

### Come cambiare in caso di fallimento

Nei fallimenti 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 scelta è probabilmente minore rispetto a quella osservata nei pazienti naive.

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-più HAART

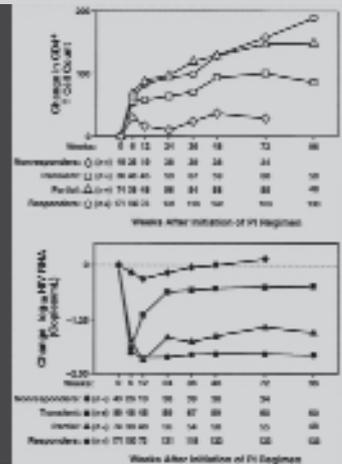
42

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

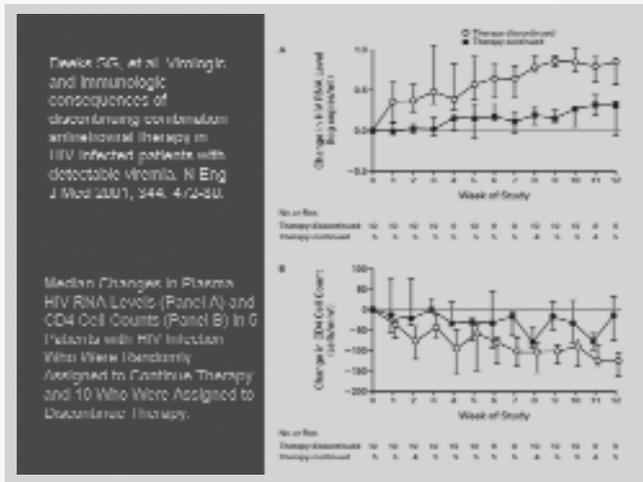
43

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: 949-53

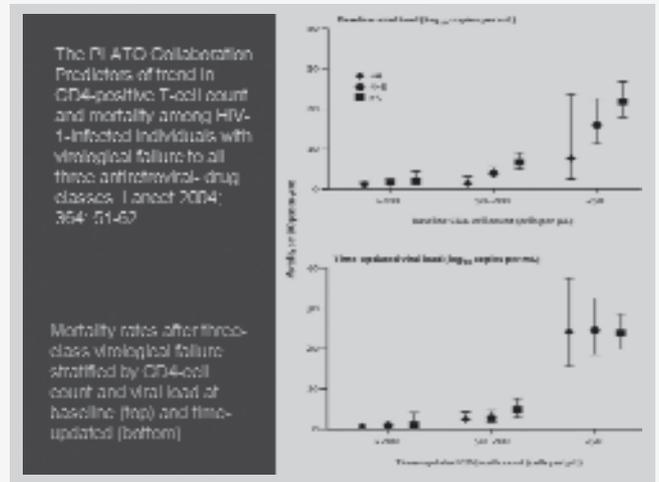
Change in human immunodeficiency virus (HIV) RNA and CD4+ T cell count over 26 weeks in patients meeting a definition of complete virologic responders, partial responders, transient responders, and nonresponders. Figure shows median CD4 change (A) and median HIV RNA change (B). The number of patients included at each time point is shown.



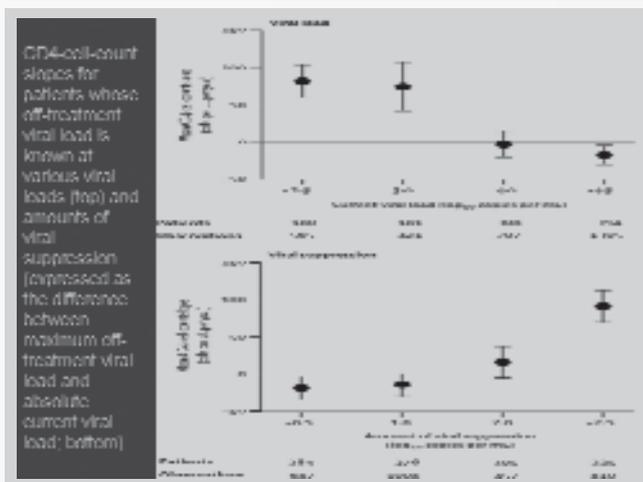
44



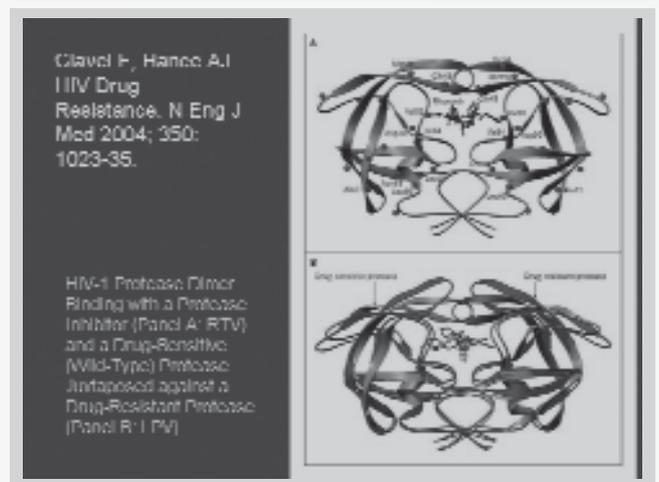
45



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

**Il rovescio della medaglia**

Ovvero ..... gli effetti collaterali della terapia antiretrovirale



*Massimo Galli IMIT - Università di Milano*

1

**Farmaci antiretrovirali: luci ed ombre**

I farmaci hanno risolto situazioni apparentemente irrecuperabili, ridonando a molti una prospettiva di vita, permettendo a molti di non sperimentare la malattia

Tuttavia, la loro introduzione nella pratica corrente con procedura d'urgenza (farmaci salvavita) e la loro attitudine a causare effetti collaterali a medio-lungo termine hanno generato una serie di brutte sorprese



2

**La terapia cambia la vita .....**

- ✓ Se introdotta in fase asintomatica di malattia, costringe chi la riceve a fare i conti con una identità di 'malato' o di malato potenziale
- ✓ Spesso è invasiva : costringe a riadattare abitudini di vita, abitudini alimentari, interferisce con le attività sociali e lavorative
- ✓ Costringe a confrontarsi con la paura della tossicità e per gli effetti collaterali noti ed ignoti

3

**Meglio sapere .....**

- ✓ Conoscere gli effetti indesiderati potenziali di uno schema terapeutico è indispensabile per
  - riconoscerli tempestivamente,
  - combatterli meglio,
  - sopportare e lenire quelli che non sono incompatibili con la prosecuzione della terapia, senza comprometterne gli obiettivi



*del Cupido, allegoria della sapienza e della fortuna*

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 e ortesia; rari casi di ortesia 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
Iperbilirubemia 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% (Navez M, et al. *J AIDS* 2001; 27: 409-431)
  - Incidenza 5-10 per 100 p-y (Puvion M, et al. *J AIDS* 2003; 37: 259-267)
- ✓ Mortalità correlata a epatotossicità: 0.3-1.1 per 100 p-y (Serrano JC, et al. *Gastroenterology* 2003; 124: Puvion M. *J AIDS* 2003; 32: 299-267)

10

### Rischio di epatotossicità

Autore	N°	ART	HCV/HBV (%)	CD4+	T (%)	FR
Rodriguez-Rosado AIDS, 1998	187	PI	58	-	26 (14)	HCV
Sessa et al AIDS, 1999	748	PI	43	144	57 (9)	HCV, HBV
	1249	2 NRTI	44	234	71 (6)	Cytolisi prolongata
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
Dan Srinivasan et al AIDS, 2000	394	PI	22	190	70 (18)	HCV, HBV
Sessa et al Antigoneb Agents Chemother 2000	1080	PI	30	290	23 (2)	HCV, HBV
Navez M et al JAIDS, 2001	222	PI NNRTI	40	337	21 (9)	HCV, EIA, ALCOOL

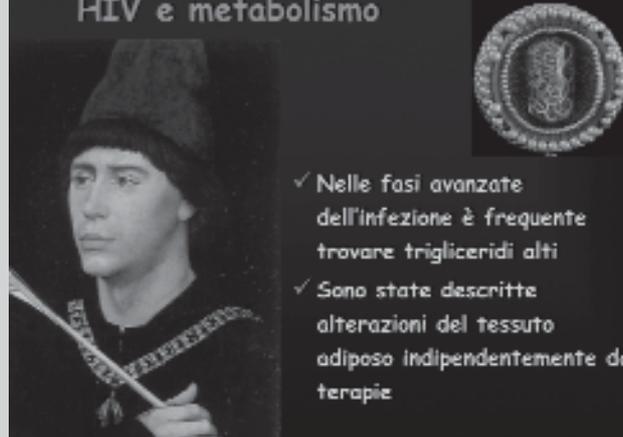
11

### 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

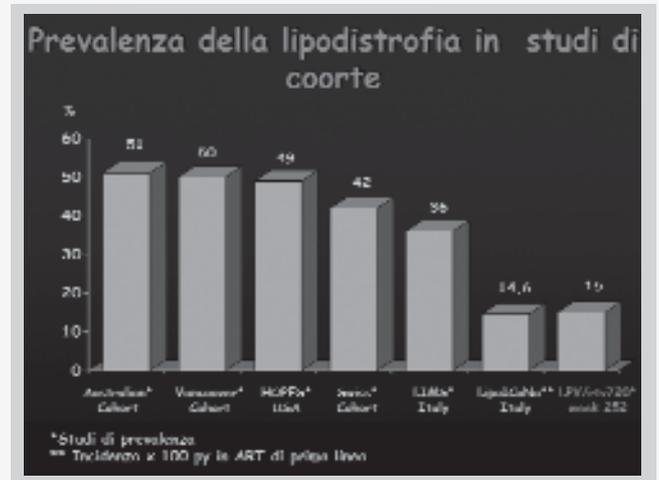
12

### HIV e metabolismo



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

13

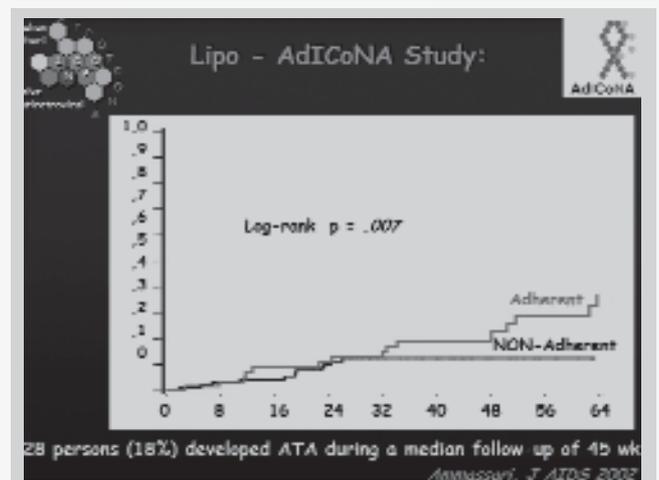


14

### 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	Recurrence

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

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 (metabolic improvements?)	Loss of virologic control	Modest SAT Improvements

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

18



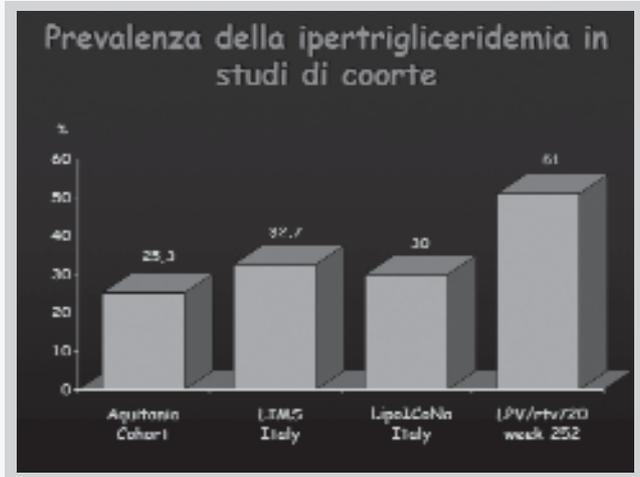
- ✓ La lipodistrofia quando si stabilizza è difficile che regredisca completamente
- ✓ Bisogna investire nella prevenzione e nell'individuazione precoce delle alterazioni

19

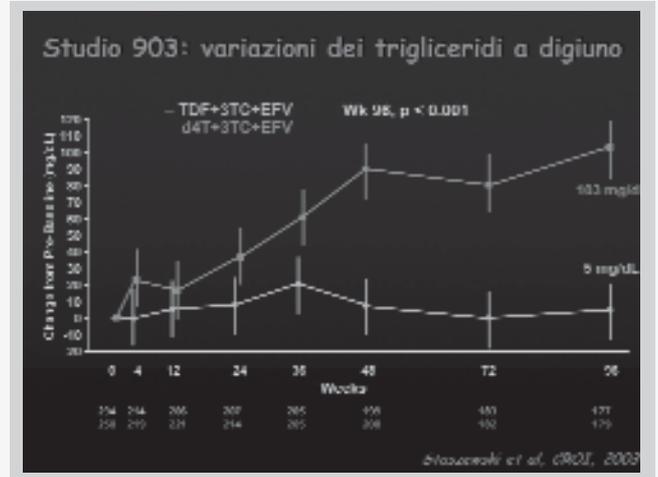
### Quali alterazioni metaboliche ?

- ✓ 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



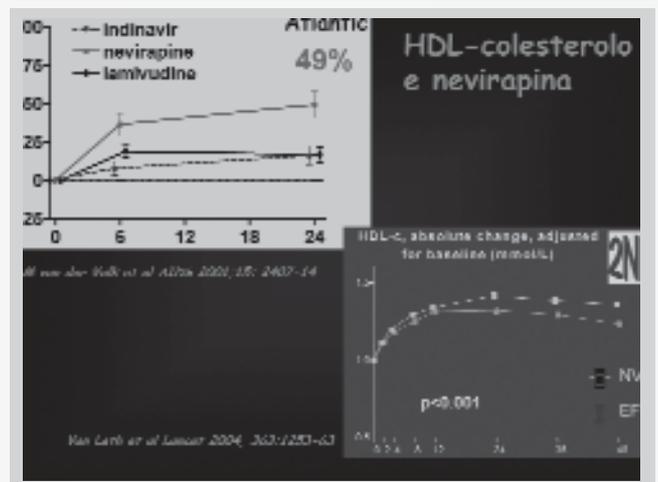
22

**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

Francesco Cavallotti: Il diluviano, Napoli, Cappella 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, Kallama et al. 2001, Opravil et al. 2002  
from Bucher et al AIDS 2003, 17: 2191-99

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

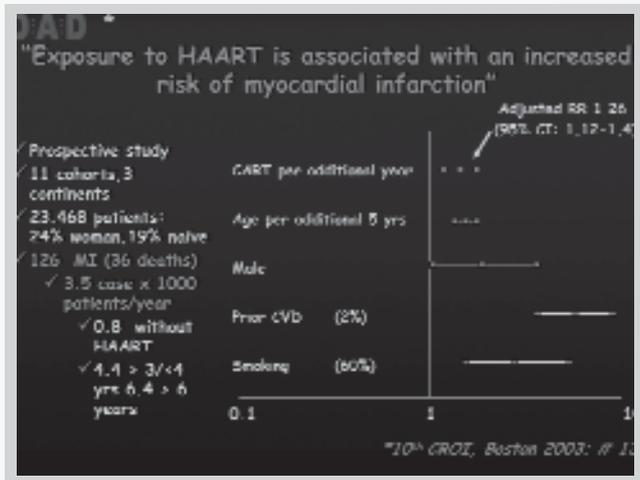
- ✓ Si conoscono le cause delle alterazioni metaboliche ..... solo in parte: in particolare non è ancora chiaro come interagiscano i farmaci delle diverse classi
- ✓ Le alterazioni metaboliche possono predire la comparsa di lipodistrofia ? ..... probabilmente si (un aumento dei trigliceridi è un possibile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

27

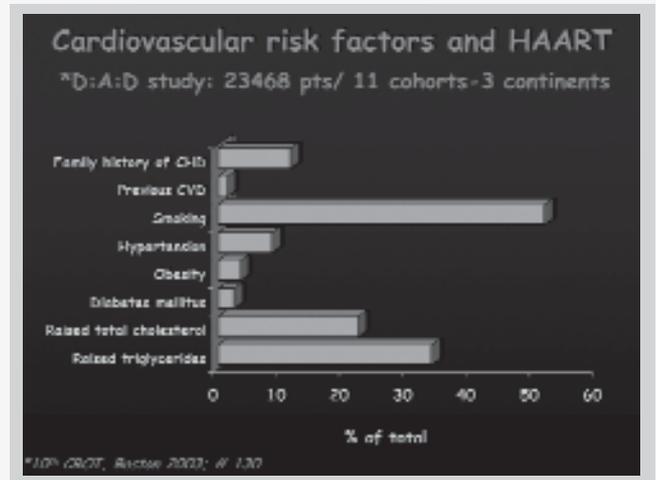
### Alcune domande, alcune (parziali) risposte

- ✓ 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

### Alterazioni degli zuccheri

- ✓ Determinare glicemia e tolleranza al glucosio prima di iniziare il trattamento con PI e dopo 3-6 mesi (poi almeno una volta all'anno)
- ✓ Evitare se possibile PI in persone con alterazioni del metabolismo del glucosio o con parenti di primo grado diabetici
- ✓ Passare da PI a nevirapina o efavirenz o abacavir in caso di glicemia alterata: se persiste seguire le indicazioni adottate per HIV negativi (dieta, esercizio fisico; riduzione del peso e uso di farmaci antidiabetici, se necessario)

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

31

### Anomalie dei lipidi e delle lipoproteine

- ✓ Determinare trigliceridi e colesterolo totale e frazionato prima di cominciare e prima di cambiare terapia e dopo 3-6 mesi (poi almeno una volta all'anno)
- ✓ Considerare i fattori di rischio cardiovascolare: età, sesso, fumo, diabete, familiarità, ipertensione, menopausa
- ✓ Considerare trattamenti senza PI in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare
- ✓ Nota bene: non sospendere per paura di ulteriore aumento della lipidemia se le opzioni sono limitate

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

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  
(Schomburgk et al., 2002)

33

**Black box warnings**

**Abacavir:** casi di reazioni 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 progressiva 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

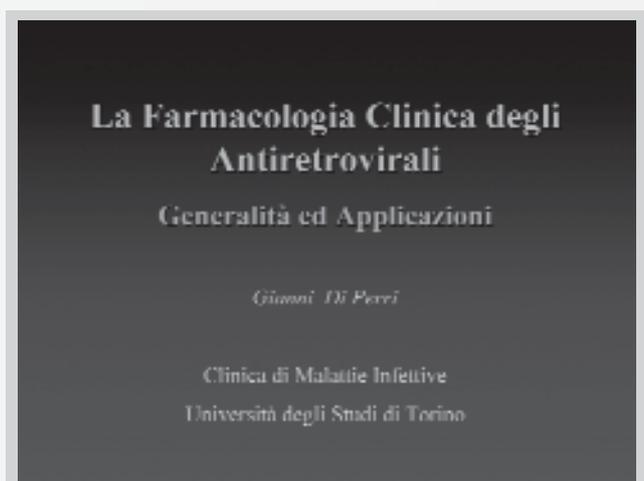
Prof. Massimo Galli

**Prof. Giovanni Di Perri**

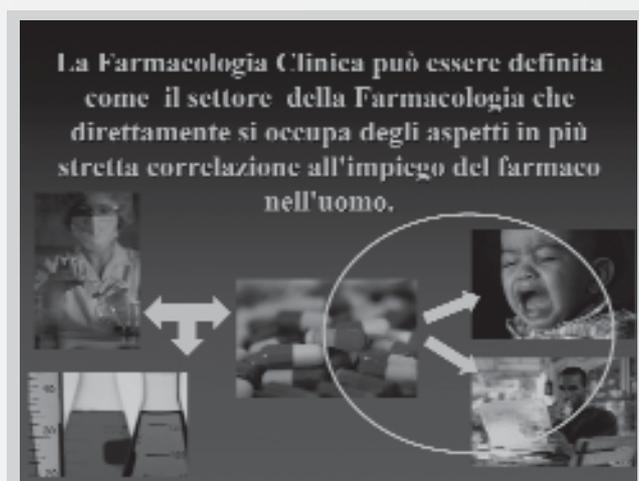
# LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

UNA PERSONA IN TERAPIA DEVE ESSERE FARMACOLOGO DI SE STESSO

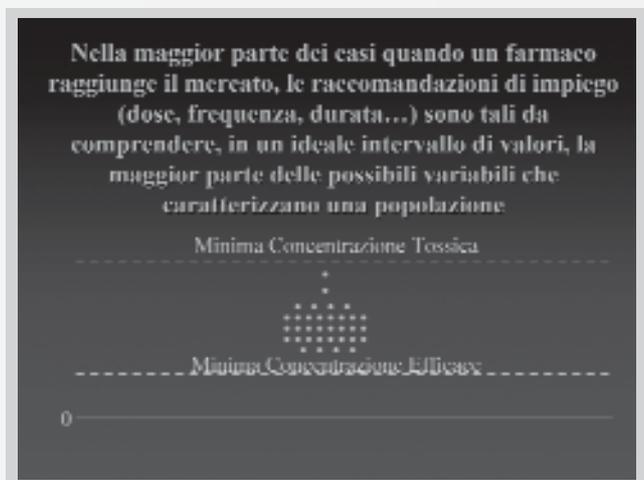
Prof. Giovanni Di Perri



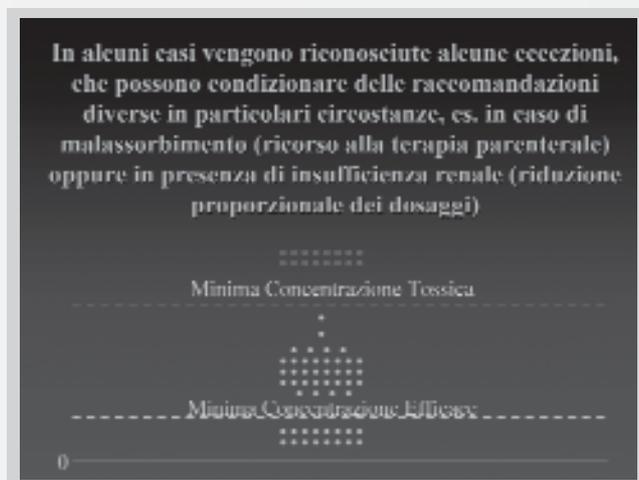
1



2



3



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

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**

The graph illustrates the 'long-term' perspective of HIV treatment. It shows two metrics over time: CD4+ T-cell count (left y-axis, 200 /µL to 500 /µL) and HIV-RNA level (right y-axis, 50 /mL). The CD4+ count starts at 200 /µL and increases towards 500 /µL. The HIV-RNA level starts high and decreases towards 50 /mL. The graph is divided into two phases: 'IMMUNE COMPETENCE' (left side) and 'VIRAL INHIBITION' (right side). A dashed line represents the CD4+ count, and a solid line represents the HIV-RNA level. A large arrow points to the right, indicating the progression of time.

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 "saurica" soglia dei 200 linfociti CD4+/ $\mu$ l 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., <...../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
  - ... ma solo Acyclovir coltiva una documentazione GCP negli anni 80....
- End-points clinici ancora incerti
  - ... qual è il miglior risultato raggiungibile? ...

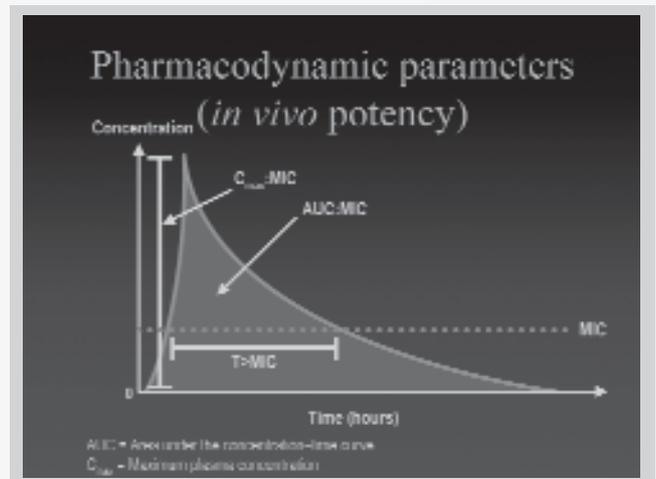
14

Antibiotic classification based on the pattern of bactericidal activity

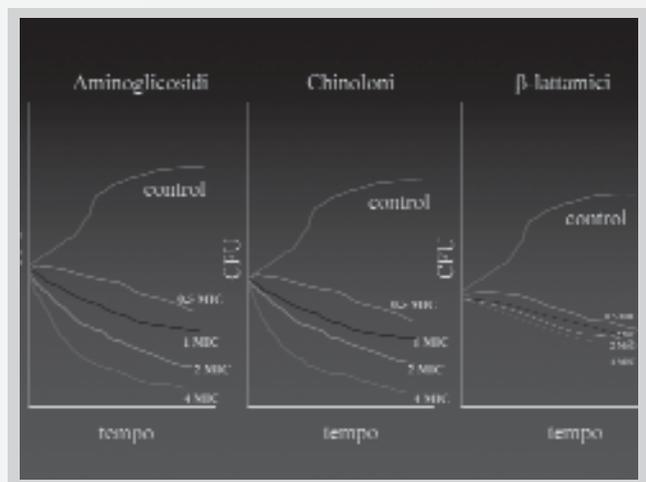
A) Concentration-dependent killing effect

B) Time-dependent killing effect

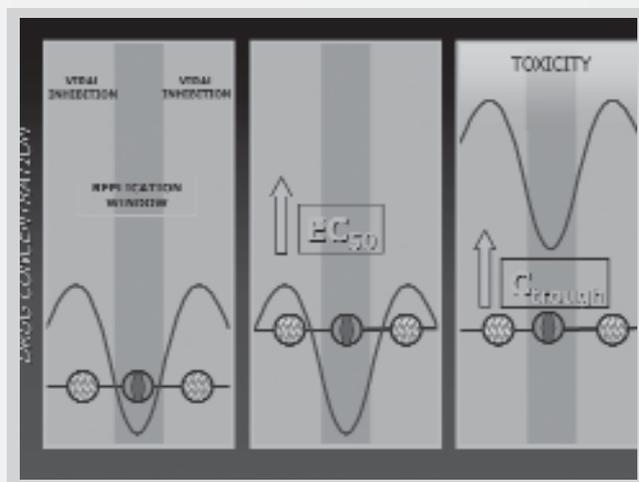
15



16



17



18

Perché facciamo prioritario riferimento alla misurazione del valore della concentrazione al termine dell'intervallo di dosaggio ( $C_{trough}$ )?

..perché sappiamo che è virtualmente la più bassa concentrazione raggiunta, e se questa è sufficiente evidentemente anche le altre [c] lo sono...

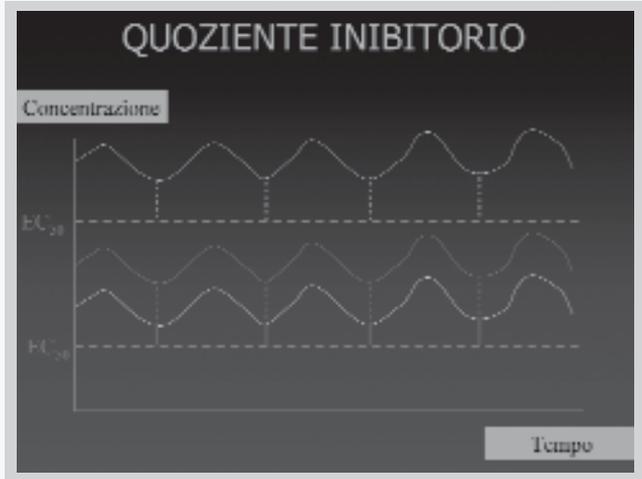
19

### INHIBITORY QUOTIENT

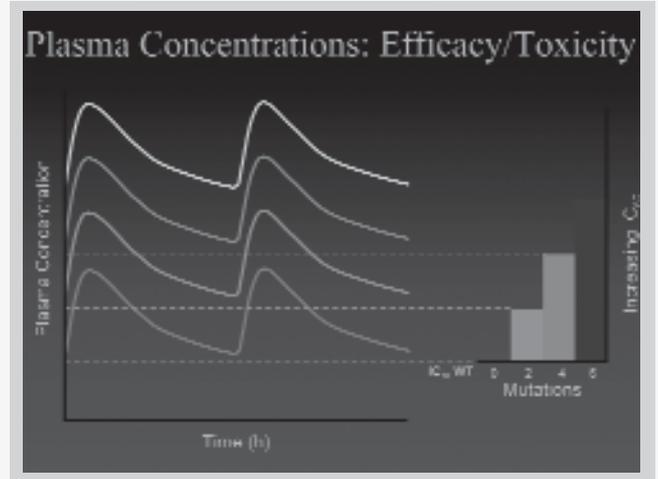
- The inhibitory quotient characterizes the relationship between drug exposure and drug susceptibility of a pathogen
- IQ is a parameter useful to estimate *in vivo* potency of ARVs
- It gives an index of how far the concentration of a drug *in vivo* is excess of the viral  $IC_{50}$

$$IQ = \frac{C_{trough}}{IC_{50}}$$

20



21



22

### Caratteristiche Farmacologiche Prioritarie

I farmaci componenti un regime HAART, idealmente dovrebbero possedere alcune caratteristiche prioritarie:

- profilo PK/PD con ampi margini di tolleranza (elevato IQ) secondo gli intervalli di dosaggio indicati
- elevata barriera genetica
- elevata attività antivirale intrinseca (a breve, medio e LUNGO tempo)

23

### Pharmacokinetics and the Barrier to Resistance

Single PI	NMRTI	Enhanced PI
Small change per mutation	High drug levels	Small change per mutation
BUV	BUT	AMU
Low drug levels	Large change per mutation	High drug levels

24



### 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 tentati a ridotti livelli di farmaci antiretrovirali
- Impiego di regimi c/o dosaggi non standardizzati (es. associazione fra PI e NNRTIs)
- Probabilità di tossicità correlata alle concentrazioni massime del farmaco (es. indinavir)
- Mancato rispetto virologico in pazienti nuove alla terapia antiretrovirale
- Stato di gravidanza (associato alla instabilità delle concentrazioni di farmaci)

29

30

### RELATIVE IMPORTANCE OF CYP 450s IN DRUG METABOLISM

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

Inhibited by: RTV

Induced by: RTV, NFV

Inhibited by: EFV, DLV

Induced by: RTV, NFV

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

Inhibited by: RTV

Induced by: RTV, NFV

Inhibited by: EFV, NFV

31

### Activation of Nucleoside Analogues

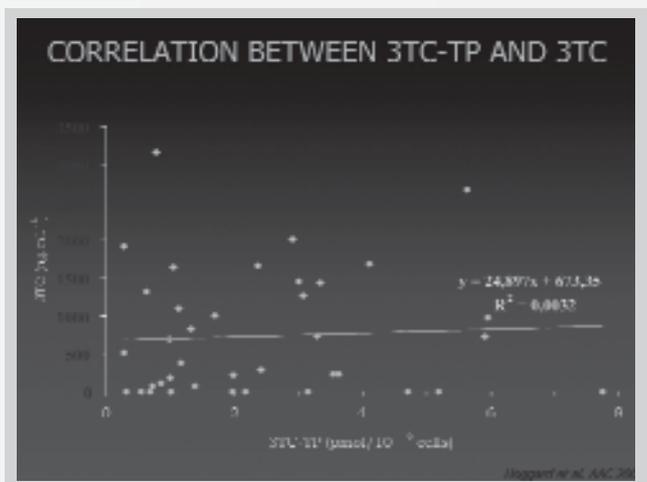
32



33



34

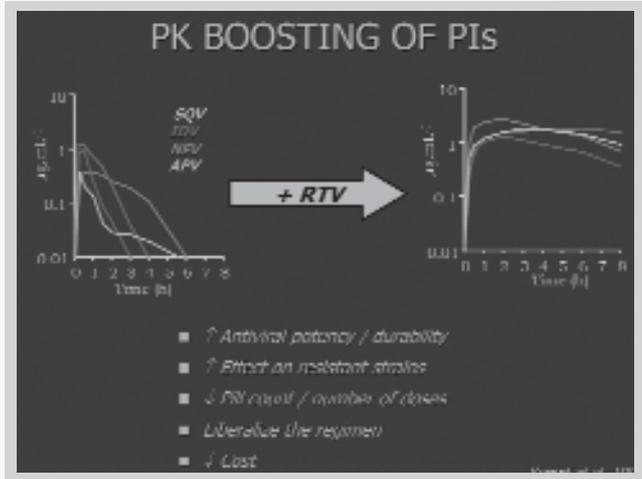


35

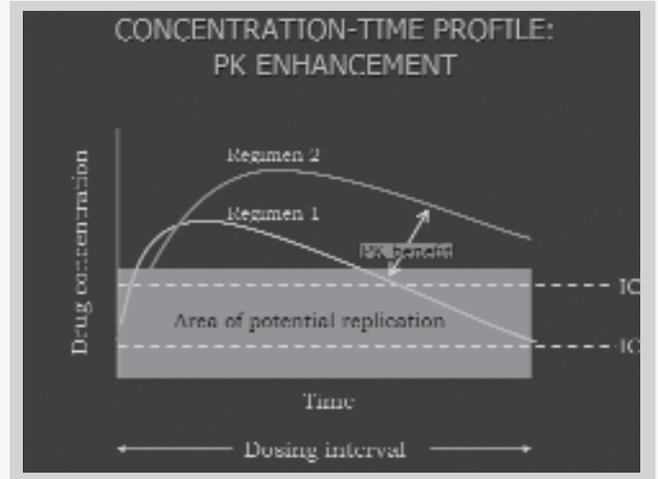
### DRUG INTERACTIONS OF NRTI USED IN COMBINATION

Drug combination	PK effect
d4T and AZT	↓ intracellular phosphorylation of d4T
3TC and ddC	↓ intracellular phosphorylation of 3TC
ddI and hydroxyurea	↑ phosphorylation of dideoxycytosine
AZT and ribavirin	↓ intracellular phosphorylation of AZT
ddI/ABV and ribavirin	↑ intracellular phosphorylation of ddI/ABV

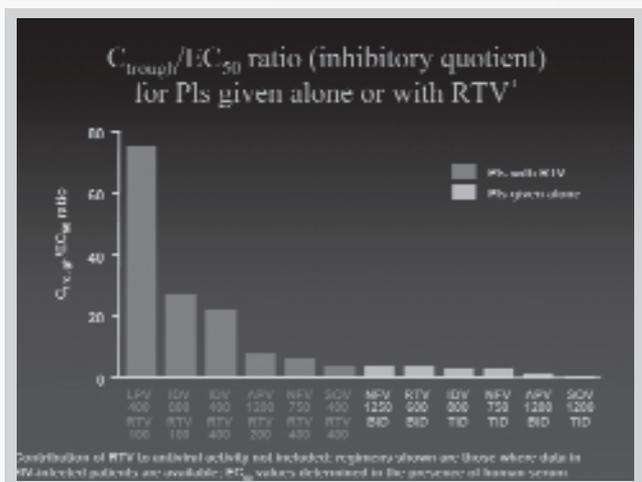
36



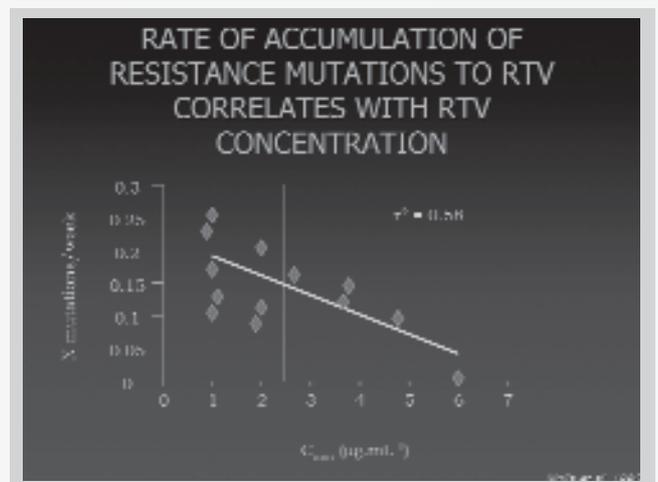
**37**



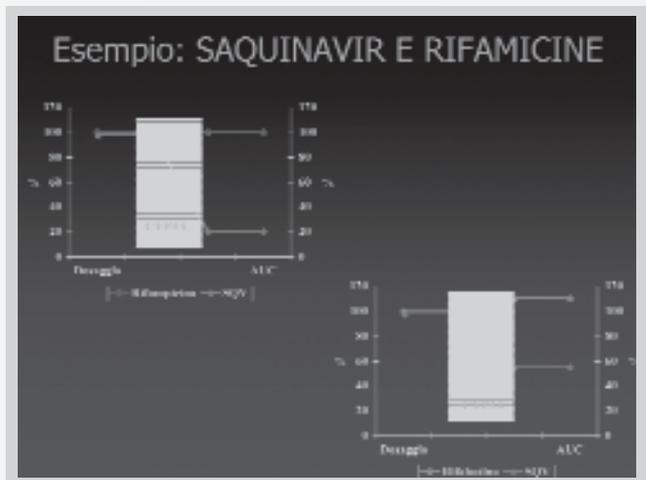
**38**



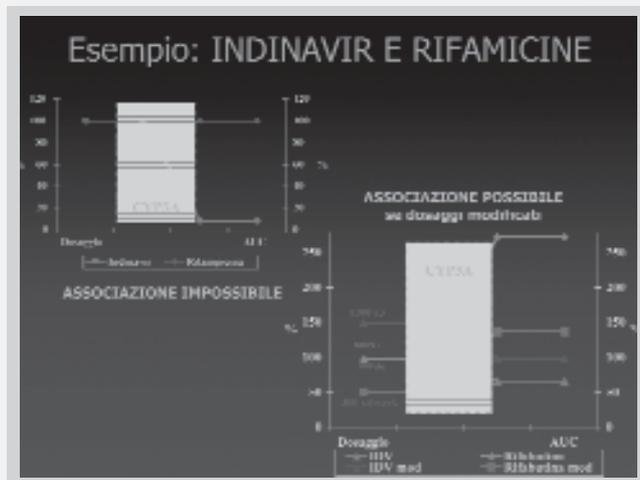
**39**



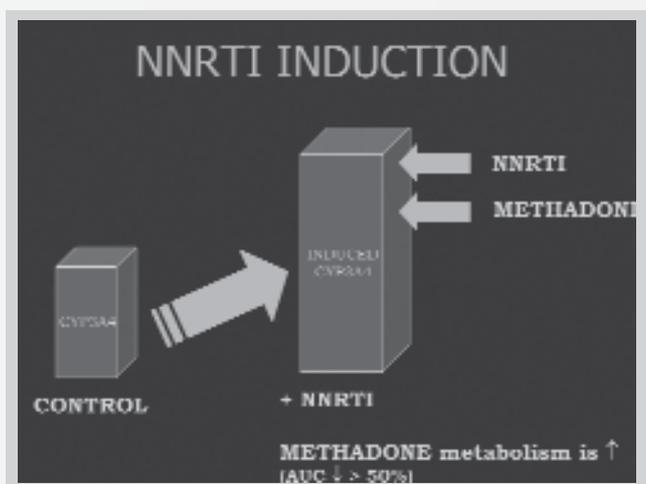
**40**



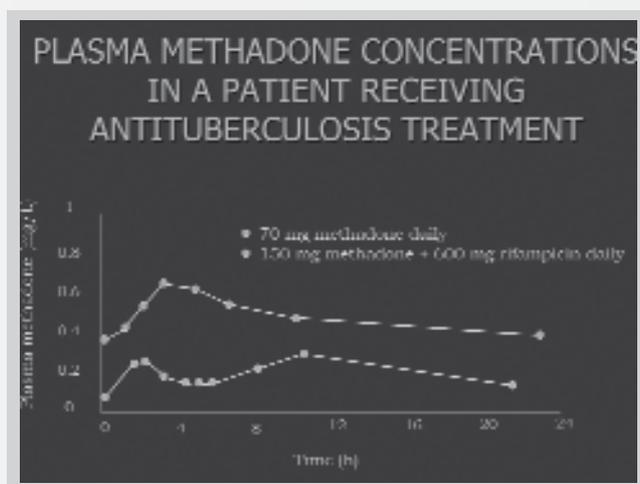
41



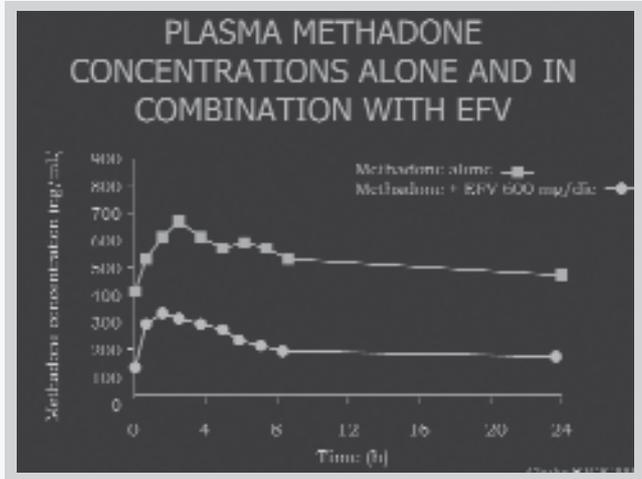
42



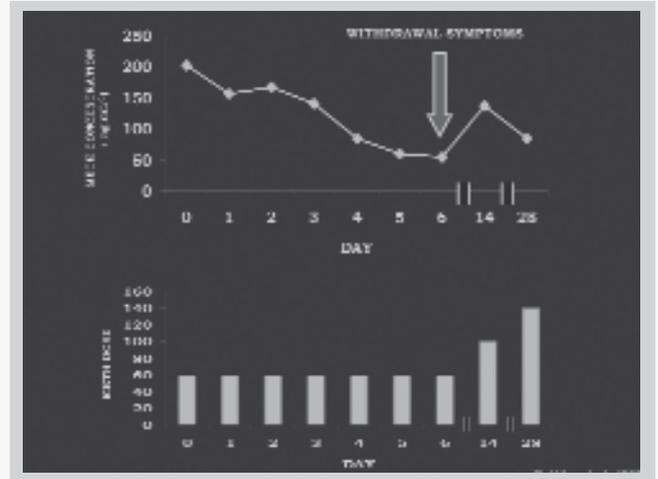
43



44



45



46

**NEVIRAPINE INDUCED OPIATE WITHDRAWAL AMONG IDU WITH HIV INFECTION RECEIVING METHADONE T**

IN 1: 28yrs

Methadone 70 mg, 90 days.  
Meth  $C_{0-24h}$  : 0.72  $\mu\text{g/mL}$ .

**ddI + d4T + NVP**

Sign and symptoms of withdrawal appeared 4 days after initiation of NVP.  
Meth  $C_{0-24h}$  : 0.08  $\mu\text{g/mL}$ .

↑ Methadone dose.  
↓ NVP to 400 mg/die.

Sign and symptoms of withdrawal recurred.  
Meth  $C_{0-24h}$  : 0.12  $\mu\text{g/mL}$ .

Final daily methadone dose: 160 mg.

47

**STUDY DESIGN**

RMP, INH, ETM and PZA  
↓ (after 14-34 days)  
+ 2 NRTIs + EFV

Patient	EFV dosage	RMP dosage
A	800	600
B	800	600
C	800	600
D	800	600
E	600	600

PK evaluation after 14 days of HAART:  
• EFV:  $AUC_{0-72h}$  and  $C_{17h}$   
• RMP:  $AUC_{0-24h}$  and  $C_{24h}$

48

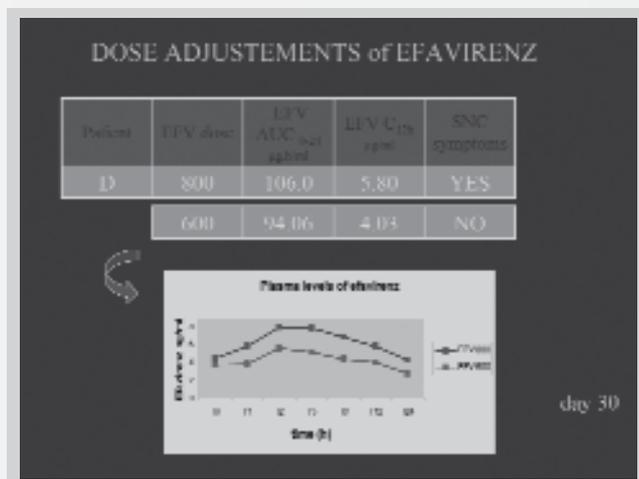
### EFAVIRENZ PK

Patient	EFV dose	EFV AUC <sub>0-24h</sub> (ng/ml)	EFV C <sub>12h</sub> (ng/ml)	SNC symptoms	HIV-RNA decrease (log <sub>10</sub> )	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%
<b>D</b>	800	106.0	<b>5.80</b>	<b>YES</b>	- 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 (Car)	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 neurologiche (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

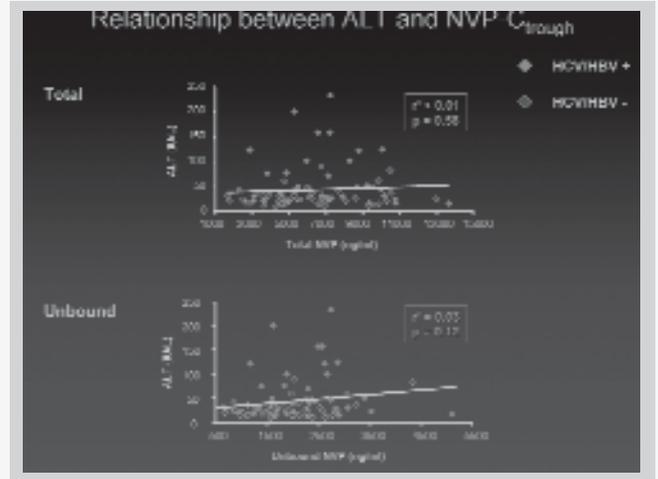
**Raccomandazioni:** solo la pravastatina è ammessa in co-somministrazione con i PI. Non essendo metabolizzata dal CYP3A4 non subisce sostanziali modificazioni farmacocinetiche per lo stesso motivo dovrebbe essere compatibile con gli NNRTIs, benché manchino assolutamente informazioni a proposito.

52

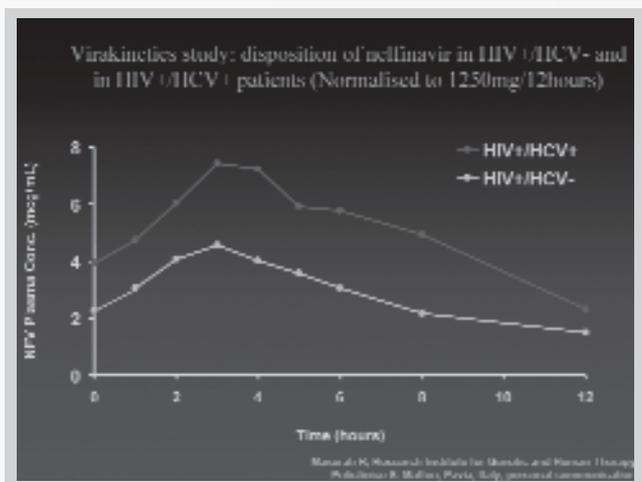
### Circostranze di applicazione del TDM nella pratica clinica

- 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 e/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 gravilanza (associato alla riduzione delle concentrazioni di farmaco)

53



54



55

### Circostranze 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 e/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 gravilanza (associato alla riduzione delle concentrazioni di farmaco)

56