REAZIONI AVVERSE ED EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

GESTIONE DEL PAZIENTE HIV +

I pazienti HIV+ in terapia possono assumere farmaci antiretrovirali di quattro classi. Spesso sono anche sottoposti alla pressione di altri medicinali per il trattamento di problematiche coesistenti. Risulta dunque fondamentale conoscere le tossicità caratteristiche della terapia base del paziente. Inoltre, con l'introduzione di nuove molecole e con l'adozione di schemi terapeutici complessi spesso dettati dalla necessità di terapie individualizzate, diventa sempre più attuale il tema della gestione dinamica e selettiva delle reazioni avverse, possibile attraverso una scelta oculata degli antiretrovirali stessi. Il presente compendio, pur schematico, vuole essere di aiuto al medico quale strumento e promemoria per non trascurare un tema così importante nell'approccio terapeutico cronico, complesso e multifattoriale, quale deve essere quello del paziente HIV-positivo.

STILE DI VITA SALUTARE

E' opportuno raccomandare al paziente HIV+ uno stile di vita salutare riassumibile in una dieta equilibrata e/o mirata alla gestione di alcuni effetti collaterali, nell'esercizio fisico, nell'utilizzo molto moderato di alcolici, nel non fumare e nel non utilizzare sostanze psicoattive. Un rapporto di fiducia medico-paziente è la base di una corretta anamnesi e consente di intraprendere un percorso di educazione alla salute.

NOTE IMPORTANTI

Questo compendio potrebbe non riflettere adeguatamente gli effetti collaterali presenti nella popolazione femminile a causa del basso numero di donne presenti in molti studi che riguardano questi farmaci. Le percentuali associate all'utilizzo di ogni colore sono chiaramente indicative e soggette, per ragioni di sintesi e raggruppamenti, agli errori tipici dei compendi. Gli studi clinici di riferimento per la compilazione di questo compendio comprendendo regimi terapeutici a più farmaci ed eterogenei tra loro: non consentono dunque con facilità ed univocità l'individuazione assoluta della percentuale della tossicità e dell'effetto collaterale associabile al singolo principio attivo.

BIBLIOGRAFIA ISTITUZIONALE DI RIFERIMENTO

- DHHS guidelines;
- J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31:257 (IAS-USA guidelines);
- Clin Infect Dis 2003; 31:Suppl 2 (nutrition guidelines);
- Clin Infect Dis 2003; 31:216 (dyslipidemia guidelines);
- 2004 Medical Management of HIV Infection;
- HIV: manuale per una gestione a lungo termine.

Publicazione regolarmente depositata presso l'Agenzia Italiana del Farmaco, con cod. 39890870 in data 18/01/2005

Le informazioni in questa pubblicazione sono aggiornate alla data di pubblicazione [marzo 2005]. Invitiamo sempre i fruitori di questo compendio a verificarle secondo fonte ritenuta idonea a causa della continua evoluzione della materia. La fonte principale di questo compendio è www.projectinform.org. Nadir Onlus ne ha fatto una versione rielaborata ed aggiornata.

nadir

<http://www.nadironlus.org>

Questa pubblicazione è stata interamente curata da Nadir Onlus - HIV Treatment Group, associazione non lucrativa di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive.

Per contribuire al sostentamento dell'associazione Nadir Onlus, puoi effettuare un bonifico sulle seguenti coordinate bancarie: Banca della RETE - ABI 3174 - CAB 01600 - CIN:Y - C/C N. 6000044 - intestato a Nadir Onlus, causale: pro-sostegno attività dell'associazione.

NADIR ONLUS - Via Panama n. 88 - 00198 Roma
Tel. e Fax 06-8419591 - C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002

INIBITORI DELLA PROTEASI

[IPs]

EFFETTI DEL FARMACO SUI VALORI EMATOLOGICI E BIOCHIMICI RISCONTRATI IN LABORATORIO

	APV	ATV	fos APV	IDV	KAL	NFV	RTV	SQV (hgc)	SQV (sgc)
Anemia	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Leucopenia	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neutropenia	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Trombocitopenia	○	○	○	○	●	○	○	○	○
Aumento fosfatasi alcalina (ALP)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento dell'amilasi	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento della bilirubina	○	●	○	○	○	○	○	○	○
Aumento del colesterolo	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento della creatinina	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento del glucosio	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento delle transaminasi	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento dei trigliceridi	○	○	○	○	○	○	○	○	○

SINTOMI POTENZIALI LEGATI ALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO

	APV	ATV	fos APV	IDV	KAL	NFV	RTV	SQV (hgc)	SQV (sgc)
Dolore addominale	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gusto alterato	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anoressia	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Artralgia	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Brividi	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Costipazione	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Depressione	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Diarrea	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Vertigini	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Affaticamento	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Febbre	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Cefalea	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Insonnia	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Malessere	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Irregolarità del ciclo mestruale	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Mialgia	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nausea	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nefrolitiasi	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Difficoltà di concentrazione	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neuropatia periferica	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pancreatite									
Parestesie	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Eruzione cutanea/rash	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Convulsioni	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Vomito	○	○	○	○	○	○	○	○	○

INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA NON NUCLEOSIDICI

[NNRTIs]

EFFETTI DEL FARMACO SUI VALORI EMATOLOGICI E BIOCHIMICI RISCONTRATI IN LABORATORIO

	DLV	EFV	NPV
Anemia	○	○	○
Leucopenia	○	○	○
Neutropenia	○	○	○
Trombocitopenia	○	○	○
Aumento fosfatasi alcalina (ALP)	○	○	○
Aumento dell'amilasi	○	○	○
Aumento della bilirubina	○	○	○
Aumento del colesterolo	○	○	○
Aumento della creatinina	○	○	○
Aumento del glucosio	○	○	○
Aumento delle transaminasi	○	○	○
Aumento dei trigliceridi	○	○	○

SINTOMI POTENZIALI LEGATI ALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO

	DLV	EFV	NPV
Dolore addominale	○	○	○
Gusto alterato	○	○	○
Anoressia	○	○	○
Artralgia	○	○	○
Brividi	○	○	○
Costipazione	○	○	○
Depressione	○	○	○
Diarrea	○	○	○
Vertigini	○	○	○
Affaticamento	○	○	○
Febbre	○	○	○
Cefalea	○	○	○
Insonnia	○	○	○
Malessere	○	○	○
Irregolarità del ciclo mestruale	○	○	○
Mialgia	○	○	○
Nausea	○	○	○
Nefrolitiasi	○	○	○
Difficoltà di concentrazione	○	○	○
Neuropatia periferica	○	○	○
Pancreatite			
Parestesie	○	○	○
Eruzione cutanea/rash	○	○	○
Convulsioni	○	○	○
Vomito	○	○	○

Legenda

APV = Amprenavir (Agenerase®);
ATV = Atazanavir (Reyataz®);
fosAPV = Fosamprenavir (Telzir®);
IDV = Indinavir (Crixivan®);
KAL = Lopinavir/rtv (Kaletra®);

NFV = Nelfinavir (Viracept®);
RTV = Ritonavir (Norvir®);
SQV(hgc) = Saquinavir hard gel capsule (Invirase®);
SQV(sgc) = Saquinavir soft gel capsule (Fortovase®).

DLV = Delavirdina (Rescriptor®);
EFV = Efavirenz (Sustiva®);
NPV = Nevirapina (Viramune®).

○ Effetto collaterale non segnalato

○ Segnalazione negli studi clinici in percentuale < 5%

○ Segnalazione negli studi clinici in percentuale tra il 5% ed il 15%

INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA NUCLEOSI(t)DICICI [N(t)RTIs]

EFFETTI DEL FARMACO SUI VALORI EMATOLOGICI E BIOCHIMICI RISCONTRATI
IN LABORATORIO

	3TC	ABC	AZT	CBV	TZV	ddC	ddl e ddl-EC	d4T	FTC	TNF
Anemia	●	○	●	●	●	○	○	○	○	○
Leucopenia	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neutropenia	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Trombocitopenia	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○
Aumento fosfatasi alcalina (ALP)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento dell'amilasi	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento della bilirubina	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento del colesterolo	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento della creatinina	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento del glucosio	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento delle transaminasi	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aumento dei trigliceridi	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

SINTOMI POTENZIALI LEGATI ALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO

	3TC	ABC	AZT	CBV	TZV	ddC	ddl e ddl-EC	d4T	FTC	TNF
Dolore addominale	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gusto alterato	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anoressia	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Artralgia	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Brividi	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Costipazione	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Depressione	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Diarrea	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Vertigini	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Affaticamento	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Febbre	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Cefalea	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Insonnia	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Malessere	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Irregolarità del ciclo mestruale	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Mialgia	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nausea	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nefrolitiasi	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Difficoltà di concentrazione	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neuropatia periferica	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pancreatite	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Parestesie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Eruzione cutanea/rash	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Convulsioni	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Vomito	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

INIBITORI DELLA FUSIONE [IF]

EFFETTI DEL FARMACO SUI VALORI EMATOLOGICI
E BIOCHIMICI RISCONTRATI IN LABORATORIO

	ENF
Anemia	○
Leucopenia	○
Neutropenia	○
Trombocitopenia	○
Aumento fosfatasi alcalina (ALP)	○
Aumento dell'amilasi	○
Aumento della bilirubina	○
Aumento del colesterolo	○
Aumento della creatinina	○
Aumento del glucosio	○
Aumento delle transaminasi	○
Aumento dei trigliceridi	○

SINTOMI POTENZIALI LEGATI ALL'ASSUNZIONE
DEL FARMACO

	ENF
Dolore addominale	○
Gusto alterato	○
Anoressia	○
Artralgia	○
Brividi	○
Costipazione	○
Depressione	○
Diarrea	○
Vertigini	○
Affaticamento	○
Febbre	○
Cefalea	○
Insonnia	○
Malessere	○
Irregolarità del ciclo mestruale	○
Mialgia	○
Nausea	○
Nefrolitiasi	○
Difficoltà di concentrazione	○
Neuropatia periferica	○
Pancreatite	○
Parestesie	○
Eruzione cutanea/rash	○
Convulsioni	○
Vomito	○

3TC = Lamivudina (Epivir®);
ABC = Abacavir (Ziagen®);
AZT = Zidovudina (Rescriptor®);
CBV = Combivir® (AZT+3TC);
TZV = Trizivir® (AZT+3TC+ABC);

ddC = Zalcitabina (Hivid®);
ddl e ddl EC = didanosina e didanosina gastroresistente (Videx® e Videx EC®);
d4T = Stavudina (Zerit®);
FTC = Emtricitabina (Emtriva®);
TNF = Tenofovir (Viread®).

ENF = Enfuvirtide (Fuzeon®).

● Segnalazione negli studi clinici in percentuale > 15%

● Segnalato solo nei bambini oppure più comune nei bambini

// Effetto collaterale potenzialmente fatale (rischio vita)

TOSSICITÀ ED EFFETTI COLLATERALI

I farmaci antiretrovirali sono indissolubilmente legati a tossicità, alcune delle quali comuni alla singola classe, altre specifiche di ogni farmaco. Gli effetti collaterali che ne derivano possono essere potenzialmente fatali, altri sono non trascurabili e non sempre definiti univocamente. Essi possono incidere notevolmente sulla volontà del paziente di continuare il regime terapeutico. La loro gestione diventa dunque un fattore chiave del momento terapeutico. Le modalità di assorbimento dei singoli farmaci (epatica o renale) possono costituire un fattore centrale da tenere in considerazione per la gestione del paziente e l'individuazione del regime terapeutico appropriato.

:: LIPODISTROFIA

La lipodistrofia è una sindrome assai frequente nelle persone in terapia antiretrovirale. Si riscontrano:

- accumulo di grasso corporeo, in particolare a livello addominale, sia in sede sottocutanea che intraviscerale, o nel tronco, in sede sottocutanea diffusa o in lipomi localizzati. Fenomeno più frequentemente associato agli IPs;
- perdita di grasso sottocutaneo, ossia fenomeni di lipoatrofia degli arti, del volto, a livello dei glutei. Presenza di vene prominenti negli arti (dovuta alla perdita di grasso).

L'aspetto lipoatrofico è fortemente caratteristico dell'infezione da HIV. Fenomeno più frequentemente associato agli NRTIs, in particolare d4T, d4T/ddl in associazione, di minore entità con ABC e TNF.

Accumulo e perdita di grasso in regioni corporee diverse possono coesistere e svilupparsi contemporaneamente. Questi cambiamenti nella morfologia possono essere accompagnati da alterazioni del metabolismo (alterazione di grassi, zuccheri ed insulina nel sangue) e dal conseguente aumento del rischio di sviluppo di infarto cardiaco e diabete.

La lipodistrofia tende ad essere più presente in persone che assumono NRTIs e IPs. Persone con basso nadir di CD4 prima dell'inizio di una terapia, e con un recupero veloce e significativo dei valori di CD4, sembrano più soggette a sviluppare lipoatrofia. Altri fattori potenzialmente associati sono l'assunzione prolungata di uno stesso regime terapeutico e l'età. La sindrome è meno presente nei bambini, per apparire poi in pubertà. Notate differenze tra uomo e donna nello sviluppo delle varie forme di lipodistrofia: la donna presenta più frequentemente accumulo ed, in generale, alterazioni morfologiche rispetto all'uomo. Peculiare l'incremento della massa grassa delle mammelle, manifestazione relativamente precoce nel sesso femminile.

:: INSULINO-RESISTENZA

Fenomeno abbastanza comune nei regimi terapeutici contenenti IPs. Consiste in una difficoltà di utilizzo di glucosio nel sangue da parte di cellule metabolicamente attive, quali le cellule muscolari, associata ad un rallentamento nella disponibilità di nuovo glucosio prodotto dal fegato. Predisporre a diabete. Fattore di rischio cardiovascolare.

:: IPERLIPIDEMIA

L'aumento dei trigliceridi e del colesterolo LDL possono portare ad arteriosclerosi e successive complicanze coronariche ed infarto miocardico. Queste alterazioni sono molto variabili da soggetto a soggetto e possono dipendere da situazioni metaboliche precedenti l'introduzione della terapia antiretrovirale. Fenomeno più legato agli IPs, di minore entità con fosAPV, SQV. Sembra assente con ATV. Fenomeno molto legato a RTV, dose-dipendente. Implicati anche d4T ed EFV.

:: EPATOTOSSICITÀ

Tutti i farmaci antiretrovirali sono legati a fenomeni di epatotossicità i cui meccanismi non sono del tutto chiari. Questi sono fortemente variabili da soggetto a soggetto. Più implicati gli NNRTIs (in particolare NVP) rispetto agli IPs. Le coinfezioni del fegato predispongono ad una maggior tossicità epatica dei farmaci antiretrovirali.

:: PROBLEMI ALLE OSSA

Osteopenia/Osteoporosi/Osteonecrosi sono problemi potenzialmente segnalati con l'utilizzo della terapia antiretrovirale. Non chiari i meccanismi di associazione a singole classi e/o singoli farmaci.

:: REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ

E' opinione diffusa considerare alcuni effetti collaterali del singolo farmaco legati a reazioni immunologiche di ipersensibilità locale piuttosto che sistemica. Il primo caso è visibile con l'utilizzo di ENF (nei siti dell'iniezione del farmaco). La reazione sistemica è di carattere cutanea con NVP. Con ABC vi è un coinvolgimento multiorgano potenzialmente fatale: essa è riscontrabile usualmente nelle prime sei settimane di trattamento. Pazienti che assumono ABC con febbre, eruzione cutanea, affaticamento, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, e/o problemi respiratori devono rivolgersi immediatamente al centro clinico. Nel momento in cui il medico interrompe ABC, esso non deve più essere riassunto.

:: N(t)RTIs

Tutti gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono avere un ruolo nel causare acidosi lattica grave, forme gravi di epatomegalia con steatosi (black box warning). Gli analoghi timidinici (d4T più frequentemente di AZT) e il ddl sono i farmaci più implicati. L'acidosi lattica grave può manifestarsi anche dopo vari mesi dall'inizio del trattamento ed è più frequente in donne sovrappeso. I sintomi d'esordio sono stanchezza, nausea e vomito. Tuttavia, solo in una ridottissima minoranza dei casi, questi sintomi si associano ad una acidosi grave. L'associazione TNF + ddl aumenta il rischio di acidosi lattica e pancreatite per l'incremento delle concentrazioni intracellulari di ddl. L'acidosi lattica è stata riscontrata con maggior frequenza nelle donne gravide ed in soggetti diabetici in terapia con metformina.

:: "BLACK BOX WARNINGS" DELLE DHHS

ABC, causa reazione di ipersensibilità multiorgano;
APV, causa eccipienti in soluzione orale;
AZT, causa tossicità ematologica (granulocitopenia ed anemia), miopatia sintomatica;
d4T, causa pancreatite non fatale e fatale;
ddC, causa neuropatia periferica, rari casi di pancreatite ed epatite fatale;
ddl, causa pancreatite non fatale e fatale;
ddl + d4T, causa acidosi lattica fatale in donne gravide;
FTC, causa sicurezza ed efficacia non provata, non è indicato per il trattamento di HBV cronica in soggetti coinfezti HIV/HBV;
NVP, causa epatotossicità, in particolare in donne con CD4>250 cells/mm³. Segnalata possibile ipersensibilità (rash ed epatotossicità). Richiesto monitoraggio nelle prime 18 settimane di trattamento;
RTV, causa co-somministrazione con antistaminici non sedativi, ipnotici sedativi, antiaritmici o alcaloidi dell'ergot;
TNF, causa sicurezza ed efficacia non provata, non è indicato per il trattamento di HBV cronica in soggetti coinfezti HIV/HBV. Nefrotossicità non escludibile.

I Black Box sono validi anche per tutti i farmaci combinati contenenti i principi attivi sopra elencati.