



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2018-2019

ANALISI FARMACOLOGICA DELLE INTERAZIONI TRA TERAPIE ANTIRETROVIRALI E INTEGRATORI ALIMENTARI

Pharmacological analysis of interactions between antiretroviral therapies and dietary supplements

Isabella Bronzino¹, Dario Cattaneo^{2,3}, Cristina Gervasoni^{3,4}, Sonia Radice¹

¹Progetto di stage svolto presso ¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano

²U.O. Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

³Servizio di Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP), ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

⁴IIIa Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

Keywords

Antiretroviral drugs,
drug-drug interaction,
Complementary Alternative
Medicine

Abstract

Introduction As the life expectancy of HIV positive patients increases, so does the desire to improve their quality and physical and mental well-being. In pursuit of these goals, HIV-positive patients, such as HIV-negative patients, increasingly use unconventional approaches that are generically referred to as CAM "complementary and alternative medicine".

Aim The aim was to assess how CAM could affect the plasma concentration of antiretroviral drugs in HIV positive patients, leading to the failure of antiretroviral therapy.

Methods: The study conducted at the GAP clinic of ASST Fatebenefratelli-Sacco belonging to the Department of Infectious Diseases, consulting an internal database of the clinic to evaluate the number of patients who were taking concomitant CAM treatment and showed detectable viral load.

Results An increase in viral load was found in the three patients surveyed, i.e. a failure of the TARV to which they are subjected. Through a pharmacokinetic analysis conducted at the O.U. of Clinical Pharmacology it was possible to evaluate that this problem was due to the interaction between food supplements taken by the patient and antiretroviral therapy. In the three patients the viral load of HIV, evaluated a few weeks after the suspension of these products, was undetectable.

Conclusions This evidence shows that dietary supplements should be used with caution in patients with HIV infection treated with lipophilic antiretroviral drugs because of the risk of virological failure. In view of the facts, it is necessary that all professionals involved in the management of HIV-infected patients should carry out a careful evaluation of all therapies, both conventional and non-conventional, taken by the patient in order to prevent unexpected failures of antiretroviral therapy from appearing.

Introduzione

Virus dell'immunodeficienza umana

HIV (*Human immunodeficiency virus*) è un virus a RNA che appartiene alla famiglia dei retrovirus, dotato di un meccanismo replicativo unico dovuto all'enzima *trascrittasi inversa*. I retrovirus sono in grado di trasformare il proprio patrimonio genetico a RNA

in un doppio filamento di DNA che si inserisce nel DNA della cellula ospite avviando il processo di replicazione di nuove particelle virali. Le cellule bersaglio di HIV sono i linfociti T di tipo CD4, fondamentali nella risposta adattativa contro svariati tipi di agenti patogeni e oncogeni. L'infezione da HIV provoca un indebolimento progressivo del sistema immunitario, aumentando il rischio di tumori e infezioni da parte di svariati patogeni. Dopo il contatto con HIV, il sistema immunitario inizia a produrre anticorpi diretti specificamente contro il virus e rilevabili nel sangue. La comparsa degli anticorpi non è immediata e il tempo che intercorre tra il contagio e la positività al test HIV, detto "periodo finestra", può variare da poche settimane fino a tre mesi; durante questo periodo, nonostante la sieronegatività, l'infezione è trasmissibile ad altri soggetti. In questo periodo, l'infezione può essere asintomatica ma talvolta si manifesta con sintomi variabili (infezione acuta). Se non trattata, l'infezione da HIV nella maggior parte dei casi diventa clinicamente conclamata a causa dell'insorgenza di una o più patologie sentinella, che sono diagnostiche dell'AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Molte di queste sono infezioni opportunistiche provocate da agenti patogeni che normalmente non infettano le persone con un sistema immunitario non compromesso tra cui la pneumocistosi, la toxoplasmosi cerebrale, la tubercolosi polmonare o extra-polmonare, l'infezione da citomegalovirus e l'esofagite da candida. Tra le malattie diagnostiche di AIDS vi sono anche diversi tipi di tumori, tra cui il linfoma non Hodgkin, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma del collo dell'utero. HIV si può trasmettere solo attraverso lo scambio di fluidi biologici quali:

- sangue e suoi derivati
- sperma e secrezioni vaginali
- latte materno.

L'infezione si verifica quando il virus, contenuto in uno di questi liquidi biologici, riesce ad entrare in contatto con i fluidi biologici di un'altra persona, o tramite rapporti sessuali non protetti o utilizzo di siringhe non sterili. È possibile anche la trasmissione materno fetale o tramite trasfusioni di sangue infetto. La possibilità di trasmettere l'infezione da HIV dipende dal tipo di comportamento messo in atto (i rapporti anali sono più a rischio di trasmissione virale di quelli vaginali), e anche dalla quantità di virus presente nel sangue o nelle secrezioni genitali.

I progressi della ricerca scientifica che hanno portato alla introduzione nella pratica clinica della terapia antiretrovirale a elevata attività (HAART) hanno reso possibile alle persone con infezione da HIV di avere una sempre migliore qualità di vita, grazie anche al minor impatto sull'organismo ed ai minori effetti collaterali delle terapie farmacologiche, oltre a una sopravvivenza sovrapponibile a quella della popolazione generale. Inoltre, quando la carica virale (cioè la quantità di virus presente nel sangue) è persistentemente mantenuta a livelli non misurabili dalla terapia antiretrovirale, è nulla la possibilità di trasmettere l'infezione ad altre persone; in questo caso si parla di *Non rilevabile = Non trasmissibile*.

Terapia farmacologica

Le conoscenze sulla patogenesi dell'infezione da HIV e sui meccanismi alla base dello sviluppo delle resistenze indicano che, una volta presa la decisione di iniziare il trattamento, l'uso corretto di combinazioni di farmaci antiretrovirali, in grado di ridurre in modo massimale la carica virale plasmatica, rappresenta il sistema più efficace per ridurre la probabilità di selezionare ceppi resistenti e di andare incontro a fallimento virologico. La soppressione massimale della replicazione virale (fino a livelli plasmatici di HIV-RNA non più misurabili con i metodi attualmente a disposizione) costituisce l'obiettivo primario e ideale dell'intervento terapeutico. Esso va perseguito non solo per ridurre il rischio di progressione dell'infezione (risultato forse raggiungibile anche attraverso una parziale riduzione della carica virale), ma soprattutto per ridurre la possibilità di fallimento terapeutico indotto dall'emergenza di ceppi resistenti, oltre che la possibilità di trasmettere l'infezione. Questo obiettivo può essere realizzato nella maggior parte (in Italia in più del 90%) delle persone con infezione attraverso l'impiego di diverse possibili combinazioni di farmaci antiretrovirali. In **Tabella 1** sono riportati i principali farmaci antiretrovirali attualmente disponibili in Italia.

Tabella 1 Farmaci antiretrovirali disponibili in Italia.

Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)	Inibitori della proteasi (PI)	Inibitori dell' integrasi (INI)
Abacavir	Efavirenz	Atazanavir con o senza ritonavir	Raltegravir
Emtricitabina	Nevirapina	Darunavir/ritonavir	Elvitegravir/cobicistat
Lamivudina	Rilpivirina	Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir
Tenofovir	Etravirina	Fosamprenavir con o senza ritonavir	Bictegravir
Zidovudina	Doravirina		

La gestione dell'infezione da HIV ha subito nel tempo numerosi cambiamenti soprattutto perché la possibilità di trattare si è ampliata grazie alla disponibilità sempre maggiore di un numero di farmaci e strategie terapeutiche (generalmente 2 NRTI + 1 NNRTI o 1 PI o 1 INI) la cui efficacia e tollerabilità hanno fatto sì che l'infezione da patologia acuta e quasi sempre mortale negli anni '80 si sia trasformata oggi in patologia cronica consentendo uno dei maggiori successi della medicina contemporanea. La disponibilità di una classe di farmaci come gli INI, il cui profilo in termini di potenza, sicurezza, tollerabilità a breve e lungo termine e comodità di assunzione li ha configurati come effettivi driver degli schemi di trattamento sui quali basarsi per costruire gli schemi di associazione con altri farmaci antiretrovirali, ha notevolmente contribuito al raggiungimento di questo successo. Questa classe viene ormai utilizzata sempre più spesso, come da indicazioni delle Linee Guida nazionali e internazionali, sia nei pazienti *naïve* sia nello scenario delle ottimizzazioni in pazienti con HIV-RNA stabilmente non quantificabile. Le terapie antiretrovirali attualmente disponibili, seppure estremamente efficaci, non consentono però di ottenere l'eradicazione dell'infezione. Il trattamento deve, quindi, essere continuato a tempo indefinito e nel corso degli anni è possibile che insorgano problemi di tossicità; inoltre, è possibile/probabile che nel corso degli anni si renda necessario introdurre terapie concomitanti per comorbidità (con conseguente maggior rischio di interazioni farmacologiche) e che si renda necessario modificare la terapia con NRTI o PI per prevenire danni d'organo o anche solo per evitare che i farmaci antiretrovirali aggiungano danno alle inevitabili conseguenze dell'invecchiamento.

Nelle strategie antiretrovirali a lungo termine è importante distinguere tra diverse fasi di trattamento (induzione/mantenimento/ottimizzazione) in cui la gestione del paziente comporta considerazioni e obiettivi diversificati. Nelle fasi di induzione/mantenimento gli obiettivi del trattamento sono la riduzione della carica virale in tempi brevi e il recupero della funzionalità del sistema immune. Nel lungo termine, invece, può essere necessario operare una strategia di ottimizzazione della terapia, con un passaggio da 3 a 2 farmaci, finalizzata a minimizzare gli effetti collaterali, migliorare la qualità di vita dei pazienti e l'aderenza attraverso schemi terapeutici più semplici.

Le combinazioni per le quali si dispongono dati controllati e di più frequente impiego nella pratica clinica sono le seguenti:

- un inibitore della proteasi (PI) (ritonavir) + 2 analoghi nucleosidici (NRTI)
- un inibitore non nucleosidico (NNRTI) + 2 analoghi nucleosidici (NRTI)
- tre analoghi nucleosidici (NRTI).

I regimi contenenti gli inibitori della proteasi godono della dimostrata efficacia clinica e della durata d'azione a lungo termine anche in pazienti con AIDS, essi possiedono anche un'alta barriera genetica all'insorgenza di resistenze, in quanto la resistenza fenotipica a questi farmaci compare solo se più mutazioni sono presenti nel genoma virale. I PI presentano inoltre importanti interazioni farmacologiche con farmaci di largo impiego. D'altra parte, questi regimi possiedono alcuni importanti svantaggi, tra cui, soprattutto, la complessità posologica, i problemi di resistenza crociata e la tossicità a lungo termine. L'impiego, in associazione con altri PI (con dosaggi aggiustati), di piccole dosi di ritonavir (da 100 a 400 mg, a seconda delle diverse associazioni) permette di migliorarne significativamente le caratteristiche farmacocinetiche.

TOSSICITÀ DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

La tossicità a breve, medio e lungo termine, dei farmaci antiretrovirali attualmente disponibili sta diventando un problema centrale. Per ogni farmaco utilizzato o per le diverse classi farmacologiche vengono continuamente segnalati e descritti nuovi effetti collaterali e nuove tossicità specifiche. Nella **Tabella 2** sono riassunti gli eventi avversi più gravi e comuni.

Tabella 2 Quadro riassuntivo degli effetti indesiderati più rilevanti dei farmaci antiretrovirali.

Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)		Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)		Inibitori della proteasi (PI)	
<i>Zidovudina</i>	Neutropenia Anemia Nausea Vomito Cefalea Miopia	<i>Nevirapina</i>	Rash cutaneo Sindrome di Stevens-Johnson Aumento delle transaminasi Epatite	<i>Saquinavir</i>	Sintomi gastrointestinali Cefalea Aumento delle transaminasi
<i>Didanosina</i>	Pancreatite Neuropatia periferica Diarrea Nausea Vomito Sindrome secca	<i>Efavirenz</i>	Alterazioni del sonno Alterazioni dell'attività onirica Alterazioni dell'umore e della soglia di attenzione	<i>Ritonavir</i>	Sintomi gastrointestinali Alterazioni del gusto Aumento della CPK e dell'uricemia Parestesie Epatite
<i>Zalcitabina</i>	Neuropatia periferica Ulcere mucose Rash			<i>Indinavir</i>	Nefrolitiasi Nefropatia Sintomi gastrointestinali Iperbilirubinemia
<i>Stavudina</i>	Neuropatia periferica			<i>Nelfinavir</i>	Diarrea e altri sintomi gastrointestinali
<i>Lamivudina</i>	Anemia Aumento delle transaminasi Trombocitopenia			<i>Amprenavir</i>	Diarrea Rash Parestesie
<i>Abacavir</i>	Reazioni gravi di Ipersensibilità			<i>Lopinavir/Ritonavir</i>	Diarrea e altri sintomi gastrointestinali

Meccanismo delle interazioni farmacologiche

I pazienti con infezione da HIV, a causa di comorbidità, sono spesso sottoposti a politerapia farmacologica. Questo può portare ad un aumentato rischio di eventi avversi da farmaci, ad una mancata aderenza alla terapia, ed all'insorgenza effetti avversi dovuti alle interazioni tra farmaci (*drug-drug interaction*, DDI), che può compromettere l'efficacia dei trattamenti antiretrovirali e concomitanti. L'aumento dell'aspettativa di vita del paziente HIV rende sempre più necessario provvedere alla gestione e alla cura di condizioni patologiche associate all'invecchiamento, che in questa popolazione tendono a presentarsi precocemente, sia per effetto dell'infezione, sia come conseguenza di stili di vita pregressi, che in una parte di loro ne accelerano la comparsa. È noto che l'assunzione di più farmaci, specie se generata da diversi prescrittori, con limitata attitudine a coordinarsi tra loro, si riflette in un elevato rischio di inappropriata prescrizione e, potrebbe determinare effetti negativi sulla salute, causati dalle interazioni tra i farmaci e/o dalla ridotta aderenza all'assunzione di terapie essenziali. La politerapia è anche associata a declino cognitivo e a cadute non intenzionali che nell'anziano sono tra i principali fattori di morbosità e mortalità. A questo proposito è importante effettuare un'attenta ricognizione e riconciliazione terapeutica nel paziente polipatologico, nella fattispecie nel paziente con HIV, così da evitare, per quanto possibile, l'insorgenza di DDI. Accanto ai problemi associati alle interazioni tra farmaci convenzionali, vi è anche la possibilità di interazioni legate all'utilizzo di sostanze (integratori, vitamine, supplementi, fitoterapici ecc.), per comodità di classificazione definiti *medicinali complementari*, che nella maggior parte dei casi non vengono neppure riportati al curante, ma che sono potenzialmente in grado di interferire con alcuni antiretrovirali. I principali meccanismi alla base delle interazioni tra due o più sostanze sono di tipo: chimico-fisico, farmacocinetico e farmacodinamico. Alcuni farmaci interferiscono direttamente in base alle loro proprietà chimico-fisiche, come ad

esempio gli integratori a base di *calcio, alluminio, magnesio o ferro*, che interferiscono con l'assorbimento degli *inibitori dell'integrasi* a causa delle loro reazioni chelanti [1]. Tuttavia, le interazioni farmacologiche sono per lo più riconducibili a interazioni farmacocinetiche, quali l'inibizione o l'induzione di enzimi che metabolizzano il farmaco anche se, negli ultimi anni, è stata data notevole attenzione anche alle interazioni con le proteine transmembrana, che agiscono come vettori di vari farmaci, ad esempio: nei pazienti in trattamento con dolutegravir e metformina la biodisponibilità della biguanide risulta aumentata, a causa dell'inibizione del trasportatore OCT2, coinvolto nell'escrezione renale della metformina [2]. Le interazioni farmacodinamiche possono coinvolgere effetti sinergici (agonisti o antagonisti) di due o più molecole sullo stesso bersaglio farmacologico o, diversi bersagli; queste interazioni possono potenziare o inibire l'effetto del farmaco e, sono clinicamente significative [3].

Le DDI rappresentano un aspetto molto complesso della farmacologia clinica, perché la maggior parte delle informazioni prodotte durante lo sviluppo di una molecola non sono sufficienti per ipotizzare eventuali interazioni che potrebbero insorgere in regione di cronicità. Inoltre, la maggior parte delle informazioni sull'impatto delle DDI sull'uomo proviene da modelli sperimentali o, da studi su volontari sani, ai quali viene somministrata una singola dose in situazioni diverse dal contesto clinico quotidiano, in cui i farmaci vengono effettivamente utilizzati in seguito all'ottenimento dell'AIC^[4]. Dunque, le informazioni raccolte durante gli studi di pre-marketing dovrebbero essere considerate solo un punto di partenza per un approccio più completo, che tenga conto di tutti gli altri fattori che governano in larga misura il rischio di DDI. Questo rischio è direttamente proporzionale al numero di farmaci che vengono assunti, ma è anche necessario ricordare che alcuni pazienti (anziani, pazienti con patologie croniche, bambini...) sono più a rischio di altri; alcune patologie possono mascherare o, modificare le manifestazioni di un'interazione; fattori genetici o ambientali possono portare a variabilità, più o meno marcata, nelle risposte individuali e l'effetto di un farmaco può essere misurato quantitativamente solo in pochi casi [4, 5]. Un altro punto critico è rappresentato dalla letteratura scientifica, che consiste principalmente in studi di potenziali DDI, che possono essere previste sulla base delle proprietà farmacologiche dei farmaci coinvolti, ma non necessariamente danno luogo a problemi clinici per i pazienti [6]. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e la *Food and Drug Administration* (FDA) hanno valutato l'entità delle interazioni farmacologiche sulla base della relazione lineare tra farmacocinetica e dati di esiti clinici, ma ciò è stato documentato solo nel caso di una minoranza di farmaci e senza tener conto del loro indice terapeutico. Sebbene siano state segnalate alcune migliaia di DDI, il numero di DDI clinicamente significative è molto inferiore e spesso legate a farmaci con basso indice terapeutico, come gli anticoagulanti orali, alcuni antidiabetici orali, anticonvulsivi, antidepressivi, antiaritmici, antinfiammatori non steroidei, neurolettici, molti agenti anticancro e immunosoppressori, e teofillina [4, 7, 8]. Le fonti di informazione sui DDI comprendono il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e database dedicati, che valutano i le DDI in base alla loro gravità, rilevanza o documentazione clinica. Tuttavia, è importante sottolineare che è consigliabile consultare più di una di queste banche dati, perché nessuna di esse è perfetta e spesso presentano discrepanze, in particolare per quanto riguarda la classificazione di gravità, anche se sono utili per distinguere le interazioni clinicamente più rilevanti da quelle meno rilevanti, a condizione che siano utilizzate correttamente.

È difficile trasferire l'importanza delle interazioni alla pratica clinica quotidiana, il che rende sempre più necessario raccogliere e divulgare informazioni sulle interazioni attese, differenziare quelle clinicamente rilevanti da quelle che non lo sono, e adottare un approccio più razionale sia relativamente ai trattamenti antiretrovirali sia agli altri trattamenti.

Farmacovigilanza

La farmacovigilanza è la disciplina che comprende l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. Nella fattispecie essa costituisce la fase IV

della sperimentazione sul farmaco, detta fase post-marketing. L'obiettivo della farmacovigilanza è quello di effettuare un costante monitoraggio sui farmaci impiegati nella pratica clinica, per individuare e prevenire gli eventi avversi dopo l'ottenimento dell'AIC. I dati sulla sicurezza dei farmaci possono essere ricavati da differenti fonti: segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica e rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche.

L'AIFA promuove programmi e studi di farmacovigilanza attiva che hanno come obiettivo quello di aumentare le conoscenze sui farmaci usati su larga scala per definire meglio la sicurezza d'uso, migliorare le modalità con cui essi vengono usati e stabilire un profilo di sicurezza che corrisponda alla reale pratica medica.

REAZIONI AVVERSE DA FARMACO

Una reazione avversa da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) è un effetto nocivo ed indesiderato che il farmaco può provocare quando è somministrato a dosi corrette a scopo preventivo, terapeutico, o diagnostico. Le ADR che vengono segnalate, sono inserite nel database di farmacovigilanza ed analizzate allo scopo di individuare i medicinali potenzialmente dannosi per la salute di particolari categorie di pazienti al fine di limitarne l'utilizzo e aggiornare il foglietto illustrativo inerente ai farmaci sospetti. La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) rappresenta il sistema italiano di farmacovigilanza, che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR. Una ADR può essere classificata in base alla sua causa:

- *Overdose*: somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto.
- *Off-label*: uso non in accordo con le indicazioni di impiego autorizzate
- *Misuso*: usato intenzionalmente in modo inappropriato
- *Abuso*: intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici.
- *Esposizione occupazionale*
- *Interazione*
- *Errore terapeutico*.

Le ADR possono essere anche classificate in *non gravi* e *gravi*, in base al criterio di gravità, quindi in base alle conseguenze che sono scaturite in seguito alla loro insorgenza.

SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA

La farmacovigilanza nasce in seguito alla tragedia della talidomide, le conseguenze sono ben note in tutto il mondo. Appena divenne chiaro, verso la fine degli anni 60, che la talidomide aveva importanti effetti teratogeni il farmaco non fu più prescritto. In questo episodio sono presenti i principi cardine della farmacovigilanza:

- osservazione di un evento avverso inatteso e grave in una popolazione di pazienti trattati con il farmaco;
- comunicazione alla comunità scientifica sulla base del semplice sospetto che possa esserci una relazione causale con l'assunzione del farmaco;
- condivisione delle informazioni.

Nel luglio 2012 è entrata in vigore la nuova normativa in ambito di farmacovigilanza presente nel *Regolamento 1235/2010/EU* e si applica ai medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata. Gli obiettivi della nuova normativa sono:

1. Assicurazione di un sistema europeo robusto e rapido nel prendere le decisioni necessarie in materia di FV.
2. Incremento della partecipazione dei pazienti e degli operatori sanitari.
3. Miglioramento dei sistemi di comunicazione:
 - aumento di trasparenza
 - migliore informazione sui medicinali.
4. Aumento dell'efficienza dei sistemi di FV.
5. Rafforzamento della Rete Europea di FV.
6. Rafforzamento dei Sistemi di FV aziendali.

La segnalazione spontanea di reazioni avverse è indispensabile alla farmacovigilanza, perché permette l'acquisizione di conoscenze in seguito all'esperienza proveniente del

singolo paziente e può essere usata per migliorare la terapia e la sicurezza d'uso del farmaco. Una maggiore consapevolezza tra medici e farmacologi rispetto alla comparsa delle reazioni avverse da farmaci e alle conseguenze cliniche potrebbe prevenire e ridurre notevolmente i costi della sanità.

LA SEGNALAZIONE DELLE ADR

La segnalazione di ADR può essere fatta da tutti gli operatori sanitari e dai cittadini. La procedura per effettuare una segnalazione prevede la compilazione di una *scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa* che, una volta compilata, viene inviata ad un responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o dell'ATS. I responsabili di farmacovigilanza effettuano la verifica che la scheda sia completa e provvedono all'inserimento della segnalazione nella RNF, entro 7 giorni. Dopo aver inserito la segnalazione nella banca dati della RNF viene comunicato al segnalatore dell'inserimento avvenuto e del codice numerico rilasciato dal sistema a cui si dovrà fare riferimento in caso di aggiornamenti. Quando vengono segnalate ADR con esito *fatale* è necessario inserirle in RNF entro 24 ore dal ricevimento.

METODI PER IL RILEVAMENTO NESSO CAUSALITÀ DI UNA ADR:

L'ALGORITMO DI NARANJO

Questo strumento è stato sviluppato per standardizzare la valutazione della causalità farmaco-ADR per tutte le reazioni avverse ai farmaci e non è stato progettato specificamente per le lesioni epatiche indotte da farmaci. L'algoritmo è stato disegnato per l'uso in studi controllati e studi di registrazione di nuovi farmaci, piuttosto che nella pratica clinica di routine. Tuttavia, è semplice da applicare e ampiamente utilizzato. Molte pubblicazioni sulle lesioni epatiche indotte da farmaci riportano i risultati dell'applicazione di questo algoritmo. La scala di probabilità dell'ADR consiste di 10 domande a cui viene data una risposta tra "Sì", "No" o "Non so". Ad ogni risposta viene assegnati un punteggio (-1, 0, +1 o +2), la cui somma produce un valore totale che permette la valutazione presuntiva dell'entità della correlazione tra il farmaco sospetto e l'ADR considerata (**Tabella 3**).

Tabella 3 Algoritmo di Naranjo.

		Si'	No	Non So
1	Ci sono rapporti precedenti conclusivi su questa reazione?	+1	0	0
2	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4	La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco?	+2	-1	0
5	Ci sono cause alternative?	-1	+2	0
6	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0
7	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8	La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0
9	Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10	L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0
		Totale		
Interpretazione: ≤0 DUBBIA; 1-4 POSSIBILE; 5-8 PROBABILE; ≥9 CERTA				

IL RILEVAMENTO DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'attribuzione di una reazione avversa ad un determinato medicinale per la valutazione di un potenziale nesso causale è uno dei compiti più complessi nelle attività di valutazione delle segnalazioni di ADR. Il processo è ancora più complicato quando si valuta una potenziale interazione farmacologica (pDDI). Alla ricerca di strumenti oggettivi e affidabili per la valutazione della causalità delle interazioni farmacologiche, diversi autori si sono avvalsi dell'algoritmo di Naranjo, precedentemente descritto. Tuttavia, quest'ultimo è stato progettato per valutare le reazioni avverse causate da un singolo farmaco, e il suo ruolo è notevolmente ostacolato ogni volta che si cerca di estrapolarlo per analizzare le sospette interazioni farmacologiche. Horn, Hansten e Chan, hanno

proposto uno strumento specifico per questo tipo di valutazione della causalità in caso di ADR causata dall'interazione tra farmaci - la DIPS, *Drug Interaction Probability Scale*. Questo strumento è composto da 10 domande, ciascuna con tre opzioni di risposta a cui viene assegnato un punteggio. Il punteggio finale si traduce in una scala qualitativa che esprime la probabilità che la reazione sia effettivamente conseguente a DDI. Il punteggio ottenuto non è assoluto, né può essere estrapolato ad altri casi simili, ma è rilevante per determinare la probabilità che ogni singolo caso di ADR abbia avuto origine da un'interazione.

Fitovigilanza

Gli integratori alimentari devono rispondere alle disposizioni della legislazione alimentare applicabile in materia di sicurezza ed etichettatura e per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio devono essere notificati al Ministero della Salute. Gli integratori alimentari sono prodotti di *libera vendita* e vanno utilizzati secondo le istruzioni riportate in etichetta. Un uso improprio, che non tenga conto dell'età, di particolari condizioni fisiologiche o di situazioni patologiche in atto, potrebbe rivelarsi dannoso. È importante informare il medico quando si assumono integratori alimentari, soprattutto se in concomitanza di terapie farmacologiche, per evitare il rischio di reazioni avverse da interazioni farmacologiche. È necessario migliorare le conoscenze sul profilo del rapporto beneficio/rischio per l'uso appropriato di questa categoria di prodotti, considerando, i quantitativi di assunzione proposti, la sensibilità, le condizioni dei possibili destinatari ed il concomitante consumo di altri prodotti e farmaci. È disponibile un sistema di segnalazione online *VigiErbe*, per segnalare le sospette reazioni avverse, che si verificano dopo l'assunzione di: integratori alimentari, prodotti erboristici, preparazioni magistrali e officinali, medicinali omeopatici e altri prodotti di origine naturale. Il sito è stato messo a punto dall'*Istituto Superiore di Sanità* e sviluppato dal *Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto*, le segnalazioni possono essere inviate, tramite il sito www.vigierbe.it, dagli operatori sanitari e dai cittadini. Ogni segnalazione inoltrata è trasmessa all'Istituto Superiore di Sanità e valutata da un Comitato Scientifico composto da esperti di farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia ed omeopatia. Le segnalazioni vengono condivise a livello nazionale ed internazionale, contribuendo così al miglioramento delle conoscenze del profilo di sicurezza di questi prodotti.

Lo studio è stato condotto all'interno della clinica Gestione Ambulatoriale delle Politiche (GAP), appartenente al Dipartimento Malattie Infettive dell'ASST Fatebenefratelli-Sacco e al Dipartimento di Farmacologia Clinica, indispensabile per eseguire la valutazione farmacocinetica della terapia antiretrovirale in pazienti in trattamento con CAM (acronimo del termine inglese *Complementary and Alternative Medicine*). Il termine CAM definisce un gruppo eterogeneo di approcci, discipline, pratiche e interventi considerati generalmente come non assimilabili alla medicina convenzionale.

Gli obiettivi del progetto vertevano sulla valutazione delle potenziali interazioni tra prodotti CAM e i trattamenti farmacologici antiretrovirali, in particolare è stata valutata la variazione della concentrazione plasmatica del farmaco antiretrovirale nel paziente in trattamento con CAM.

Metodi

La clinica ambulatoriale GAP

Lo studio è stato svolto utilizzando la banca dati contenente i dati dei pazienti in trattamento presso la clinica GAP, per la quale sono stati valutati i risultati dei dosaggi plasmatici delle terapie antiretrovirali e la carica virale del laboratorio di farmacocinetica dell'ospedale.

Il Poliambulatorio GAP, del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Luigi Sacco di Milano, è stato inaugurato nel settembre 2016, con l'obiettivo di servire i pazienti sieropositivi sottoposti a trattamenti farmacologici multipli. Si tratta di pazienti che ricevono un trattamento farmacologico cronico per malattie infettive e di altro tipo, pazienti con malattie renali e/o epatiche croniche, pazienti anziani di età superiore

ai 60 anni, pazienti le cui condizioni cliniche li predispongono ad un dosaggio inadeguato (obesità, gravidanza, ecc.), popolazioni “speciali” (pazienti di diversa etnia, donne in menopausa, ecc.), pazienti che assumono integratori o prodotti naturali e pazienti con malattie epatiche trattate con i nuovi agenti antivirali. L'obiettivo è quello di valutare l'effetto delle terapie non convenzionali a base di prodotti fitoterapici sulla terapia antiretrovirale. La clinica è gestita con la collaborazione di uno specialista in malattie infettive e di un farmacologo clinico, e ha lo scopo di verificare l'adequatezza delle diverse combinazioni di farmaci e delle dosi che vengono prescritte ai pazienti. Le principali attività della clinica sono riassunte nel **Box 1**.

Box 1 Principali attività della clinica GAP

- Raccolta dettagliata di dati di laboratorio anamnestici, clinici, terapeutici e ad hoc relativi ai singoli pazienti che assumono farmaci antiretrovirali e altri farmaci, fitoterapici, integratori, ecc. per la verifica di potenziali interazioni farmacologiche tra i trattamenti.
- Prescrizione dei test farmacocinetici offerti dal Servizio Farmacologico dell'ospedale per quantificare le interazioni identificate.
- Verifica della reale rilevanza clinica delle interazioni, valutazione delle condizioni cliniche attuali e precedenti di ogni paziente e i possibili rischi/benefici degli attuali trattamenti.
- Segnalazione per iscritto al medico di medicina generale di ogni paziente e allo specialista in malattie infettive in merito a qualsiasi cambiamento richiesto nelle attuali terapie

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e medicina complementare

Gli enormi progressi compiuti nel campo della terapia antiretrovirale hanno determinato un sensibile aumento della vita media dei pazienti con infezione da HIV che ora risulta essere quasi confrontabile a quella dei soggetti sieronegativi. Con l'aumento dell'aspettativa di vita è aumentato anche il desiderio di migliorarne la qualità e il benessere psicofisico. Per perseguire tali obiettivi i pazienti HIV-positivi, come i pazienti HIV-negativi, sempre più frequentemente ricorrono ad approcci non convenzionali che vengono definiti genericamente *“medicina complementare e alternativa”*.

Nella popolazione generale, la prevalenza di utilizzo di CAM varia nelle diverse culture con percentuali tra il 10 e l'80%, sovrapponibile a quella riportata in due recenti studi condotti nei pazienti HIV-positivi che riportavano percentuali di utilizzo variabili tra il 40 e il 75%. I motivi dell'utilizzo di CAM sono principalmente legati alla percezione di una loro azione “curativa” (rispetto all'azione sintomatica associata alla medicina tradizionale), al desiderio di poter “controllare” in autonomia le terapie e, soprattutto, alla convinzione che tali prodotti non abbiano gli effetti collaterali dei farmaci tradizionali. È tuttavia importante sottolineare che, soprattutto per i prodotti fitoterapici ed i supplementi nutrizionali sono state riportate diverse interazioni farmacologiche (già descritte o ipotizzabili su base teorica) clinicamente o potenzialmente rilevanti con i farmaci antiretrovirali (**Tabella 4**).

Alla luce di quanto premesso, è importante sensibilizzare tutti i professionisti coinvolti nella gestione del paziente con infezione da HIV sull'importanza di eseguire una valutazione attenta di tutte le terapie (nell'accezione più ampia di questo termine) che il paziente assume, focalizzandosi anche sui CAM, per evitare che possano comparire fallimenti inattesi o apparentemente ingiustificabili della terapia antiretrovirale come evidenza la nostra esperienza durante i primi due anni di attività del servizio GAP.

Tabella 4 Interazione descritta o assunta su base teorica.

CAM	Interazione farmacologica descritta o ipotizzabile su base teorica
Aglio (<i>Allium sativum</i>)	Riduzione dell'AUC di saquinavir del 50%
Calcio, ferro, magnesio	Gli integratori contenenti questi elementi possono chelare gli INSTI con ridotta esposizione
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>)	Riduzione delle concentrazioni basali di indinavir del 100%
Cartilagine di squalo	Il calcio presente in elevate quantità può chelare gli INSTI con ridotta esposizione
Deidroepiandrosterone (DHEA)	Inibitore di CYP3A, può aumentare l'esposizione a PI, NNRTI, elvitegravir e maraviroc
Ginko (<i>Ginkgo biloba</i>)	Fallimento virologico in paziente con compliance ottimale a terapia a base di efavirenz
Iperico (<i>Hypericum perforatum</i>)	Riduzione dell'AUC di indinavir del 60%
Iperico (<i>Hypericum perforatum</i>)	Induttore di CYP3A e UGT, può ridurre l'esposizione di tutte le classi di antiretrovirali
Liquirizia (<i>Glycyrrhiza</i>)	Induttore di CYP3A, può ridurre l'esposizione a PI, NNRTI, elvitegravir e maraviroc
Luppolo (<i>Humulus lupulus</i>)	Induttore di CYP3A, può ridurre l'esposizione a PI, NNRTI, elvitegravir e maraviroc
Pepe nero (<i>Piper nigrum</i>)	Aumento dell'AUC di nevirapina del 160%
Unghia di gatto (<i>Uncaria guianensis</i>)	Inibitore di CYP3A, aumento significativo delle concentrazioni di atazanavir
Vitamina C	Induttore di CYP3A, può ridurre l'esposizione a PI, NNRTI, elvitegravir e maraviroc
Yohimbe	Inibitore di CYP2D6, può aumentare le concentrazioni di cobicistat e ritonavir
Zinco solfato	Riduzione significativa delle concentrazioni di atazanavir e INSTI

AUC: area sotto la curva; INSTI: inibitori dell'integrasi; PI: inibitori della proteasi; NNRTI: inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa

Risultati

Grazie a questa analisi è stato possibile identificare quattro pazienti, trattati presso l'ambulatorio, che presentavano valori di carica virale e di dosaggio del plasma fuori range. Alla visita successiva i pazienti sono stati sottoposti ad alcune domande per effettuare la ricognizione terapeutica e l'eventuale riconciliazione, grazie a questa analisi è stato possibile identificare il motivo responsabile della variazione dei valori della carica virale e dei dosaggi plasmatici e attribuirlo all'assunzione di alcuni fitoterapici assunti dai pazienti per evitare l'aumento del peso corporeo.

La prevalenza dell'obesità (BMI >30 kg/m²) tra i soggetti affetti da HIV negli USA si sta avvicinando alla parità con quella della popolazione generale, ed è particolarmente elevata tra le donne e le minoranze [9-12].

Il database GAP comprendeva tre pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente un trattamento antiretrovirale stabile e farmaci per la riduzione del peso e che hanno mostrato un fallimento virologico a causa di una potenziale DDI [13, 14]; tutti avevano una lunga storia di adesione ottimale al trattamento antiretrovirale che ha portato al controllo dell'HIV (**Tabella 5**).

Tabella 5 Caratteristiche cliniche dei pazienti della coorte GAP in fallimento virologico o con risposta terapeutica inadeguata per interazioni farmacologiche con CAM.

Sesso, età	Terapia antiretrovirale	Agente interagente	TDM 1 (concentrazione plasmatica)	TDM 2 (concentrazione plasmatica)	Range terapeutico
Donna, 40 anni	ATV/r 300/100 mg TDF/FTC 245/200 mg	Sinetrol® 450 mg due volte al giorno	Atazanavir: 85 ng/mL	Atazanavir: 719 ng/mL	150-800 ng/mL
Uomo, 44 anni	TAF/FTC 10/200 mg DRV/cobi 800/150 mg	Gunabasic® 7 g al giorno Lipidyum® 6,5 g al giorno	NA	NA	NA
Uomo, 45 anni	EVG/cobi/TAF/FTC 150/150/10/200 mg	Cut 4 Him Plus®	Elvitegravir: 56 ng/mL	Elvitegravir: 653 ng/mL	>45 ng/mL

TDF: tenofovir diproxil fumarato; FTC: emtricitabina; TAF: tenofovir alafenamide; ATV: atazanavir; r: ritonavir; EVF: efavirenz; DRV: darunavir; cobi: cobicistat; EVG: elvitegravir; TDM 1: monitoraggio terapeutico del farmaco effettuato durante l'assunzione del farmaco interagente; TDM 2: monitoraggio terapeutico del farmaco effettuato prima dell'assunzione o dopo la sospensione del farmaco interagente; NA non disponibile.

In particolare, due pazienti avevano deciso di assumere integratori alimentari per il controllo del peso.

Il primo paziente ha assunto un integratore alimentare contenente naringina, come acceleratore brucia grassi; in questo caso, il TDM (monitoraggio terapeutico del farmaco) ha rivelato concentrazioni di farmaco sub-ottimali durante il trattamento concomitante con naringina, che è aumentato dopo il dechallenge del CAM.

Il secondo paziente ha assunto autonomamente due CAM poche settimane prima di una visita presso la clinica: *Gunabasic*, un integratore alimentare contenente Tarassacco, dichiarato agente drenante, e *Lipidyum*, un integratore alimentare a base di fitosteroli (principalmente *psillio*), raccomandato come trattamento, non farmacologico, per costipazione, ipercolesterolemia e sovrappeso. Il paziente è stato arruolato in uno studio clinico per valutare l'efficacia di una formulazione a dose fissa giornaliera di tenofovir alafenamide, emtricitabina, darunavir e cobicistat, e non erano disponibili i dati sul TDM.

Sorprendentemente, la carica virale dell'HIV, valutata poche settimane dopo la sospensione degli agenti dimagranti, è ritornata in tutti i casi a <37 copie/mL.

Discussione

Il primo evento è stato attribuito alla naringina, un flavanone-7-O-glicoside, che inibisce l'attività delle proteine portatrici (p-glicoproteina e polipeptide) per il trasporto di anioni organici, e in definitiva ostacola l'assorbimento dei farmaci [15]. Il secondo evento può essere stato correlato allo psillio, una fibra solubile della corteccia di *Plantago Ovata*, che aumenta la massa fecale, promuove la defecazione ed è stato segnalato per diminuire l'assorbimento del calcio [16]. Dunque i prodotti dimagranti devono essere utilizzati con cautela nei pazienti affetti da HIV trattati con farmaci antiretrovirali lipofili, a causa del rischio di fallimento virologico [13, 14, 17]. Questo è particolarmente importante in quanto i prodotti naturali, come la naringina e lo psillio, sono disponibili come prodotti da banco e spesso potrebbero sfuggire al controllo medico. Più in generale, questa osservazione sottolinea la rilevanza clinica delle interazioni tra farmaci antiretrovirali lipofili e prodotti dimagranti. Gli unici fallimenti virologici da interazione farmacologica nell'ambulatorio GAP sono stati osservati in cinque pazienti in terapia antiretrovirale stabile che assumevano in concomitanza CAM o prodotti da banco (**Tabella 4**). Tutti i pazienti avevano una storia di aderenza ottimale alla terapia antiretrovirale e quattro di essi avevano un controllo virologico dell'infezione da lungo tempo.

La paziente in terapia antiretrovirale con atazanavir/tenofovir/emtricitabina che aveva da qualche settimana iniziato ad assumere un supplemento nutrizionale contenente naringina, un flavonoide che vanta proprietà "brucia grassi" evidenziava una concentrazione subottimale di atazanavir durante il trattamento con naringina, un flavanone-7-O-glicoside che inibisce l'attività delle proteine di trasporto (p-glicoproteina e polipeptidi di trasporto di anioni organici), con conseguente compromissione dell'assorbimento del farmaco e riduzione dell'efficacia antiretrovirale.

Il secondo paziente in fallimento virologico aveva acquistato su Internet due prodotti "naturali" per dimagrire poche settimane prima della visita di controllo. Il primo (*Gunabasic*) è un integratore alimentare contenente tarassacco utilizzato come preparato drenante mentre il secondo (*Lipidyum*) è un integratore alimentare a base di fitosteroli (principalmente psillio) indicato come rimedio non farmacologico per stitichezza, ipercolesterolemia e sovrappeso. Questo paziente era arruolato in uno studio clinico che valutava l'efficacia di una formulazione a dose fissa contenente *tenofovir alafenamide*, *emtricitabina*, *darunavir* e *cobicistat* e non erano disponibili dati di farmacocinetica. Abbiamo ipotizzato comunque che il quarto fallimento potesse essere correlato allo psillio, una fibra solubile derivante dalle bucce di *Plantago ovata* in grado di aumentare il peso delle feci e la peristalsi intestinale e diminuire l'assorbimento del calcio. L'ultimo caso riguarda un uomo con una recente diagnosi di infezione da HIV in terapia con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide. Già dopo poche settimane dopo l'inizio della terapia si era osservato un rapido declino della carica virale e un recupero progressivo della conta dei linfociti CD4. A una visita di controllo successiva la carica virale di HIV risultava ancora quantificabile, seppur a basso titolo, i CD4 risultavano costanti ma, inaspettatamente, le concentrazioni di elvitegravir erano scese più del 90% rispetto alla valutazione precedente (Tabella 2). Da un'indagine approfondita risultava che il paziente da qualche settimana stava assumendo dei supplementi per il suo benessere fisico contengono contenenti Guggul, un estratto dalla pianta *Commiphora mukul*, particolarmente ricco di guggulsteroni; queste sostanze, oltre a stimolare la ghiandola tiroidea con conseguente ipotetico aumento del metabo-

lismo basale e riduzione dei livelli di lipidi circolanti, sono anche in grado di indurre l'espressione del CYP3A, superfamiglia di enzimi coinvolti nel metabolismo di elvitegravir. Il paziente decideva di interrompere l'assunzione di questi supplementi, ma, poiché non escludeva la possibilità di riprenderli in futuro perché, a suo dire, l'aspetto fisico era al momento una priorità, è stato deciso di cambiare la terapia antiretrovirale con la co-formulazione abacavir/lamivudine/dolutegravir.

In tutti e tre i pazienti la carica virale di HIV, valutata poche settimane dopo la sospensione di questi prodotti, risultava non rilevabile.

Conclusioni

Queste evidenze, per quanto preliminari, dimostrano che gli integratori alimentari ed i farmaci dimagranti, devono essere usati con cautela nei pazienti con infezione da HIV in trattamento con farmaci antiretrovirali lipofili, per il rischio di fallimento virologico. Questo dato è particolarmente rilevante considerando che i CAM, quali Naringina, Psillio e Gugul, sono disponibili sul mercato come prodotti da banco e quindi il paziente può acquistarli senza prescrizione medica, di conseguenza un controllo da parte del medico riguardante le terapie in atto viene a mancare. L'ultimo caso evidenzia, infine, come oggi siano cambiate le priorità dei pazienti HIV-positivi, per alcuni dei quali risulta più importante il perseguimento del benessere fisico piuttosto che mantenere la risposta antiretrovirale. La trasferibilità dell'importanza delle interazioni alla pratica clinica quotidiana è di difficile interpretazione e si rende sempre più spesso necessario recuperare informazioni su di esse. Per una valutazione della rilevanza clinica delle interazioni si può fare riferimento, in maniera critica, alle fonti di informazione disponibili, quali per esempio la scheda tecnica del farmaco oppure database dedicati che applicano un sistema di rating delle stesse o per gravità o per rilevanza o documentazione clinica. Nonostante questi strumenti presentino ancora numerosi limiti e spesso sia difficile cogliere i segnali più importanti, non vi è dubbio che essi rappresentano, se utilizzati correttamente, un utile supporto nel discriminare le interazioni di maggiore rilevanza clinica.

Referenze

- [1] Gervasoni C, Formenti T, Cattaneo D. Management of polypharmacy and drug-drug interactions in HIV patients: A 2-year Experience of a Multidisciplinary Outpatient Clinic. *AIDS Review*. 2019; 21(1): 40–49.
- [2] Gervasoni C, Resnati C, Formenti T, et al. The relevance of drug-drug interactions in clinical practice: the case of concomitant boosted protease inhibitors plus alpha-1 blocker administration. *Antivir Ther*. 2018; 23(5): 467–469.
- [3] Müller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions. *Pharmacogenomics*. 2011; 12: 1017–1037.
- [4] O'Brien TJ, Harralson AF. Teaching students in clinical programs about pharmacogenomics: do they understand drug-drug interactions? *Per Med*. 2018; 15: 347–350.
- [5] Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*. 2007; 30: 911–918.
- [6] Lin JH. Sense and nonsense in the prediction of drug-drug interactions. *Curr Drug Metab*. 2000; 1: 305–331.
- [7] Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJPT, et al. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging*. 2008; 25: 343–355.
- [8] Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of human aging drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007; 370: 185–191.
- [9] Liverpool website (www.hiv-druginteractions.org).
- [10] National Center for Complementary and Integrative Health (<https://search.nccih.nih.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=nccih&query=drug+interaction&commit=Search>).
- [11] Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016; 32: 50–58.
- [12] Tate T, Willig AL, Willig JH, et al. HIV infection and obesity: Where did all the wasting go? *Antivir Ther*. 2012; 17: 1281–1289.
- [13] Cattaneo D, Giacomelli A, Gervasoni C. Loss of control of HIV viremia with OTC weight-loss drugs: a call for caution? *Obesity*. 2018; 26: 1251–1252.
- [14] Gervasoni C, Cattaneo D, Di Cristo V, et al. Orlistat: weight lost at cost of HIV rebound. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 1739–1741.
- [15] Shirasaka Y, Li Y, Shibue Y, et al. Concentration-dependent effect of naringin on intestinal absorption of beta(1)-adrenoceptor antagonist talinlol mediated by p-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp). *Pharm Res*. 2009; 26: 560–567.
- [16] Heaney RP, Weaver CM. Effect of psyllium on absorption of co-ingested calcium. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43: 261–263.
- [17] Kent SJ. Loss of control of HIV viremia associated with the fat malabsorption drug orlistat. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28: 961–962.