

Come cambiare in caso di fallimento

Nel fallimento della prima linea di terapia valutare l'analisi delle resistenze e, se disponibile, la concentrazione ematica dei farmaci prima di decidere se intensificare. Se la viremia è minore di 5000 copie/ml, abacavir e tenofovir si sono rivelati utili.

Nei successivi fallimenti considerare le recenti mutazioni aggiunte a quelle precedentemente rilevate.

Cambiare precocemente 2 o più farmaci.

Ricordare:

No sequenza NNRTI

Nella sequenza NNRTI: l'attività antiretrovirale dell'NNRTI scelto è probabilmente minore rispetto a quella osservata nei pazienti naïve

41

Terapia di salvataggio in pazienti già trattati con IP

Nella terapia di salvataggio dopo fallimento di regimi comprendenti un inibitore della proteasi occorre:

- uso sequenziale di altri inibitori della proteasi
- adozione di un regime basato su una nuova classe di antiretrovirali (NNRTI)
- alti dosaggi per aumentare l'esposizione a farmaci che presentano ancora moderata resistenza
- impiego di nuovi farmaci
- mega-piga HAART

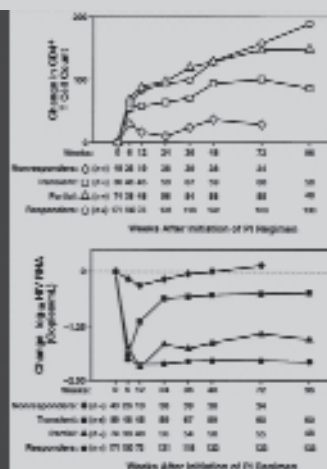
42

Se non vi sono più opzioni terapeutiche è meglio mantenere comunque una terapia anche fallimentare.

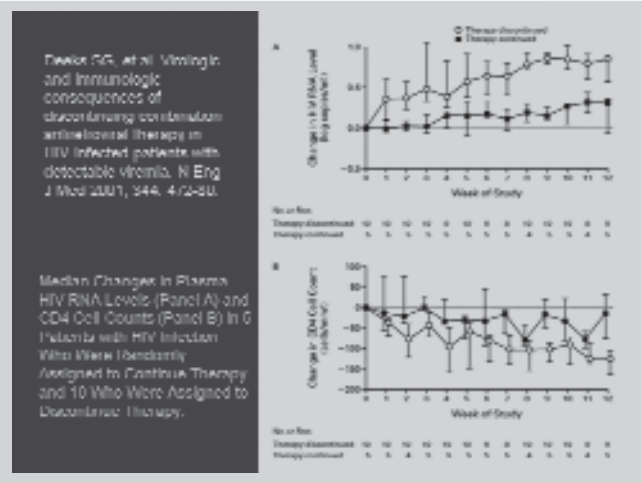
43

Deeks SG, et al. Sustained CD4⁺ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Intern Med* 2000; 251: 548-551

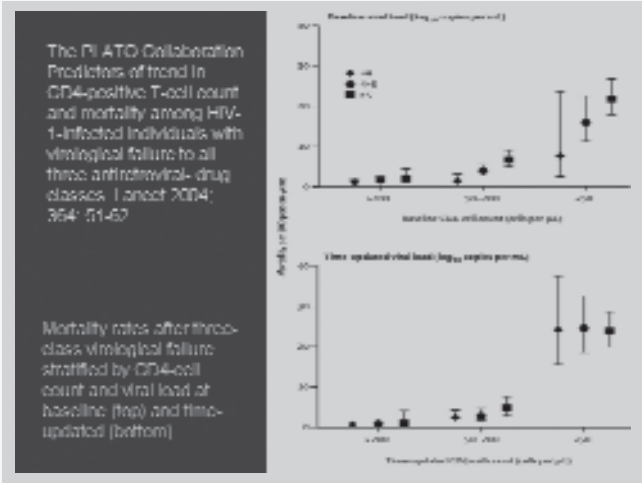
Change in human immunodeficiency virus (HIV) RNA and CD4⁺ T cell count over 96 weeks in patients meeting a definition of complete virologic response, partial response, transient response, and nonresponse. Figure shows median CD4 change (A) and median HIV RNA change (B). The number of patients excluded at each time point is shown.



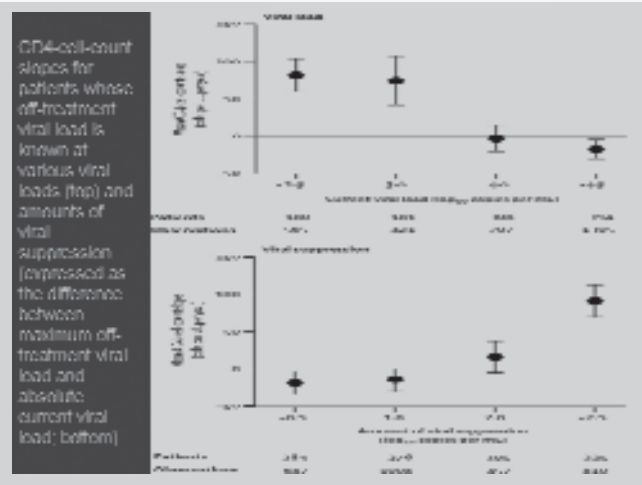
44



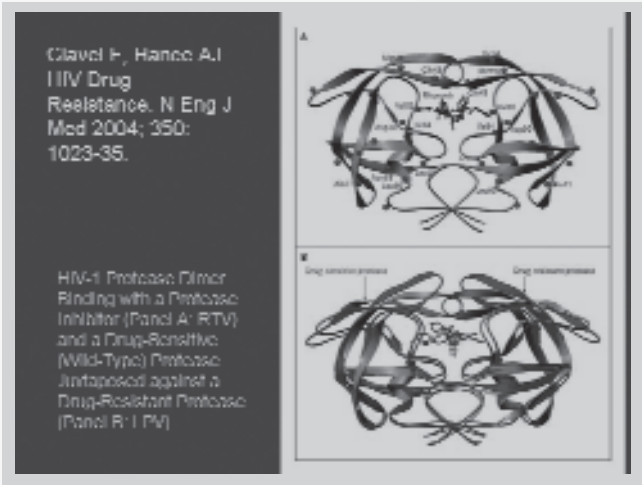
45



46



47



48



Parte II

Sabato 25 Settembre

dalle 15.00 alle 18.30

HIV: GESTIONE DELLA TERAPIA

a cura di

Esperti della Comunità Scientifica:

Dr. Pasquale Narciso

Prof. Massimo Galli

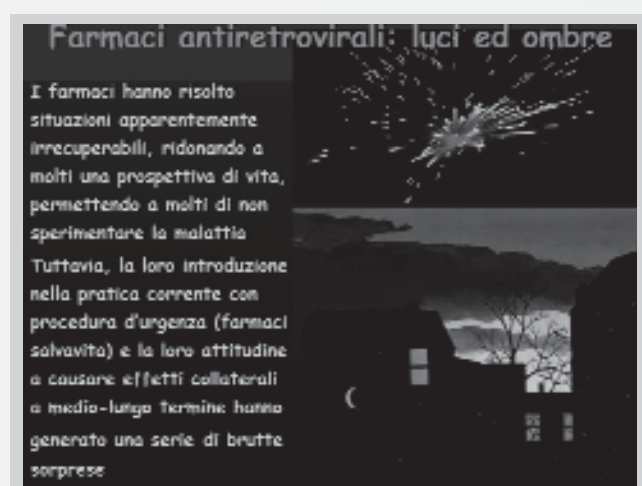
Prof. Giovanni Di Perri

GLI EFFETTI COLLATERALI DELLA ART

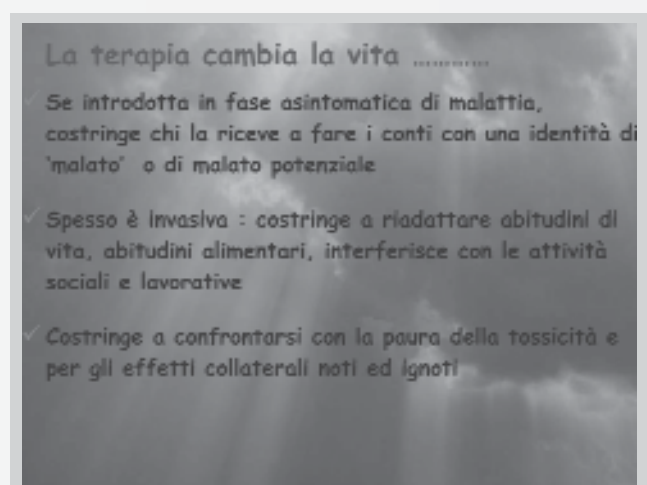
Prof. Massimo Galli



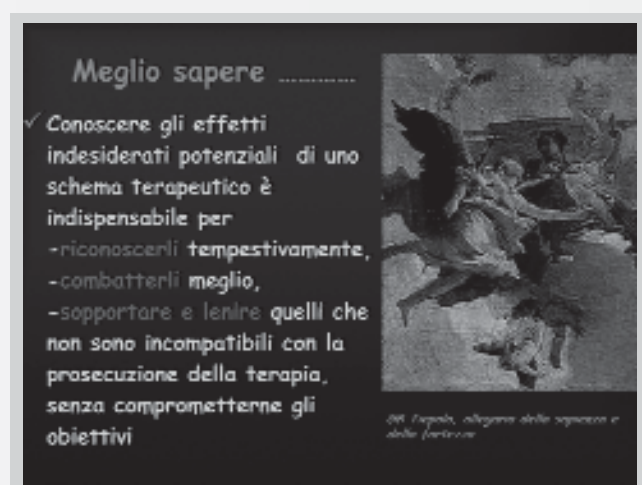
1



2




3



4

Il primo impatto



✓ Un periodo di 'adattamento' alla terapia (2-6 settimane) deve essere messo in conto, anche in caso di variazioni parziali dello schema terapeutico

- maggior affaticabilità, sensazione di 'abbattimento', mal di testa
- sintomi gastrointestinali
- 'sindrome da 'tensione emotiva'

La componente psicosomatica è quasi sempre importante

5

Effetti collaterali degli NRTI

Reazioni di ipersensibilità	ABC
Pancreatite	ddC, ddI, d4T
Neuropatia periferica	ddC, ddI, d4T
Acidosi lattica	d4T > ZDV + ddI > ddC, 3TC (FTC, TDF, ABC)
Lipoatrofia	d4T > ZDV
Nausea	ddI > ZDV > altri NRTI
Anemia, neutropenia	ZDV
Diarrea	ddI > ZDV
Stomatite	ddC
Cefalea, insonnia	ZDV

Nota: ZDV può causare intolleranza gastrointestinale a esteso; rari casi di estesa neuromuscolare ascendente sono stati riportati in pazienti in trattamento con d4T

6

Effetti collaterali degli NNRTI

Manifestazioni da ipersensibilità cutanea	NVP > EFV
Epatotossicità	NVP > EFV
Disturbi del sonno	EFV
Allucinazioni	EFV
Altri disturbi neurologici	EFV
Teratogenicità	EFV

7

Effetti collaterali dei PI

Ipersensibilità cutanea	APV, f-APV, IDV
Nausea, vomito	SQV, RTV, APV, f-APV, LPV, IDV
Diarrea	LPV, NFV, APV, f-APV
Iperbilirubinemia indiretta	ATV > IDV
Lipodistrofia e alterazioni metaboliche	tutti > ATV
Nefritici	IDV
Tossicità epatica, pancreatite	RTV
Cefalea	SQV, f-APV, IDV
Parestesie	RTV, IDV, APV, f-APV
Trombocitopenia, Anemia emolitica	IDV
Disturbi gusto	IDV, RTV
Visione sfocata	IDV

Tutti i PI possono aggravare gli episodi di sanguinamento negli emofilici

8



9

Epatotossicità in ART

- ✓ Associata a tutte le classi di farmaci antiretrovirali
- ✓ Il 14-20% dei pazienti in trattamento presenta un'alterazione degli enzimi epatici (Dieterich DT. *Am J Med* 1999; 107: 795-845; Rodriguez-Rosado R, et al. *AIDS* 1998; 12:1256)
- ✓ Epatotossicità di grado elevato
 - nei primi 12 mesi dall'inizio della HAART nel 5-10% (Dore G., *J HIV Ther* 2003; 8: 96-100)
 - complessivamente nel 2-18% (Nunez M, et al. *J AIDS* 2001; 27: 429-431)
 - Incidenza 5-10 per 100 p-y (Puoti M, et al. *J AIDS* 2003; 32: 259-267)
- ✓ Mortalità correlata a epatotossicità: 0.3-1.1 per 100 p-y (Serrano JC, et al. *Gastroenterology* 2003; 124: Puoti M. *J AIDS* 2003; 32: 259-267)

10

Rischio di epatotossicità						
Autore	N°	ART	HCV/HBV (%)	CD4+	I (%)	FR
Rodriguez-Rosado AIDS, 1998	187	PI	58	-	26 (14)	HCV
Sessa et al AIDS, 1999	748	PI	41	144	57 (9)	HCV, HBV
	1249	2 NRTI	44	234	71 (6)	Citotossici
Galloway et al JAMA, 2000	211	PI	51	109	26 (12)	HCV, HBV, Tcd4, RLV
	87	2 NRTI	61	215	5 (6)	HCV, HBV, TCD4
Van Boven et al AIDS, 2000	394	PI	22	150	70 (18)	HCV, HBV
Sessa et al Antigipireb Agents Chaperon 2000	1080	PI	30	290	23 (2)	HCV, HBV
Nunez M et al JAIDS, 2001	222	PI NNRTI	40	337	21 (9)	HCV, EIA, ALCOOL

11

Acidosi lattica "fatale"

- ✓ 217 casi dal 1991 al 2001, in maggioranza associati al trattamento con d4T
- ✓ Tasso di mortalità 33-57%
- ✓ Non c'è associazione con lo stadio di malattia
- ✓ Si sono osservati casi da un mese a oltre 20 mesi dall'inizio della ART
- ✓ A maggior rischio: donne, persone in sovrappeso e (forse) epatopatici
- ✓ Sintomi molto aspecifici: astenia, nausea, vomito, dolori addominali, tachicardia, dispnea da sforzo, perdita di peso concomitante neuropatia
- ✓ Diagnosi: monitorare lattacidemia in casi sospetti
- ✓ Terapia: sospendere NRTI

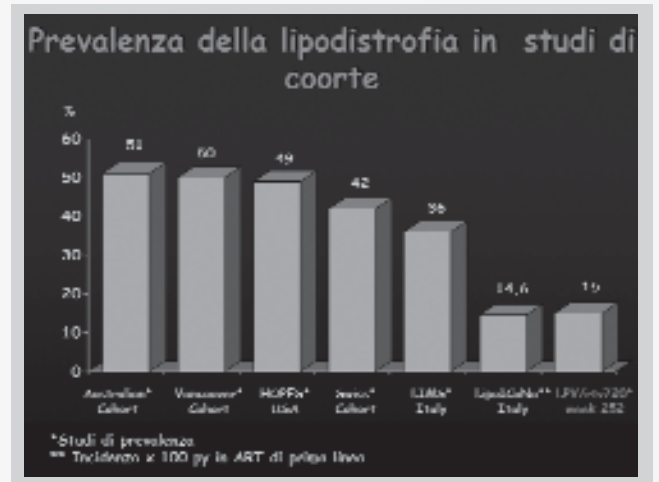
12

HIV e metabolismo



- ✓ Nelle fasi avanzate dell'infezione è frequente trovare trigliceridi alti
- ✓ Sono state descritte alterazioni del tessuto adiposo indipendentemente da terapie

13

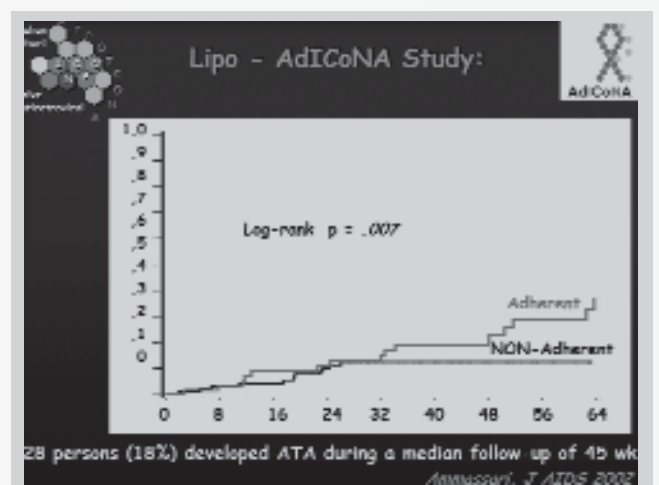


14

Conosciamo le cause della lipodistrofia ?

- ✓ Non completamente. Sappiamo però che:
 - ✓ alterazioni si osservano, anche se con frequenza diversa, con tutte le combinazioni di farmaci
 - ✓ i nucleosidi timidinici (d4T>ZDV) sono implicati nel causare lipodistrofia
 - ✓ la rapidità di immunoricostruzione ne favorisce la comparsa
 - ✓ le donne sono più colpite a parità di esposizione
 - ✓ sono implicati fattori genetici

15



16

Chirurgia plastica

Potential benefit	Potential risk	Comment
Cosmetic -functional improvement? -↑ QoL ? -↑ Adh ?)	Surgical risks Recommendation of IAS-USA panel (Schanabelan et al., 2002)	Recurrence

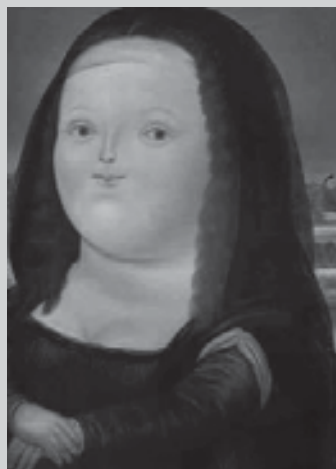
17

Effects of intervention evaluated for body fat changes: Switch

	Potential benefit	Potential risk	Comment
Switch PI → no PI	↓ VAT (few data) (metabolism improvements)	Loss of virologic control	No improvement in SAT
Switch NRTIs	↑ SAT with dAT discontinuation (metabolism improvements?)	Loss of virologic control	Modest SAT improvements

Recommendation of IAS USA panel
(Schanabelan et al., 2002)

18



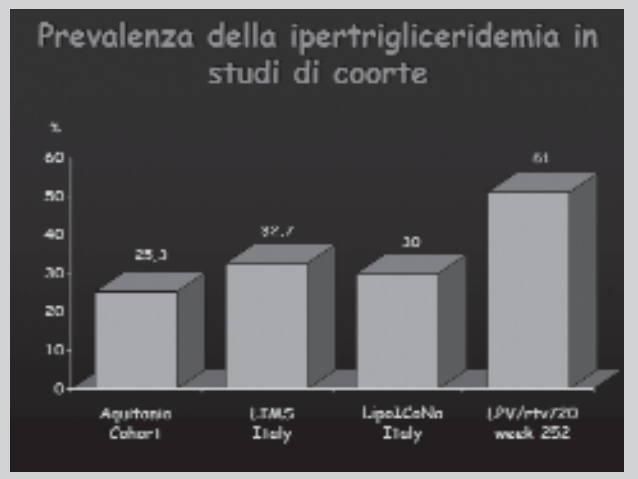
- ✓ La lipodistrofia quando si stabilizza è difficile che regredisca completamente
- ✓ Bisogna investire nella prevenzione e nell'individuazione precoce delle alterazioni

19

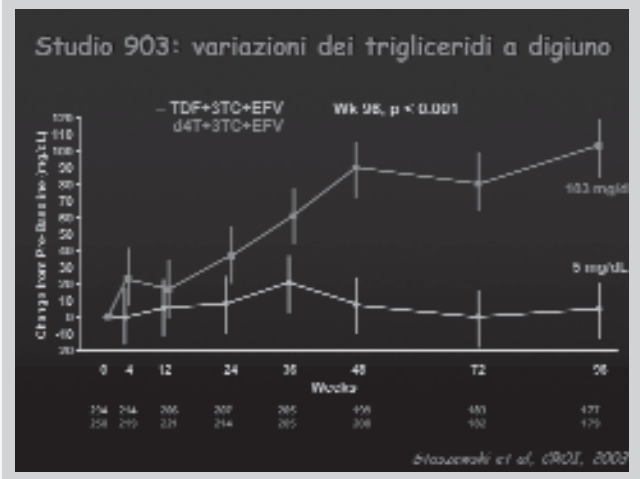
Quali alterazioni metaboliche ?

- ✓ Le alterazioni metaboliche più frequentemente descritte in corso di infezione da HIV sono:
 - ✓ aumento dei trigliceridi
 - ✓ aumento del colesterolo
 - ✓ alterazioni del metabolismo degli zuccheri spesso dovute ad una resistenza all'insulina (l'ormone che regola il metabolismo del glucosio)

20



21



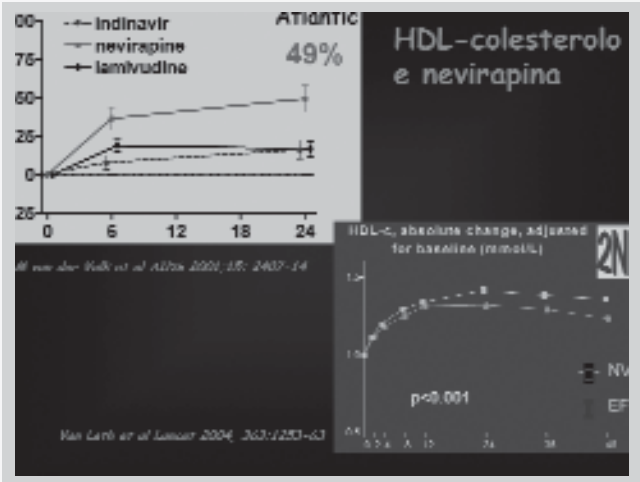
22

In sintesi...

- ✓ Gli inibitori della proteasi sono associati con un'aumentata incidenza di alterazioni metaboliche (particolarmente nei regimi con PI boosted)
- ✓ Gli NRTI (ed in particolare gli analoghi timidinici) contribuiscono a determinare un incremento della trigliceridemia

Federico Ghisallo: Il diavolo. Napoli, Galleria Sansevero

23



24

Meta analysis of randomized controlled trials of simplified versus continuous PI-based ART

Change in cholesterol abs.mean [(mmol/L)]

	Difference (95%CI)	p value *
All trials (9)	-0.15 (-0.40 to 0.09)	0.01
Abacavir **	-0.51 (-0.70 to -0.33)	0.45
Efavirenz	0.22 (0.0 to 0.43)	0.39
Nevirapine	-0.19 (-0.48 to 0.09)	0.25

* Test for homogeneity

** Including Clumeck et al. 2001, Katlama et al. 2001, Opravil et al. 2003
from Bucher et al AIDS 2003, 17: 2491-99)

25

Antiretrovirali, lipodistrofia e alterazioni metaboliche: qualche considerazione su possibili gerarchie di tossicità

- ✓ Gli studi di sostituzione PI→NNRTI o PI→ABC hanno prodotto risultati non significativi sulla lipodistrofia e solo parziali sulle alterazioni dei lipidi (mantenimento di nucleosidi timidinici in quasi tutti gli studi)
- ✓ ABC, TDF, 3TC e FTC probabilmente meno tossici sul metabolismo degli altri NRTI
- ✓ ABC associato a colesterolemia totale inferiore
- ✓ NVP induce un profilo lipemico più favorevole di EFV ed in generale presenta un profilo di tossicità metabolica più favorevole
- ✓ ATV presenta, in studi preliminari, un profilo di tossicità metabolica molto più favorevole rispetto agli altri PI

26

Alcune domande, alcune (parziali) risposte

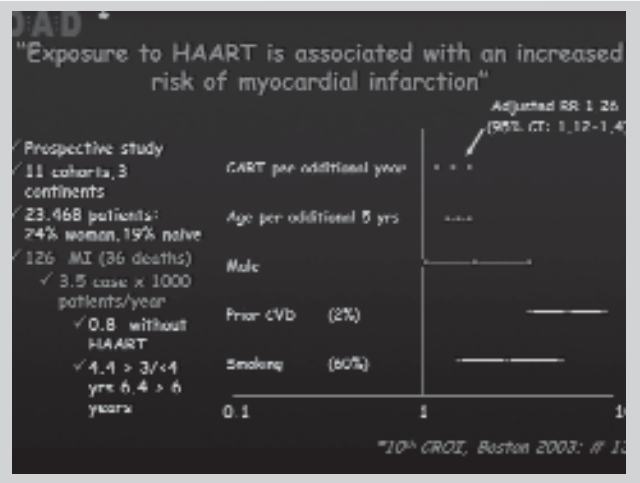
- ✓ Si conoscono le cause delle alterazioni metaboliche? solo in parte: in particolare non è ancora chiaro come interagiscano i farmaci delle diverse classi
- ✓ Le alterazioni metaboliche possono predire la comparsa di lipodistrofia? probabilmente sì (un aumento dei trigliceridi è un possibile segnale)

27

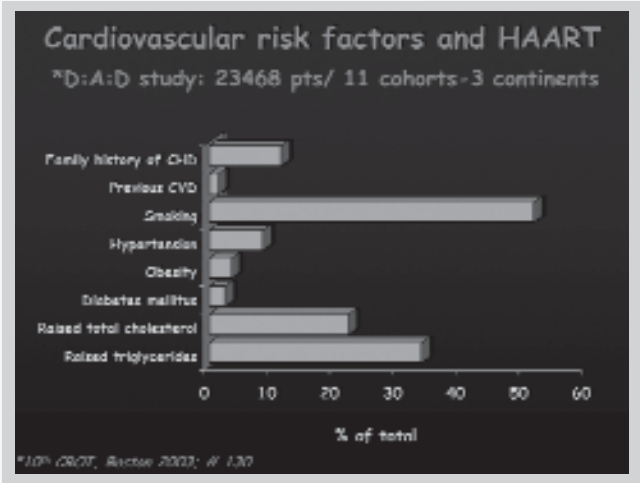
Alcune domande, alcune (parziali) risposte

- ✓ Le alterazioni metaboliche comportano un sicuro aumento del rischio di malattie cardiovascolari? -è probabile: sono in corso studi che dovrebbero consentire una definizione del rischio associato alle varie combinazioni terapeutiche.
- ✓ Si è comunque concordi nell'affermare che le alterazioni metaboliche non giustificano un'interruzione o una sostituzione di terapia ove non siano disponibili alternative

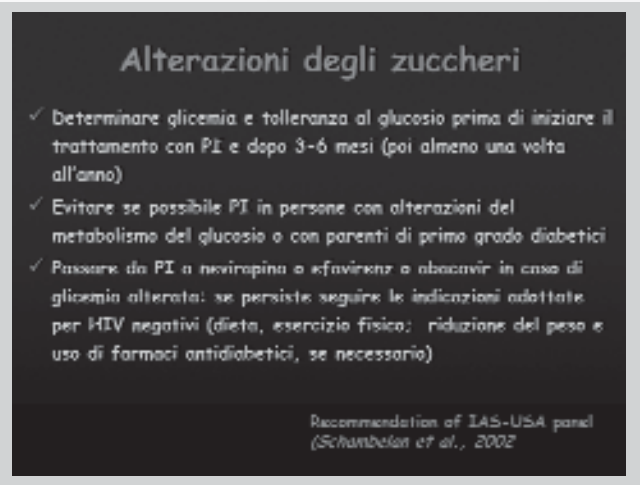
28



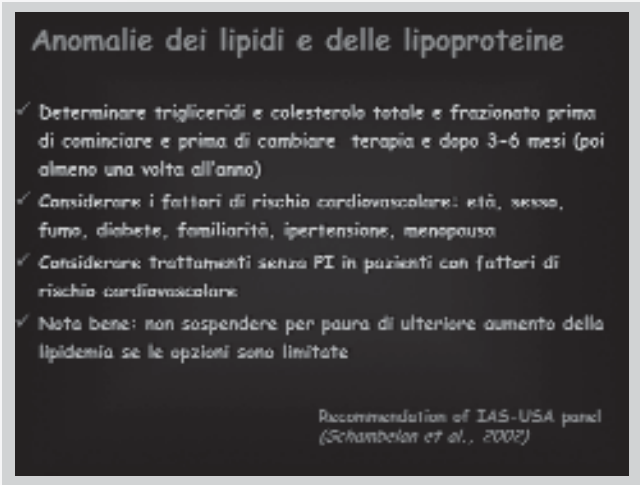
29



30



31



32

Anomalie dei lipidi e delle lipoproteine (segue)

- ✓ Dieta: seguire le linee guida del NCEP per ridurre il colesterolo (dieta mediterranea)
- ✓ Cambiamento dello stile di vita (riduzione del peso, attività fisica, restrizione dietetica)
- ✓ Farmaci ipolipemizzanti: solo nel caso in cui la modificazione di ART e dello stile di vita non ottengano risultato o in cui non sia possibile cambiare combinazione di farmaci antiretrovirali

Recommendation of IAS-USA panel
(Schoenfeld et al., 2002)

33

Black box warnings

- Abacavir:** casi di reazione di ipersensibilità fatali
- sospendere alla prima manifestazione di intolleranza
 - non riprenderlo in seguito
- Didanosina:** sospendere se sospetto/diagnosi di pancreatite
combinazione stavudina+didanosina in gravidanza associata a maggior rischio di acidosi lattica fatale
- Lamivudina:** attiva anche su HBV
- Nevirapina:** non riprendere in pazienti con gravi reazioni di ipersensibilità, epatotossicità
monitorare con attenzione nelle prime 18 sett di terapia
- Ritonavir:** rischiosa la co-somministrazione di alcuni antistaminici, ipnotici, antiaritmici, alcaloidi dell'ergotamina
- Stavudina:** vedi didanosina
- Zalcitabina:** cautela in pazienti con pregressa neuropatia e nelle coinfezioni con HBV
- Zidovudina:** cautela in anemici

34

In conclusione alcune considerazioni non proprio originali

Gli effetti collaterali sono il lato negativo di qualcosa di estremamente positivo: la terapia antiretrovirale.

I farmaci salvano vite, non sono esenti da difetti, ma consentono una buona gestione della patologia.

Sarà dunque responsabilità del medico, attraverso la sua sensibilità ed esperienza clinica, individuare il momento più idoneo per proporre al paziente l'inizio di una terapia, considerando sia lo stato di salute della persona sia gli effetti collaterali dei farmaci.

Il tandem medico-paziente, giunti a quel punto, dovrebbe già essere sufficientemente forte e rodato da permettere una gestione sincrona degli effetti collaterali: idealmente speriamo quindi in pazienti informati, in grado di affrontarli serenamente, assieme a medici attenti a capirne il disagio. L'informazione e il rapporto medico-paziente sono elementi chiave per una gestione ed un controllo di questo lato oscuro della ART, nell'attesa di nuovi farmaci sempre più efficaci e sempre meno tossici.

35

S Marcotullio
AL Ridolfo
C Gervasoni
BM Ghisi
V Vimercati
P Morelli
E Gianelli
A Cappelletti
M Moroni
LIMS
and
LipoICONA



36

Parte II

Sabato 25 Settembre

dalle 15.00 alle 18.30

HIV: GESTIONE DELLA TERAPIA

a cura di

Esperti della Comunità Scientifica:

Dr. Pasquale Narciso

Prof. Massimo Galli

Prof. Giovanni Di Perri

LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

UNA PERSONA IN TERAPIA DEVE ESSERE FARMACOLOGO DI SE STESSO

Prof. Giovanni Di Perri

La Farmacologia Clinica degli Antiretrovirali

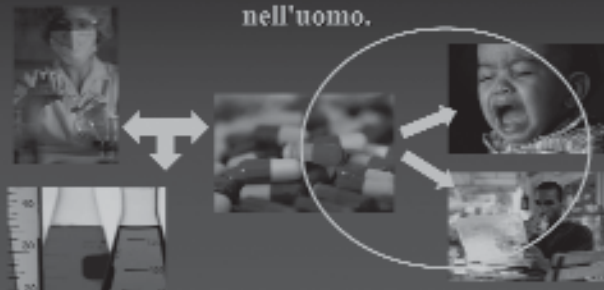
Generalità ed Applicazioni

Giovanni Di Perri

Clinica di Malattie Infettive
Università degli Studi di Torino

1

La Farmacologia Clinica può essere definita
come il settore della Farmacologia che
direttamente si occupa degli aspetti in più
stretta correlazione all'impiego del farmaco
nell'uomo.



2

Nella maggior parte dei casi quando un farmaco
raggiunge il mercato, le raccomandazioni di impiego
(dose, frequenza, durata...) sono tali da
comprendere, in un ideale intervallo di valori, la
maggior parte delle possibili variabili che
caratterizzano una popolazione




3

In alcuni casi vengono riconosciute alcune eccezioni,
che possono condizionare delle raccomandazioni
diverse in particolari circostanze, es. in caso di
malassorbimento (ricorso alla terapia parenterale)
oppure in presenza di insufficienza renale (riduzione
proporzionale dei dosaggi)



4

Per alcuni farmaci le cosiddette eccezioni non sono standardizzabili e si deve ricorrere al monitoraggio delle concentrazioni allo scopo di acquisire quelle informazioni che ci consentano di correggere (aumentare o diminuire) il dosaggio e/o la frequenza di somministrazione nel singolo paziente




0

5

In terapia medica ci sono alcuni utili esempi di ciò e vale a dire:

- Anticonvulsivanti (fenobarbitale, carbamazepina, valproato, ecc..)
- Digitale
- Aminoglicosidici
- Vancomicina



6

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
Monitoraggio Farmacocinetico

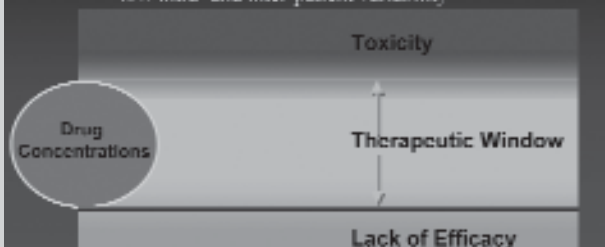
I principi applicativi del TDM prevedono la misurazione di opportuni parametri farmacocinetici quale riferimento per l'eventuale correzione della posologia, al fine di ottenere nel paziente livelli di farmaco all'interno di un intervallo di valori nel quale risulta ideale il rapporto rischio/beneficio

7

The Optimal Drug

Plasma / tissue drug concentrations:

- as high as needed to ensure maximal efficacy
- as low as possible to avoid toxicities
- low intra- and inter-patient variability



8

Perché e quando la farmacologia clinica riveste un ruolo significativo nella gestione della terapia antiretrovirale ?

- L'infezione da HIV richiede una terapia a durata indefinita, al momento approssimabile alla durata della vita
- In numerose circostanze i valori delle concentrazioni dei diversi farmaci possono non essere adeguati al fine di perseguire gli obiettivi terapeutici ottenibili

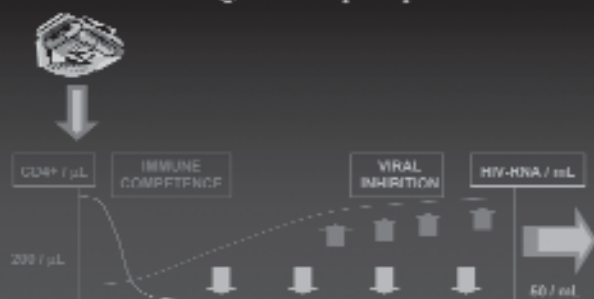
9

Duration of anti-infective treatment

HIV	Lifelong
Leprosy	1 - 10 yrs
Tuberculosis	6 - 9 m
HCV	6 m
Chronic osteomyelitis	6 m
Endocarditis	6 wks
Sepsis	2 wks
LRTI	7 - 10 d
URTI	5 d
UTI	1 - 3 d

10

The "long-term" perspective

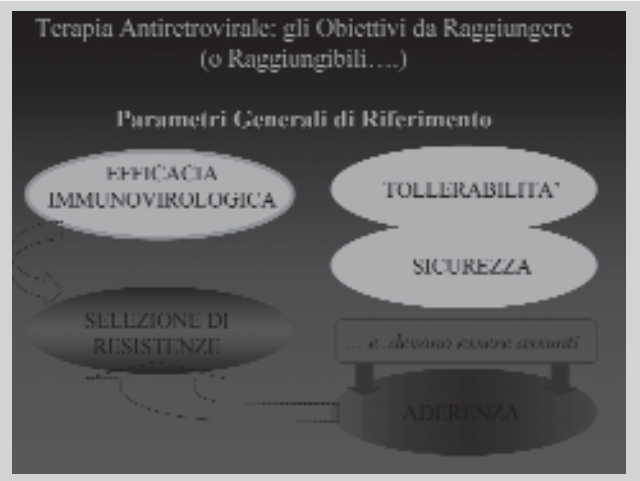


11

Terapia Antiretrovirale: gli Obiettivi da Raggiungere (o Raggiungibili....)

- I. Ripristino o mantenimento di un livello di competenza immunitaria che sia protettivo nei riguardi dello sviluppo di patologie opportunistiche - la "storica" soglia dei 200 linfociti CD4+/µl è tuttora un accettabile riferimento
- II. Soppressione della **replicazione virale** - valori di HIV-RNA < 400 copie/mL, < 50 copie/mL, < 20 copie/mL, < 5 copie/mL, < 1000/mL, assenza di replicazione in sede linfonodale.....
- III. **Mantenimento** dei risultati - 48 sett., 96 sett., anni..., decenni

12



13

Problemi aperti nella definizione delle coordinate cliniche della farmacologia degli antiretrovirali

- Scarsissimo background dottrinale sulla terapia antivirale in generale
- End-points clinici ancora incerti

... ma solo Acselmer voleva una documentazione GCP negli anni 80....

... qual è il miglior risultato raggiungibile? ...

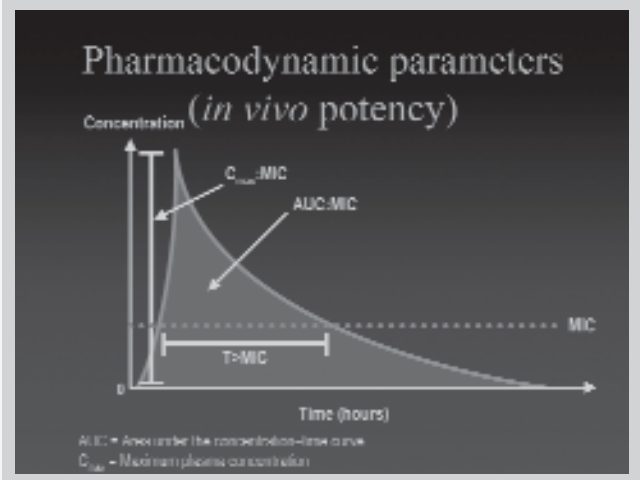
14

Antibiotic classification based on the pattern of bactericidal activity

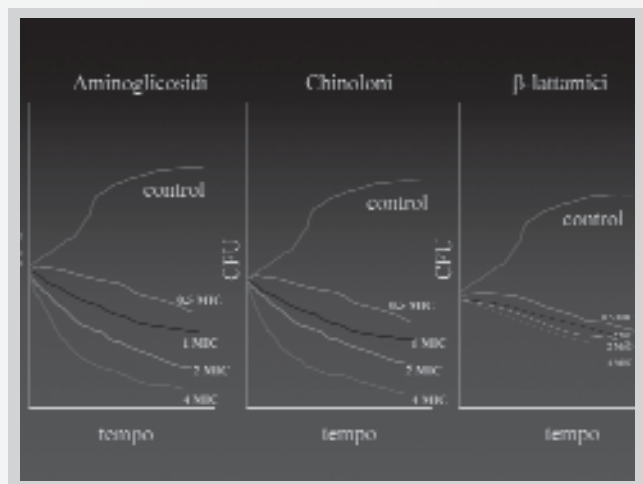
A) Concentration-dependent killing effect

B) Time-dependent killing effect

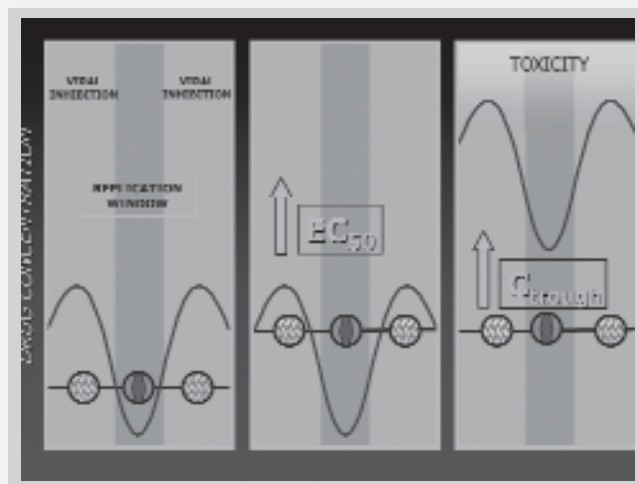
15



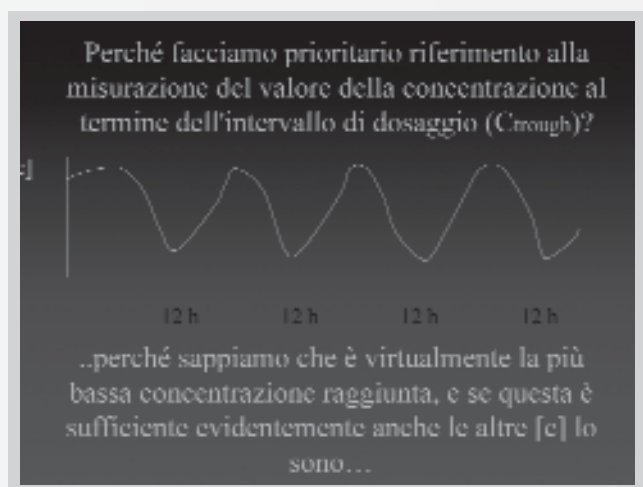
16



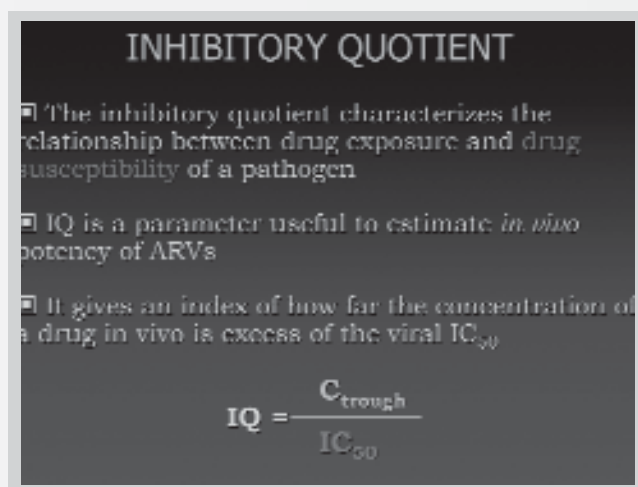
17



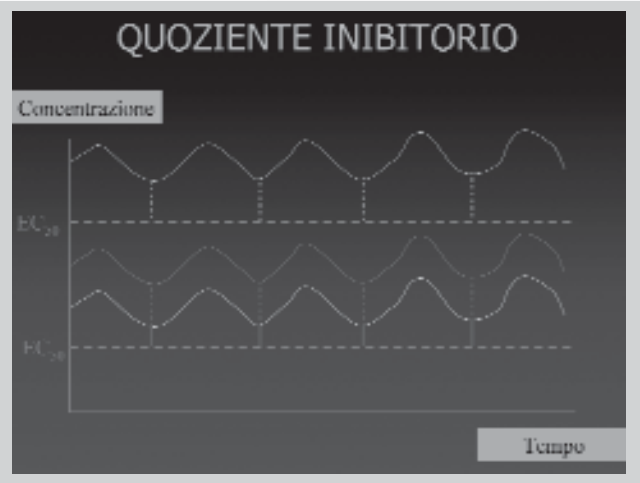
18



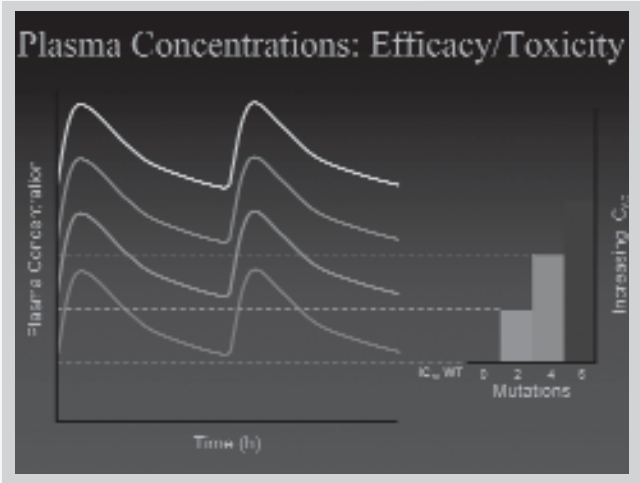
19



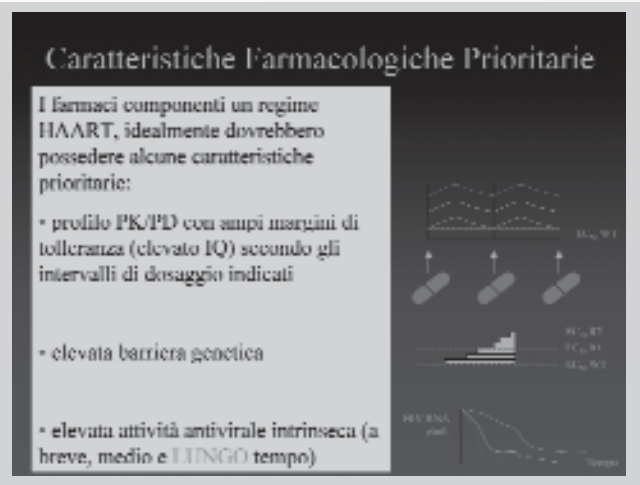
20



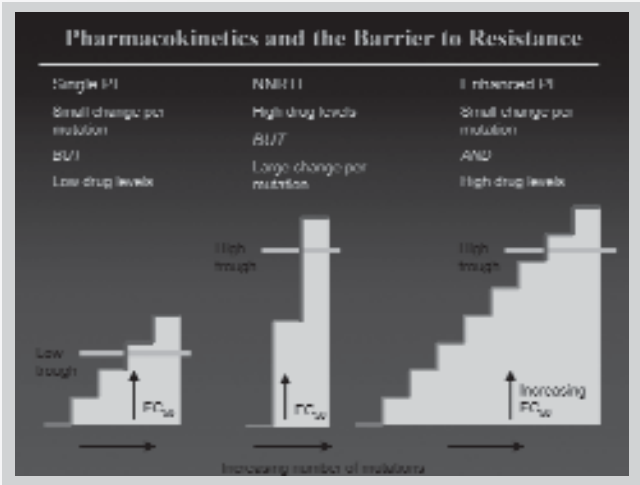
21



22



23



24

Current Antiretroviral Medications

NRTI

• Abacavir	ABC
• Didanosine	DDI
• Zalcitabine	DDC
• Stavudine	SDV
• Zalcitabine	DDC
• Zalcitabine	DDC
• Zalcitabine	DDC

NNRTI

• Efavirenz	EFV
• Nevirapine	NVP

PI

• Atazanavir	ATV
• Darunavir	DRV
• Etravirine	ETR
• Raltegravir	RAL
• Rilpivirine	RPV
• Sacinavir	SQC
• Tipranavir	TPV
• Atazanavir	ATV
• Tipranavir	TPV

Fusion Inhibitor

• Enfuvirtide	T-20
---------------	------

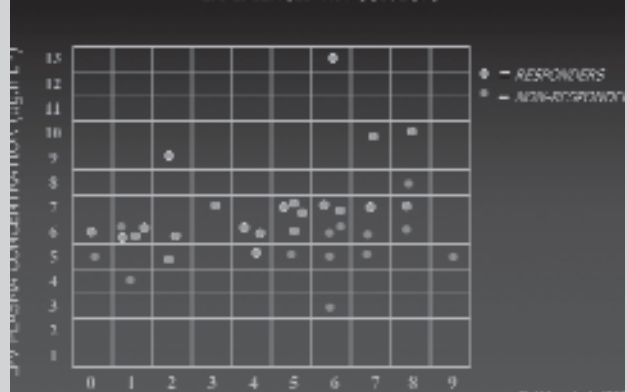
Circostanze di applicazione del TDM nella pratica clinica

- Interazioni farmacologiche o interazioni con l'assorbimento intestinale di potenziale rilevanza clinica
- Condizioni di alterata funzionalità d'organo (fegato, rene, intestino) potenzialmente interferenti sui processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione
- Terapia di soggetti già esposti ad antiretrovirali in precedenza, con elevate probabilità di infezione causate da isolati a ridotta sensibilità ai farmaci antiretrovirali
- Impiego di regimi c/o dosaggi non standardizzati (es. associazione tra PI e NNRTI)
- Probabilità di tossicità correlata alle concentrazioni massime del farmaco (es. indinavir)
- Mancato risposta virologica in pazienti naive agli antiretrovirali
- Stato di gravidanza (associato alla riduzione delle concentrazioni di farmaco)

25

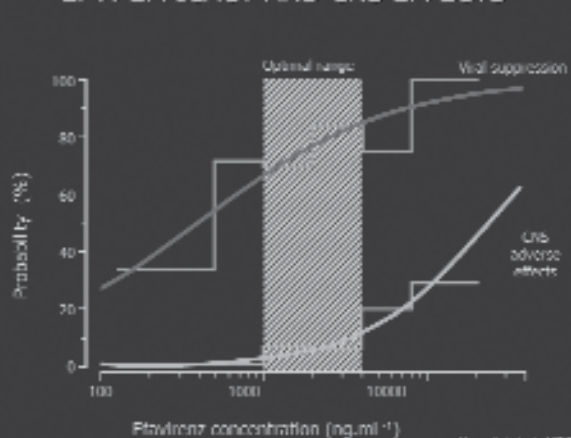
26

DISTRIBUTION OF LPV TROUGH PLASMA CONCENTRATIONS, NUMBER OF BASELINE MUTATIONS AND VIROLOGIC OUTCOME IN 35 PI MULTI-EXPERIENCED HIV SUBJECTS



27

EFV: EFFICACY AND CNS EFFECTS



28

Circostanze di applicazione del TDM nella pratica clinica

- Interazioni farmacologiche o interazioni con l'assorbimento intestinale di potenziale rilevante clinica
- Condizioni di alterata funzionalità d'organo (fegato, rene, intestino) potenzialmente interferenti sui processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione
- Terapia di soggetti già esposti ad antiretrovirali in precedenza, con elevate probabilità di infezione causate da livelli a ridotti livelli di farmaci antiretrovirali

- Impiego di regimi a dosaggi non standardizzati (es. associazione tra PIs e NNRTIs)
- Probabilità di tossicità correlata alle concentrazioni massime del farmaco (es. indinavir)
- Mancato risposta virologica in pazienti naive alla terapia antiretrovirale
- Stato di gravidanza (associato alla riduzione delle concentrazioni di farmaci)

29

INTENTINE

RELATIONSHIP

LIVER

30

RELATIVE IMPORTANCE OF CYP 450s IN DRUG METABOLISM

3A4

Induced by: RTV, NFV, IDV, APV, SQV, DLV

Inhibited by: RTV

2C19

Induced by: RTV, NFV

Inhibited by: EFV, DLV

2D6

Induced by: RTV, NFV

Inhibited by: IDV

2C9

Induced by: RTV, NFV

Inhibited by: IDV

1A2

Induced by: RTV, NFV

2E1

2A6

2B6

2C8

31

Activation of Nucleoside Analogues

Adenosine

Thymidine

Cytidine

Guanosine

ddI

ZDV

d4T

ddC

3TC

ABC

MP

DP

TP

ddA-TP

ZDV-TP

d4T-TP

ddC-TP

3TC-TP

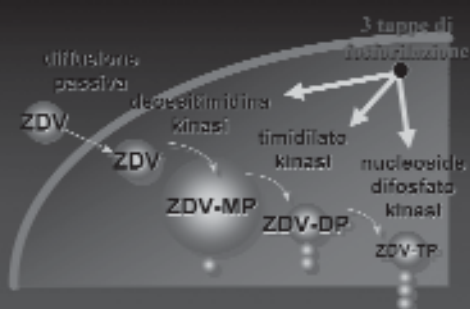
CTV-TP

CBV-TP

Nucleotide analogue

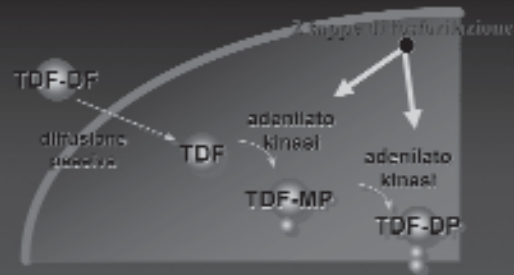
32

Attivazione degli analoghi nucleosidici



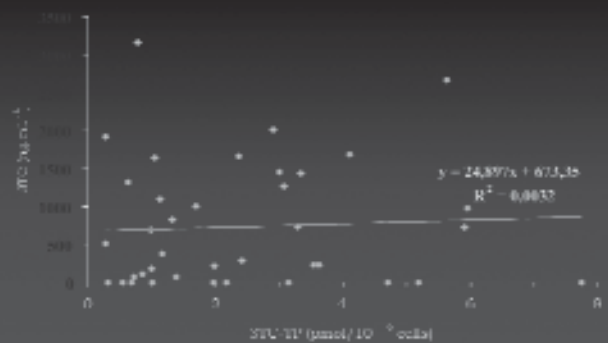
33

Attivazione degli analoghi nucleotidici



34

CORRELATION BETWEEN 3TC-TP AND 3TC

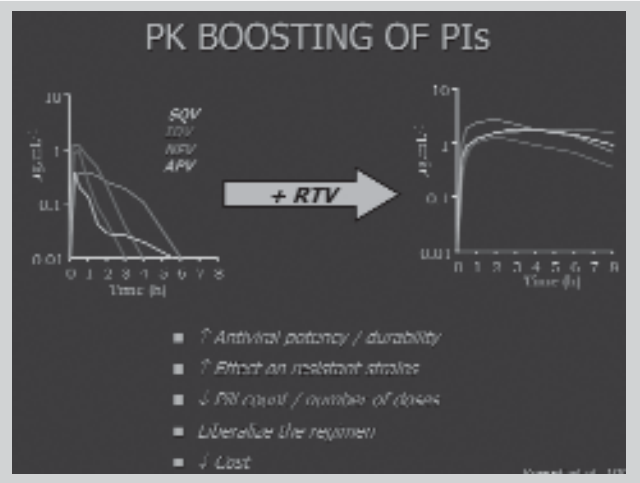


35

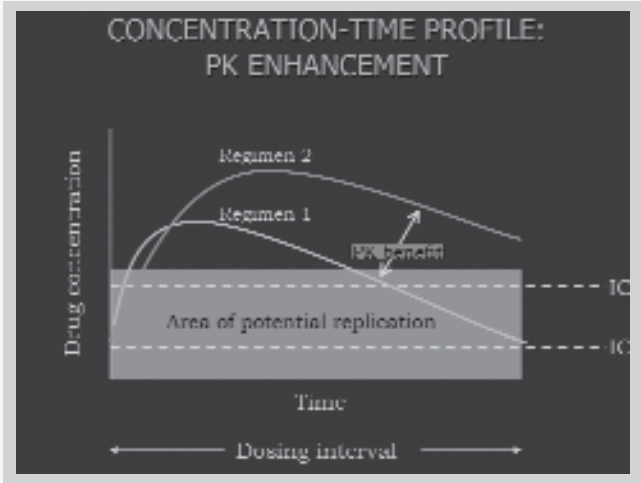
DRUG INTERACTIONS OF NRTI USED IN COMBINATION

Drug combination	PK effect
ddI and AZT	↓ intracellular phosphorylation of ddI
3TC and ddC	↓ intracellular phosphorylation of 3TC
ddI and hydroxyurea	↑ phosphorylation of dideoxycytosine
AZT and ribavirin	↓ intracellular phosphorylation of AZT
ddI/AZV and ribavirin	↑ intracellular phosphorylation of ddI/AZV

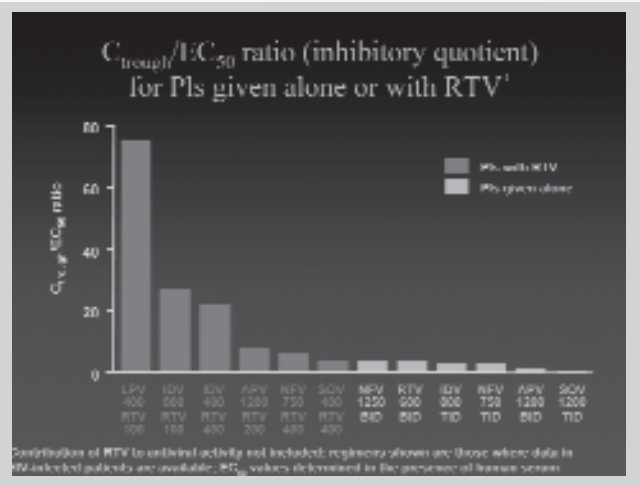
36



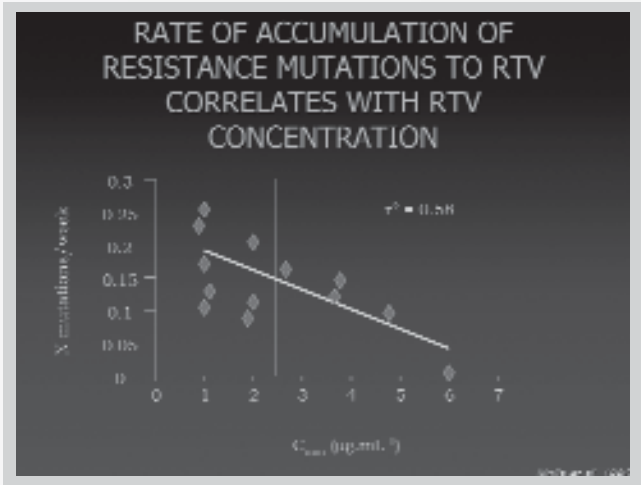
37



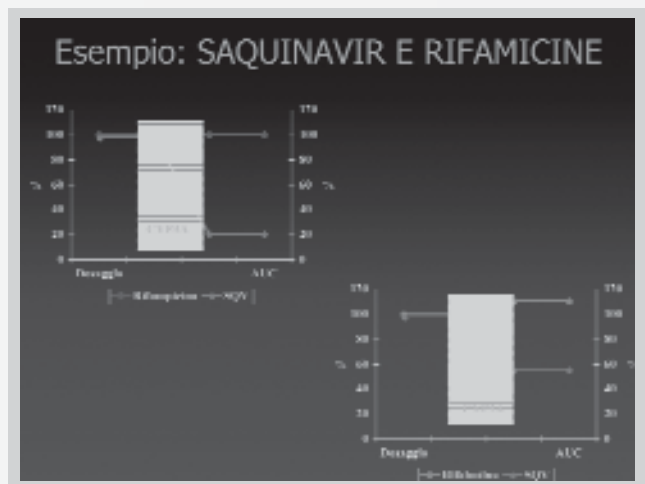
38



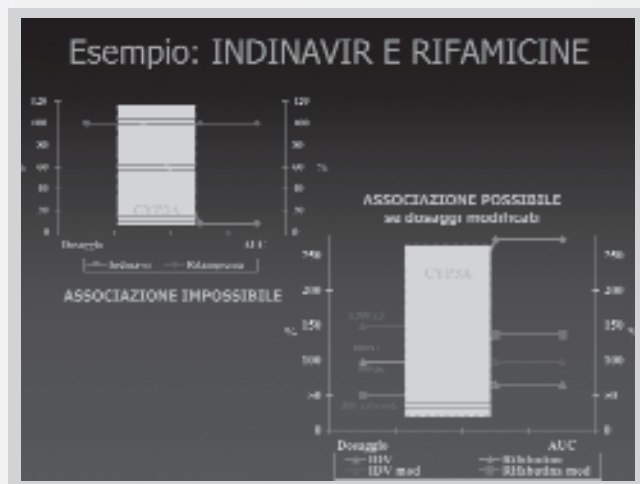
39



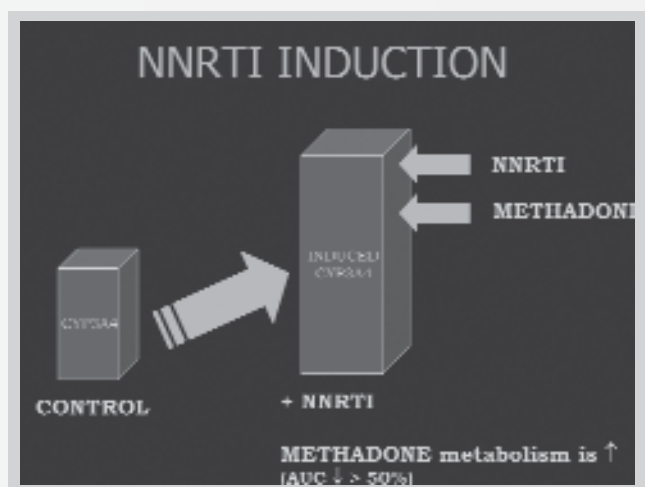
40



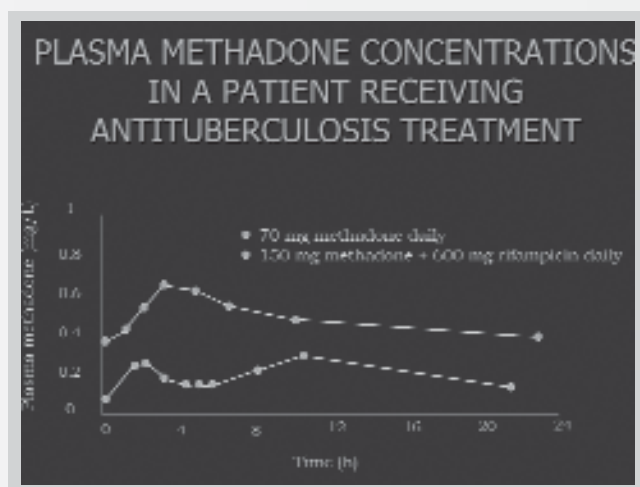
41



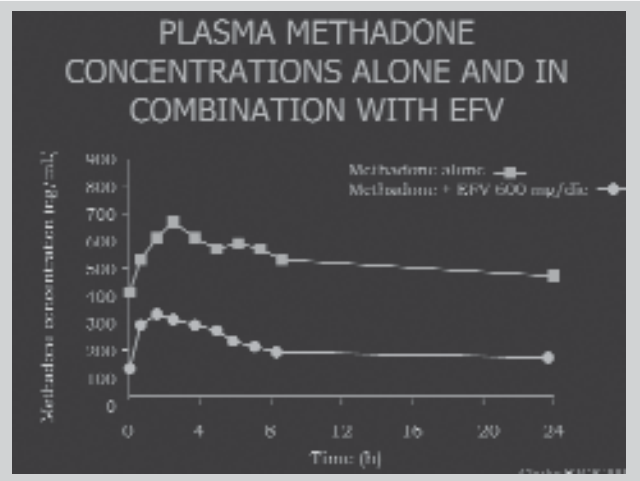
42



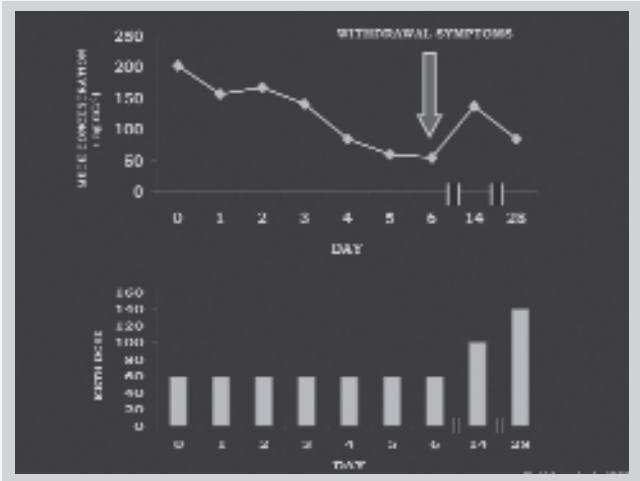
43



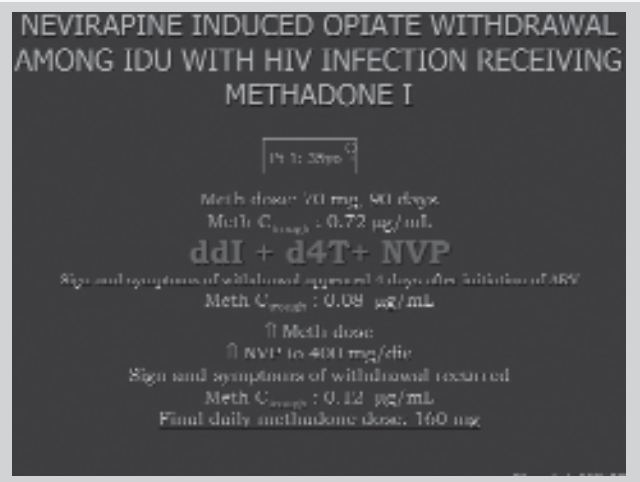
44



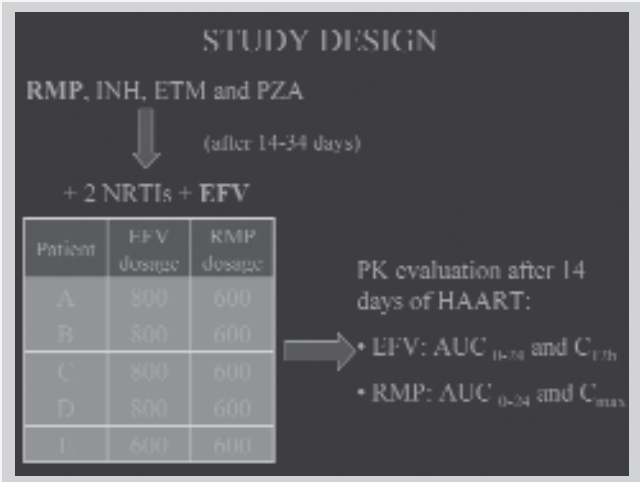
45



46



47



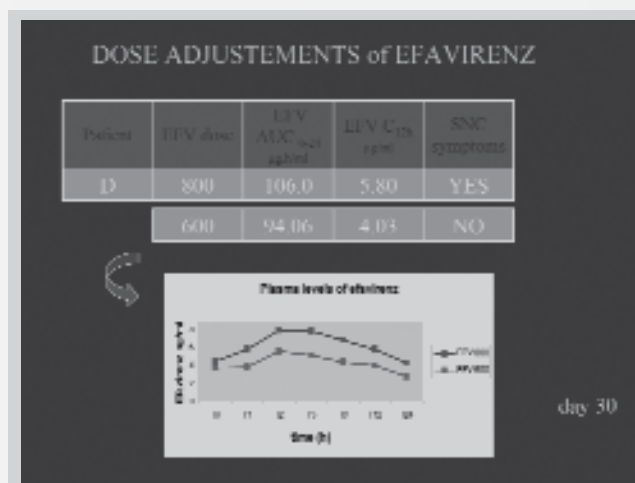
48

EFAVIRENZ PK						
Patient	EFV dose	EFV AUC ₀₋₂₄ (ng/ml)	EFV C _{12h} (ng/ml)	SNC symptoms	HIV-RNA decrease (log ₁₀)	T CD4+ increase (%)
A	800	108.49	4.87	NO	- 2.64	+ 440%
B	800	88.76	3.14	NO	- 2.02	+ 320%
C	800	99.10	3.76	NO	- 1.85	+ 480%
D	800	106.0	5.80	YES	- 3.05	+ 220%
E	600	25.31	1.12	NO	- 2.45	+ 310%

PK day 14

day 30

49



50

ANTICONVULSIVANTI e ARVs		
	Inibitori della proteasi (PIs)	Inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTIs)
Carbamazepina (C _{ar})	PIs ↓	NNRTIs ↓
Barbiturici (Ba)	Car ↑, Ba ↑, F ↑	Car ↓, Ba ↓, F ↓
Fenitoina (F)		

Raccomandazioni: sostanziale mancanza di dati clinici. Raccomandate quali alternative gabapentina ed amitriptilina nelle patologie nevralgiche (riferito alla carbamazepina) e l'acido valproico come anticonvulsivante.

51

STATINE e ARVs		
	Inibitori della proteasi (PIs)	Inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTIs)
Atorvastatina (A)	A, C, V, S ↑ ↑ ↑	Nessun dato
Cerivastatina (C)		
Lovastatina (V)		
Simvastatina (S)		
Pravastatina (P)	P ↓ 50% (SQV/RIV) P ↑ 33% (LPV/RIV)	Nessun dato

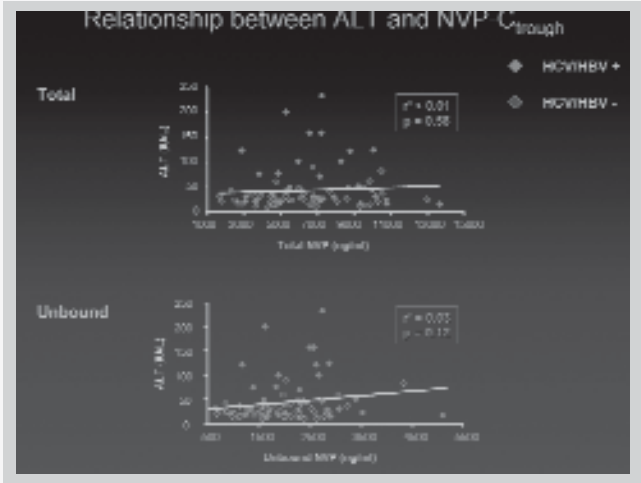
Raccomandazioni: solo la pravastatina è ammissa in co-somministrazione con i PIs. Non essendo metabolizzata dal CYP3A4 non subisce sostanziali modificazioni farmacocinetiche; per lo stesso motivo dovrebbe essere compatibile con gli NNRTIs, benché manchino assolutamente informazioni a proposito.

52

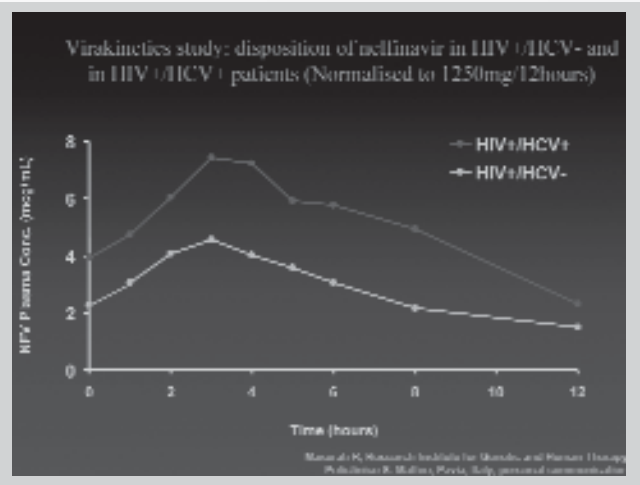
Circostanze di applicazione del TDM nella pratica clinica

- Interazioni farmacologiche o interazioni con l'assorbimento intestinale di potenziale rilevanza clinica
- Condizioni di alterata funzionalità d'organo (fegato, rene, intestino) potenzialmente interferenti sui processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione
- Terapia di soggetti già esposti ad antiretrovirali in precedenza, con elevate probabilità di infezione causate da isolati a ridotta sensibilità ai farmaci antiretrovirali
- Impiego di regimi c/o dosaggi non standardizzati (es. associazione tra PIs e NNRTIs)
- Probabilità di tossicità correlata alle concentrazioni massive del farmaco (es. indinavir)
- Mancata risposta virologica in pazienti naive alla terapia antiretrovirale
- Stato di gravidanza (associato alla riduzione delle concentrazioni di farmaco)

53



54



55

Circostanze di applicazione del TDM nella pratica clinica

- Interazioni farmacologiche o interazioni con l'assorbimento intestinale di potenziale rilevanza clinica
- Condizioni di alterata funzionalità d'organo (fegato, rene, intestino) potenzialmente interferenti sui processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione
- Terapia di soggetti già esposti ad antiretrovirali in precedenza, con elevate probabilità di infezione causate da isolati a ridotta sensibilità ai farmaci antiretrovirali
- Impiego di regimi c/o dosaggi non standardizzati (es. associazione tra PIs e NNRTIs)
- Probabilità di tossicità correlata alle concentrazioni massive del farmaco (es. indinavir)
- Mancata risposta virologica in pazienti naive alla terapia antiretrovirale
- Stato di gravidanza (associato alla riduzione delle concentrazioni di farmaco)

56