

PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV IN TERAPIA ANTIRETROVIRALE: INTERAZIONI TRA FARMACI E ALTRE CRITICITÀ

HIV-infected patients on antiretroviral therapy: drug-drug interactions and other critical issues

Cristina Gervasoni^{1,2}, Dario Cattaneo^{1,3}

¹Servizio di Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP), ASST Fatebenefratelli Sacco Milano;

²III^a Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano;

³U.O. Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

Keywords

HIV infection
Comorbidities
Polipharmacy
Drug-drug interactions

Abstract

HIV-positive patients are treated with various antiretroviral-containing drug combinations to control their underlying disease, which may also be combined with drugs aimed at managing independent or secondary co-morbidities. This can expose patients to drug-drug interactions (DDIs) that may lead to a sub-optimal drug exposure, an increased risk of therapeutic failure or poor tolerability, and a need to adopt alternative therapeutic strategies. Such undesired responses to pharmacological therapies can be appropriately managed in most cases; however, the proper assessment of the clinical relevance of DDIs in patients with heavy polypharmacy is still a difficult task. For these reasons, in September 2016 we set up our Ambulatory Polytherapy Management (*Gestione Ambulatoriale Politerapie*: GAP) outpatient clinic to manage polypharmacy in HIV-infected patients. The main aims of the GAP clinic are to check whether patients are treated with drug combinations that are contraindicated because of known or predictable DDIs; assess the clinical and/or pharmacokinetic relevance of the DDIs; and provide written advice as to how the treatments should be modified if possible.

Introduzione

I pazienti HIV positivi vengono trattati con diverse combinazioni di farmaci per il controllo della patologia di base a cui, come sempre più spesso accade per la loro aumentata sopravvivenza, si possono aggiungere farmaci utilizzati per la gestione di comorbidità indipendenti o secondarie.

L'aumento dell'aspettativa di vita che la terapia antiretrovirale ha consentito di ottenere per le persone che vivono con l'infezione da HIV rende e sempre più renderà necessario provvedere alla gestione e alla cura di condizioni patologiche associate all'invecchiamento ma non solo (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemie, patologie psichiatriche, infezioni opportunistiche, epatiti virali croniche B o C, ecc.), che in questa popolazione tendono spesso a presentarsi più precocemente che nella popolazione generale, sia per effetto dell'infezione di per sé, sia come conseguenza di stili di vita pregressi [1-3]. Ne consegue il ricorso a molteplici terapie sino a configurare un quadro di franca polifarmacia. È noto che l'assunzione di più farmaci, specie se generata da diversi prescrittori con limitata attitudine a coordinarsi tra loro ed eccessiva attenzione al solo proprio campo di intervento, si riflette in un elevato rischio di inappropriata prescrizione e determina rilevanti effetti negativi sulla salute, che vanno da quelli causati dalle interazioni tra i farmaci alla ridotta aderenza all'assunzione di terapie essenziali [4]. L'infettivologo è già quotidianamente chiamato a confrontarsi con le interazioni tra farmaci antifettivi e polifarmacia; in ambito HIV, in particolare, gli tocca anche un indispensabile ruolo di attento coordinamento dei regimi terapeutici prescritti al paziente, soprattutto in presenza di più problemi clinici e più prescrittori.

Corrispondenza: Cristina Gervasoni, III^a Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco. Via Grassi 74, 20157 Milano. E-mail: cristina.gervasoni@unimi.it

Le interazioni farmacologiche nel paziente in politerapia

Con il termine di “interazione farmacologica” (DDI, *drug-drug interaction*) si intende una variazione qualitativa e/o quantitativa in termini di intensità, durata e/o potenza dell’azione di un farmaco causata da altri farmaci (nell’accezione più ampia del termine che include integratori, medicine complementari, sostanze d’abuso, ecc) contemporaneamente presenti nell’organismo [5, 6]. È bene da subito sottolineare che le interazioni non sono necessariamente un evento negativo. Infatti, nella pratica clinica l’uso contemporaneo di più farmaci è spesso necessario per il raggiungimento dell’obiettivo terapeutico desiderato in molte patologie (infezione da HIV, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, neoplasie, ecc.). La risposta terapeutica ottimale viene, infatti, spesso ottenuta attraverso l’azione sinergica/additiva di più molecole che agiscono con meccanismi d’azione diversi, oppure sfruttando l’effetto “potenziante” o “*booster*” di un farmaco su un altro (ben noto nel campo dell’HIV è l’effetto di ritonavir e cobicistat sul metabolismo e sulla biodisponibilità degli inibitori della proteasi o di elvitegravir) [7]. È altrettanto innegabile, però, che il notevole aumento del numero di farmaci assunti da ciascun paziente abbia determinato negli ultimi anni un aumento esponenziale nel numero di interazioni farmacologiche, spesso associate a comparsa di reazioni avverse di tipo iatrogeno anche gravi [8, 9]. Oltre al numero di farmaci, il rischio di reazioni avverse conseguenti a DDI aumenta in presenza di farmaci con basso indice terapeutico, in particolari categorie di pazienti e/o condizioni cliniche (anziani, immunodepressi, ricoverati in terapia intensiva, con insufficienza degli organi emuntori, ecc.), o qualora vi sia una spiccata variabilità individuale nella risposta ai farmaci per fattori genetici [10]. Conoscere i meccanismi alla base delle interazioni farmacologiche è fondamentale per una corretta gestione del paziente con infezione da HIV in politerapia.

Meccanismi alla base delle interazioni farmaco-farmaco

Per interazione tra farmaci si intende qualsiasi fenomeno o processo in cui due o più molecole agiscono l’una sull’altra. Potenzialmente, questo processo si può presentare ogni qual volta vengano somministrati ad un paziente due o più farmaci.

Due o più farmaci possono interagire attraverso tre meccanismi principali: interazione chimico-fisica, interazione farmacocinetica e interazione farmacodinamica.

Le **interazioni chimico-fisiche** vengono anche definite dirette perché alcuni farmaci possono direttamente interferire (o reagire) con altri a causa delle proprietà chimico-fisiche delle due sostanze. Un esempio di interazione di questo tipo, nel contesto dell’infezione da HIV, riguarda gli integratori a base di calcio, alluminio, magnesio o ferro che interferiscono con l’assorbimento degli inibitori dell’integrasi per reazioni di chelazione [11].

Le **interazioni farmacocinetiche** che hanno come meccanismo di base la capacità di una molecola di interferire con i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo o eliminazione di un altro farmaco, rappresentano le DDI più studiate e conosciute in ambito clinico. Le più frequenti coinvolgono il metabolismo dei farmaci attraverso meccanismi di inibizione o induzione degli enzimi metabolizzanti (**Tabella 1**) e sono quelle più facilmente prevedibili su base teorica: nello specifico, in presenza di un inibitore enzimatico aumenterà la biodisponibilità ed eventualmente il rischio di tossicità del farmaco concomitante, mentre in presenza di induttori enzimatici potrà aumentare il rischio di fallimento terapeutico. Lo scenario è esattamente opposto se il farmaco concomitante è un profarmaco la cui attivazione è mediata da enzimi che possono risentire dell’effetto di inibitori o induttori: per esempio, la produzione del metabolita attivo di clopidogrel, mediata dall’azione dei citocromi CYP2C19 e CYP3A4, può essere inibita da ritonavir (con conseguente annullamento dell’azione antiaggregante piastrinica) [12], o indotta da efavirenz (con conseguente aumento dell’attività antiaggregante piastrinica) [13]. Risulta, invece, più difficile prevedere le implicazioni di una interazione che coinvolga due o più farmaci che siano tutti substrati per lo stesso *pathway* metabolico. In questo caso il farmaco più affine all’enzima metabolizzante, o quello presente in maggior quantità, verrà metabolizzato preferenzialmente, determinando un accumulo significativo del farmaco concomitante e un aumento della sua tossicità dose-relata.

Tabella 1 Fattori di rischio per interazioni farmacologiche potenzialmente rilevanti.

Fattori di rischio	Implicazioni cliniche
Utilizzo di farmaci con in comune le stesse vie metaboliche	I farmaci possono competere per lo stesso enzima deputato al metabolismo: il farmaco più affine o presente in maggiore concentrazione verrà metabolizzato preferenzialmente, aumentando il rischio di accumulo e tossicità del farmaco non metabolizzato
Utilizzo di induttori/inibitori enzimatici	L'utilizzo di queste sostanze altera significativamente il metabolismo o la biodisponibilità dei farmaci concomitanti, con effetti rilevanti sul profilo di efficacia/tossicità
Numero di farmaci assunti	All'aumentare del numero di farmaci aumenta il rischio di possibili interazioni
Durata della terapia con farmaci interagenti	All'aumentare della durata della terapia si può manifestare un aumento esponenziale dell'effetto di una interazione (effetto accumulo)
Paziente "fragile" (anziano, pediatrico, in terapia intensiva, gravidanza, ecc.)	La farmacocinetica di diversi farmaci cambia significativamente nei pazienti fragili, rendendo meno prevedibile l'effetto di un'interazione farmacologica
Obesità o malnutrizione	Queste condizioni possono determinare alterazioni significative nell'assorbimento o nella distribuzione di diversi farmaci, rendendo meno prevedibile l'effetto di un'interazione farmacologica
Presenza di patologie croniche (malattie epatiche o renali, alterazioni del tratto GI, scompenso cardiaco, ecc.)	Possibile alterazione significativa della farmacocinetica dei farmaci potenzialmente interagenti
Utilizzo di farmaci con indice terapeutico ristretto	Piccole modifiche nella biodisponibilità di questi farmaci possono determinare alterazioni rilevanti nel profilo di tossicità/efficacia
Background genetico sfavorente	Soggetti portatori di varianti alleliche in geni coinvolti nel metabolismo/trasporto dei farmaci possono manifestare interazioni farmacologiche non prevedibili a priori, talvolta con effetti opposti all'atteso teorico

Negli ultimi anni, molta attenzione è stata rivolta anche alle interazioni farmacocinetiche che riguardano le proteine transmembrana che agiscono da *carrier* di diversi farmaci [14]. Oggi si conoscono decine di *carrier* diretti che possono favorire l'ingresso di xenobiotici all'interno della cellula (come il trasportatore OCT2, *organic cation transporter 2*, coinvolto nell'eliminazione renale di metformina, la cui attività può essere inibita dall'inibitore dell'integrasi di HIV, dolutegravir [15]) oppure impedire l'accumulo di un farmaco nella cellula (come la glicoproteina P, *carrier* inverso che limita l'assorbimento intestinale di molti farmaci tra cui la digossina, che può essere inibito da calcio-antagonisti, antipsicotici, ecc. [16]).

Le **interazioni farmacodinamiche** possono, invece, riguardare l'attività combinata (sinergica, agonista o antagonista) di due o più molecole sullo stesso *target* farmacologico (per esempio l'azione terapeutica del naloxone nell'inibire i sintomi da *overdose* da morfina, o l'associazione di due analoghi nucleosidici per bloccare l'enzima trascrittasi inversa di HIV) oppure su *target* separati (per esempio l'utilizzo combinato di due diuretici che agiscono su tratti differenti del nefrone o la terapia antiretrovirale che agisce bloccando diversi enzimi specifici del virus). Solitamente, tali interazioni possono essere potenzianti o inibitorie e sono di grande significato clinico. Più specificatamente, l'effetto di un'interazione si definisce *additivo* nel caso in cui il risultato finale corrisponda alla somma degli effetti dei singoli farmaci; l'interazione viene, al contrario, definita *sinergica* quando la risposta dei due (o più) farmaci co-somministrati risulta superiore alla somma dei loro singoli effetti [17]. L'*antagonismo* implica, invece, che l'intensità della risposta di un farmaco venga ridotta in seguito all'assunzione di un secondo farmaco: l'antagonismo può essere di tipo recettoriale (il farmaco antagonista si lega al recettore impedendo all'agonista di produrre i propri effetti terapeutici, come nel caso di naloxone utilizzato per antagonizzare gli effetti della morfina) o di tipo funzionale (quando due farmaci determinano effetti opposti sullo stesso parametro funzionale, come nel caso dell'insulina e dei glucocorticoidi con effetti opposti sul controllo della glicemia).

La rilevanza clinica delle interazioni farmacologiche

Sebbene le interazioni farmacologiche siano una problematica rilevante, le evidenze disponibili sono talvolta inadeguate. Tra le diverse criticità, va segnalato che la maggior parte della letteratura scientifica al riguardo si basa sullo studio delle interazioni potenziali, ossia di quelle interazioni che possono essere prevedibili a priori a partire dalle proprietà farmacologiche note dei farmaci implicati ma che non necessariamente hanno poi determinato un problema clinico per i pazienti esposti ai farmaci in questione.

Lo studio delle interazioni tra farmaci costituisce un capitolo molto complesso della farmacologia clinica. Purtroppo, la maggior parte delle informazioni prodotte durante lo sviluppo di un farmaco sono poco utili per determinare la rilevanza clinica delle stesse. Inoltre, le condizioni in cui normalmente le interazioni tra farmaci vengono studiate solo raramente corrispondono al contesto clinico in cui, una volta commercializzato, il farmaco verrà utilizzato. La maggior parte delle conoscenze sull'uomo proviene o da modelli sperimentali o da studi su volontari sani, in cui i farmaci vengono somministrati in dose unica e in situazioni molto diverse dalla realtà clinica di tutti i giorni [5]. Ulteriori criticità derivano, anche, dal fatto che la maggior parte della letteratura scientifica al riguardo si basa sullo studio delle DDI potenziali, ossia di quelle interazioni che possono essere prevedibili a priori a partire dalle proprietà farmacologiche note dei farmaci implicati ma che non necessariamente determinano un problema clinico per i pazienti esposti ai farmaci in questione. Infatti, la definizione adottata dagli enti regolatori (EMA, FDA) per valutare l'entità di una interazione farmacologica si fonda sull'esistenza di una relazione lineare tra il dato farmacocinetico e l'*outcome* clinico, relazione che è stata documentata solo per una minoranza di farmaci, senza tenere conto dell'indice terapeutico dei farmaci studiati. Per esempio, un farmaco viene definito un inibitore rispettivamente non significativo, debole, moderato o forte (e la DDI di importanza non rilevante, bassa media o rilevante) in base a quanto esso aumenta l'AUC del farmaco concomitante (**Tabella 2**).

Tabella 2 Sistema di valutazione della rilevanza di un'interazione farmacologica utilizzato dagli enti regolatori (a titolo esemplificativo viene presentato il sistema di valutazione per un farmaco potenziale inibitore enzimatico; lo stesso concetto si applica anche per farmaci induttori).

AUC farmaco + inibitore / AUC farmaco da solo	Valutazione del farmaco inibitore
<1,25	Farmaco non induttore
1,25 – 2	Debole inibitore enzimatico
2 – 5	Moderato inibitore enzimatico
≥5	Forte inibitore enzimatico

AUC: area sotto la curva concentrazione/tempo

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, siti internet dedicati oppure database computerizzati specifici (**Tabella 3**) che applicano un sistema di "rating" delle stesse o per gravità o rilevanza, o per solidità della documentazione clinica a supporto [18-20]. Questi database offrono la possibilità di valutare le interazioni tra più principi attivi prescritti contemporaneamente e forniscono un giudizio sulla gravità dell'interazione, sui possibili effetti indesiderati, sui parametri da monitorare per ridurre il rischio di eventi avversi e sul comportamento clinico da adottare in caso di co-somministrazione, suggerendo ad esempio la sospensione di uno dei due farmaci, la modifica di una dose o l'utilizzo di un farmaco alternativo. Alcuni strumenti forniscono, inoltre, un giudizio sulla documentazione a supporto delle evidenze disponibili.

HIV drug interactions [18] è lo strumento dedicato in maniera specifica a trattare le interazioni tra i farmaci utilizzati nell'infezione da HIV e i farmaci co-somministrati per eventuali comorbidità. Sebbene questi strumenti presentino alcuni limiti e spesso sia difficile cogliere i segnali più importanti, non vi è dubbio che rappresentano, se utilizzati correttamente, un utile supporto per il medico nel discriminare le interazioni di maggiore rilevanza clinica. In questo processo di valutazione non si deve poi dimenticare che la malattia stessa può mascherare o modificare le manifestazioni di una interazione e che esiste una spiccata variabilità individuale nella risposta ai farmaci per fattori genetici o ambientali, oltre al fatto che l'effetto di un farmaco non è facilmente controllabile e, salvo poche eccezioni, non può venire misurato quantitativamente.

Tabella 3 Elenco di alcune banche dati WEB gratuite per la verifica delle possibili interazioni tra farmaci.

Link web	Note
https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb	Banca dati dedicata alla valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano attraverso un approccio di valutazione delle terapie che tiene in considerazione diversi aspetti della farmacologia geriatrica (richiede iscrizione gratuita individuale)
https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker	Banca dati "generalista", che include anche prodotti OTC, alcuni fitoterapici e integratori
https://www.hiv-druginteractions.org	Banca dati dedicata alla verifica delle interazioni tra antiretrovirali e antiretrovirali (HIV) e tra antiretrovirali e non antiretrovirali
https://www.hep-druginteractions.org	Banca dati dedicata alla verifica delle interazioni tra antivirali e antivirali (HCV) e tra antivirali e non antivirali
http://www.drugs.com/drug_interactions.html	Banca dati "generalista"
https://cancer-druginteractions.org/checker	Banca dati dedicata alla verifica delle interazioni tra antitumorali e antitumorali, e tra antitumorali e non antitumorali
http://healthlibrary.uchospitals.edu/Library/DrugReference/DrugInteraction/	Banca dati "generalista"
https://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm	Banca dati "generalista"
https://stahlonline.cambridge.org/drug_interaction.jsf?page=drugDetails	Banca dati "generalista" con un focus particolare ai farmaci attivi sul sistema nervoso centrale

Va sempre poi ricordato che il rischio di interazioni tra farmaci è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti [8, 9] e che le interazioni più frequenti riguardano in particolare i farmaci di uso più comune (per esempio i farmaci per le malattie cardiovascolari o per i disturbi neuropsichici, quali depressione, ansia e insonnia), o quelli assunti cronicamente (per esempio i contraccettivi orali, gli anticoagulanti, gli antidepressivi/ansiolitici, gli antipertensivi, le statine e, ovviamente, gli antiretrovirali) [21-27].

L'incidenza delle interazioni clinicamente rilevanti è molto difficile da valutare e i pochi studi disponibili danno risultati spesso contrastanti o difficilmente confrontabili. La trasferibilità, quindi, dell'importanza delle interazioni alla pratica medica quotidiana è di difficile interpretazione e si rende sempre di più necessario recuperare e produrre informazioni sulle interazioni attese così come su quelle inattese.

Il *deprescribing*

Per deprescribing si intende il processo di sospensione o diminuzione di un farmaco inappropriato, da parte di un professionista sanitario, con l'obiettivo di minimizzare i rischi e migliorare i risultati clinici. Viene applicato specificatamente per migliorare i risultati clinici ed è uno strumento efficace per ridurre l'uso inappropriato dei farmaci.

Il *deprescribing* è un processo di ottimizzazione delle terapie farmacologiche finalizzato a ridurre i rischi associati all'uso di farmaci che risultano essere non/non più necessari o rischiosi per il paziente [28-30]. È, quindi, un processo di sospensione ragionata di uno o più farmaci, fortemente orientato al paziente, e che prevede due passaggi fondamentali:

1. l'identificazione della prescrizione da sospendere (es. farmaco non appropriato per le condizioni attuali del paziente o ad alto rischio di effetti indesiderati o coinvolto in interazioni potenzialmente gravi o semplicemente non più necessario);
2. la decisione terapeutica, ovvero la sospensione del farmaco (o la riduzione del suo dosaggio) seguita da un attento monitoraggio dei possibili effetti da sospensione/riduzione.

L'efficacia del *deprescribing* è legata ad un approccio individualizzato, ovvero ad una valutazione del rapporto rischio/beneficio operata per ogni farmaco su ciascun soggetto. Oltre alla valutazione delle interazioni e dei farmaci potenzialmente inappropriati, è di particolare utilità anche il coinvolgimento del paziente, che deve essere informato del motivo della sospensione e delle modalità con cui deve avvenire la stessa, al fine di limitare l'insorgenza di possibili effetti indesiderati da sospensione.

Contrariamente a quanto alcuni pensano, il *deprescribing* non nega un trattamento efficace, ma è un intervento positivo che richiede decisioni condivise, il consenso del paziente e una stretta osservazione clinica. In tal modo si può modificare l'incidenza di eventi avversi, alleviando gli effetti negativi della politerapia non solo in termini di singolo farmaco, ma anche del rischio cumulativo derivato da molteplici interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche.

Nel contesto dell'infezione da HIV, le nuove strategie terapeutiche che prevedono l'utilizzo di due farmaci antiretrovirali invece dello standard di trattamento a tre farmaci rappresentano un'opportunità terapeutica interessante di *deprescribing* in termini di risparmio di costi ma soprattutto di tossicità (evitando una molecola potenzialmente tossica). I recenti studi eseguiti con combinazioni di dolutegravir/rilpivirina e dolutegravir/lamivudina hanno dimostrato un'ottima risposta clinica (in termini di efficacia e tollerabilità) sia nella fase di mantenimento/ottimizzazione sia in quella di induzione, fornendo un solido razionale come base del cambio di paradigma terapeutico nella terapia del paziente HIV (non più regimi a tre farmaci ma a due) [31, 32].

L'ambulatorio GAP

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.

Per i pazienti HIV positivi in politerapia (pluritratati in terapia cronica con farmaci per patologie non necessariamente/esclusivamente di natura infettiva; pazienti con insufficienza renale e/o epatica cronica; anziani >60 anni; pazienti con condizioni cliniche predisponenti ad inadeguato dosaggio, come obesità, gravidanza, ecc.); popolazioni "speciali", ovvero pazienti di diversa etnia; donne in menopausa; ecc.; pazienti che assumono integratori o prodotti naturali; epatopatici in terapia con i nuovi farmaci antivirali) nel settembre 2016 è stato aperto presso il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Luigi Sacco un ambulatorio specifico (Ambulatorio GAP - Gestione Ambulatoriale delle Politerapie), che vede la collaborazione di un infettivologo e di un farmacologo clinico, al fine di verificare l'adeguatezza delle associazioni tra i farmaci antiretrovirali e non e della posologia della varie molecole che il clinico intende iniziare/continuare.

L'ambulatorio GAP è nato proprio dall'esigenza sempre più evidente di colmare la lacuna legata alla mancanza di una valutazione "globale" delle terapie assunte dai soggetti HIV-positivi e poter fornire un indispensabile ruolo di attento coordinamento dei regimi terapeutici prescritti al paziente, soprattutto in presenza di più problemi clinici e più prescrittori.

L'attività dell'ambulatorio GAP prevede:

- Raccolta dettagliata dei dati anamnestici, laboratoristici *ad hoc*, clinici e delle terapie assunte dal singolo paziente (farmaci antiretrovirali, altri farmaci, fitoterapici, integratori, ecc) al fine di verificare se vi possano essere delle potenziali interazioni farmacologiche tra le terapie assunte.
- Prescrizione di esami farmacocinetici tra quelli offerti dal Servizio di Farmacologia (**Tabella 4**), quando ritenuti opportuni, per quantificare l'entità delle interazioni farmacologiche identificate al punto precedente.
- Valutazione del rischio teorico di interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali, tra farmaci antiretrovirali e farmaci non antiretrovirali, e farmaci non antiretrovirali tra di loro, sulla base del metabolismo dei farmaci, delle evidenze scientifiche e attraverso l'utilizzo di banche dati/software specifici (www-hivdruginteractions.org, [medscape](http://medscape.com), [druginteraction checker](http://druginteractionchecker.com), ecc.).
- Verifica della reale rilevanza clinica delle interazioni farmacologiche attraverso un'attenta valutazione delle condizioni cliniche attuali e pregresse di ogni paziente e dei possibili rischi-benefici delle terapie in atto (es. farmaco non appropriato per le condizioni attuali del paziente o ad alto rischio di effetti indesiderati o semplicemente non più necessario).
- Quantificazione, per i pazienti con età maggiore di 65 anni, dell'*anticholinergic burden* mediante l'utilizzo di apposite scale.
- Scrittura di un report finale che fornisce informazioni dettagliate sulla eventuale necessità di modificare la terapia farmacologica in corso, destinato sia al medico di medicina generale sia all'infettivologo curante.

Tabella 4 Elenco dei farmaci per cui è possibile eseguire il monitoraggio terapeutico nel nostro centro.

Antiretrovirali	Antibiotici	Antiepilettici	Psicotropi
Atazanavir	Amikacina	Carbamazepina	Aripiprazolo
Bictegravir*	Ampicillina	Etosuccimide	Citalopram
Cabotegravir*	Avibactam	Felbamato	Escitalopram
Cobicistat	Cefepime	Fenitoina	Clomipramina
Darunavir	Ceftazidime	Fenobarbital	Clozapina
Dolutegravir	Ciprofloxacina	Lacosamide	Duloxetina
Efavirenz	Dalbavancina*	Lamotrigina	Flufenazina
Elvitegravir	Fosfomicina	Levetiracetam	Fluoxetina
Etravirina	Gentamicina	Oxcarbazepina	Haloperidolo
Lopinavir	Levofloxacina	Primidone	Olanzapina
Maraviroc	Linezolid	Rufinamide	Paliperidone
Nevirapina	Meropenem	Topiramato	Paroxetina
Raltegravir	Piperacillina	Valproato	Quetiapina
Rilpivirina	Rifampicina	Zonisamide	Risperidone
Ritonavir	Sulfametoxazolo	Immunosoppressori	Sertralina
Tenofovir	Tazobactam	Acido micofenolico	Venlafaxina
Antifungini	Teicoplanina	Ciclosporina	Ziprasidone
Casposfungina	Trimetoprim	Everolimus	Vari
Isavuconazolo	Vancomicina	Sirolimus	Chinidina
Itraconazolo	Biologici	Tacrolimus	Digossina
Posaconazolo	Adalimumab (+ab)		Litio
Voriconazolo	Infliximab (+ab)		Teofillina

*disponibile a breve; ab: anticorpi antifarmaco.

Conclusioni

L'identificazione di schemi terapeutici personalizzati per ogni singolo paziente è verosimilmente in grado di ridurre l'incidenza di eventi avversi legati alla terapia farmacologica antiretrovirale e non, pur mantenendo una adeguata risposta terapeutica ad entrambe. Ciò assume particolare rilevanza sia per quanto riguarda la salute del singolo paziente (contribuendo a prevenire/ridurre i possibili eventi avversi di tipo iatrogeno secondari ad interazioni farmacologiche non considerate, all'utilizzo di una posologia non corretta o di un farmaco non o non più indicato) sia in un quadro più generale per la collettività nell'ambito di un contenimento della spesa sanitaria, grazie alla razionalizzazione dei trattamenti nel singolo paziente.

Bibliografia

- [1] Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 17-25.
- [2] Harrison, KM, Song, R, and Zhang, X. Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 124-130.
- [3] McManus, H, O'Connor, CC, Boyd, M et al. Long-term survival in HIV positive patients with up to 15 years of antiretroviral therapy. *PLoS One* 2012;7: e48839.
- [4] Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013; 30: 613-628.
- [5] Caccia S, Garattini S, Pasina S, Nobili A. Predicting the clinical relevance of drug interactions from pre-approval studies. *Drug Safety* 2009; 32: 1017-1039.
- [6] Roberts AG, Gibbs ME. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug-drug interactions. *Clin Pharmacol* 2018; 10: 123-134.
- [7] Renjifo B, van Wyk J, Salem AH, et al. Pharmacokinetic enhancement in HIV antiretroviral therapy: a comparison of ritonavir and cobicistat. *AIDS Rev* 2015; 17: 37-46.
- [8] Johnell, K., Klarin, I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug-Safety* 2007; 30: 911-918.
- [9] Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000; 38: 504-513.
- [10] Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract* 2008; 14: 23-29.

- [11] Song I, Borland J, Arya N, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 490-496.
- [12] Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105: 219-228.
- [13] Jiang F, Desta Z, Shon JH, et al. Effects of clopidogrel and itraconazole on the disposition of efavirenz and its hydroxyl metabolites: exploration of a novel CYP2B6 phenotyping index. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 244-253.
- [14] Muller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1017-1037.
- [15] Song IH, Zong J, Borland J, et al. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72: 400-407.
- [16] Ledwith KV, Roberts AG. Cardiovascular ion channel inhibitor drug-drug interactions with P-glycoprotein. *AAPS J* 2017; 19: 409-420.
- [17] Meredith PA, Elliott HL. An additive or synergistic drug interaction: application of concentration-effect modeling. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 708-714.
- [18] Liverpool website (www.hiv-druginteractions.org)
- [19] *INTERCheck WEB* (<https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb>)
- [20] Drug Interaction Checker (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)
- [21] Corsini A, Bellosta S. Drug-drug interaction with statins. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 105-113. doi:10.1586/17512433.1.1.105
- [22] 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 Rev*. 2019; 21: 40-49.
- [23] Cattaneo D, Riva A, Columpsi P, et al. Dosing of dolutegravir in TB/HIV coinfecting patients on rifampicin: twice is (always) better than once. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; 84: e17-e20.
- [24] Cattaneo D, Baldelli S, Cozzi V, et al. Drug-drug interactions between antiretrovirals and carbamazepine/oxcarbazepine: a real-life investigation. *Ther Drug Monit* 2020; 42: 330-334.
- [25] Cattaneo D, Baldelli S, Giacomelli A, et al. Assessment of antiepileptic drug concentrations in HIV-infected versus HIV-negative patients: a retrospective analysis. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 1345-1350.
- [26] Cattaneo D, Baldelli S, Resnati C, et al. Evaluation of the concentrations of psychotropic drugs in HIV-infected versus HIV-negative patients: Potential implications for clinical practice. *World J Biol Psychiatry* 2018: 1-7.
- [27] Cattaneo D, Formenti T, Astuti N, et al. How relevant are the drug-drug interactions between antiretroviral boosted-based regimens and calcium channel blockers in real life? *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2271-2273.
- [28] Steinman MA, Landefeld CS. Overcoming inertia to improve medication use and deprescribing. *JAMA* 2018; 320: 1867-1869.
- [29] Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 827-834.
- [30] Jansen J, Naganathan V, Carter SM et al. Too much medicine in older people? Deprescribing through shared decision making. *BMJ* 2016; 353: l289.
- [31] Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393: 143-155.
- [32] Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018; 391: 839-849.