

JHA

Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2018 Volume 4 – Numero 2 - giugno 2019

Editors-in-chief (Executive Editors)

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

Associate Editors

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

Editorial Committee

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

Editorial coordinator

Elena Ricci, Milano

Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

Editor

Peperosso srl
Viale Monte Santo 1/3
20100 Milano
www.peperosso.it
formazione@peperosso.it
T. +39.02.74281173
F. +39.02.29510473

Managing Director

Roberto Maestri

Editorial Coordinator

Lorenza Gulli

Graphic

Concreo Srl, Varese

Printing

AGF Spa - Sesto Ulteriano (MI)



ACID FREE

Pubblicazione registrata
presso il Tribunale di Milano
n. 314 del 17.11.2015
Sped. in abb. Postale 70% - LO/MI

ISSN 2499-3638

Journal of HIV and ageing

Nel numero speciale della Rivista JHA - Journal on Hiv and Ageing di dicembre 2018 è stata inserita per errore la dicitura a fondo degli articoli "Finanziamenti: Gilead Unrestricted grant" la sponsorizzazione si riferisce invece solo alle pagine pubblicitarie contenute nel suddetto numero.



 **Tivicay** + lamivudina
dolutegravir



**NEGLI STUDI GEMINI,
IL 2-DRUG REGIMEN
TIVICAY + LAMIVUDINA
NEI PAZIENTI NAÏVE*
HA DIMOSTRATO:¹**

● SOPPRESSIONE VIROLOGICA

Efficacia non-inferiore rispetto a DTG+TDF/FTC alla settimana 48¹

● NESSUNA RESISTENZA

a INSTI o NRTI fino a 48 settimane¹

● BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ

e simile al braccio DTG+TDF/FTC¹

* Pazienti adulti HIV+ naïve, ≤ 500.000 copie/mL, con nessuna maggiore mutazione di resistenza pre-esistente a NRTI, NNRTI, PI.¹



Classe di rimborsabilità: H. Prezzo al pubblico: € 900,79[#]. Tivicay 50 mg flacone da 30 compresse rivestite con film. Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL)

[#] Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

¹ Cahn P 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(10167):143-155.

La gestione a lungo termine del paziente con infezione da HIV: focus su comorbidità, impatto della terapia sulla funzione renale, interazioni farmacologiche e infezioni non AIDS defining.

Long term management of HIV patient: focus on comorbidity, ART impact on renal function, drug-drug interactions and non-AIDS-defining infections.

Giordano Madeddu

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

Grazie ai successi ottenuti nel trattamento antiretrovirale i pazienti con infezione da HIV stanno vivendo di più e nuove sfide stanno emergendo soprattutto nel campo dell'invecchiamento di questa popolazione. L'invecchiamento progressivo della popolazione HIV infetta è legato, da un lato, alla aumentata sopravvivenza dei pazienti e dall'altro al fatto che le nuove diagnosi avvengono sempre più frequentemente in pazienti con oltre 50 anni (1). A livello europeo, i pazienti più anziani tendono a presentarsi più tardivamente alla diagnosi, acquisiscono l'infezione per via eterosessuale e sono nativi del paese di diagnosi (1). Alla presentazione più tardiva in pazienti più anziani si associa l'incremento progressivo della proporzione di pazienti affetti da più di 3 comorbidità non infettive (2).

La prevalenza di comorbidità non infettive nei pazienti con infezione da HIV varia a seconda delle casistiche e certamente in relazione all'età. I dati dalla coorte Icona presentano uno scenario in cui le comorbidità non infettive si concentrano al di sopra dei 60 anni sia nei pazienti naïve che experienced. Un recente studio italiano conferma il dato e suggerisce come in soggetti con infezione da HIV con oltre 60 anni la prevalenza di pazienti con oltre 4 comorbidità sia superiore al 50% e che

quella di pazienti con oltre 6 comorbidità sia pari al 9,2% (3). Nello stesso studio le comorbidità più prevalenti erano rappresentate da quelle cardiovascolari, ossee, epatiche e psichiatriche. Queste ultime interessavano oltre il 30% dei pazienti analizzati (3).

La disponibilità di nuove formulazioni e di nuove molecole nell'armamentario terapeutico permette oggi al clinico una personalizzazione del trattamento in base alle caratteristiche del paziente in termini di età, presenza di comorbidità e di farmaci concomitanti.

Le combinazioni contenenti TAF si associano a un minore impatto sulla funzione del tubulo renale e sul metabolismo osseo, come mostrato da numerosi studi. Nei regimi unboosted, tuttavia, come in quelli basati su Raltegravir o Dolutegravir l'impatto della terapia con TDF sul filtrato glomerulare stimato sembra essere inferiore (4).

Recenti studi dimostrano come nel paziente con infezione da HIV con epilessia sia più spesso presente una comorbidità psichiatrica (5) e come esista un trend per una maggiore prevalenza dei due disordini associati nei pazienti più anziani. L'utilizzo della carbamazepina e della oxcarbazepina possono rappresentare presidi terapeutici importanti nella gestione delle due comorbosità neurologica e psichiatrica.

Autore per la corrispondenza:

Giordano Madeddu
Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari.

giordano@uniss.it

Keywords:
HIV; multimorbidity; drug-drug interactions.

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2019; 4(2): 33-34

DOI: 10.19198/JHA31472

Tuttavia, i due farmaci sono induttori del citocromo P 3 A. La maggior parte dei farmaci antiretrovirali non potrebbe essere cosomministrato a causa della potenziale riduzione del dosaggio con rischio di fallimento virologico. Un recente studio ha mostrato, tramite il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) che le interazioni supposte non siano sempre così impattanti da rendere necessaria la modifica del regime terapeutico (6).

I dati della coorte Icona ci segnalano come le infezioni batteriche non AIDS definenti siano in progressivo aumento come causa di mortalità nei pazienti con infezione da HIV. Le endocarditi batteriche rappresentano una proporzione significativa delle infezioni batteriche nei pazienti con infezione da HIV e tra quelle associate a

maggior rischio di mortalità anche nella popolazione non HIV infetta (7). Un recente case report illustra come la presenza di endocardite debba essere sempre tenuta in considerazione nel paziente con infezione da HIV avanzata, soprattutto se anziano, e che la persistenza della febbre nonostante appropriata gestione della infezioni opportunistiche eventualmente presenti debba far pensare all'interessamento endocarditico (8). Nonostante gli indubbi successi in termini di qualità della vita, morbilità e mortalità dovuti alla disponibilità della terapia antiretrovirale, dunque, numerose sfide si presentano ancora al clinico nella gestione a lungo termine del paziente con infezione da HIV, soprattutto se anziano e affetto da comorbidità infettive o non infettive. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Tivoschi L, Gomes Dias J, Pharris A; EU/EEA HIV Surveillance Network. *New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004-15: an analysis of surveillance data*. *Lancet HIV*. 2017 Nov;4(11):e514-e521. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30155-8. Epub 2017 Sep 26. Erratum in: *Lancet HIV*. 2017 Nov;4(11):e485.
2. Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, Quiros-Roldan E, Girardi E, Mammone A, et al. *Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study*. *PLoS One*. 2017 Oct 23;12(10):e0186638. doi: 10.1371/journal.pone.0186638. eCollection 2017.
3. De Vito A, Dessole S, Mameli MS, Geremia N, Madeddu G. *The burden of non-infectious comorbidities in people living with HIV, older than 60 years: a cross-sectional study*. *JHA* 2019; 4: 35-38.
4. Moschese D, Baldin G, Ciccullo A, et al. *Impact on renal function of a tenofovir-containing ART in combination with INIs*. *JHA* 2019; 4: 39-42.
5. Cattaneo D, Giacomelli A, Minisci D, Astuti N, Meraviglia P, Gervasoni C. *Association of HIV Infection with Epilepsy and Other Comorbid Conditions*. *AIDS Behav*. 2019 May 3. 43-47.
6. Cattaneo D, Gervasoni C. *Different effects of carbamazepine/oxcarbazepine on antiretrovirals exposure in real life settings*. *JHA* 2019; 4: 48-50.
7. Khademi F, Yousefi-Avarvand A, Sahebkar A, Ghanbari F, Vaez H. *Bacterial Co-infections in HIV/AIDS-positive Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018 Sep 1;60(3):339-350.
8. Pandolfo A, Molteni C, Franzetti M, Longoni E, Castando G, Bonfanti P. *Endocardite: una patologia sempre da considerare nel paziente HIV-positivo che invecchia* et al *JHA* June 2019; 4: 48-50.

Il carico delle comorbidità non infettive nei pazienti con infezione da HIV, oltre i 60 anni: uno studio cross-sectional.

The burden of non-infectious comorbidities in people living with HIV, older than 60 years: a cross-sectional study.

Andrea De Vito, Silvia Dessole, Maria Sabrina Mameli, Nicholas Geremia, Giordano Madeddu

Department of Clinical, Surgical and Experimental Medicine, University of Sassari, Sassari, Italy

Riassunto

In seguito all'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART), le persone con infezione da HIV stanno vivendo più a lungo. Per tali ragioni, lo specialista in malattie infettive dovrà essere capace di gestire i pazienti sia per gli aspetti immuno-virologici che per le molteplici comorbidità che i pazienti stanno sviluppando. Con il presente studio abbiamo voluto descrivere i pattern di comorbidità in pazienti con infezione da HIV con più di 60 anni seguiti presso l'Ambulatorio di Malattie Infettive della Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari. Per ogni paziente abbiamo raccolto i dati demografici, clinici e virologici. Abbiamo, inoltre, focalizzato l'attenzione sulle più importanti comorbidità a su come sono state gestite. I nostri risultati hanno confermato l'elevato impatto delle comorbidità già descritto in letteratura a hanno mostrato come l'approccio futuro ai pazienti con infezione da HIV più anziani dovrà necessariamente includere una gestione multidisciplinare di tali condizioni.

Abstract

Since the introduction of the combination antiretroviral therapy (cART), people living with HIV (PLWHIV) are living older with a progressive increase of older patients. For these reason, the infectious disease specialists should be able to manage the patients both for the immune-virological aspect and the many comorbidities that the patient are developing. With this study we wanted to describe the comorbidities patterns of the subject over 60 years old attending the Infectious Disease Outpatient Unit of the University Hospital of Sassari. In each patient we collected demographic, clinical and virological data. Furthermore, we have focused our attention to the most important comorbidities and how we have managed them. Our results confirmed the high burden of comorbidities already described in literature and showed how the future approach to older PLWHIV should necessarily include a multidisciplinary management of these conditions.

Autore per la corrispondenza:

Andrea De Vito
Department of Clinical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy
Tel +39 340 4704834

andreadevitoaho@gmail.com

Keywords:
non-infectious comorbidities; people living with HIV; older than 60 years.

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2019; 4(2): 35-38

DOI: 10.19198/JHA31473

Introduction

Since the introduction of the combination antiretroviral therapy (cART), the profile of HIV patients has changed. People living with HIV (PLWHIV) are getting older, indeed, a statistical model forecasts that in 2030 the average age will be 56.6 years and the PLWHIV older than 50 years old will be the 73%. [1]

The number of elderly patients is growing year by year and they will increasingly develop age-related non-communicable diseases (NCDs) [2–8]. The causes of death are changing as well. Only a small percentage of these patients die cause an AIDS-defining diseases [9]. In the PLWHIV, the NCDs' prevalence is higher than in general population and at an earlier age [10]. For these reasons, it is important that the screening for these pathologies

starts at a substantially earlier age for PLWHIV.

In this study, we try to give an overview of the comorbidity pattern of the PLWHIV older than 60 years old followed in our center.

Methods

Every patients of our center with 60 or more years have been included in this retrospective study. Demographic, clinical and virologic data have been collected for every individual. Furthermore, we have gathered data regarding the history of HIV infection, such as CDC classification, zenith HIV-RNA, nadir CD4, months of therapy or possible failure. Among comorbidities, we collected data about cardiovascular, liver, metabolic, bones, kidney, oncologic and psychiatric diseases.

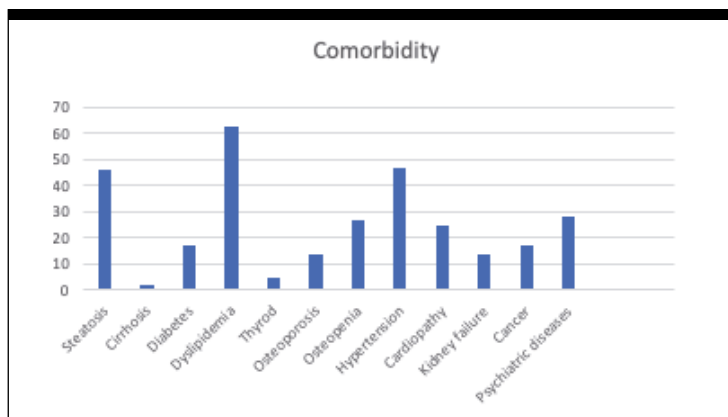


Figure 1. Prevalence of comorbidities among patients older than 60 years old.

Statistical analysis

We have evaluated all the descriptive statistics. Mean and standard deviation (SD) were used for normally distributed variables, and median and interquartile range (IQR) for non-normally distributed variables. Correlations between continuous variables were analyzed using Pearson correlation coefficient. A p-value < 0.05 was considered to indicate significance.

Results

A total of 87 patients have been included in the study. The clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1.

Patients were 85.1% males and median age was 65 (IQR 62 – 70) years. Most of them received a triple-antiretroviral therapy (ART). The most used backbone was TAF/FTC in 39 (66.1%) patients, followed by ABC/3TC with 18 (30.5%) patients. About the third drug, the most used class was represented by integrase inhibitors, which were prescribed to 33 (55.9%) patients, the second drug class was non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) with 17 (28.8%) patients followed by protease inhibitors (PI) prescribed in 9 (15.3%) patients.

Concerning the dual therapy strategy, the most used combination was 3TC/DTG in 10 patients.

We also collected information about past medical history and of the present illness for each patient. Furthermore, we performed a physical examination.

For what regards comorbidity, we have focused on cardiac, liver, metabolic, kidney, bone, lung,

oncologic and psychiatric diseases (**Figure 1**). The patients have then been divided into three groups if their comorbidities were ≤ 3 , between 4 e 5 or ≥ 6 (**Figure 1**). The first group was composed by 37 (41.4%) patients, the second by 42 (48.3%) patients and the third by 8 (9.2%) patients.

Cardiovascular disease

Fifty-one patients suffered from a cardiovascular problem, in particular 25 (49%) patients had an isolated hypertension, 21 (41.2%) were both hypertensive and cardiopathic, and 4 (7.8%) had a cardiopathy. Among the 46 patients with hypertension, only 40 (87%) were taking a treatment for it and only 28 have reached a good therapeutic target (< 140/90 mm/Hg).

The cardiovascular risk has been calculated for all patients, using both Framingham score and the ASCVD. For the latter, the median of the risk was 17.9% (IQR 12.3 – 26.1).

Liver disease

Among the 25 HCV positive patients 23 (92%) have been eradicated. In particular, 17 patients have been treated with DAA, 5 with interferon plus ribavirin and one patient cleared the virus naturally. Regarding HBV infection, the patients who had a positive HBsAg were 14. Furthermore, 6 patients had the triple coinfections HIV/HCV/HBV. Abdominal ultrasound examination was performed in 61 patients, 46 (75.4%) of these had steatosis, while 4 (6.6%) patients had cirrhosis.

Metabolic disease

Dyslipidemia was the most common comorbidity in PLWHIV older than 60 years, indeed 63 (72.4%) patients suffered from this condition.

Diabetes was quite common, affecting 17 (19.5%) patients. Regarding the data on BMI, we have divided the patients in 4 groups (**Figure 2**). Only two patients were underweight. Most of the subjects (44) had a normal constitution, having a BMI between 20 and 25, while 28 were overweight and 18 patients were obese.

Bone disease

Unfortunately, only half of the subjects have done a DEXA scan. Of these patients 13 had osteoporosis (T score < -2.5), 25 had osteopenia (T score between

-2.5 and -1) whereas a normal bone mineral density (BMD) was shown in 6 patients only.

Kidney disease

We have collected blood tests including creatinine dosage for each patient and we have calculated the eGFR using the MDRD formula. Furthermore, in patients with a reduction of the eGFR we have performed an ultrasound examination. From these data, it emerged that 14 (16.1%) patients had a chronic kidney disease.

Cancer

Fifteen (17.2%) patients had in the medical history a malignant cancer. 7 patients had an AIDS-defining cancer; indeed, we have registered 3 Kaposi's Sarcoma, 2 Cervical Cancer a 2 Non-Hodgkin Lymphoma. The other 8 patients had a non-AIDS-defining cancer.

Psychiatric disease

Regarding psychiatric diseases, 30 (34.5%) patients had in their history a psychiatric comorbidity needing treatment. In particular 11 (30.7%) had a depression, 9 (30%) had an anxiety disorder and depression, 5 (16.7%) psychosis, 4 (13.3%) cases had only anxiety and 1 (1.1%) patient had a bipolar disorder.

Correlations

We studied the linear correlation of the variables considered. Surprisingly, there was no significant correlation between age and the number of comorbidities, ($r=0.21$; $p = 0.054$). Interestingly, a significant correlation between the number of comorbidity and the years of antiretroviral therapy ($r=0.27$; $p=0.015$).

When considering the immunologic profile, there was no correlation between comorbidity and CD4 nadir ($r=0.04$; $p=0.728$) and with the baseline CD4 and CD8 count.

On the contrary there was a correlation between age of the patients' and CD4 count ($r=0.23$, $p=0.34$) as shown in **Table 1**.

Discussion

Our results show how PLWHIV aged 60 or older are susceptible to developing numerous comorbidities despite the achievement of viral suppression in more than 90% of the patients. However, the Swiss

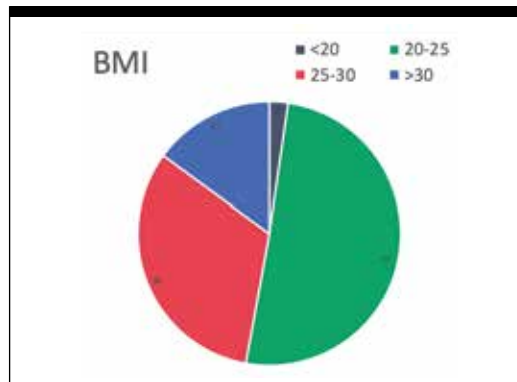


Figure 2. Body Mass Index distribution in patients older than 60 years old.

	Patients (n°= 87)
Male	74 (85.1%)
Female	13 (14.9%)
Age (year), median	65 (IQR 62 – 70)
Risk factors	
Heterosexual	55 (63.2%)
MSM	15 (17.2%)
IVU	17 (19.6%)
Smokers	32 (36.8%)
Previous smokers	29 (33.3%)
Alcohol > 35 g/dL	17 (19.5%)
CD4 nadir (cells/μl), median	225 (IQR 148.5 – 349.5)
CD4 baseline (cells/μl), median	788 (IQR 528 – 1094)
CD8 baseline (cells/μl), median	969 (IQR 602 – 1433.5)
Undetectable HIVRNA	79 (90.8%)
CDC classification	
CDC A	16 (18.4%)
CDC B	43 (49.4%)
CDC C	28 (32.2%)
HCV coinfection	25 (28.7%)
HBV coinfection	14 (16.1%)
Years of treatment, median	19 (IQR 13 – 22)
Mono therapy	2 (2.3%)
Dual therapy	26 (29.9%)
Triple therapy	59 (67.8%)

Table 1. Patients' demographical and clinical characteristics.

HIV Cohort Study (SHCS) showed how the majority of deaths between 2005 and 2010 were caused by a non-communicable disease [11]. Since a small percentage of deaths are due by an AIDS disease, we should reduce the impact of modifiable risk factors on the morbidity and mortality of elderly PLWHIV. Therefore, our future goal should be to improve management, which will need to be multidisciplinary to reach therapeutic targets. CDC studies show how only a 5% of patients between 50 and 64 years old are tested for HIV, and this percentage became smaller for patients with more than 65 years [9]. In these patients the delay in the beginning of therapy is due to the lack of early diagnosis [12]. In order to reduce transmission among older adults, we should

improve tailored prevention interventions. We should also increase testing rates in this populations to reach an earlier diagnosis and treatment.

In conclusion, the management of older patients is challenging beyond viral undetectability due to comorbidity burden and specific needs in this population. A comprehensive package of tailored interventions including preventive and management strategies is necessary in order to reduce transmission and reduce morbidity and mortality burden in this population.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest regarding the present study. ■

REFERENCES

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A V., et al. *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: A modelling study*. Lancet Infect Dis. 2015;
2. Bonfanti P, De Socio GLV, Marconi P, Franzetti M, Martinelli C, Vichi F, et al. *Is metabolic syndrome associated to HIV infection per se? Results from the HERMES study*. Curr HIV Res. 2010;8.
3. De Socio GVL, Ricci E, Parruti G, Maggi P, Madeddu G, Quirino T, et al. *Chronological and biological age in HIV infection*. J Infect. 2010;61.
4. Bonfanti P, De Socio GV, Ricci E, Antinori A, Martinelli C, Vichi F, et al. *The feature of Metabolic Syndrome in HIV naive patients is not the same of those treated: Results from a prospective study*. Biomed Pharmacother. 2012;66.
5. Madeddu G, Fois AG, Calia GM, Babudieri S, Soddu V, Becciu F, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: An emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era?* Infection. 2013;
6. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, Parruti G, Pucci G, Di Biagio A, et al. *Prevalence, awareness, treatment, and control rate of hypertension in HIV-infected patients: The HIV-HY study*. Am J Hypertens. 2014;27.
7. Scarpino M, Pinzone MR, Di Rosa M, Madeddu G, Focà E, Martellotta F, et al. *Kidney disease in HIV-infected patients*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;
8. Pinzone MR, Di Rosa M, Malaguarnera M, Madeddu G, Focà E, Ceccarelli G, et al. *Vitamin D deficiency in HIV infection: An underestimated and undertreated epidemic*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;
9. Deeks SG, Phillips AN. *HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity*. BMJ. 2009.
10. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. *Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population*. Clin Infect Dis. 2011;
11. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. *Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study*. HIV Med. 2013;
12. Althoff KN, Smit M, Reiss P, Justice AC. *HIV and ageing: Improving quantity and quality of life*. Curr Opin. HIV AIDS. 2016.

Impatto sulla funzione renale di un regime contenente tenofovir in combinazione con inibitori delle integrasi.

Impact on renal function of a tenofovir-containing ART in combination with integrase inhibitors.

Davide Moschese¹, Gianmaria Baldin¹, Arturo Ciccullo¹, Arianna Emiliozzi¹, Simone Belmonti¹, Alex Dusina¹, Francesca Lombardi¹, Damiano Farinacci¹, Alberto Borghetti², Simona Di Giambenedetto^{1,2}

¹Istituto di Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

²Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, UOC Malattie Infettive, Roma, Italy.

Riassunto

In questo articolo presentiamo i dati preliminari di tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) rispetto all'impatto renale di tenofovir alafenamide fumarato/emtricitabina (TAF / FTC), in una terapia antiretrovirale contenente un inibitore delle integrasi. Abbiamo retrospettivamente valutato una coorte di pazienti naïve HIV-positivi che iniziano FTC/TDF o FTC/TAF in associazione a dolutegravir (DTG) o raltegravir (RAL). La funzionalità renale, valutata mediante la formula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), è stata raccolta al basale, 6 mesi e 12 mesi di follow-up. Abbiamo eseguito un modello lineare a effetti misti per misure ripetute per valutare la variazione del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) e la regressione lineare per valutare i predittori di cambiamenti nei valori MDRD. Abbiamo arruolato 112 pazienti con un'età mediana di 39 anni, 65 dei quali hanno iniziato una terapia antiretrovirale contenente DTG, mentre 47 hanno iniziato un regime contenente RAL. Valutando le variazioni MDRD, abbiamo trovato una variazione mediana di eGFR di -10 e -6 ml/min a 6 e 12 mesi, rispettivamente. Queste variazioni erano statisticamente significative ($p = 0,009$). Abbiamo riscontrato una diminuzione significativa di eGFR nei pazienti che hanno iniziato dolutegravir, indipendentemente dal backbone (TAF o TDF). In un'analisi multivariata, i predittori indipendenti del declino dell'eGFR sono stati identificati nel valore basale di MDRD, nell'età e all'inizio di terapia con dolutegravir.

I nostri dati preliminari non hanno mostrato un impatto importante di FTC/TDF sulla velocità di filtrazione glomerulare rispetto al profarmaco tenofovir alafenamide.

Abstract

In this paper, we present preliminary data of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) vs tenofovir alafenamide fumarate/emtricitabine (TAF/FTC) renal impact on an integrase inhibitor-containing antiretroviral therapy (ARV). We evaluated a cohort of HIV-positive ART-naïve patients starting FTC/TDF or FTC/TAF plus either dolutegravir (DTG) or raltegravir (RAL) retrospectively. Renal function, using Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula, was collected at baseline, 6 months and 12 months of follow-up. We performed a mixed-effects linear model for repeated measures to evaluate variation in estimated glomerular filtration rate (eGFR) and linear regression to evaluate the predictors of changes in MDRD values. We enrolled 112 patients with a median age of 39 years; among them, 65 patients started a DTG-based ARV, and 47 patients started a RAL-based regimen. Evaluating MDRD variations, we found a median variation of eGFR of -10 and -6 mL/min at 6 and 12 months, respectively. These variations were statistically significant ($p=0.009$). We found a significant decrease in eGFR in patients starting dolutegravir independently from the backbone (TAF or TDF). In a multivariate analysis, the independent predictors of eGFR decline were identified in MDRD baseline, age and starting cART with dolutegravir.

In conclusion, our preliminary data did not show a major impact of FTC/TDF on glomerular filtration rate when compared with the prodrug tenofovir alafenamide.

Autore

per la corrispondenza:

Dr. Davide Moschese

Istituto di Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Francesco Vito 1, 00168 Rome (Italy). Phone: 06 3015 5366.

davide.moschese@gmail.com

Keywords:

HIV; renal function; TDF; TAF; raltegravir; dolutegravir.

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2019; 4(2):39-42

DOI: 10.19198/JHA31474

Introduction

Emtricitabine (FTC) either associated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or tenofovir alafenamide fumarate (TAF) represents one of the most widely prescribed backbones of the combination

antiretroviral therapy (cART) for the treatment of HIV. Despite its considerable safety profile and very low side or adverse effects, TDF is occasionally associated with increased risk of toxicities, including renal impairment (from mild to severe,

especially among people of African descent) [1]. The renal impact of tenofovir appears to be lowered when administered in its prodrug form alafenamide [2]. Aim of this paper is to present preliminary data of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) vs tenofovir alafenamide fumarate/emtricitabine (TAF/FTC) renal impact on an integrase inhibitor (INI) containing antiretroviral therapy.

Materials and methods

A cohort of HIV-positive ART-naïve patients starting a regimen consisting of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) or emtricitabine/tenofovir alafenamide (FTC/TAF) plus dolutegravir (DTG) or raltegravir (RAL), was retrospectively evaluated. We excluded the boosted INI elvitegravir in order to prevent an eventual role of cobicistat on the kidney function. Patients with HCV (positive for HCV antibody) or HBV infection (HBsAg positive) were excluded. We evaluated the epidemiologic and demographic data and renal function using MDRD formula for estimated glomerular filtration rate (eGFR) at baseline, 6 months and 12 months of follow-up (+/- 1 month). We performed a mixed

effects linear model for repeated measures to evaluate variation in eGFR and linear regression to evaluate the predictors of changes in MDRD values.

Results

We enrolled 112 patients with a median age of 39 years (Interquartile Range [IQR] 33-46): 86 (76.8%) were males; the principal risk factor for HIV infection was sexual intercourses (77 patients, 68.8%, of which 45 [40.2%] MSM and 32 [28.6%] heterosexual). HIV diagnosis was con-comitant with an AIDS event in 35 (31.3%) patients. Median CD4+ cells count and HIV-RNA at baseline were 232 (IQR 88-430) cells/ μ L and 5.05 (IQR 4.49-5.49) log₁₀ copies/mL, respectively. Among the studied population, 65 (58.1%) patients started a DTG-based ARV (48 with FTC/TDF and 17 with FTC/TAF), and 47 (41.9%) patients started a RAL-based regimen (39 with FTC/TDF and 8 with FTC/TAF). Overall, median eGFR at baseline was 100 (IQR 82-118) mL/min, although the population on DTG showed a higher median filtration rate value at baseline (106.3 ml/min) when compared to the RAL counterpart (85.1 ml/min) ($p=0.003$). Full patients' characteristics are shown in **Table 1**.

Variables	Overall (n=112)	FTC/TDF+RAL (n=39)	FTC/TDF+DTG (n=48)	FTC/TAF+RAL (n=8)	FTC/TAF+DTG (n=17)
Age (years), Median (IQR)	39 (33-46)	41 (36-48)	39 (32-45)	37 (33-56)	36 (33-46)
Male, n (%)	86 (76.8)	27 (69.2)	38 (79.2)	7 (87.5)	14 (82.4)
Risk factor for HIV infection, n (%):					
Heterosexual	32 (28.6)	16 (41)	10 (20.8)	2 (25)	4 (23.5)
MSM	45 (40.2)	14 (35.9)	23 (47.9)	2 (25)	6 (35.3)
IDU	7 (6.3)	4 (10.3)	3 (6.3)	0	0
Others	28 (25.0)	5 (12.8)	12 (25)	4 (50)	7 (41.2)
CDC stage C, n (%)	35 (31.3)	13 (33.3)	15 (31.3)	3 (37.5)	4 (23.5)
Nadir of CD4+ (cell/μL), Median (IQR)	232 (88-430)	253 (121-350)	175 (62-473)	460 (460-460)	550 (40-680)
Zenith HIV-RNA (log copies/mL), Median (IQR)	5.05 (4.49-5.49)	5.16 (4.52-5.57)	4.91 (4.43-5.49)	5.28 (5.17-5.42)	5.25 (3.18-6.11)
Serum creatinine (mg/dL), Median (IQR)	0.82 (0.72-0.96)	0.90 (0.71-1.05)	0.78 (0.71-0.91)	0.81 (0.76-1.00)	0.80 (0.72-0.92)
eGFR (mL/min), Median (IQR)	99.7 (82.1-118.4)	85.1 (74.1-113.5)	109.1 (89.8-122.7)	91.5 (75.2-116.1)	103.3 (92.9-114.8)

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study, overall and by antiretroviral regimen.

Evaluating MDRD variations, we found a median variation of eGFR of -10 (IQR -22, 3) and -6 (IQR -28, 8) mL/min at 6 and 12 months, respectively. These variations were statistically significant ($p=0.009$). When stratified for backbone (FTC/TDF vs FTC/TAF), those on TAF had a median difference of -10.3 ml/min and + 4.0 ml/min at 6 and 12 months respectively, while their TDF counterpart showed -8.9 ml/min at 6 months and - 7.0 ml/min at 12 months.

The median variation of MDRD of patients starting raltegravir was + 1.5 at 6 months and + 4.2 at 12 months ($p= 0.373$). Those who started a DTG-containing cART regimen instead showed a median difference of -17.0 ml/min and -20.3 ml/min at 6 and 12 months respectively ($p < 0.01$). (Figure 1).

In a multivariate analysis, the independent predictors of eGFR decline were identified in MDRD value at baseline (per 10 ml/min more, -5.8, 95% CI -8.3; -3.2, $p < 0.004$), age (per 1 year more, -1.1 ml/min 95% CI -1.7; -0.5, $p < 0.001$) and starting cART with dolutegravir (-20.6 ml/min, 95% CI -33.9; -7.2, $p=0.004$) after adjusting for sex, backbone, zenith HIV-RNA value and nadir CD4+ cell count.

Discussion

Preliminary data from our study show no statistically significant differences between the TAF and TDF group in eGFR when associated with unboosted INIs. Our data are in accordance with a previous metaanalysis from Hill et. al [4], reporting similar rate of renal adverse events between TAF-based and TDF-based regimens with unboosted INIs. Our experience, meanwhile, contrasts with TAF registration trials, where eGFR improved in association with the use of TAF [2]; it is to be noted that the study did not exclude patients with cobicistat, a possible explanation for the difference in the results.

Regarding the apparent worsening of renal function in patients on DTG, it is likely that the decrease in the glomerular filtration rate, found in our population at 48 weeks of follow-up, could be attributed to an intrinsic characteristic of dolutegravir. In fact, the drug inhibits the organic cation transporter 2 (OCT2), reducing the excretion at the tubular level of creatinine [5]. On the contrary, raltegravir has not such effect and long term observational studies have shown an overall good tolerability profile and a low rate of renal adverse events [6].

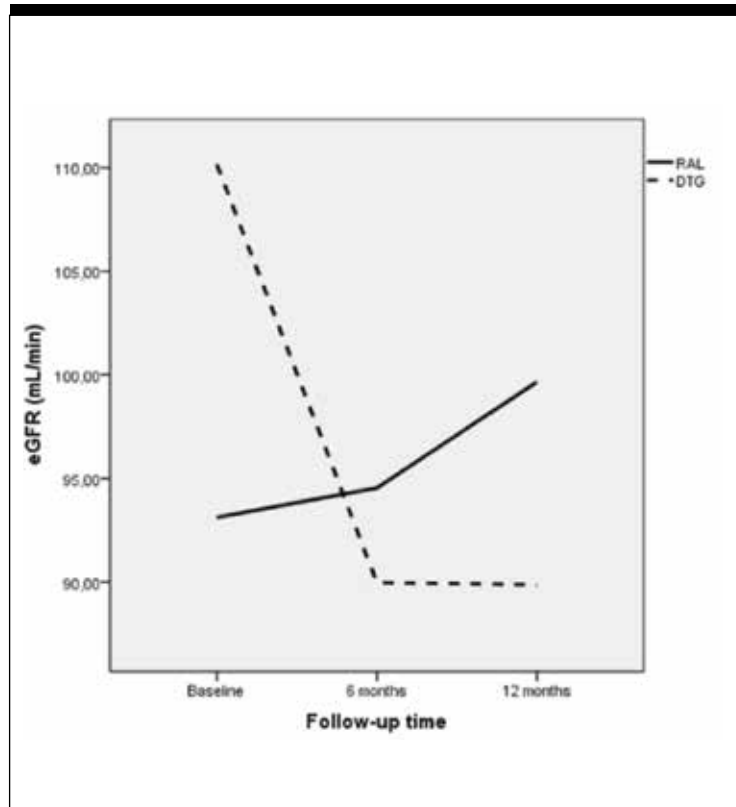


Figure 1. Variation in eGFR stratified for anchor drug.

Limitations of this study are the short follow up that we were able to achieve and the low number of patients involved. Further data are necessary to validate such statements.

In conclusion, our preliminary data did not show a major impact of TDF/FTC on glomerular filtration rate, when compared with the prodrug tenofovir alafenamide.

Conflict of interests: A. B. reports grants from Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences, and non-financial support from Bristol-Myers Squibb, ViiV Healthcare and Janssen-Cilag. S. D. G. reports grants from Bristol-Myers Squibb, non-financial support from Bristol-Myers Squibb and personal fees from Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Abbott, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, ViiV and GlaxoSmithKline. All other authors: none to declare.

Funding: This study was conducted as part of our routine work. ■

REFERENCES

1. Postorino MC, Quiros-Roldan E, Maggiolo F, Di Giambenedetto S, Ladisa N, Lapadula G, Lorenzotti S, Sighinolfi L, Castelnuovo F, Di Pietro M, Gotti D, Mazzini N, Torti C; MASTER Study Group. *Exploratory Analysis for the Evaluation of Estimated Glomerular Filtration Rate, Cholesterol and Triglycerides after Switching from Tenofovir/Emtricitabine plus Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) to Abacavir/Lamivudine plus ATV/r in Patients with Preserved Renal Function*. *Open AIDS J*. 2016; 10: 136-43. PMID: 27563366.
2. Angione SA, Cherian SM, Özdener AE. *A Review of the Efficacy and Safety of Genvoya® (Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide) in the Management of HIV-1 Infection*. *J Pharm Pract*. 2018; 31: 216-21. doi: 10.1177/0897190017710519. PubMed: 28558493.
3. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. *Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients*. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 496–505. PubMed: 20673002.
4. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety?* *J Virus Erad*. 2018; 4: 72-9. PubMed PMID: 29682298; PubMed: PMC5892670.
5. Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, et al. *In vitro investigations into the roles of drug trans-porters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor*. *Drug Metab Dispos*. 2013; 41: 353-61.
6. Emiliozzi A, Ciccullo A, Baldin G et al. *Efficacy and safety of raltegravir in switch strategies in virologically suppressed patients: long-term data from clinical practice*. *J Antimicrob Chemother*. 2019 May 12. pii: dkz205. doi: 10.1093/jac/dkz205. Epub ahead of print.

Differenti effetti di carbamazepina/oxcarbazepina sull'esposizione ai farmaci antiretrovirali nella pratica clinica.

Different effects of carbamazepine/oxcarbazepine on antiretrovirals exposure in real life settings.

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

¹ Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP) outpatient clinic,

² Unit of Clinical Pharmacology,

³ Department of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milan, Italy

Riassunto

Carbamazepina e oxcarbazepina sono forti induttori degli enzimi metabolici sia di fase I sia di fase II; per questo motivo, nella pratica clinica potrebbero verificarsi interazioni farmacologiche (DDI) tra queste due molecole e i farmaci antiretrovirali.

In questo lavoro abbiamo valutato la rilevanza di tale DDI in un contesto clinico reale, approfittando di un servizio specifico (Ambulatorio GAP - Gestione Ambulatoriale delle Politerapie) che si occupa di gestire la polifarmacia nei pazienti con infezione da HIV. Sono stati arruolati nello studio i pazienti trattati in concomitanza con carbamazepina o oxcarbazepina e farmaci antiretrovirali controindicati per almeno tre mesi. Di questi pazienti sono stati anche raccolti i risultati disponibili delle concentrazioni basali sia dei farmaci antiepilettici sia di quelli antiretrovirali.

Nel database dell'ambulatorio GAP sono stati identificati dieci pazienti sieropositivi trattati con carbamazepina o oxcarbazepina (7 uomini, 3 donne, età media 51±7 anni). Tutte le valutazioni delle concentrazioni basali di carbamazepina e oxcarbazepina sono risultate entro i limiti terapeutici. Anche le concentrazioni basali di tenofovir e darunavir misurate in questi pazienti erano comparabili con i valori solitamente misurati nei pazienti con infezione da HIV regolarmente seguiti nel nostro ospedale. Al contrario, le concentrazioni basali di atazanavir e dolutegravir sono risultate significativamente inferiori rispetto ai valori solitamente misurati nei pazienti con infezione da HIV non trattati con i due farmaci antiepilettici (190±91 vs. 546±380 ng/mL; $p<0.001$; 191±78 vs. 1096±510 ng/mL; $p<0.001$, rispettivamente).

In conclusione, la co-somministrazione di carbamazepina o oxcarbazepina con atazanavir o dolutegravir dovrebbe essere evitata; qualora non fossero disponibili altre opzioni terapeutiche, l'utilizzo del dosaggio terapeutico del farmaco (TDM) per questi due antiretrovirali è fortemente raccomandato. Da valutare anche la possibilità di aumento delle dosi.

Abstract

Carbamazepine and oxcarbazepine are strong inducers of both phase I and phase II metabolic enzymes. For this reason, potential drug-drug interactions (DDIs) may take place between these two drugs and antiretrovirals. Here, we aimed to assess the relevance of these DDIs in real life clinical settings, taking advantage from an out-patient clinical service set-up in our hospital with the aim of managing of polypharmacy in HIV. Patients treated concomitantly with carbamazepine or oxcarbazepine and contraindicated antiretrovirals for at least three months were considered. Data on therapeutic drug monitoring (TDM) of both antiepileptic and antiretrovirals trough concentrations were collected.

Ten HIV-positive patients given carbamazepine or oxcarbazepine were identified (7 men, 3 women, mean age 51±7 years). All the TDM evaluations for carbamazepine and oxcarbazepine resulted within the therapeutic ranges. TDM results of tenofovir and darunavir measured in these patients were comparable with values usually measured in the overall population of HIV-infected patients routinely followed in our hospital. Conversely, the trough concentrations of atazanavir and dolutegravir resulted significantly lower compared with values usually measured in HIV-infected patients not treated with antiepileptic drugs (190±91 vs. 546±380 ng/mL; $p<0.001$; 191±78 vs. 1096±510 ng/mL; $p<0.001$, respectively).

Coadministration of carbamazepine or oxcarbazepine with atazanavir or dolutegravir should be avoided; if no other therapeutic options are available, the adoption of TDM for these antiretrovirals is strongly advisable, eventually combined with increased antiretroviral doses.

Autore per la corrispondenza:

Cristina Gervasoni, M.D.
3rd Division of Infectious Diseases
Luigi Sacco University Hospital
Via GB Grassi 74, 20157 Milano, Italy
Tel. +39.02.3904.2676
Fax: +39.02.50319758

cristina.gervasoni@unimi.it

Keywords:

HIV, carbamazepine; oxcarbazepine; drug-drug interactions; therapeutic drug monitoring.

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2019; 4(2): 43 - 47

DOI: 10.19198/JHA31475

Introduction

Carbamazepine and oxcarbazepine are two

structurally related compounds mainly used as anti-epileptic drugs [1-3]. Beside their action

as monotherapy or adjunctive therapy for the treatment of partial and generalized tonic-clonic seizures, these drugs are well-known inducers of both phase I and phase II metabolic enzymes [4-6]. In particular, both carbamazepine and oxcarbazepine are strong inducers of cytochrome 3A (CYP3A), the family of enzymes involved in the metabolism of most antiretrovirals [7]. For this reason, the majority of the combinations between antiretrovirals and carbamazepine or oxcarbazepine are scored as “red” (do not coadminister) or “orange” (use with caution) flags by the HIV drug-interaction website from the University of Liverpool (available at www.hiv-druginteractions.org). It must be considered, however, that the quality of evidence for these drug-drug interactions (DDIs) is low or very low: in most cases, in fact, coadministrations of these drugs have not been formally studied and the DDIs are indirectly predicted taking into account both the inducing potential of the two antiepileptic drugs and the metabolic pathways of each antiretroviral.

Here, we aimed to assess the relevance of potential DDIs between carbamazepine or oxcarbazepine and antiretroviral drugs in real life clinical settings, taking advantage from the out-patient clinical service (*Gestione Ambulatoriale Politerapie*, GAP) set-up in September 2016 in our hospital with the aim of managing of polypharmacy in HIV-infected patients [7].

Methods

Subject population and study design

The database of our GAP outpatients' clinics (with nearly 900 HIV-infected patients on active follow-up) was investigated in search for HIV-infected patients treated with carbamazepine or oxcarbazepine for at least three months and antiretrovirals potentially interacting with these two antiepileptic drugs (red or orange flags according to the Liverpool website). Demographical and clinical information were also collected, together with data on therapeutic drug monitoring (TDM) of both antiepileptic and antiretrovirals trough concentrations (all the TDM available in the database of the laboratory before the GAP visit were considered). Data on TDM of antiretrovirals measured in the patients given carbamazepine or oxcarbazepine were compared with mean drug concentrations collected from our laboratory in the 10-year experience with the

routine TDM of antiretrovirals (nearly 800-1000 TDM requests per year).

Statistical analyses

The frequency distribution data are expressed as percentages; all of the other measures are expressed as mean values \pm standard deviation. The chi-squared test was used to compare the frequency counts between the groups. The comparison in the continuous numerical variables were performed using unpaired t-test. All statistical analyses were performed by MEDCALC, Software (Mariakerke, Belgium). A P value of less than 0.05 was considered as statistically significant.

Ethics statement

This retrospective study was conducted using data collected for clinical purposes, all of which had been previously made anonymous in accordance with the requirements of the Italian Personal Data Protection Code (Legislative Decree No. 196/2003) and the general authorizations issued by the Italian Data Protection Authority. Ethics Committee approval was considered unnecessary because under Italian law it is only required in the case of prospective clinical trials of medical products for clinical use (Arts. 6 and 9 of Legislative Decree No. 211/2003). All patients provided informed consent for the medical procedures used for routine treatment purposes.

Results

Ten HIV-positive patients given carbamazepine (n=6) or oxcarbazepine (n=4) were identified (7 men, 3 women, mean age 51 ± 7 years). As shown in **Table 1**, at the time of the first GAP visit, these patients were given oxcarbazepine or carbamazepine for 3126 ± 2267 days. Reasons for the treatment with one of the two antiepileptic drugs (eventually combined with levetiracetam or topiramate) were idiopathic epilepsy (n=5), post-infection (cerebral toxoplasmosis and viral encephalitis) epilepsy (n=3), post ischemic stroke epilepsy (n=1), and trigeminal neuralgia (n=1). The results of TDM requests for antiepileptic (n=31) and antiretroviral (n=55) drugs are given in **Table 2**. All the TDM evaluations for carbamazepine and oxcarbazepine resulted within the therapeutic ranges, a task reached by wide distribution in the daily drug doses (from 200 to 900 mg for carbamazepine

Patients' Characteristics	Values
Age, years	51 ± 7
Women, n	3
Body weight, Kg	77 ± 4
Serum creatinine, mg/dL	0.8 ± 0.1
GGT, IU/L	70 ± 49
ALT, IU/L	38 ± 26
HCV/HBV co-infection, n	4 (all HCV)
CD4 cell count, cells/mm ³	530 ± 293
Viral load >37 copies/mL, n	1 (22370 copies/mL)
Days of antiepileptic therapy [^]	3126 ± 2267
PI-based antiretroviral therapy, n*	8
NNRTI-based antiretroviral therapy, n*	1
Tenofovir-based antiretroviral therapy, n*	8
INI-based antiretroviral therapy, n*	4

PI: protease inhibitor;
NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor;
INI: integrase inhibitor;
ALT: alanine aminotransferase;
GGT: gamma-glutamyltransferase;
HCV: hepatitis C virus;
HBV: hepatitis B virus;

[^] At the time of the GAP visit

*Some patients received >1 antiretroviral regimen during the observational period.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the 10 HIV-infected patients on maintenance carbamazepine or oxcarbazepine therapy

and from 600 to 4000 mg for oxcarbazepine). Tenofovir trough concentrations measured in the HIV-infected patients given concomitantly one of the two antiepileptics with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) (49±13 vs. 109±62 ng/mL; p=0.115) or with tenofovir alafenamide (TAF) (11.4±3.5 ng/mL vs. 17.8±7.8; p=0.246) showed drug concentrations comparable with values usually measured in the overall population of HIV-infected patients routinely followed in our hospital. The same trend was found also for darunavir (2329±1274 vs. 2837±1937 ng/mL in patients given or not given concomitantly carbamazepine or oxcarbazepine; p=0.512) Conversely, the trough

Drug	Drug TDM (n)	Drug concentrations	Therapeutic range
Oxcarbazepine, mg/L	10	19.5 ± 4.3	10 – 35
Carbamazepine, mg/L	21	7.4 ± 1.8	4 – 12
Tenofovir (TDF), ng/mL	10	49 ± 13	40 – 180
Tenofovir (TAF), ng/mL	12	11.4 ± 3.5	Not established
Atazanavir, ng/mL	8	190 ± 91	150 – 800
Darunavir, ng/mL	8	2329 ± 1274	>500
Dolutegravir, ng/mL	7	191 ± 78	>100
Raltegravir, ng/mL	6	472 ± 698	>40
Rilpivirine, ng/mL	2	<20, 35	>25
Elvitegravir, ng/mL	2	<25, 160	>45

TDF: tenofovir disoproxil fumarate;
TAF: tenofovir alafenamide;
s therapeutic drug monitoring.

Table 2. Antiepileptic and antiretroviral drug trough concentrations measured in the 10 HIV-infected patients on maintenance carbamazepine or oxcarbazepine therapy (all the TDM available in database of the laboratory before the GAP visit were considered).

concentrations of atazanavir (190±91 vs. 546±380 ng/mL; p<0.001) and dolutegravir (191±78 vs. 1096±510 ng/mL; p<0.001) resulted significantly lower compared with values usually measured in HIV-infected patients not treated with antiepileptic drugs. Only two TDM assessments were available for elvitegravir and rilpivirine, respectively: one TDM for each drug resulted below the lower limit of quantification (LOQ) of the assay (Table 2). As expected, great variability in the raltegravir trough concentrations was observed, with an interindividual coefficient of variation >100% [8,9]. It must be underlined, however, that in the only patient experiencing virologic failure with resistance mutations to integrase inhibitors (G140S and Q148H) while on oxcarbazepine, we measured trough raltegravir concentrations below the LOQ. After the GAP visits the therapy with carbamazepine or oxcarbazepine was modified in six out of the eight HIV-infected patients: five patients were shifted to other antiepileptic drugs (topiramate, levetiracetam or lacosamide) and one was shifted to steroid treatment for the worsening of pain symptoms caused by trigeminal neuralgia

(with concurrent discontinuation of darunavir treatment).

In the remaining two patients, both treated with darunavir, the therapy was not modified.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first report on the use of carbamazepine or oxcarbazepine in HIV-infected patients with TDM data for both antiepileptic and antiretroviral drugs in real life settings. In agreement with the Liverpool website, no significant impact of the two antiepileptic drugs on tenofovir plasma trough concentrations was observed in patients treated with TDF (this coadministration is scored as “green”: TDF results were included in the present study just because the drug was given in combination with other antiretrovirals potentially interacting with carbamazepine or oxcarbazepine). Unexpectedly, the same trend was observed also for TAF (the DDI between carbamazepine or oxcarbazepine and TAF is scored as “red flag”), eventually challenging findings from DDI studies carried out in healthy volunteers [10]. It must be considered, however, that a therapeutic range for tenofovir concentrations has not been established yet for TAF. Therefore, the clinical relevance of this DDI cannot be firmly established.

In our small cohort of patients, we observed a highly significant effect of carbamazepine/oxcarbazepine on dolutegravir exposure, with drug trough concentrations resulting 3- to 5-fold lower compared with values usually measured in HIV-infected patients. This is an expected finding: in fact, the DDIs between dolutegravir and carbamazepine or oxcarbazepine are scored, respectively, as “orange” or “red flag” combinations for the well-known inducing effects of the two antiepileptic drugs on both enzymes involved in dolutegravir metabolism (namely, uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 and CYP3A). It should be noted, however, that no dolutegravir concentrations below 100 ng/mL (set as the minimum effective drug concentrations) were measured in our patients, eventually arguing against a potential clinical relevance of these DDIs.

The most relevant finding from our study is the observed opposite effect of carbamazepine or oxcarbazepine on the HIV protease inhibitors, namely atazanavir and darunavir. Indeed, we found that this concomitant administration resulted in very low trough concentrations of atazanavir, with 2- to 3-fold lower levels compared with values

usually measured in HIV-infected patients and with some patients experiencing frank underexposure (that is a concentration below 150 ng/mL [11]). Conversely, no significant reduction in the darunavir trough concentrations were observed in patients concomitantly treated with carbamazepine or oxcarbazepine. The mechanisms for this unexpected finding is presently unknown. We can only speculate that the opposite effect of the two antiepileptic drugs on darunavir and atazanavir might be eventually driven by: a) a different affinity of the two protease inhibitors for CYP3A4 versus CYP3A5 enzymes matched with a different degree of induction of carbamazepine or oxcarbazepine on the two CYP3A isoforms and/or b) differences in the systemic exposure of the two protease inhibitors; in fact, atazanavir circulates in the plasma at concentrations that are usually 4- to 6-fold lower compared with darunavir [12]. As a result, atazanavir, being present at lower plasma concentrations, is likely to be the favorite victim for the inducing effects of the antiepileptic drugs compared with darunavir. Irrespective from the mechanism, the clinical implications of our findings is that coadministration of carbamazepine or oxcarbazepine with atazanavir or dolutegravir should be avoided; if no other therapeutic option are available, the adoption of TDM for these antiretrovirals is strongly advisable, eventually combined with increased antiretroviral doses as suggested also by the Liverpool website. Given its retrospective design, involving a limited number of patients, the present study is not powered to formally assess the clinical relevance of the described DDIs. It should be mentioned, however, that only one out of the ten patients treated with carbamazepine or oxcarbazepine experienced virologic failure with resistance mutations to raltegravir.

As final comment, we would like to bring the attention to the fact that the eight patients identified from our database were being treated for more than 3000 days with drug combinations of antiretrovirals and antiepileptics that were potentially contraindicated, suggesting that some important DDIs may be missed in everyday clinical practice. This highlights, in our mind, the importance to set up an ad hoc, multidisciplinary service for the optimal management of polypharmacy in HIV-infected patients, as the GAP service is attempting to do in our hospital [7].

REFERENCES

1. Koch MW, Polman SK. *Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures*. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD006453.
2. Hirschfeld RM, Kasper S. *A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder*. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7: 507-522.
3. Schmidt D, Elger CE. *What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs?* Epilepsy Behav 2004; 5: 627-635.
4. Sugiyama I, Murayama N, Kuroki A, Kota J, Iwano S, Yamazaki H, Hirota T. *Evaluation of cytochrome P450 inductions by anti-epileptic drug oxcarbazepine, 10-hydroxyoxcarbazepine, and carbamazepine using human hepatocytes and HepaRG cells*. Xenobiotica 2016; 46: 765-774.
5. Andreasen AH, Brøsen K, Damkier P. *A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4*. Epilepsia 2007; 48:490-496.
6. Myllynen P, Pienimäki P, Raunio H, Vähäkangas K. *Microsomal metabolism of carbamazepine and oxcarbazepine in liver and placenta*. Hum Exp Toxicol 1998; 17: 668-676.
7. 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.
8. Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, Fucile S, Cozzi V, et al. *Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects*. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 460-464.
9. Cattaneo D, Baldelli S, Cerea M, Landonio S, Meraviglia P, Simioni E, et al. *Comparison of the in vivo pharmacokinetics and in vitro dissolution of raltegravir in HIV patients receiving the drug by swallowing or by chewing*. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 6132-6136.
10. Descovy drug monograph. Available at https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160421134584/anx_134584_it.pdf.
11. Gervasoni C, Meraviglia P, Minisci D, Ferraris L, Riva A, Landonio S, et al. *Metabolic and kidney disorders correlate with high atazanavir concentrations in HIV-infected patients: is it time to revise atazanavir dosages?* PLoS One 2015; 10: e0123670.
12. Cattaneo D, Baldelli S, Castoldi S, Charbe N, Cozzi V, Fucile S, Clementi E. *Is it time to revise antiretrovirals dosing? A pharmacokinetic viewpoint*. AIDS 2014; 28: 2477-2480.

Endocardite: una patologia sempre da considerare nel paziente HIV-positivo che invecchia.

Endocarditis: a pathology always to be considered in the HIV-positive patient who is getting older..

Alessandro Pandolfo, Chiara Molteni, Marco Franzetti, Ernesto Longoni, Gioacchino Castaldo, Paolo Bonfanti.

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Ospedale Alessandro Manzoni, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Lecco.

Autore per la corrispondenza:

Alessandro Pandolfo
Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive
ASST di Lecco, Ospedale Alessandro Manzoni
Via dell'Eremo 9/11, 23900 Lecco

a.pandolfo@asst-lecco.it

Keywords:

HIV; Aging; FUO; Endocarditis.

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2019; 4(2): 48 - 50

DOI: 10.19198/JHA31476

Riassunto

L'allungamento della vita media dei pazienti HIV positivi obbliga l'infettivologo a confrontarsi non solo con le infezioni da opportunisti, ma anche con le patologie correlate all'invecchiamento tra cui le malattie cardiovascolari, renali, osteo-muscolari e psichiatriche. Anche le infezioni non-AIDS correlate sono in aumento. Vi riportiamo il caso clinico di un paziente ultrasessantenne con febbre persistente in cui la diagnosi di endocardite su protesi valvolare mitralica ha richiesto un lungo percorso.

Introduzione

L'avvento della terapia antiretrovirale nelle ultime decadi ha favorito un importante miglioramento della prognosi dell'infezione da HIV rendendola una malattia cronica con un tasso di mortalità ridotto. Come conseguenza il numero di soggetti HIV positivi che arrivano all'età anziana sta aumentando in modo significativo: si stima che nel 2030 il numero di ultrasessantenni aumenterà dall'attuale 8% al 39% (1). Nella popolazione HIV-positiva l'invecchiamento è spesso gravato da una maggior prevalenza di comorbidità non infettive, rispetto ai soggetti della stessa età anagrafica, quali a titolo esemplificativo le malattie cardiovascolari, l'osteoporosi, la malattia renale cronica e il decadimento neurocognitivo. La causa di questa maggior frequenza è da ascrivere agli anni vissuti con l'immunodepressione, alla tossicità della terapia antiretrovirale, all'infiammazione cronica e alle co-infezioni con virus epatici. La maggior sopravvivenza dei pazienti HIV-positivi è stato associato anche ad un'elevata prevalenza di infezioni non-AIDS correlate (2).

Vi riportiamo il seguente caso clinico di un paziente HIV positivo ultrasessantenne con febbre persi-

Abstract

A longer life expectation in HIV-positive people brought the infectious diseases specialist to deal with a series of ageing-related disorders such as cardiovascular diseases, renal disease, bone and muscles disorders and psychiatric diseases. Also non-AIDS related infections are increasing. This case report is about a 62 years old HIV positive patient with fever: the diagnosis of endocarditis needed a long time.

stente in cui la diagnosi di endocardite su protesi valvolare mitralica ha richiesto un lungo percorso clinico e diagnostico.

Caso clinico

Riportiamo il caso di C.C., un uomo italiano di 62 anni. In anamnesi si segnala intervento di valvuloplastica mitralica nel 2016. Il paziente si presentava nel giugno 2018 presso il nostro Pronto Soccorso per iperpiressia (TC max 38.5°C) comparsa da circa trenta giorni associata a tosse stizzosa e calo ponderale di 5 Kg.

In seguito al riscontro di un addensamento polmonare destro veniva impostata terapia con Levofloxacina 750 mg/die e richiesta l'esecuzione del test HIV-Ab che risultava positivo. Riferita epidemiologia eterosessuale. In considerazione della persistenza della sintomatologia il paziente è stato ricoverato presso la UOC di Malattie Infettive.

All'ingresso sono stati richiesti i seguenti approfondimenti diagnostici: CD4+ 189 mm/c (11%, T4/T8: 0.16), HIV-RNA plasmatico: 230.000 cp/ul, HbsAg: assente, HCV-Ab: assenti, Ab anti-Lue: negativi, ricerca antigeni urinari di Legionella e Pneumococco: negativi, sierologie per Mycoplasma e Chlamydia:

negative, CMV-DNA < 200 cp/ul, HHV8-DNA: negativo, EBV-DNA: negativo, Quantiferon: negativo, Ag Aspergillo sierico: negativo, emocolture: negative. In considerazione della persistenza di febbre esequiva TAC torace/addome con mezzo di contrasto che mostrava la presenza di linfadenopatie diffuse compatibili con infezione da HIV ed un quadro polmonare suggestivo per polmonite da *Pneumocystis jirovecii*.

Pertanto veniva impostata una terapia antibiotica con Trimetoprim/Sulfametoxazolo per via endovenosa associata a prednisolone con progressivo miglioramento clinico e laboratoristico. È stata inoltre introdotta terapia antiretrovirale con TAF/FTC + DTG, ben tollerata.

Dopo circa dieci giorni dall'inizio del trattamento antibiotico, in corso di riduzione della terapia corticosteroidica, si assisteva alla ricomparsa di iperpiressia (TC max 38°C).

Nel sospetto di allergia è stata sospesa la terapia con Trimetoprim/Sulfametoxazolo ed introdotto Atovaquone. Sono stati quindi ripetuti set di emocolture che risultavano negative, CMV-DNA < 200 cp/ul e radiografia del torace che mostrava un peggioramento delle ipodiafanie polmonari.

Si procedeva pertanto all'esecuzione di Fibrobroncoscopia con invio di campioni di BAL per approfondimenti microbiologici/citologici: è stata esclusa la presenza di micobatteri, CMV, Aspergillo e veniva confermata la presenza di *P. jirovecii*. In considerazione della persistenza dell'iperpiressia e del dato anamnestico della valvuloplastica è stato eseguito un ecocardiogramma transtoracico che documentava la presenza di una vegetazione mobile di 10 mm x 6 mm a livello della valvola mitralica. Tale reperto veniva confermato dall'esecuzione di un ecocardiogramma transesofageo (**Figura 1**).

È stata quindi introdotta terapia empirica con Teicoplanina, Ceftriaxone e profilassi secondaria con Trimetoprim/Sulfametoxazolo. La valutazione cardiocirurgica non poneva indicazioni per intervento di tipo chirurgico.

In considerazione della defervescenza e della risoluzione del quadro respiratorio si dimetteva il paziente con l'indicazione a proseguire la terapia in regime di MAC. Dopo sette settimane di trattamento veniva ripetuto ecocardiogramma transtoracico che mostrava la risoluzione del quadro di endocardite.



Figura 1. Ecocordio trans-esofageo: addensamento dei lembi mitralici, con spessore max. di 7 mm, compatibile con processo endocarditico.

Discussione

La terapia antiretrovirale ha sicuramente cambiato il volto dell'infezione da HIV: negli anni '90 i pazienti sieropositivi avevano una aspettativa di vita breve e l'infezione da patogeni opportunisti era la più frequente causa di morte, nell'ultimo decennio l'infettivologo si sta confrontando con una malattia ormai cronica con aspettativa di vita sovrapponibile a quella della popolazione generale. I pazienti seguiti nei nostri ambulatori hanno un'età media sempre più in aumento, in anamnesi l'uso di sostanze illecite e il fumo, un'elevata prevalenza di fattori di rischio per l'arteriosclerosi, a cui si aggiungono gli effetti potenzialmente negativi della risposta infiammatoria virus-relata e della terapia antiretrovirale. Per tutti questi fattori le malattie cardiovascolari sono diventate una causa frequente di comorbidità non infettiva (3,4) e comprendono un ampio spettro di presentazioni cliniche tra cui le malattie coronariche, la cardiomiopatie, le malattie valvolari, l'ipertensione polmonare, le pericarditi.

Negli ultimi anni in letteratura sono aumentati anche le segnalazioni di infezioni non-AIDS correlate (2). Con la descrizione del nostro caso clinico vorremmo soffermarci sulla gestione delle endocarditi nei pazienti HIV positivi.

La malattia cardiaca valvolare, principalmente l'insufficienza, è comune tra i pazienti con infezione da HIV. Alcuni studi riportano che circa il 78% dei pazienti hanno un rigurgito valvolare di cui il 5% risulta significativo (5). Diversi fattori predispongono i pazienti HIV-positivi allo sviluppo di endocarditi infettive: l'uso di sostanze illecite endovena, il sesso femminile, la presenza di protesi valvolari, le patologie cardiache preesistenti, una precedente storia di endocardite. Si stima che i pazienti immunodepressi abbiano un rischio 4 volte superiore di endocardite infettiva; i fattori predisponenti sono un basso numero di cellule CD4+ (<50 cellule/ μ L) ed elevati livelli di HIV RNA (> 100.000 copie/ml) al momento della diagnosi di infezione batterica; mentre la terapia antiretrovirale risulta essere un fattore protettivo (6). Ad oggi l'approccio diagnostico è il medesimo della popolazione generale: l'ecocardiogramma transtoracico è considerato l'esame diagnostico di primo livello sulla valvola nativa, mentre l'ecocardiogramma transesofageo è l'esame di prima scelta nei pazienti con valvola protesica e nei dubbi diagnostici, per la migliore qualità dell'immagine e la migliore accuratezza

diagnostica (7). La presentazione clinica come l'ipertensione polmonare, l'insufficienza cardiaca, la presenza di soffi e di fenomeni embolici nei pazienti HIV-positivi è sovrapponibile ai soggetti sieronegativi (8-10). La valvola cardiaca più comunemente coinvolta è la tricuspide e l'agente patogeno più frequentemente coinvolto è *Staphylococcus aureus* fino al 60–90% dei casi, con una prevalenza sempre maggiore di meticillino-resistenza come riportato nelle ultime linee guida ESC e AHA del 2015 (11,12). Occorre considerare l'eziologia fungina nei soggetti tossicodipendenti con ampie vegetazioni. L'approccio terapeutico è il medesimo dei soggetti non immunodepressi: la malattia da HIV non preclude l'approccio chirurgico e l'outcome è sovrapponibile. Negli Stati Uniti, tra il 2000 e il 2010, la percentuale di pazienti con infezione da HIV sottoposti a intervento chirurgico per endocardite è diminuita dal 32 all'8% e la mortalità operatoria tra i pazienti HIV si è ridotta dal 5,6 allo 0,9% (8). In generale la prognosi è simile a quella della popolazione generale, sebbene i soggetti con conta dei linfociti T CD4 inferiore a 200 cell/ μ L abbiano mostrato una più alta mortalità (7).

BIBLIOGRAFIA

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings et al. *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV. A modelling study.* Lancet Infect Dis 2015; 15:810-8
2. Croxford S, Kitching A, Desai S et al. *Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort.* Lancet Public Health 2017;2(1):e35-e46
3. Ford N, Shubber Z, Meintjes G et al. *Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis.* Lancet HIV 2015 ;2(10):e438-44.
4. Reinsch N, Esser S, Gelbrich G, et al. *Valvular manifestations of human immunodeficiency virus infection results from the prospective, multicenter HIV-HEART study.* J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2013; 14:733-9.
5. Aljazeera A, Small G, Malhotra S et al. *The role of cardiac imaging in the management of non-ischemic cardiovascular diseases in human immunodeficiency virus infection.* J Nucl Cardiol 2019 [Epub ahead of print]
6. Vasudev R, Shah P, Bikkina M, Shamoof F. *Infective endocarditis in HIV.* Int J Cardiol 2016; 214:216-7.
7. Cicalini S, Forcina G, De Rosa FG. *Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection.* J Infect 2001; 42:267-71.
8. Cecchi E, Imazio M, Tidu M, et al. *Infective endocarditis in drug addicts: role of HIV infection and the diagnostic accuracy of Duke criteria.* J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2007; 8:169-75
9. Polanco A, Itagaki S, Chiang Y, Chikwe J. *Changing prevalence, profile, and outcomes of patients with HIV undergoing cardiac surgery in the United States.* Am Heart J 2014; 167:363-8.
10. Nahass RG., Weinstein MP, Bartels J et al. *Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients.* J Infect Dis 1990; 162: 967-70
11. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J 2015;36(44):3075-3128.
12. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. *Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association.* Circulation 2015;132(15):1435-86.

Norme editoriali

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

I lavori vanno inviati a:

redazione@jhamagazine.net

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

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

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –

www.jhamagazine.net

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

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

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

Linee guida per la stesura dei manoscritti

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

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

Stile e formato:

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

Organizzazione dei manoscritti

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

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

Lunghezza degli articoli

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

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

Minority report, Report da congressi

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

Casi clinici

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

Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

Lettere all'Editore:

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

Bibliografia

Articoli standard:

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

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

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

Libri e monografie:

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

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

Conference paper:

- come gli articoli standard

Risorse online:

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

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