukangara B, Gordon M. *HIV-1 integrase strand transfer inhibitors: A review of current drugs, recent advances and drug resistance*. *Int J Antimicrob Agents*. 2021; 57: 106343. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106343.
25. Hill L, Smith SR, Karris MY. *Profile of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination and its potential in the treatment of HIV-1 infection: Evidence to date*. *HIV AIDS (Auckl)*. 2018; 10: 203-213. doi: 10.2147/HIV.S145529.
26. *Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) drug interactions*. University of Liverpool Web site. <https://www.hiv-druginteractions.org/interactions/2678/all>. Accessed March 26, 2022.
27. Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. *Bictegravir*. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018; 13: 326-333. doi: 10.1097/COH.0000000000000468.
28. Cattaneo D, Formenti T, Minisci D, Casalini G, Meraviglia P, Gervasoni C. *Lack of clinically relevant interactions between bictegravir and metformin in persons with diabetes and HIV*. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76: 1945-1946. doi: 10.1093/jac/dkab077.
29. Cabenuva® and vocabria® [product monograph]. *GlaxoSmithKline, research triangle park, NC, ViiV Healthcare*. 01/2021.
30. Hodge D, Back DJ, Gibbons S, Khoo SH, Marzolini C. *Pharmacokinetics and drug-drug interactions of long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine*. *Clin Pharmacokinet*. 2021; 60: 835-853. doi: 10.1007/s40262-021-01005-1.
31. Rajoli RKR, Curley P, Chiong J, et al. *Predicting drug-drug interactions between rifampicin and long-acting cabotegravir and rilpivirine using physiologically based pharmacokinetic modeling*. *J Infect Dis*. 2019; 219: 1735-1742. doi: 10.1093/infdis/jiy726.
32. Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S. *Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (plan B), and efavirenz*. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012; 2012: 137192. doi: 10.1155/2012/137192.
33. Tivicay® [package insert]. *GlaxoSmithKline, research triangle park, NC, ViiV Healthcare*. 03/2021.
34. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. *Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING study*. *J Infect Dis*. 2013; 207: 740-748. doi: 10.1093/infdis/jis750.
35. Masich A, Badowski ME, Liedtke MD, Fulco PP. *Evaluation of the concurrent use of dolutegravir and metformin in human immunodeficiency virus-infected patients*. *Int J STD AIDS*. 2017; 28: 1229-1233. doi: 10.1177/0956462417695995.
36. Cattaneo D, Resnati C, Rizzardini G, Gervasoni C. *Dolutegravir and metformin: A clinically relevant or just a pharmacokinetic interaction?* *AIDS*. 2018; 32: 532-533. doi: 10.1097/QAD.0000000000001720.
37. Koteff J, Borland J, Chen S, et al. *A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects*. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75: 990-996. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04440.x.

38. Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool. *HIV drug interactions prescribing resources*. https://www.hiv-druginteractions.org/prescribing_resources. Accessed March 27, 2022.
39. Genvoya® [package insert]. foster city, CA, Gilead Sciences, inc. 12/2016.
40. Stribild® [package insert]. foster city, CA, Gilead Sciences, inc. 08/2017.
41. Oliveira M, Ibanescu R, Anstett K, et al. *Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir*. *Retrovirology*. 2018; 15: 56. doi: 10.1186/s12977-018-0440-3.
42. *HIV/AIDS treatment guidelines | NIH*. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>. Accessed Mar 27, 2022.
43. Castro-Granell V, Garin N, Jaén Á, Cenoz S, Galindo MJ, Fuster-RuizdeApodaca MJ. *Prevalence, beliefs and impact of drug-drug interactions between antiretroviral therapy and illicit drugs among people living with HIV in Spain*. *PLOS ONE*. 2021; 16: e0260334. doi: 10.1371/journal.pone.0260334.
44. Schafer JJ, Pandit NS, Cha A, et al. *Incidence and severity of drug interactions before and after switching antiretroviral therapy to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-experienced patients*. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 8. doi: 10.1093/ofid/ofaa625.
45. Isentress® and Isentress® HD [package insert]. whitehouse station, NJ merck & co., inc. 1 2019.
46. Brainard DM, Friedman EJ, Jin B, et al. *Effect of low-, moderate-, and high-fat meals on raltegravir pharmacokinetics*. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51: 422-427. doi: 10.1177/0091270010367652.
47. Hicks C, Gulick RM. *Raltegravir: The first HIV type 1 integrase inhibitor*. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 931-939. doi: 10.1086/597290.
48. Marques SC, Ikediobi ON. *The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: Gene-environment interactions*. *Hum Genomics*. 2010; 4: 238-249. doi: 10.1186/1479-7364-4-4-238.
49. Wenning LA, Petry AS, Kost JT, et al. *Pharmacokinetics of raltegravir in individuals with UGT1A1 polymorphisms*. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85: 623-627. doi: 10.1038/clpt.2009.12.
50. Mouscadet J, Tchertanov L. *Raltegravir: Molecular basis of its mechanism of action*. *Eur J Med Res*. 2009; 14(Suppl 3): 5-16. doi: 10.1186/2047-783X-14-S3-5.
51. Kessl JJ, McKee CJ, Eidahl JO, Shkriabai N, Katz A, Kvaratskhelia M. *HIV-1 integrase-DNA recognition mechanisms*. *Viruses*. 2009; 1. doi: 10.3390/v1030713.
52. Mouscadet J, Tchertanov L. *Raltegravir: Molecular basis of its mechanism of action*. *Eur J Med Res*. 2009;14 Suppl 3: 5-16. doi: 10.1186/2047-783x-14-s3-5.
53. Song I, Borland J, Chen S, Peppercorn A, Wajima T, Piscitelli SC. *Effect of fosamprenavir-ritonavir on the pharmacokinetics of dolutegravir in healthy subjects*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 6696-6700. doi: 10.1128/AAC.03282-14.

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

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

Eugenia Pistarà^{1,2}, Michele Salvatore Paternò Raddusa^{1,2}, Barbara Bellocchi^{1,2}, Edoardo Campanella^{1,2}, Vittoria Moscatt^{1,2}, Manuela Ceccarelli^{2,3,4}, Benedetto Maurizio Celesia²

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

² Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, ARNAS "Garibaldi", PO "Nesima", Catania, Italia

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

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

Riassunto

L'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti con infezione da HIV2 (PLWH) ha condotto a un'aumentata prevalenza di patologie legate all'invecchiamento. Nei soggetti con infezione da HIV da lungo tempo, queste patologie hanno come fattori di rischio aggiuntivi una viremia possibilmente non ben controllata all'inizio della loro storia clinica, e un eccesso di infiammazione persistente nel tempo, responsabile di un danno cronico del sistema cardiovascolare. Nel nostro centro sono seguiti oltre 750 pazienti, dei quali il 52,3% ha un'età superiore a 50 anni. Nel soggetto con infezione da HIV, spesso le patologie cardiache vengono mis-diagnosticate, i sintomi si manifestano in forma atipica o sono erroneamente associati alla patologia sottostante, con un ritardo diagnostico che può anche tradursi in esito infausto. In questo articolo abbiamo raccolto tre casi di PLWH con episodi di malattia cardiovascolare acuta che hanno presentato complicazioni legate alle interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali e farmaci per il trattamento e la prevenzione secondaria di malattia cardiovascolare. Con l'aumento dell'aspettativa di vita dei PLWH si dovrebbe tenere conto delle complicanze a lungo termine della ART, valutando preventivamente, quando possibile, regimi PI-sparing. Nel post-IMA è opportuno valutare tempestivamente le interazioni farmacologiche e la farmacocinetica, prediligendo molecole non metabolizzate dal sistema di enzimi CYP. È necessaria una collaborazione in tempo reale tra le differenti specialistiche mediche.

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

Autore per la corrispondenza:

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

manuela.ceccarelli@unict.it

Keywords:

Sindrome Coronarica Acuta;
Interazioni Farmacologiche;
Collaborazioni Interdisciplinari

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2022; 7(2): 37-40

DOI: 10.19198/JHA31534

Introduzione

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

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

Nel soggetto con infezione da HIV, spesso le patologie cardiache vengono mis-diagnosticate, i sintomi si manifestano in forma atipica o sono erroneamente associati alla patologia sottostante, con un ritardo diagnostico che può anche tradursi in esito infausto.

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

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

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

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

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

In questo articolo abbiamo raccolto tre casi di PLWH con episodi di malattia cardiovascolare acuta che hanno presentato complicazioni legate alle interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali e farmaci per il trattamento e la prevenzione secondaria di malattia cardiovascolare.

Caso clinico 1

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

Si reca in PS per angor.

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

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

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

Tabella 1. Caratteristiche principali dei casi in esame.

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

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

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

Caso clinico 2

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

Caso clinico 3

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

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

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

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

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

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

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

Discussione

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

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

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

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

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

Conclusioni

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

BIBLIOGRAFIA

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

Nuova diagnosi di HIV con malattia avanzata: un'occasione mancata di diagnosi, una sfida multidisciplinare.

New HIV diagnosis presenter with advanced disease: a missed opportunity of diagnosis, a multidisciplinary challenge.

Claudia Bartalucci, Laura Labate, Laura Ambra Nicolini, Giorgia Brucci, Lucia Taramasso, Antonio Di Biagio

Infectious Diseases Unit, Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS, Genoa, Italy

Riassunto

Una donna di 41 anni proveniente dal Camerun, con nuova diagnosi di infezione da HIV è giunta alla nostra attenzione con un quadro di insufficienza respiratoria acuta con necessità di ospedalizzazione.

In seguito agli accertamenti diagnostici, è stata classificata nello stadio CDC C3 per la presenza, come eventi AIDS-definienti, di polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, candidosi esofagea, sarcoma di Kaposi cutaneo e viscerale, infezione disseminata da *Mycobacterium avium* complex, e infezione genitale da HSV2 della durata superiore a un mese. Alla diagnosi è stato riscontrato un HIV RNA di 9.6×10^4 copie/ml e $CD4+ 6/mm^3$ (0.5%), con rapporto $CD4/CD8$ pari a 0.0, quindi con uno stadio di infezione avanzata. Mentre l'incidenza delle nuove diagnosi di HIV in Italia è in continua riduzione dal 2012, si è assistito dal 2015 ad un aumento delle diagnosi di retrovirus in fase avanzata di malattia, come il caso qui presentato.

Il ritardo nella diagnosi rappresenta una successione di "opportunità mancate" che ha condotto a una complessa gestione del quadro clinico in termini di interazioni tra farmaci, politerapia e necessità di frequenti controlli medici.

Inoltre, la presentazione di uno stadio avanzato di malattia ha reso più complesso, da un punto di vista psicologico e sociale, il percorso di accettazione della diagnosi e di presa in carico, con necessità di un approccio multidisciplinare.

Abstract

*A 41-year-old woman from Cameroon with a new HIV infection came to our attention with a picture of acute respiratory failure requiring hospitalization. After diagnostic investigations, she was classified as CDC stage C3 because of the presence, as AIDS-defining events, of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, esophageal candidiasis, cutaneous and visceral Kaposi's sarcoma, disseminated mycobacterium avium complex infection, and genital HSV2 infection persisting for more than one month. She had at the diagnosis HIV RNA 9.6×10^4 copies/ml and $CD4+ 6/mm^3$ (0.5%), with $CD4/CD8$ ratio of 0.0, thus the patient presented with an advanced HIV infection.*

In Italy, there has been a continuous reduction in the incidence of new HIV diagnoses since 2012, although there has been an increase in the number of diagnoses of advanced-stage HIV infections since 2015, and this clinical case report is one of them.

The delayed diagnosis represents a succession of "missed opportunities" that has led to difficult management of the clinical picture in terms of drug interactions, polypharmacy and the need for frequent medical monitoring.

In addition, the advanced disease presentation made the pathway of acceptance of the diagnosis and the engagement with treatment more complex from a psychological and social point of view, with the need for a multidisciplinary approach in the treatment process.

Introduzione

Nel 2020, in Italia sono state registrate 1303 nuove diagnosi di infezione da HIV, con un'incidenza di 2,2 nuovi casi per 100.000 residenti (1).

Mentre l'incidenza delle nuove diagnosi di HIV è in continua riduzione dal 2012, si è assistito dal 2015 ad un aumento delle diagnosi di retrovirus in fase avanzata di malattia, ovvero con bassi valori di linfociti

$CD4$ o in AIDS. Nel 2020, il 41% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV aveva un numero di $CD4$ inferiore a $200/mm^3$ e il 60% un numero di $CD4$ inferiore a $350/mm^3$ (1).

Nonostante le campagne di sensibilizzazione per promuovere l'esecuzione di test di screening, nel 2020, oltre un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test per sospetta patologia

Autore

per la corrispondenza:

Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive, DiSSal, Università degli Studi di Genova, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS Largo R. Benzi 10, Genova, 16132, Italy

antonio.dibiagio@hsanmartino.it

Keywords:

HIV; AIDS; Late presenter; Missed Opportunities

Potenziali conflitti

di interesse: nessuno

JHA 2022; 7(2): 41-44

DOI: 10.19198/JHA31535

Figura 1. TC Torace con MdC con riscontro di addensamenti polmonari bilaterali a vetro smerigliato (Novembre 2021).



HIV o presenza di sintomi HIV correlati (37,1%) (1). Il ritardo nella diagnosi rappresenta il risultato di molte “missed opportunities”, ed è importante andare ad analizzare retrospettivamente con un approccio “look-back” le carenze dei programmi di prevenzione per poter migliorare il percorso diagnostico da proporre alla popolazione generale (2), trasformando ogni mancata opportunità di diagnosi in un'opportunità di confronto di tutti gli stakeholder coinvolti nel processo di screening.

Si definiscono *Late presenter* (LP) quelle persone che al momento della prima diagnosi di sieropositività hanno un numero di linfociti CD4 minore di 350/mm³ e/o hanno una patologia indicativa di AIDS indipendentemente dal numero di CD4.

Vengono definiti invece come *presenter with advanced HIV disease* (AHD) i pazienti che al momento della prima diagnosi di sieropositività hanno un numero di linfociti CD4 minore di 200/mm³ o hanno una patologia indicativa di AIDS (3).

Le persone con infezione da HIV avanzata rappresentano una popolazione ad alto rischio di progressione di malattia e la loro risposta immunovirologica all'inizio del trattamento può essere più lenta rispetto alle altre popolazioni di pazienti.

La gestione della nuova diagnosi in questo contesto rappresenta una sfida multidisciplinare per la presenza di possibili condizioni sottostanti, delle comorbilità e delle interazioni farmacologiche.

Particolare attenzione inoltre va impiegata nel considerare all'interno del processo di cura e di presa in carico la sfera psicologica e sociale della persona (4,5).

Caso Clinico

Il caso clinico si riferisce a una donna di 41 anni, originaria della Repubblica del Camerun, arrivata in Italia nel 2019 dopo una permanenza nel 2018 in Turchia e in Grecia presso un centro di accoglienza.

La paziente, mamma di due bambine, ha eseguito un test HIV di screening in data 11 Ottobre 2021, per l'appresa notizia di sieropositività del marito ancora residente in Africa; al momento della diagnosi si riscontrava un HIV RNA 9,6x10⁴ copie/ml e CD4+ 6/mm³ (0.5%), con rapporto CD4/CD8 di 0.0.

Veniva ricoverata il 26 Ottobre 2021 presso il Policlinico San Martino di Genova per un quadro di insufficienza respiratoria acuta con necessità di ossigenoterapia con maschera Venturi al 60% e veniva effettuata diagnosi clinico-laboratoristica compatibile con polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (**Figura 1**) per cui veniva intrapresa terapia con Trimetoprim+Sulfametoxazolo 20+100 mg/kg/die e terapia corticosteroidica con Prednisone 40 mg²/die per 5 giorni successivamente descalato a 40 mg/die per 5 giorni e a 20 mg/die per 11 giorni, con buona risposta clinica e progressivo svezzamento dall'ossigenoterapia. Durante il ricovero, la paziente presentava oltre all'importante quadro respiratorio, disfagia, diarrea e febbre. Venivano rilevate inoltre lesioni ulcerative genitali e perianali e delle macule cutanee di colore nero-viola presenti al tronco e agli arti superiori e inferiori bilateralmente.

Venivano eseguiti tra gli esami diagnostici di approfondimento del quadro clinico un'esofagogastroduodenoscopia con riscontro di candidosi esofagea e lesioni gastriche e duodenali morfologicamente compatibili con Sarcoma di Kaposi viscerale. La sierologia per Herpes virus umano 8 risultava positiva (*HHV8 latente e litico positivo*) e la diagnosi di sarcoma di Kaposi viscerale e cutaneo veniva confermata dall'esame istologico effettuato su biopsia duodenale. Veniva impostata terapia con Fluconazolo 400/die per 21 giorni per il quadro di candidosi esofagea e per il Sarcoma di Kaposi venivano effettuati cinque cicli di chemioterapia con Doxorubicina 20 mg/m² ogni 21 giorni.

Per il quadro di diarrea persistente venivano eseguiti accertamenti microbiologici con isolamento su esame colturale delle feci di *Mycobacterium avium complex*, per cui la paziente intraprendeva terapia antimicobatterica con Azitromicina 500 mg/die, Rifampicina 600 mg/die, Etambutolo 1200 mg/die.

Veniva inoltre documentata un'infezione da Citomegalovirus con viremia fino a 161,900 UI/mL senza localizzazione d'organo per cui la paziente è stata trattata con Valganciclovir 900 mg 2/die.

La ricerca dei virus erpetici su tampone delle vescicole genitali e perianali rilevava la presenza di Herpes simplex tipo 2 (HSV2) e Citomegalovirus (CMV) (3,911 UI/mL) con miglioramento delle lesioni cutanee dopo trattamento con Valacyclovir 1000 mg 2/die.

Agli esami radiologici di stadiazione venivano riscontrate in RM Encefalo con Mdc alcune alterazioni di segnale a carico della sostanza bianca periventricolare e sottocorticale, per cui veniva eseguito un esame liquorale negativo per la ricerca di CMV DNA, Epstein-Barr virus (EBV) DNA, John Cunningham virus (JCV) DNA, Toxoplasma e antigene criptococco, mentre veniva riscontrato HIV-RNA su liquor pari a $1,5 \times 10^3$ cp/ml.

Alla tomografia computerizzata (TC) toracoaddominale, inoltre, veniva documentata la presenza di un ispessimento diffuso delle pareti vescicali con successiva ricerca degli anticorpi anti-schistosoma risultati positivi, per cui la paziente è ancora in attesa di trattamento.

In relazione alla presenza come eventi AIDS-definienti della polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, la candidosi esofagea, il sarcoma di Kaposi cutaneo e viscerale, la micobatteriosi non tubercolare disseminata da *Mycobacterium avium* complex e l'infezione genitale da HSV2 persistente per più di un mese, veniva quindi classificata nello stadio CDC C3, presentandosi come un'infezione HIV avanzata. Veniva intrapresa in data 4 novembre 2021 terapia antiretrovirale con bictegravir, tenofovir alafenamide e emtricitabina (BIC/TAF/FTC), con buona risposta virologica con HIV RNA <50 copie/ml a circa un mese dall'inizio della terapia. La terapia veniva modificata al momento dell'instaurazione della terapia antimicobatterica per ridurre le interazioni farmacologiche passando a tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina (TDF/FTC) e dolutegravir (DTG) 50mg 2/die. All'ultima stadiazione immunovirologica di aprile 2022 veniva riscontrato un HIV RNA <30 cp/ml e CD4 $55/\text{mm}^3$ (6,3%), con rapporto CD4/CD8 di 0,1.

Discussione

Il caso clinico presentato racconta la storia di una diagnosi di HIV con presentazione in fase avanzata, che ci permette di riflettere su alcuni punti che risultano ancora oggi di difficile gestione nell'approccio multidisciplinare a questa malattia.

La diagnosi tardiva di infezione da HIV, deriva da plurime "opportunità mancate" di screening per questa donna; non solo in Camerun dove essa risiedeva e aveva partorito la prima figlia, tutt'ora residente nel paese di origine, ma anche all'arrivo in Europa, dove sono state proposte alla bambina nata nel nostro continente tutte le vaccinazioni, ma mai un test di screening HIV.

Nonostante i progressi effettuati, le fragilità dei percorsi di prevenzione e di diagnosi precoce soprattutto nel contesto della medicina delle migrazioni, rimangono uno dei principali ostacoli all'ottenimento dell'obiettivo 90-90-90 di UNAIDS (6).

La complessa gestione della nuova diagnosi di HIV con infezione avanzata porta con sé una serie di difficoltà da affrontare in acuto, sia per il paziente che per il clinico che lo prende in carico.

Nonostante sia noto il beneficio dell'immediato inizio della terapia antiretrovirale (TARV) in tutti i pazienti, indipendentemente dallo stato immunovirologico al momento della diagnosi (7,8), è spesso molto più difficile iniziare prontamente la terapia in caso di presentazione acuta del quadro clinico, rispetto alla gestione ambulatoriale della nuova diagnosi.

Il ritardo nell'inizio della TARV in questa paziente che si è verificato inizialmente per una difficoltosa presa in carico dopo il test di screening sul territorio e successivamente per la complessa gestione del quadro clinico acuto, con la necessità di escludere le poche controindicazioni all'inizio immediato della terapia. Tuttavia, questo rinvio rappresenta un danno per la salute del paziente e per la comunità, la cui importanza non va sottovalutata, e su cui bisogna continuare a lavorare nonostante la difficile gestione delle presentazioni avanzate.

La concomitanza di plurime infezioni opportunistiche in questa paziente ci ha messo davanti alla necessità di ponderare meticolosamente le possibili interazioni farmacologiche tra i vari trattamenti. In questa occasione, è stato più che mai importante concordare con la paziente un programma terapeutico condiviso, sottolineando l'importanza dell'aderenza alla terapia.

Al momento della dimissione, la paziente è stata presa in carico dalla nostra Clinica in regime di Day Hospital per poter completare i cicli di chemioterapia e proseguire il processo di cura in maniera continuativa.

Dal momento della diagnosi la donna, madre di una bambina a cui è stata a sua volta diagnosticata

l'infezione da HIV, si è trovata ad affrontare la difficoltà di frequenti controlli medici, plurime terapie da intraprendere e un lento recupero delle funzionalità organiche e sociali.

La presentazione in fase avanzata ha reso più difficoltoso il percorso di accettazione della diagnosi di infezione da HIV, poiché la paziente si è trovata a dover comprendere e gestire una rete di comorbidità correlate al suo stato di immunocompromissio-

ne, che le ha fatto percepire il ritorno alla normalità come una prospettiva lontana e difficile da raggiungere. Per intraprendere un percorso di riabilitazione fisica e psicologica è indispensabile in questi casi avvalersi di un approccio multidisciplinare, con coinvolgimento di figure specializzate come psicologi, nutrizionisti e fisioterapisti, che insieme all'infettivologo prendano in carico il paziente per accompagnarlo nel processo di cura. ■

BIBLIOGRAFIA

1. "<https://www.epicentro.iss.it/>"
2. Tang W, Ritchwood TD, Wu D, et al. *Crowdsourcing to improve HIV and sexual health outcomes: A scoping review*. *Curr HIV/AIDS*, 2019; 16: 270-278. doi: 10.1007/s11904-019-00448-3.
3. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, et al. *Late presentation of HIV infection: A consensus definition*. *HIV Med* 2011; 12: 61-64. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x.
4. Antinori A, Ammassari A, Torti C, et al. *Italian consensus statement on management of HIV-infected individuals with advanced disease naïve to antiretroviral therapy*. *Infection* 2009; 37: 270-282. doi: 10.1007/s15010-008-8134-8.
5. World Health Organization. *Consolidated guidelines on HIV testing services: 5Cs: consent, confidentiality, counselling, correct results and connection 2015*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/179870>
6. <https://www.unaids.org>.
7. INSIGHT START Study Group. *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.
8. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. *A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa*. *N Engl J Med* 2015; 373: 808-822. doi: 10.1056/NEJMoa1507198.

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).



HIA

Journal of
HIV and Ageing



Enough said?

Learn if BIKTARVY is right for your patients.



BIKTARVY è indicato per il trattamento degli adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir (vedere paragrafo 5.1 del RCP).¹

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

BIBLIOGRAFIA: 1. BIKTARVY. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse rivestite con film in flacone - A.I.C. n. 046773014/E - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (RNRL) - Centri ospedalieri o specialisti: infettivologo - Classe di rimborsabilità H - Prezzo ex-factory (IVA esclusa): 953,00 euro - Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 1.572,83 euro - Su tale prezzo si applicano le riduzioni previste dalle Determinazioni AIFA vigenti e lo sconto obbligatorio sulle forniture cedute alle strutture pubbliche e private accreditate con SSN come da accordi negoziali. BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 30 compresse rivestite con film in blister non disponibile sul mercato. BIKTARVY (bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide 25 mg) 90 compresse rivestite con film in blister non disponibile sul mercato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. 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 del RCP per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Materiale di informazione medico scientifico destinato ai medici infettivologi/farmacisti ospedalieri con inserito il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto comprensivo delle informazioni relative alla classe, al prezzo e al regime di dispensazione. Vietata la distribuzione o esposizione al pubblico.



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