

COLLECTIONS

Virologia

Casi clinici

Terapia antiretrovirale ed abuso di sostanze: esperienze cliniche

COLLECTIONS

Terapia antiretrovirale ed abuso di sostanze: esperienze cliniche

Anno XX, n. 1, gennaio 2019

ISSN 2035 3812

ISBN 978 88 6756 450 7

Redazione

Giulia Barbagiovanni

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Sara di Nunzio

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli

Loredana Biscardi

Francesca Piras

Mary Rusconi

Valentina Salvo



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2019 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Collections. Registrazione del tribunale di Milano n. 371 del 21/05/1999

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Versione *online*

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o MSD Italia srl.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo educazionale non condizionante di MSD Italia srl.

MSDITID500306

Terapia antiretrovirale ed abuso di sostanze

Oscar Cirioni

Clinica di Malattie Infettive, Università Politecnica delle Marche – Ospedali Riuniti, Ancona

In Italia, l'utilizzo di sostanze stupefacenti per via iniettiva non rappresenta più la modalità primaria di acquisizione dell'infezione da HIV. All'utilizzo per via parenterale, oggi, soprattutto per le sostanze ricreative (*chemsex/party drugs*) compresa l'eroina, si è diffuso l'uso non iniettivo associato ad un forte aumento della possibilità di contrarre il virus dell'HIV tramite comportamenti sessuali a rischio.

D'altra parte, varie condizioni o comportamenti correlati alla dipendenza o abuso di sostanze stupefacenti possono ulteriormente compromettere la regolare assunzione della terapia antiretrovirale complicando la gestione terapeutica e nel contempo aumentare il rischio di comorbidità, interazioni farmacologiche, maggior vulnerabilità e disagio sociale [1-3]. Mentre sono state descritte numerose interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci utilizzati per la cura di altre malattie, le informazioni sulle interazioni tra farmaci antiretrovirali e droghe ricreative sono relativamente scarse. Di seguito vengono discusse le principali interazioni descritte tra farmaci comunemente utilizzati nel trattamento dell'infezione da HIV e le sostanze stupefacenti più frequentemente utilizzate.

La cannabis contiene diversi principi attivi, il più noto dei quali è il THC (delta-nove-tetraidro-cannabinolo). Dalla pianta di canapa si ottengono anche la marijuana e l'hashish che contengono THC in diverse percentuali. È noto come gli inibitori della proteasi (IP) possano interferire con il metabolismo della cannabis ed aumentare il rischio di tossicità, mentre non sono segnalate particolari interazioni con le altre classi di antiretrovirali attualmente utilizzate nel trattamento dell'infezione da HIV [4].

La cocaina si ottiene dalle foglie della pianta di coca (*Erythroxylum coca*) attraverso raffinazione chimica. Si tratta di una sostanza che crea una forte dipendenza e un alto tasso di ricadute, è importante per questo valutare l'impatto che il suo consumo abituale può avere sull'aderenza e conseguentemente sull'efficacia della terapia. Per quanto riguarda il problema delle interazioni con i farmaci antiretrovirali, alcuni studi hanno evidenziato come gli IP utilizzati con booster, gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNR-

TI) ed elvitegravir/cobicistat possano aumentare la sua tossicità con maggiore rischio di aritmie, convulsioni ed epatotossicità [5,6].

Il GHB (gamma-idrossibutirrato sodico) è un componente naturalmente presente nel nostro metabolismo, come in quello di tutti i mammiferi, prevalentemente concentrato nell'ipotalamo, nei gangli basali, nel rene, nel cuore, nei muscoli e nella massa grassa. Comunemente, viene chiamato *liquid X*, *ecstasy liquida* o *easy lady*. Il GHB viene eliminato principalmente per via respiratoria, ma subisce anche un metabolismo di primo passaggio a livello del citocromo P450. Il suo consumo può essere molto pericoloso per coloro che sono in terapia con farmaci antiretrovirali, in particolare con IP o inibitori dell'integrasi (II) boosterati sia con ritonavir che con cobicistat, per il potenziale rischio di bradicardia con conseguenze anche fatali. Nessuna significativa segnalazione di interazione viene riportata per inibitori dei recettori CCR5 come maraviroc o per l'INI comunemente non boosterato come raltegravir [6].

L'oppio è il lattice disseccato ottenuto dalle capsule del papavero sonnifero (*Papaver somniferum*), originario dell'area mediterranea e coltivato da tempo immemorabile in molti Paesi. Contiene alcaloidi quali morfina e codeina, molto usati anche nella pratica medica. Oggi si usano anche oppiacei semisintetici (es. eroina, buprenorfina) o completamente di sintesi (es. meperidina, metadone, fentanyl).

L'eroina, sostanza sintetizzata e distribuita commercialmente a partire dal 1898 per le sue qualità analgesiche, si presenta sotto forma di polvere fine oppure di piccoli granuli, di colore dal bianco al marrone chiaro, di odore leggermente pungente e dal sapore amaro. Oltre a essere consumata per via endovenosa, si sniffa, si fuma o si inala. Sono segnalate interazioni con la terapia antiretrovirale, in particolare con IP boosterati sia con ritonavir sia con cobicistat, i quali possono ridurre i livelli di eroina e scatenare conseguentemente violente crisi di astinenza. Non sono note invece interazioni con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) e con NNRTI.

Il metadone è una sostanza di origine sintetica che viene utilizzata come farmaco sostitutivo nella tera-

pia di disintossicazione delle persone con dipendenza da eroina. La sua co-somministrazione con i farmaci antiretrovirali può costituire un problema di difficile gestione. Il metadone è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, con il contributo del substrato 2D6, 2C19 e 2B6. Questa via di metabolizzazione è la stessa utilizzata da molte classi di farmaci antiretrovirali e per questa ragione sono segnalate in letteratura numerose interazioni tra questa sostanza e quasi tutte le classi di farmaci antiretrovirali. Le principali problematiche possono essere rappresentate dall'abbassamento dei livelli terapeutici di metadone, con eventuale comparsa di crisi di astinenza da oppiacei; dall'abbassamento del livello ematico dei farmaci antiretrovirali, con riduzione dell'efficacia degli stessi, o al contrario, dall'incremento del livello ematico dei farmaci antiretrovirali, con comparsa di maggiori effetti collaterali.

In particolare, tra i farmaci antiretrovirali attualmente più in uso, la co-somministrazione con efavirenz e nevirapina può causare la comparsa di una sintomatologia simile a una crisi di astinenza da oppiacei. Ciò è dovuto agli enzimi coinvolti nella metabolizzazione sia di questa classe farmacologica sia del metadone, che possono ridurre del 50% il dosaggio del metadone. I pazienti in questo caso potrebbero avere bisogno di un aumento del dosaggio del metadone. Etravirina, che induce CYP3A4, ma inibisce CYP2C19, può invece determinare un aumento dei livelli di metadone.

La co-somministrazione di metadone e rilvipirina può diminuire in misura modesta le concentrazioni plasmatiche del metadone; per questo è raccomandabile effettuare un monitoraggio clinico, poiché in alcuni pazienti potrebbe anche essere necessario aggiustare la terapia di mantenimento con metadone.

Non sono segnalate interazioni tra tenofovir o abacavir e metadone. Le interazioni tra IP e metadone sono meno prevedibili. *Trials in vitro* e *in vivo* hanno prodotto risultati discordanti; tuttavia questi studi hanno evidenziato come la presenza di un booster, quale ritonavir o cobicistat, possa aumentare l'area sotto la curva (AUC) e quindi l'effetto terapeutico del metadone. Tuttavia, farmaci come atazanavir e darunavir non sembrano avere una interazione significativa e possono per questo essere somministrati senza aggiustamenti di dosaggio. Infine non si segnalano interazioni sfavorevoli con gli INI, ad eccezione di elvitegravir boosterato con cobicistat [7].

La buprenorfina, oppiaceo di semisintesi, presenta effetti sul sistema nervoso centrale qualitativamente molto simili a quelli della morfina. Non sembra provocare alterazioni delle concentrazioni ematiche dei

farmaci antiretrovirali; è stato tuttavia rilevato un aumento di concentrazione di buprenorfina indotto dalla co-somministrazione di atazanavir con o senza booster. Non sono segnalate significative interazioni con altri farmaci, compresa la classe degli INI [7, 8].

L'ecstasy è un composto semi-sintetico il cui principio attivo viene denominato MDMA (3,4-metilendioxi-N-metilamfetamina); la concomitante assunzione con IP o INI boosterati con ritonavir o cobicistat aumenta da 3 a 10 volte la sua concentrazione ematica aggravando sensibilmente il rischio di *overdose*.

I sovradosaggi di solito non sono reversibili; questo pericolo può essere aumentato dall'ampia variabilità della quantità di MDMA presente nelle pasticche e dalla presenza di altri prodotti chimici (anfetamine, efedrina). Ad esempio, i cocktail che contengono sildenafil, potenziato di 10 volte dall'uso concomitante del booster, sono estremamente pericolosi per somma di interazioni con le altre sostanze presenti [7].

La categoria delle "*smart drugs*" (letteralmente "droghe furbe") comprende una gran varietà di sostanze, dalle erbe alle vitamine, dagli ormoni alle anfetamine. Gli effetti e i rischi possono quindi essere estremamente diversi.

Le *smart drugs* in senso stretto sono quelle sostanze che dovrebbero aumentare la capacità di studio, di memorizzazione, di concentrazione e la capacità associativa. Al momento esistono pochi studi che hanno valutato le interazioni tra queste sostanze e i farmaci antiretrovirali ma, come accade per altre sostanze eccitanti quali le anfetamine, alcune terapie con IP o INI, che prevedono l'utilizzo di un booster, potrebbero aumentarne i dosaggi e quindi gli effetti tossici. È stato dimostrato come il metabolismo di LSD venga potenziato da IP e INI boosterati, con il rischio di un incremento della tossicità indotta da tale allucinogeno [7,9].

Gli psicofarmaci sono molecole che agiscono sul sistema nervoso centrale. Tra le classificazioni possibili, a scopo semplificativo, si possono individuare quattro gruppi principali: ansiolitici (tranquillanti), ipnotici (sonniferi), antidepressivi e neurolettici (potenti sedativi).

Le benzodiazepine generalmente non interagiscono in modo significativo con le concentrazioni ematiche dei farmaci antiretrovirali. Andrebbe comunque evitato l'uso di triazolam e midazolam in associazione agli IP ed efavirenz per il rischio di tossicità (prolungata sedazione, depressione respiratoria e ipotensione) da rallentato metabolismo. Non sono descritte interazioni rilevanti con le classi degli NRTI e degli INI, ad esclusione di elvitegravir che non dovrebbe essere co-som-

ministrato con queste molecole per via del booster [7]. La ketamina fa parte di un insieme di sostanze chiamate "anestetici dissociativi"; oltre a questa, i più conosciuti sono la fenciclidina (PCP) e il destrometorfano (DMX). Anche queste molecole presentano potenziali interazioni con IP boosterati ed elvitegravir/cobicistat, che portano ad un aumento degli effetti collaterali quali convulsioni, ipertensione, innalzamento della temperatura [7].

Tra le sostanze comunemente utilizzate nell'abuso, da ultimo non può mancare l'alcol. Si tratta di una sostanza legale, con lunga tradizione sulla nostra tavola. Il fatto di essere socialmente accettata e facilmente accessibile non deve far sottovalutare l'impatto che ha sull'organismo in caso di abuso. Tale abuso può avere conseguenze negative, ed influenzando sulla memoria può avere anche un impatto sostanziale sull'aderenza terapeutica.

In merito alla classe degli NRTI, l'uso di alcol in corso di terapia con abacavir comporta un aumento del 40% della concentrazione del farmaco, aumentandone la tossicità. L'abuso alcolico associato ad un regime contenente nevirapina può aumentarne il rischio di epatotossicità, soprattutto in presenza di co-infezione con virus epatitici. Il consumo cronico di alcol può alterare la metabolizzazione epatica degli IP, degli NNRTI e di elvitegravir/cobicistat riducendone le concentrazioni ematiche, e quindi gli effetti antivirali [7].

L'introduzione della Highly Active Antiretroviral The-

rapy (HAART) ha radicalmente modificato la storia naturale dell'infezione da HIV riducendo la mortalità per AIDS, l'incidenza di infezioni opportunistiche e consentendo, nello stesso tempo, di migliorare le prospettive e la qualità di vita dei pazienti. Ma il positivo impatto della terapia, e il conseguente aumento della aspettativa di vita del soggetto sieropositivo, rende ancor più complessa la gestione stessa del paziente. In particolare, è sempre più importante essere a conoscenza delle possibili interazioni tra gli antiretrovirali e i farmaci o sostanze assunte per altre problematiche cliniche. Il quadro è ancor più complicato se il soggetto è dedito all'assunzione regolare o saltuaria di sostanze stupefacenti o ricreative.

Per questo motivo conoscere anche le diverse possibilità di interazione diviene centrale nella corretta gestione a medio e lungo termine del paziente sieropositivo. Il quadro appena descritto mostra come in effetti i farmaci antiretrovirali comunemente utilizzati nel trattamento di una infezione da HIV presentino diverse problematiche se assunti in concomitanza con sostanze psicoattive. In particolare, meritano una certa attenzione tutti i farmaci antiretrovirali che necessitano di un booster, quali gli IP ed elvitegravir. Schemi terapeutici che prevedono l'utilizzo di farmaci che non abbiano la necessità di un booster, quali dolutegravir o raltegravir, risultano invece sensibilmente più adeguati nella gestione complessa di un paziente "cronico" con infezione da HIV.

Bibliografia

1. Sewell J, Miltz A, Lampe FC et al; Attitudes to and Understanding of Risk of Acquisition of HIV (AURAH) Study Group (2017) Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J Drug Policy* 43:33-43.
2. Aletraris L, Roman PM (2015) Provision of onsite HIV services in substance use disorder treatment programs: a longitudinal analysis. *J Subst Abuse Treat* 57:1-8.
3. Drainoni ML, Farrell C, Sorensen-Alawad A et al (2014) Patient perspectives of an integrated program of medical care and substance use treatment. *AIDS Patient Care STDS* 28:71-81.
4. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ et al (2003) Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 139:258-266.
5. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N et al (2014) Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: a review of reviews to assess evidence of effectiveness. *Int J Drug Policy* 25:34-52.
6. Gruber VA, McCance-Katz EF (2010) Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 7:152-160.
7. Bruce RD, Moody DE, Altice FL et al (2013) A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 6:249-269.
8. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD et al (2007) Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend* 91:269-278.
9. Henry JA, Hill IR (1998) Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 352:1751-1752.

La riduzione delle interazioni farmacologiche come mezzo per aumentare l'aderenza alla terapia antiretrovirale e garantirne la durability

Andrea Costantini

SOD Servizio Regionale di Immunologia Clinica e Tipizzazione Tessutale, Università Politecnica delle Marche & Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Introduzione

Sebbene i moderni regimi antiretrovirali (ART) siano in grado di garantire ai pazienti HIV positivi una sopravvivenza nel complesso sovrapponibile a quella della popolazione generale [1], i dati della letteratura continuano a indicare una elevata percentuale di switch della terapia di prima linea entro i primi due anni dal suo inizio [2].

Fra i motivi che più frequentemente portano a un cambio del regime ART vi sono tollerabilità, sicurezza e potenziali interazioni con altri farmaci eventualmente assunti dal paziente, fra i quali vanno considerate anche le sostanze d'abuso e le terapie sostitutive a esse correlate, per esempio il metadone [3,4].

Il caso clinico illustrato è quello di un uomo giunto alla nostra osservazione a inizio 2006 all'età di 32 anni, per malattia da HIV verosimilmente contratta pochi mesi prima attraverso rapporti sessuali occasionali; fra i possibili fattori di rischio anche l'utilizzo di eroina e cocaina, sebbene prevalentemente assunte per via inalatoria.

Caso clinico

Un test effettuato a ottobre 2005 e risultato negativo suggeriva la recente acquisizione dell'infezione da HIV, oltre alla quale si evidenziavano al primo controllo segni di avvenuto contatto con HBV (HBs Ag negativo, anti-HBs negativo, anti-HBc positivo) e HCV (HCV-RNA successivamente risultato negativo nel 2008).

Fra le note anamnestiche di rilievo vi è un ricovero per polmonite batterica a fine 2005; veniva inoltre riferita familiarità per ipertensione e dislipidemia.

Tossicodipendente ancora attivo, pur se da tempo in terapia sostitutiva con metadone, riferiva inoltre assunzione di psicofarmaci (in particolare lorazepam e mirtazapina), abitudine tabagica (10-20 sigarette/die) e saltuario abuso di alcolici.

La situazione immunologica al primo controllo appa-

riva non particolarmente compromessa (T CD4 507/mm³, 30%), accompagnata da moderati livelli di replicazione virale (HIV-RNA 20.952 copie/ml). Nella norma la funzionalità epatica e renale, così come i livelli di glicemia; si registravano tuttavia segni di dismetabolismo quali iperuricemia (8,7 mg/dl), ipercolesterolemia, pur se modesta (205 mg/dl), e ipertrigliceridemia (381 mg/dl).

Un test di resistenza ai farmaci antiretrovirali evidenziava la presenza di mutazioni (10I, 71T e 77I) in grado di ridurre la sensibilità ad alcuni inibitori della proteasi di "prima generazione", quali indinavir, saquinavir e nelfinavir; risultava invece conservata la sensibilità a lopinavir, atazanavir e darunavir.

Sulla base di questi dati si optava per il proseguimento del *follow-up* dilazionando l'inizio della terapia antiretrovirale. Nei mesi successivi si assisteva ad un consistente recupero immunologico spontaneo, accompagnato dalla diminuzione dei livelli di replicazione virale rispetto a quanto osservato in occasione del primo controllo (*Figura 1A*); ciò appariva in linea con l'ipotesi di una recente acquisizione dell'infezione da HIV.

Tale situazione perdurava per circa due anni; in seguito cominciava ad osservarsi il progressivo declino dei T CD4 e il peggioramento del rapporto CD4/CD8 (*Figura 1A-B*), peraltro non accompagnati da un forte incremento dei livelli di HIV-RNA plasmatico (picco massimo 3,6 log).

Da segnalare inoltre il progressivo aumento dell'indice di massa corporea (febbraio 2006: 20,6 – normopeso; maggio 2010: 28,5 – sovrappeso), accompagnato dalla comparsa di lipomi diffusi a tronco e arti pur in assenza di un rilevante peggioramento della dislipidemia (*Figura 2*); per un miglior controllo dei livelli di trigliceridi, nel maggio 2010 veniva comunque intrapresa la terapia con omega polienoici.

Nel settembre 2010 (T CD4 301/mm³ – 19,5%) si optava per l'inizio della terapia antiretrovirale; per motivi di

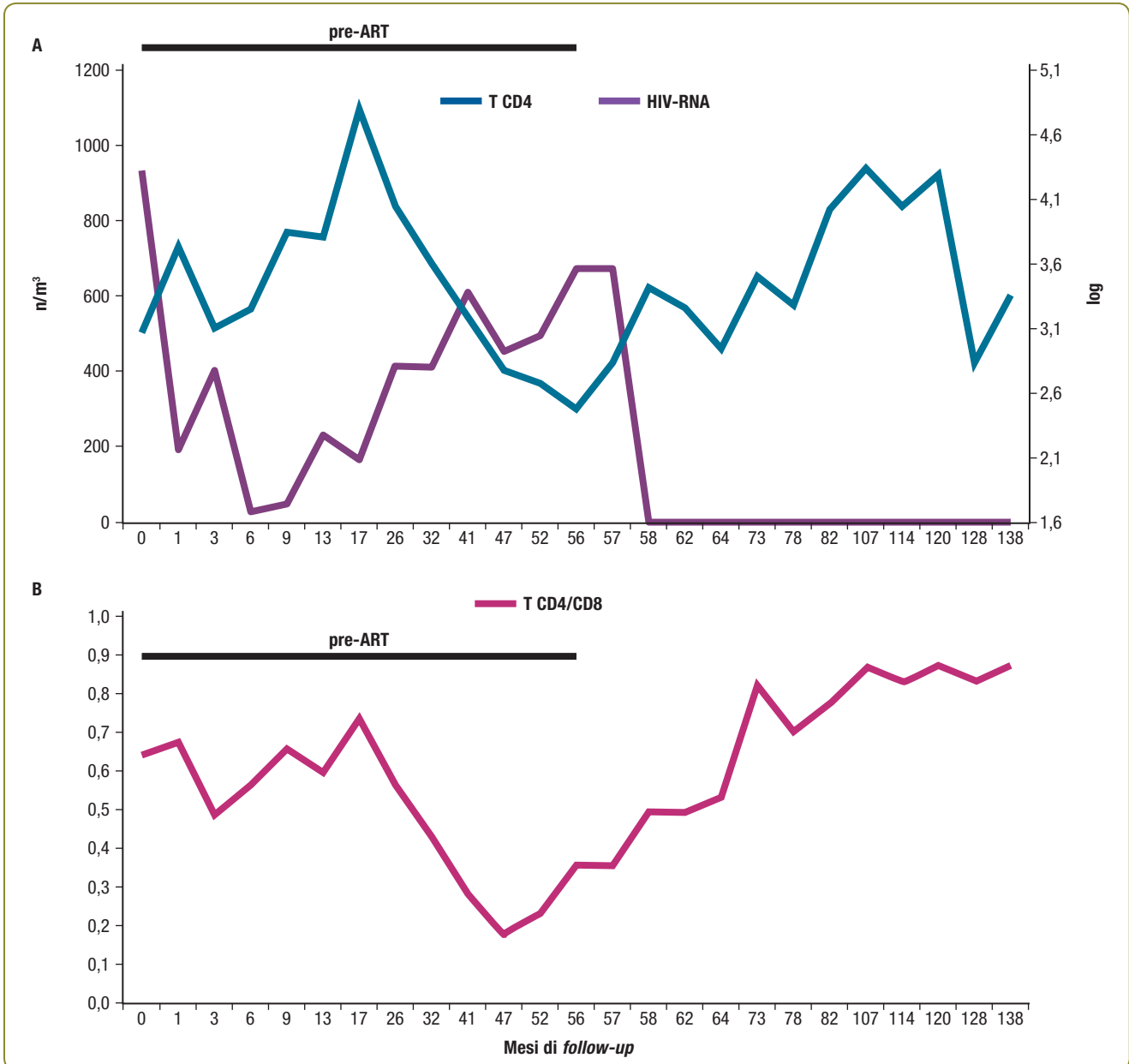


Figura 1. Andamento immuno-virologico durante il *follow-up*. (A) Andamento dei T CD4 e dei livelli di HIV-RNA plasmatico. (B) Variazione del rapporto CD4/CD8 ai diversi *time-point*. In ciascun pannello, il periodo precedente l'inizio della terapia (pre-ART) è indicato dalla linea orizzontale.

semplicità si sceglieva di partire con la combinazione a dose fissa in singola pillola tenofovir DF/emtricitabina/efavirenz (TDF/FTC/EFV), la quale era tuttavia necessario interrompere precocemente nonostante la rapida risposta virologica (HIV-RNA <40 copie/ml dopo 4 settimane), a causa della comparsa di sintomi da astinenza da oppiacei che non si risolvevano nonostante l'auto-incremento della dose di metadone.

Mantenendo intatto il *backbone* TDF/FTC, si procedeva dunque nel novembre 2010 alla sostituzione di EFV con darunavir/ritonavir (DRV/r), in considerazione del più limitato potenziale di interazione fra gli inibitori delle proteasi e il metadone (www.hiv-druginteractions.org); si raccomandava inoltre al paziente lo stretto contatto con il SERT di riferimento per eventuali aggiustamenti della posologia del metadone stesso.

Dopo alcune settimane, mantenendosi ottimale il controllo della replicazione virale, si procedeva alla semplificazione della terapia attraverso la sospensione di TDF/FTC. Nonostante la non completa risoluzione dei sintomi di astinenza da oppiacei, tale regime risultava nel complesso tollerato e in grado di garantire sia la persistenza del controllo virologico che un soddisfacente recupero immunologico (T CD4 579/mm³ – 27,3% nel luglio 2012) (Figura 1A-B). Ciò a prezzo di una tendenza al peggioramento della dislipidemia (Fi-

gura 1A-B). Ciò a prezzo di una tendenza al peggioramento della dislipidemia (Fi-

gura 2) e dell'incremento del numero e della diffusione dei lipomi cutanei, quest'ultimo aspetto tale da mettere a rischio l'aderenza del paziente.

Nel luglio 2012 si optava pertanto per l'ulteriore modi-

fica della ART con lo switch alla combinazione etravirina + raltegravir (ETV+RAL); quest'ultima, tuttora in corso, risultava la combinazione di farmaci meglio tollerata fra quelle proposte fino a quel momento. All'ulti-



Figura 2. Assetto lipidico e funzionalità renale durante il *follow-up*. Dall'alto in basso è descritto l'andamento di trigliceridi, colesterolo e creatinina. Per ciascun parametro viene riportata sia la variazione nel corso del *follow-up* che la linea di tendenza (tratteggiata). In ciascun pannello, la linea orizzontale nera indica il periodo precedente l'inizio della terapia (pre-ART), la linea orizzontale fucsia il periodo successivo all'inizio della terapia (ART). Nell'ambito del periodo ART viene distinta la fase di utilizzo della combinazione etravirina+raltegravir (ETV+RAL).

mo controllo (giugno 2017) le cellule T CD4 erano pari a $626/\text{mm}^3$ (31,3%) e l'HIV-RNA non rilevabile. Nei limiti funzionalità epatica, glicemia e uricemia. In miglioramento i livelli dei trigliceridi (nonostante la sospensione degli omega polienoici a fine 2014) e della creatinina; sovrapponibili all'epoca pre-ART i livelli di colesterolo (Figura 2).

Discussione

Il caso illustrato offre lo spunto per sottolineare alcuni aspetti che conservano la loro importanza anche in un'epoca come quella odierna, in cui i farmaci antiretrovirali disponibili appaiono più efficaci, tollerabili e maneggevoli rispetto al passato.

Va innanzitutto sottolineata l'importanza di non sottovalutare le potenziali interazioni fra farmaci antiretrovirali e terapie concomitanti, che in molti casi potrebbero peraltro non essere clinicamente così evidenti e facili da individuare. Nel caso descritto, nonostante l'aderenza del paziente si sia sempre mantenuta buona, il passaggio alla combinazione ETV+RAL ha di fatto indotto la completa scomparsa dei sintomi di astinenza da oppiacei rendendo più semplice la prosecuzione della ART. Oltre a dimostrarsi efficace dal punto di vista immunologico e virologico, tale combinazione ha indotto il miglioramento del profilo lipidico (in particolare l'ipertrigliceridemia) e della funzionalità renale, in sostanziale accordo con i dati della letteratura [5]. La scelta, all'epoca piuttosto "innovativa", di utilizzare etravirina come "compagno di viaggio" di raltegravir, è stata effettuata in quanto tale farmaco appare, all'interno della propria classe, quello con il minor potenziale di ridurre la biodisponibilità del metadone (www.hiv-druginteractions.org).

Non tutti i pazienti sono disposti ad ammettere apertamente l'utilizzo di sostanze d'abuso e, anche nel caso in cui tale utilizzo sia dichiarato, è spesso difficile sti-

mare con esattezza la tipologia e le quantità di prodotti utilizzati. La varietà delle sostanze d'abuso e la rapidità con cui ne vengono immesse in circolazione di nuove può rendere difficile raccogliere dati sufficienti per valutare con precisione le possibili interazioni con i farmaci antiretrovirali. Con queste premesse appare dunque proponibile, anche in mancanza di dettagli precisi, orientarsi verso regimi ART basati su farmaci dotati di scarso potenziale di interazione con altre terapie, quali gli inibitori della integrasi in generale, e raltegravir in particolare.

Fra i potenziali vantaggi degli inibitori dell'integrasi raltegravir e dolutegravir, vi è il fatto che non necessitano di *booster*; ciò riduce ulteriormente le possibili interazioni farmacologiche e tende a conferire un vantaggio metabolico, per esempio sul controllo dei livelli lipidici. La rinuncia al "classico" *backbone* a base di farmaci nucleo(t)sidici consente inoltre di diminuire la potenziale tossicità della ART nei confronti di numerosi organi e apparati quali, per esempio quello cardiovascolare, renale e osseo [6,7].

Nel caso in esame, l'inizio di ETV+RAL è stato seguito dal notevole miglioramento dei livelli di trigliceridi che, pur permanendo tendenzialmente al di sopra del *cut-off* (170 mg/dl), non hanno più mostrato i picchi osservati in precedenza, nonostante l'interruzione dell'assunzione degli omega polienoici avvenuta poco dopo l'ultima modifica della ART. Tendenti al ribasso anche i livelli di creatinina sierica, i quali non avevano mai superato il *cut-off* (1,4 mg/dl) dopo l'inizio della ART.

Degno di nota infine il fatto che l'aderenza alla terapia non sia compromessa dal dover rinunciare a un regime a singola pillola, segno che tale aspetto, pur conservando una indiscutibile rilevanza, possa passare in secondo piano nel momento in cui si debbano cercare soluzioni terapeutiche che consentano di gestire al meglio problemi di tollerabilità e/o tossicità.

Bibliografia

- Lewden C, Chene G, Morlat P et al (2007) HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS* 46:72-77.
- Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinafiori R et al (2016) Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving toward individualized therapy. *J AIDS* 71:263-271.
- Tesson T, Blot M, Fillion A et al (2016) Duration of first-line antiretroviral therapy in HIV-infected treatment-naïve patients in routine practice. *Antivir Ther* 21:715-724.
- De la Torre-Lima J, Aguilar A, Santos J et al (2014) Durability of the first antiretroviral treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials* 15:27-35.
- Calza L, Magistrelli E, Colangeli V et al (2017) Dual raltegravir-etravirine combination as maintenance regimen in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *AIDS Res Human Retrovir* 33:632-638.
- Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C (2015) Nuke-sparing regimens for the long-term care of HIV infection. *AIDS Rev* 17:220-230.
- Monteiro P, Perez I, Laguno M et al (2014) Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *J Antimicrob Chemother* 69:742-748.

Trattamento di un paziente tossicodipendente attivo con infezione da HIV, naïve alla terapia antiretrovirale: un equilibrio precario fra aderenza ed interazioni farmacocinetiche

S. Martini¹, F. Portunato¹, G. Di Caprio¹, A. Cascone¹, N. Coppola²

¹UO Diagnosi e Terapia Immunodeficienza Acquisita dell'Università degli studi della Campania, Luigi Vanvitelli

²Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta

Introduzione

La gestione clinica e terapeutica di un paziente tossicodipendente attivo con infezione da HIV è quanto mai difficile. La complessità dipende non solo dall'approccio al paziente, con cui è difficile stabilire un rapporto di empatia e di collaborazione, ma anche da fattori strettamente terapeutici. Bisogna infatti provare a trattare il paziente, che molto frequentemente presenta comorbidità, soprattutto di carattere psichiatrico, con un regime antiretrovirale che risulti al tempo stesso efficace, tollerato, con posologia agevole e scevro da interazioni farmacocinetiche con gli altri farmaci che il soggetto deve assumere. Il tutto in un quadro di scarsa aderenza e con un elevato rischio di bruciare le poche opzioni terapeutiche disponibili. In tali circostanze non ci sono linee guida che tengano, ma prevale la necessità del clinico di adeguarsi alle esigenze del caso e trovare una soluzione al rebus terapeutico che sia un valido compromesso fra tutte le problematiche prima evidenziate.

Il presente caso clinico è relativo ad un paziente tossicodipendente attivo, iniatoci di recente dal SERT di appartenenza per evidenza di sieropositività per HIV.

Anamnesi e quadro clinico

Il *case report* è relativo a un paziente di 47 anni, di sesso maschile e nazionalità italiana, con recente scoperta di infezione da HIV, naïve al trattamento con TARV (terapia antiretrovirale) e tossicodipendente attivo per via endovenosa con eroina e cocaina da circa 20 anni (Tabella 1). L'infezione è stata presumibilmente contratta in seguito alla tossicodipendenza per via endovenosa, da cui il paziente non si è realmente distaccato malgrado il trattamento di disassuefazione con metadone.

Tabella 1. Caratteristiche del paziente al basale

Età (anni)	47
Sesso	Maschile
CD4 (cellule/mm ³)	265 (10,6%)
Classificazione CDC	B2
HIV-RNA al basale (copie/ml)	77.900
Resistenze HIV al basale	Nessuna mutazione maggiore
Marker epatitici B e C	HBsAg negativo/anti-HCV positivo
HCV-RNA (UI/ml)	4.710.000
Genotipo HCV	1a
ALT e AST al basale (U/l)	ALT: 45; AST: 29
Glicemia (mg/dl)	245
GGT (U/l)	293
PLT (/μl)	151.000

Come spesso accade nei pazienti tossicodipendenti con infezione da HIV, si riscontrano altre comorbidità associate, in particolare epatite cronica da HCV (legata alla stessa via di trasmissione del virus HIV) e psicosi (associata agli effetti neurotossici degli stupefacenti). Riguardo l'epatite da HCV, il paziente, che non ha mai eseguito alcuna terapia specifica, presenta genotipo 1a, senza attività biochimica, ma con attiva replica virale dell'ordine di 10⁶ UI/ml. All'ecografia all'addome non si rilevano segni di cirrosi né di epatocarcinoma; il paziente è pertanto in prospettiva eleggibile a terapia anti-HCV con antivirali ad azione diretta (DAA) *IFN-free*, con buone probabilità di eradicare il virus dell'HCV [1]. Riguardo alla psicosi, il paziente presenta disturbo bipolare, instabilità emotiva e dipendenza da farmaci sedativi, come si evince da consulenza psichiatrica. È pertanto in terapia con alprazolam, fenobarbital e quietapina. Presenta inoltre diabete mellito in terapia insulinica (Tabella 2).

Tabella 2. Comorbidità ed eventuali trattamenti

Tossicodipendenza attiva per via endovenosa (crack, eroina, cocaina, metadone)	
Psicosi con disturbo bipolare, instabilità emotiva, dipendenza da farmaci sedativi	Alprazolam, fenobarbital, quetiapina
Diabete mellito	Insulina
Epatite cronica da HCV	Mai trattata; da valutare per regime DAA IFN-free
Micosi al cavo orale	Fluconazolo
Dermatite atopica	Bilastina, ebastina
Pregressa commozione cerebrale post-traumatica	
Alterazioni disventilatorie basali alla Rx torace	
Epatomegalia, ma assenza di segni di cirrosi e di lesioni focali, all'eco addome	

Quando giunge alla nostra osservazione appare in condizioni cliniche scadute. Mostra eloquio accelerato, ideazione maniacale, sindrome ansioso-depressiva. All'esame obiettivo dell'addome si evidenzia epato-splenomegalia. Alla cute del tronco e degli arti superiori mostra lesioni cutanee diffuse pustolose e crostose da grattamento. Viene posta diagnosi dermatologica di dermatite atopica, per cui gli viene prescritta terapia con antistaminici e creme al cortisone. Esegue una Rx torace di routine che mostra alterazioni disventilatorie basali; test di Mantoux negativo.

Dai primi esami del novembre 2017 si evidenzia HCV-RNA pari a 4.710.000 UI/ml, genotipo 1a. La glicemia risulta 245 mg/dl; elevata gamma glutamil trasferasi (GGT; 293 U/l); ridotta conta piastrinica (PLT; 151.000/ μ l); severa ipovitaminosi D (<4.0 ng/ml). L'infezione

da HIV non sembra di recente acquisizione e dai primi esami, eseguiti nel novembre 2017, si evidenziano una conta di linfociti CD4 pari a 265 cellule/mm³ (10,6%), CD4/CD8: 0,1; con HIV-RNA pari a 77.900 copie/ml e assenza di mutazioni di resistenza al basale (Tabella 1). Il paziente viene classificato come B2, mostrando micosi al cavo orale.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Si decide di iniziare prontamente la terapia antiretrovirale, come da linee guida [2], ma la scelta del regime più adatto è complicata da diversi fattori, principalmente legati alla scarsa potenziale aderenza di un paziente tossicodipendente attivo e per giunta psicotico, e alle molteplici interazioni farmacocinetiche fra gli antiretrovirali e i farmaci psichiatrici. Si valutano pertanto le interazioni farmacocinetiche con la TARV ricorrendo alle *Drug Interaction Charts*, disponibili online sul sito della University of Liverpool (Figura 1).

Come si evince dalle interazioni, la terapia antipsicotica in atto riduce fortemente le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento dell'HIV. Non è possibile infatti ricorrere agli inibitori di proteasi (PI), né ai *booster* ritonavir o cobicistat; fra gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) anche rilpivirina è sconsigliata; per gli inibitori di integrasi (INI) non si può ricorrere a elvitegravir, perché boosterato con cobicistat, ma anche dolutegravir risulta incompatibile con fenobarbital; per gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), infine, c'è qualche interazione con abacavir, che non sarebbe comunque ottimale in un paziente diabetico, a più elevato rischio cardiovascolare [3]; persino TAF/FTC non può essere associato a fenobarbital.

	Abacavir	Cobicistat (con ATV o DRV)	Darunavir	Dolutegravir	Elvitegravir/Cobi/FTC/TAF	Emtricitabina (FTC)	Emtricitabina/TAF	Lamivudina (3TC)	Raltegravir	Rilpivirina	Ritonavir	Tenofovir-DF
Alprazolam	◆	■	■	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
Fluconazolo	◆	▲	◆	◆	▲	◆	▲	◆	◆	■	◆	◆
Insulina	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metadone	▲	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	▲	■	◆
Fenobarbital (fenobarbitone)	▲	●	●	●	●	◆	●	◆	■	●	■	◆
Quetiapina	◆	●	●	◆	●	◆	◆	◆	◆	▲	●	◆

Figura 1. Interazioni farmacocinetiche tra antiretrovirali e i farmaci assunti dal paziente (Da: *HIV Drug Interactions*, University of Liverpool; <https://www.hiv-druginteractions.org/checker#>)

Di fatto l'unico regime plausibile appare l'associazione di tenofovir/emtricitabina+raltegravir, che fra l'altro è una delle opzioni indicate anche nelle linee guida internazionali per la terapia del paziente con infezione da HIV naïve alla TARV [2]. A metà novembre 2017 il paziente comincia tale terapia e dopo 1 mese presenta buona tollerabilità al regime indicato e buona efficacia virologica, con calo di 2 log della viremia plasmatica di HIV. A marzo 2018, 4 mesi dopo l'inizio del trattamento, persiste buona tollerabilità e si ottiene l'*undetectability* (HIV-RNA <20 copie/ml), mentre le sottopopolazioni linfocitarie rimangono stazionarie in valore assoluto, ma con progressivo miglioramento della percentuale e del rapporto CD4/CD8 [CD4 269 cellule/mm³ (16,5%) con CD4/CD8: 0,2] (Figura 2).

Commento e conclusioni

Il *case report* è paradigmatico delle difficoltà di gestione terapeutica dei pazienti con infezione da HIV che presentano comorbidità tali da necessitare di una polifarmacologia. Quest'ultima determina di per sé una complicanza, quella delle interazioni farmacocinetiche, che sempre più ci si troverà ad affrontare nella gestione di pazienti che invecchiano con l'HIV, si ammalano delle stesse patologie della popolazione anziana sieronegativa e devono ricorrere a più farmaci [4]. Disporre di antiretrovirali neutri, con poche interazioni potenziali con altri medicinali, sarà la vera sfida del futuro dell'industria farmaceutica, che ha già ottimizzato efficacia, tollerabilità e semplificazione posologica. Queste problematiche non interessano solo gli anziani,

ma anche pazienti più giovani che presentano comorbidità legate all'HIV. In particolare, nel presente caso clinico la componente psicotica necessita di una terapia difficile da coniugare alla maggior parte dei farmaci antiretrovirali a disposizione. Questo crea un paradosso tale per cui le opzioni terapeutiche disponibili per un paziente naïve risultino essere minori di quelle possibili per un paziente alla quarta linea di trattamento dopo plurimi fallimenti terapeutici. Nel caso specifico si è scelto un regime antiretrovirale sulla base di farmaci non interessati dalle potenziali interazioni farmacocinetiche, che impedivano il ricorso alle triplici in *single tablet regimen* (STR), oltre che ai PI, ai *booster*, agli NNRTI e a gran parte degli INI. In questo senso la disponibilità di un farmaco privo di interazioni farmacocinetiche come raltegravir (RAL), in associazione al *backbone* TDF/FTC, ha consentito di trovare la chiave per risolvere la problematica terapeutica. Questo tipo di regime antiretrovirale presenta efficacia, tollerabilità, scarse interazioni farmacocinetiche ed è indicato anche in prima battuta dalle linee guida internazionali [2].

Dal punto di vista della *convenience* del paziente va segnalata un'importante novità che riguarda la posologia di RAL. La posologia BID (*bis in die*) precedentemente autorizzata, risultava generalmente scomoda per i pazienti, soprattutto per coloro che presentavano una scarsa aderenza e che dovevano già assumere altre compresse nel corso della giornata. La recente disponibilità della somministrazione QD (*2 cpr/die*) potrà migliorare tale aspetto [5]. RAL, pur essendo un ottimo farmaco, non presenta un'elevatissima barriera genetica e questo non lo renderebbe una scelta ideale per

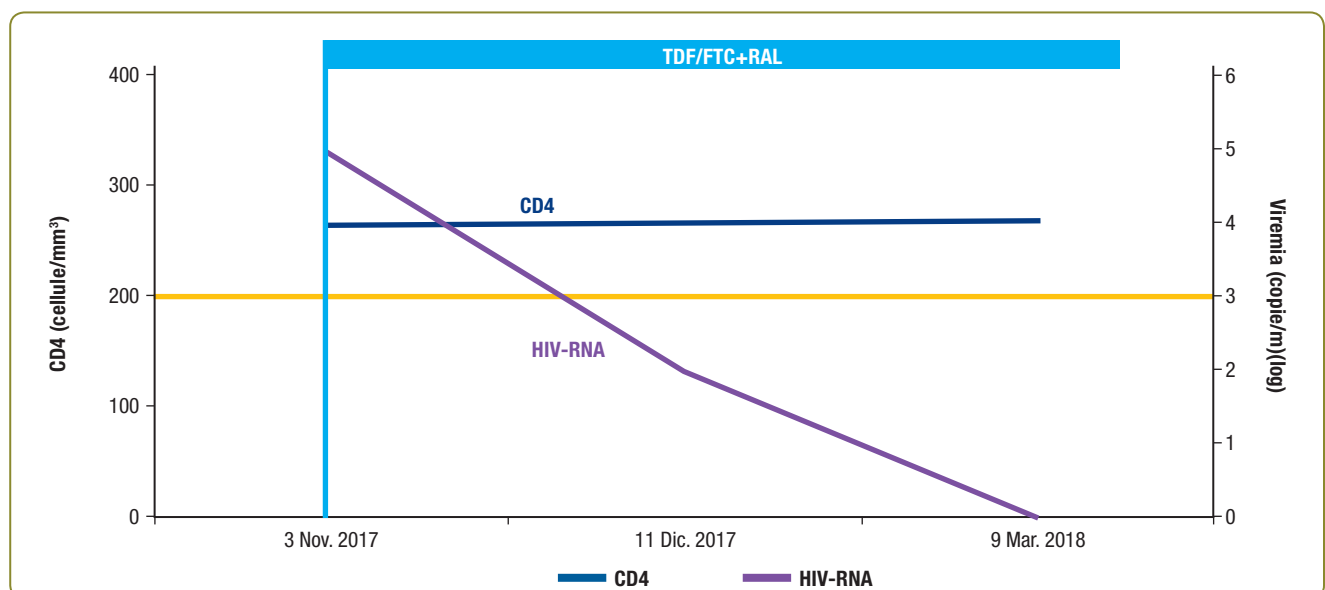


Figura 2. Andamento viro-immunologico dopo l'inizio della terapia antivirale con tenofovir/emtricitabina+raltegravir

un paziente già scarsamente aderente, come il tossicodipendente attivo. Questo non facilita l'ottenimento di una buona *durability* del regime, malgrado i primi risultati di efficacia virologica a breve termine siano incoraggianti.

In tali pazienti è importante in prospettiva collaborare

con lo psichiatra per cercare di ottimizzare la terapia antipsicotica con farmaci che non riducano eccessivamente le opzioni antiretrovirali possibili, in modo da avere più farmaci disponibili in caso di fallimento virologico e regimi più semplici da assumere, con più elevata barriera genetica.

Bibliografia

1. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Ceccherini-Silberstein F et al.; Icona Foundation and HepaIcona Study Group (2017) Access and response to direct antiviral agents (DAA) in HIV-HCV co-infected patients in Italy: Data from the Icona cohort. *PLoS One* 12:e0177402.
2. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M et al; EACS Governing Board (2018) Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med* 19:309-315.
3. Alvarez A, Orden S, Andújar I et al (2017) Cardiovascular toxicity of abacavir: a clinical controversy in need of a pharmacological explanation. *AIDS* 31:1781-1795.
4. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A et al (2018) The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr* 18:99.
5. Cahn P, Kaplan R, Sax PE et al (2017) ONCEMRK Study Group. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 4:e486-e494.

Ripresa della replicazione di HIV-RNA dopo assunzione di buprenorfina in una paziente con storia di tossicodipendenza in trattamento con PI

Carmelo Mangano

Responsabile UOS "Gestione Patologia da HIV-AIDS", Grande Ospedale Metropolitano Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria

Caso clinico

Anamnesi

- Paziente di sesso femminile, caucasica, 37 anni
- Obesa classe III, BMI 42
- Primo riscontro di HIV nel 1998, contestuale positività di HCV-Ab; HBsAg negativa, HBcAb e HBsAb positiva
- Infezione luetica trattata (TPHA 1:320; VDRL debole positivo)
- IgG positività per EBV, CMV, toxoplasma, HSV1-2
- Dedita all'uso di sostanze stupefacenti (eroina, cocaina), a psicofarmaci e alla prostituzione sino al 2005
- Tre gravidanze espletate con parti fisiologici (1998, 1999, 2003). Dei nati, affidati, nessuna notizia relativamente allo stato di salute.

Storia clinica

La paziente giunge alla nostra osservazione nel 2009 con il seguente quadro clinico:

- HIV-RNA: 4.700 copie/ml

- Cd4+: 346 cellule/mm³
 - HCV-RNA: 670.000 UI/ml, genotipo 1a
 - Fibroscan: *stiffness* 4,8, IQR 0,3, SR 100% (fibrosi F0-F1)
 - Ecografia: fegato di dimensioni aumentate, iper-riflettente, assenza di lesioni focali, modesta splenomegalia
 - Disturbo del comportamento: irrequietezza, disforia, insonnia alternata a sonno profondo diurno
 - Non assume psicofarmaci, né metadone
- Terapia HAART assunta negli anni precedenti:
- Prima linea: stavudina + lamivudina + saquinavir/ritonavir (D4T + 3TC + SQV/r)
 - Seconda linea: efavirenz + emtricitabina/tenofovir disoproxil (EFV + TDF/FCT), con scarsa aderenza

Percorso clinico-terapeutico (Figura 1)

Quinquennio 2010-2015 - HAART: atazanavir/ritonavir + zidovudina/lamivudina (ATV/r + AZT/3TC):

- carica virale rapidamente soppressa con costante non rilevanza di HIV-RNA

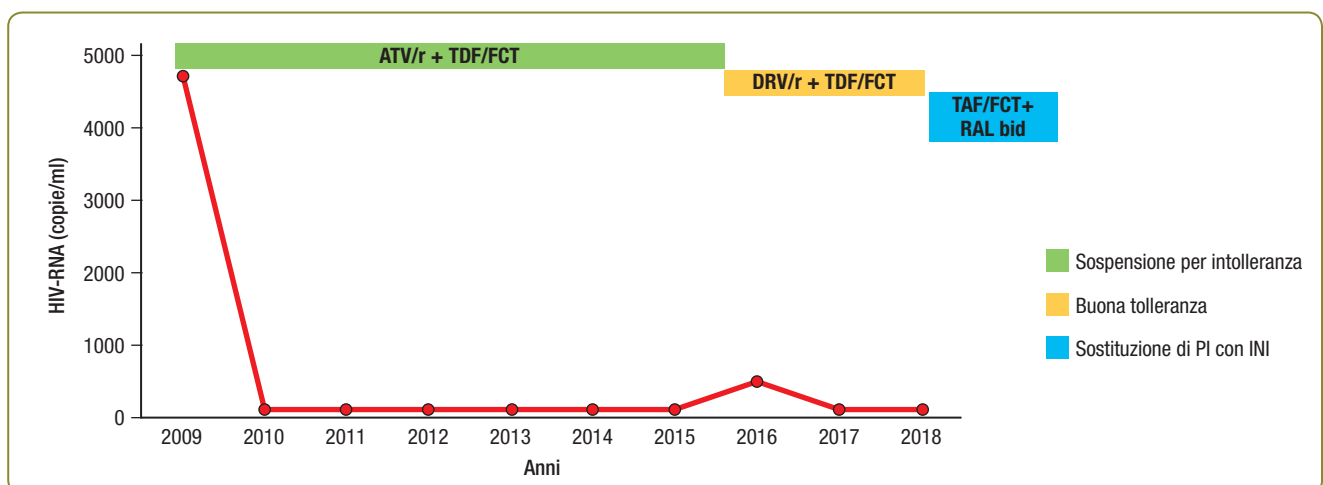


Figura 1. Storia terapeutica della paziente. ATV/r: atazanavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; INI: inibitori della integrasi; PI: inibitori delle proteasi; RAL: raltegravir; TAF/FCT: tenofovir alafenamide/emtricitabina; TDF/FCT: tenofovir disoproxil/emtricitabina

- Cd4+: nadir 580 cellule/mm³, valore massimo raggiunto 640 cellule/mm³
- Ittero iatrogeno

Gennaio 2016 - HAART: darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil (DRV/r + FTC/TDF):

- Riprende l'utilizzo di eroina e psicofarmaci
- Saltuariamente si prostituisce

Settembre 2016:

- Accesso in casa famiglia
- Ammessa in terapia con buprenorfina 2 mg/die
- Farmaci psicoattivi (quetiapina, tetrabenazina, topiramato, clonazepam, amitriptilina)

Novembre 2016 sino a dicembre 2017 HAART: DRV/r + TDF/FCT, con buona aderenza:

- Ripresa della replicazione di HIV con *viral-load* costantemente >450 copie/ml
- Nadir CD4+: 380 cellule/mm³

Maggio 2017:

- Fibroscan: *stiffness* 8,5 (lieve avanzamento della fibrosi)
- Trattamento con DAA (sofosbuvir + ledipasvir) per 12 settimane
- SVR 12

Da gennaio 2018 a oggi - HAART: tenofovir alafenamide/emtricitabina + raltegravir bid (TAF/FCT + RAL)

Marzo 2018

- CD4+: 841 cellule/mm³
- HIV-RNA: non rilevabile

Settembre 2018:

- CD4+: 834 cellule/mm³
- HIV-RNA: non rilevabile
- HCV-RNA: non rilevabile
- Soddisfacente controllo dei disturbi psichiatrici
- Anche se di rado, mantiene comportamenti sessuali a rischio.

Discussione

Lo snodo critico nel percorso della paziente, che precedentemente manteneva un buon controllo della patologia da HIV, si ha nel mese di gennaio 2016 quando, in corrispondenza dello *switch* terapeutico – da atazanavir boosterato in associazione alla com-

binazione di zidovudina e lamivudina, a darunavir boosterato qod associato a tenofovir combinato con emtricitabina – riprende il consumo di eroina e l'uso smodato di psicofarmaci.

Nel mese di settembre dello stesso anno la paziente viene accolta in una struttura assistenziale cittadina per pazienti HIV positivi, presso la quale possono convergere le consulenze dello specialista psichiatra, del tossicologo e dell'infettivologo. Viene deciso, dunque, un trattamento sostitutivo con buprenorfina 2 mg/die ed una associazione di psicofarmaci per il grave disturbo del comportamento.

Nel mese di novembre 2016 si rileva una replicazione virale >450 copie/ml, costantemente presente nei controlli successivi, sino ai primi due mesi del 2018, momento in cui la terapia viene modificata dalla sostituzione di darunavir/r con raltegravir bid. Da allora si assiste a un recupero immunologico ottimale e alla completa virosoppressione di HIV, unitamente ad un minor numero di eventi avversi da tossicità degli psicofarmaci.

Escludendo una compromissione dell'aderenza alla precedente terapia, che nel caso specifico ci viene indicata come ottimale dagli operatori della struttura accogliente, tale evenienza ci induce a pensare che, a causa della complessa co-somministrazione di medicinali il cui metabolismo è CYP-dipendente, sia intervenuta una imprecisata alterazione della *clearance* dei farmaci antiretrovirali, e prevalentemente di darunavir, con il risultato di una concentrazione plasmatica sub-terapeutica.

In effetti alcune sostanze ricreative, i farmaci sedativo-ipnotici e gli antidepressivi, al pari di alcune classi di farmaci antiretrovirali, hanno in comune il metabolismo che coinvolge il citocromo P450 (CYP). Fortunatamente gli NRTI, sia nucleotidici che nucleosidici, che costituiscono il *backbone* più attivo della HAART, non sono metabolizzati dal CYP450. Per tale motivo la loro associazione con oppiacei e psicofarmaci non induce inter-reazioni (DDI), se non di entità trascurabile [1]. Viceversa, gli inibitori delle proteasi (PI) sono un substrato inibitore o induttore di CYP450 (particolarmente di CYP3A4).

In considerazione di ciò, darunavir, farmaco precedentemente assunto dalla paziente, boosterato sia con cobicistat che con ritonavir, non andrebbe associato a farmaci dipendenti dal CYP3A, come benzodiazepine, antidepressivi, antipsicotici ed oppiacei, tra cui buprenorfina e metadone.

Raltegravir, prescritto alla paziente successivamente, non è un substrato di CYP, né induttore né inibi-

tore, e pertanto non interferisce con gli enzimi del citocromo P450. È stato dimostrato che la contemporanea somministrazione di raltegravir con buprenorfina non modifica la concentrazione di quest'ultima, né raltegravir subisce variazioni della propria concentrazione plasmatica. Ciò conferisce sicurezza alla cosomministrazione [2].

Anche quando raltegravir è somministrato in associazione alle benzodiazepine non si hanno variazioni dell'entità di effetto dell'inibitore della integrasi; semmai può variare l'effetto del farmaco sedativo, soprattutto se è in uso midazolam [3].

Conclusioni

Nei pazienti che assumono sostanze d'abuso in forma ricreazionale, ma che sono anche sottoposti a terapia con psicofarmaci sedativi, ipnotici, antidepressivi o con sostitutivi degli oppiacei per la cura della tossicodipendenza, non bisogna sottovalutare il rischio della co-somministrazione con medicinali che in co-

mune hanno il metabolismo dipendente dal CYP450. Il maggior rischio sembra realizzarsi quando si usa il booster di ritonavir o cobicistat e quindi PI o combinazioni con inibitori della integrasi boosterati, come la combinazione STR contenente elvitegravir. Attenzione va posta anche all'uso di sostanze ricreative, psicoattive o sostitutive, in associazione a terapie che comprendono inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI).

Tale attenzione risulta particolarmente necessaria anche per il fatto che è in aumento la percentuale di persone HIV+ in terapia HAART che fa uso di *party-drugs*, nel contesto del cosiddetto "*chem-sex*", dove l'uso di droghe serve a facilitare le prestazioni sessuali [4].

Raltegravir, a oggi, risulta il migliore farmaco utilizzabile nelle situazioni in cui si verifica l'associazione ricreazionale droga-sesso, anche perché, per effetto della sua elevata capacità di penetrare nel plasma e nelle secrezioni mucosali, può essere considerato un farmaco candidato alla prevenzione della trasmissione del virus dell'HIV [5].

Bibliografia

1. Pal D, Kwatra D, Minocha M et al (2011) Efflux transporters and cytochrome P-450-mediated interactions between drugs of abuse and antiretrovirals. *Life Sci* 88:959-971.
2. Douglas Bruce R, Moody DE, Chodkowski D et al (2013) Pharmacokinetic interactions between buprenorphine/naloxone and raltegravir in subjects receiving chronic buprenorphine/naloxone treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 39:80-85.
3. Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD et al (2008) Lack of pharmacokinetic effect of raltegravir on midazolam: in vitro/in vivo correlation. *J Clin Pharmacol* 48:209-214.
4. Bracchi M, Stuart D, Castles R et al (2015) Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS* 29:1585-1592.
5. Massud I, Martin A, Dinh C et al (2015) Pharmacokinetic profile of raltegravir, elvitegravir and dolutegravir in plasma and mucosal secretions in rhesus macaques. *J Antimicrob Chemother* 70:1473-1481.



ISENTRESS[®]
raltegravir, MSD



Isentress[®] 600_{mg}
raltegravir, MSD

Servizio scientifico offerto da MSD Italia srl

INFC-1279585-0000-RTG-PU-01-2021

Data deposito AIFA: 18/01/2019

Data rilascio: 28/01/2019