



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga



REGIONE VENETO
ULSS 20
VERONA



Regione del Veneto - Azienda ULSS 20
Dipartimento delle Dipendenze

Il trattamento della Dipendenza nei soggetti HIV positivi



Maurizio Gomma

Verona April 3rd, 2014

**Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali
e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1**

Novembre 2013

Su mandato del *Ministro della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



Raccomandazioni

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali
 e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

AZIONI-INDICAZIONI	MOTIVAZIONI-OBIETTIVI
Attivare tutti i percorsi di sostegno e favorire schemi terapeutici e percorsi diagnostico-assistenziali semplificati.	<ul style="list-style-type: none"> • Per migliorare l'aderenza alla cART • Favorire il mantenimento in terapia.
Differire l'inizio della cART, se possibile, dopo la "stabilizzazione" del paziente.	<ul style="list-style-type: none"> • L'abuso alcolico ha conseguenze negative sull'aderenza al trattamento antiretrovirale e su una più rapida progressione della malattia. • La terapia di mantenimento con metadone si associa ad una minor interruzione di cART ed a una maggior soppressione di HIV-RNA plasmatico nei TD. • Nel paziente, in precedenza TD/alcolista, o in trattamento con farmaci sostitutivi l'aderenza risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella di altri pazienti non TD . • Vi è anche a priori un ridotto rischio di contrarre altre patologie infettive. • Il rischio di sviluppare resistenza e fallimento virologico non si differenzia significativamente tra tossicodipendenti e non tossicodipendenti.
Porre particolare attenzione alle interazioni farmacologiche, in particolare con le sostanze d'abuso, i farmaci sostitutivi e/o antagonisti, gli psicofarmaci.	Evitare reazioni indesiderate, anche gravi, come: <ul style="list-style-type: none"> • Allungamento dell'intervallo QT (con rischio di aritmie anche fatali); • Sindromi astinenziali e overdose

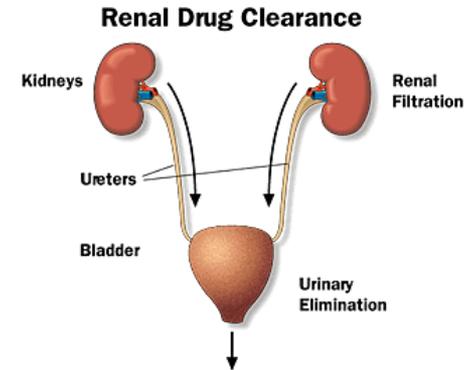
lute

IDS
AIDS

Come sono eliminati i farmaci dall'organismo?

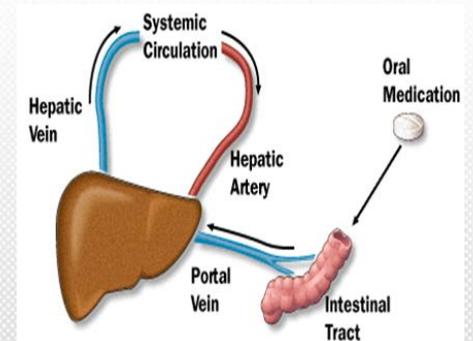
• Reni

- *eliminati immutati con le urine*
- *clearance direttamente proporzionale alla funzionalità renale*



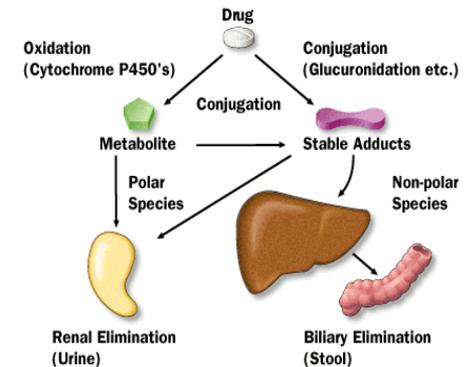
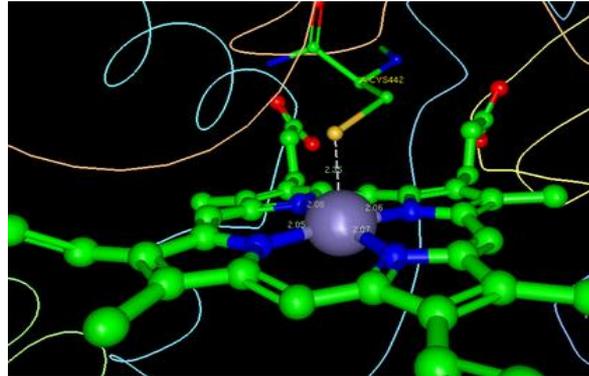
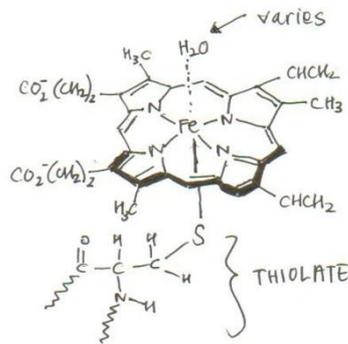
• Fegato

- *principale sede di metabolismo*
- *mediata dal sistema enzimatico del **Citocromo P 450 (CYP450)** presente nel fegato e negli enterociti dell'intestino tenue*



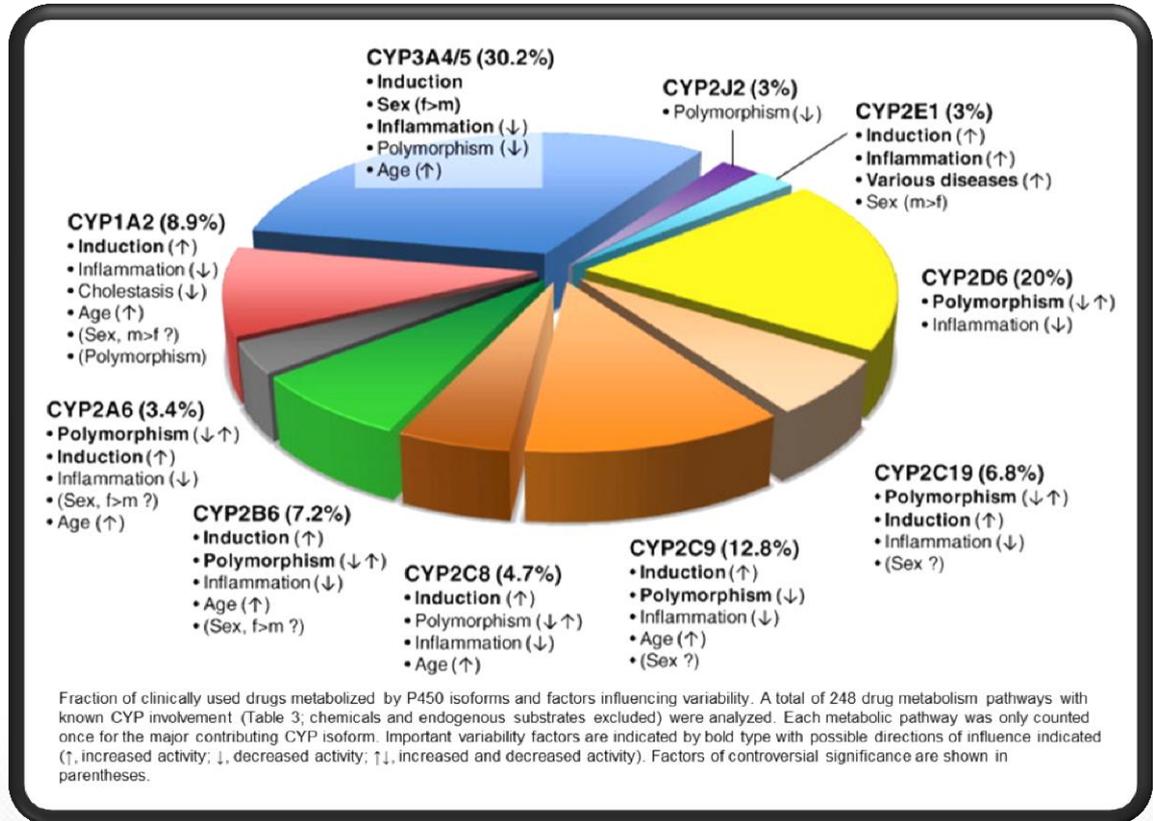
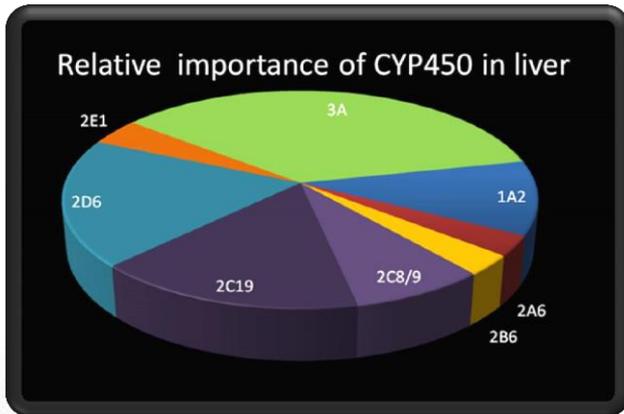
Patrick D. Drug Metabolism.
 University of Texas Pharm 143M
 Class Notes. Fall 2008

CYP450 System



- ***E' il sistema enzimatico più importante perché è il principale responsabile dell'inattivazione di molti farmaci e sostanze tossiche.***
- ***Coinvolto anche nella biosintesi o degradazione di molti composti endogeni.***
- ***Presente in tutti i tessuti.***
- ***I livelli più alti sono nel fegato, ma è presente anche in intestino, encefalo, polmone e rene***

Enzimi del Citocromo P450

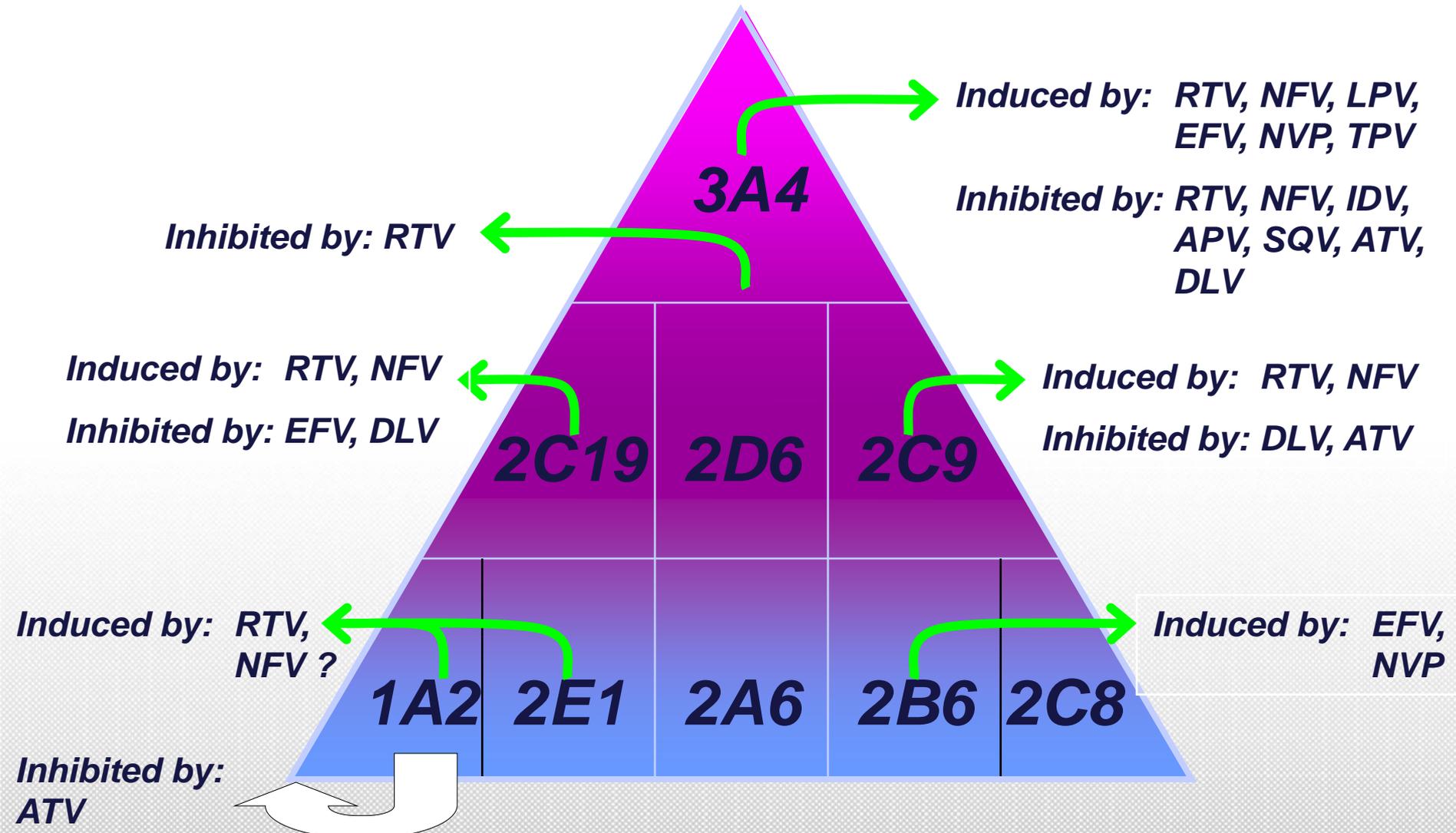


- I farmaci usati per il trattamento della dipendenza e quelli per l'infezione da HIV sono metabolizzati dal sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450)
- L'isoenzima responsabile della maggior parte di questo metabolismo è il CYP3A4

CYP450 Enzymes

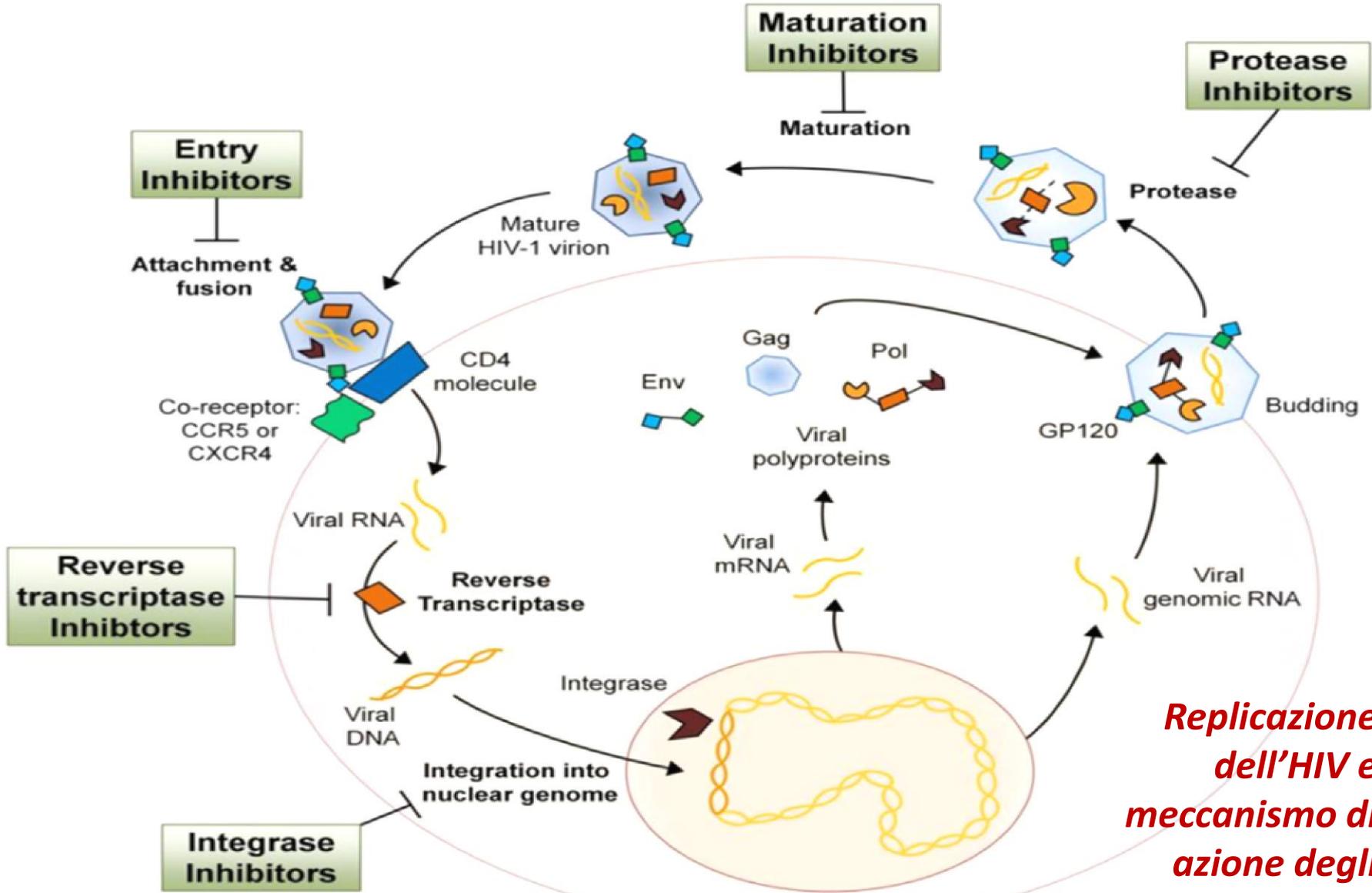
CYP3A4	Important methadone metabolizer. Most abundant enzyme of class. Found in liver and intestine in variable amounts. Varies person to person 30- fold.
CYP2B6	Less effect but drug interactions may happen here also.
CYP2D6	Lesser role but absent completely in 1 out of 15 persons, also extra high activity in some
CYP1A2	Lesser role

Effect of Antiretrovirals on Drug Metabolism



A/B	+	=	-
+	++	=+	-+
=	+=	= =	= -
-	+ -	= -	- -

Farmaci antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV



**Replicazione
dell'HIV e
meccanismo di
azione degli
antiretrovirali**

Farmaci anti HIV

NRTI

- Abacavir (ABC)
- Didanosine (ddI)
- Emtricitabine (FTC)
- Lamivudine (3TC)
- Stavudine (d4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudine (AZT, ZDV)

NNRTI

- Efavirenz (EFV)
- Etravirine (ETR)
- Nevirapine (NVP)
- Rilpivirine (RPV)

Protease Inhibitors

- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Nelfinavir (NFV)
- Ritonavir (RTV)
- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)

Integrase Inhibitors

- Raltegravir (RAL)
- Elvitegravir* (EVG)
- Dolutegravir* (DTG)

Fusion Inhibitor

- Enfuvirtide (ENF, T20)

CCR5 Antagonist

- Maraviroc (MVC)
- Cenicriviroc* (CVC)

ARV Agents Approved for: Once-Daily Dosing and Fixed-Dose Combinations

Agents Approved for Once-Daily Dosing

Class	US	EU
NRTIs	ABC	ABC
	3TC	3TC
	ddI	ddI
	FTC	FTC
	TDF	TDF
NNRTIs	EFV	EFV
	NVP-XR	NVP-XR
PIs	ATV/RTV	ATV/RTV
	FPV/RTV (for tx-naive patients only)	
	DRV/RTV (for tx-naive patients or tx-exp patients without DRV resistance mutations)	DRV/RTV (for tx-naive patients or tx-exp patients without DRV resistance mutations)
	LPV/RTV (for tx-naive patients only)	LPV/RTV (if necessary)

Approved Once-Daily Fixed-Dose Combinations

Class	US	EU
NRTIs	TDF/FTC	TDF/FTC
	ABC/3TC	ABC/3TC
PIs	LPV/RTV	LPV/RTV
Two drug classes	EFV/TDF/FTC	EFV/TDF/FTC
	RPV/TDF/FTC	RPV/TDF/FTC



Interazioni

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso

SOSTANZA	fos/APV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQV	TPV	ATV	EFV	NVP	ETV
Eroina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	?	▲	▲	?
Cocaina	▲	■	▲	▲	■	▲	▲	?	■	■	?
Alcol	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	■	▲
Ecstasy	■	■	■	■	■	■	■	■	▲	▲	▲
PCP	?	?	?	?	?	?	?	?	■	?	?
LSD	?	?	?	?	?	?	?	?	■	?	?
Ketamina	?	?	?	■	■	?	?	?	■	▲	?
Amfetamine	■	■	■	■	■	■	■	■	▲	▲	▲
Cannabis	▲	▲	■	▲	■	▲	■	■	▲	▲	▲

▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili

■ potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali

? interazioni non note e non prevedibili

● Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Cocaina e ART

Fattore di rischio indipendente per la trasmissione di HIV, perchè frequentemente associata a comportamenti sessuali a rischio.

Peggiora aderenza e quindi efficacia della terapia antiretrovirale.

Il consumo di crack sembra accelerare la progressione dell'infezione da HIV, indipendentemente dalla HAART.

Pochi dati disponibili su interazioni tra cocaina e HAART, tuttavia è noto che:

- **alcuni IP (RTV e IDV) ed efavirenz (EFV), tramite l'inibizione del CYP3A4, possono aumentare la tossicità da cocaina (aritmie, convulsioni, etc.),**
- **la nevirapina (NVP), induttore del CYP3A4, causa aumento di norcocaina, metabolita epatotossico, può provocare tossicità epatica da cocaina.**



Etanolo e HAART

- Assunzione di abacavir (ABC) ed etanolo determina aumento del 40% dell'AUC di ABC, perchè entrambi metabolizzati dall'enzima alcol-deidrogenasi.
- Alcol con un regime terapeutico contenente ddl aumenta il rischio di pancreatite.
- Alcool assieme a NVP aumenta l'epatotossicità di quest'ultima, specie in coinfezioni con virus epatitici.
- Consumo cronico di alcol può provocare induzione enzimatica, riducendo le concentrazioni di IP e NNRTI.



Ecstasy, amfetamine, metamfetamina e HAART

- IP, in particolare RTV, per l'attività inibitoria su CYP2D6, aumentano di 3-10 volte le concentrazioni ematiche di ecstasy, amfetamine e metamfetamine, con possibile overdose (segnalato un decesso per interazione tra MDMA e RTV).



Interazioni tra farmaci antiretrovirali e trattamenti per la dipendenza

	FOS/APV	IDV	LPV/R	NFV	RTV	SQV	TPV	ATV	DRV	EFV	NVP	ETV	ANTI-CCR5	RAL
γ-idrossibutirrato	▲	▲	▲	▲	■	▲	▲	?	?	■	▲	?	?	?
Disulfiram	▲	▲	▲	▲	■	▲	■	?	?	■	▲	?	?	?
Naltrexone	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	?	?	▲	▲	?	?	?
Metadone	■	▲	■	■	■	▲	■	▲	■	■	■	▲	?	■
Buprenorfina	?	?	▲	▲	▲	?	?	■	?	▲	▲	?	?	?

▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili

■ potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali

? interazioni non note e non prevedibili

● Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Metadone e HAART

- Nessun **NRTI** interferisce in modo significativo su metabolismo del Metadone.
- **Importanti effetti del Metadone sugli NRTI:**
 - ↑ del 40% l'AUC della zidovudina (ZDV) ↓ diminuisce i livelli di stavudina (d4T) del 18%.
- Gli **NNRTI** (EFV e NVP) causano ↓ dei livelli di Metadone, (43% e 46%) e possono indurre astinenza.
- Il Metadone non ha effetti sui livelli plasmatici degli NNRTI.
- Metadone non influenza le concentrazioni degli **IP**, ad eccezione di amprenavir (APV), ridotte del 30%,
- Molti IP hanno effetto sul metabolismo del Metadone. APV/fosamprenavir (fAPV), nelfinavir (NFV), LPV, RTV, tipranavir (TPV) e darunavir (DRV) provocano una ↓ importante dei livelli di Metadone.
- Non ancora disponibili informazioni su eventuali interazioni di Metadone e antagonisti del **CCR5**
- Finora assenza di influenza di **raltegravir** su farmacocinetica di Metadone.

Inibitori della Proteasi

Metadone

INDINAVIR	Non segnalate interazioni.
SAQUINAVIR	Non interazioni se somministrato da solo. Se associato a RTV diminuzione del 19% dei livelli plasmatici di metadone.
NELFINAVIR	Diminuisce AUC del metadone del 40%
AMPRENAVIR	Livelli plasmatici di APV ridotti del 30%; non necessari aggiustamenti posologici. Lieve decremento dei livelli plasmatici di Metadone (13%); non necessari aggiustamenti posologici.
FOSAMPRENAVIR	Interazioni simili all'APV.
ATAZANAVIR	Non segnalate interazioni. Se associato a RTV diminuisce i livelli plasmatici di Metadone (16-18%)
LOPINA VIR/RTV	Livelli plasmatici di LPV non subiscono modificazioni. Diminuzione dal 26% al 53% dei livelli plasmatici di Metadone. Necessario aggiustamento del dosaggio del Metadone.
TIPRANAVIR	Livelli plasmatici di TPV non subiscono modificazioni. Diminuzione del 48% dei livelli plasmatici di Metadone. Necessario aggiustamento del dosaggio del metadone.

Inibitori nucleosidici della Trascrittasi Inversa

Metadone

ZIDOVUDINA	Livelli plasmatici subiscono un incremento del 43%. Effetti collaterali di ZDV devono essere monitorati.
STAVUDINA	Livelli plasmatici diminuiti del 18%. Non necessario aggiustamento del dosaggio.
DIDANOSINA	Non segnalate interazioni.
ABACAVIR	Ridotto del 34% il picco di concentrazione di ABC. Incremento del 22% della clearance del Metadone, necessario un aggiustamento del dosaggio.
TENOFOVIR	Non segnalate interazioni.
LAMIVUDINA	Non segnalate interazioni.
EMTRICITABINA	Non segnalate interazioni.

Inibitori non-nucleosidici della Trascrittasi Inversa

Metadone

NEVIRAPINA	Livelli plasmatici di NVP non subiscono modificazioni. Significativa diminuzione (43%) dei livelli plasmatici di Metadone, necessario aggiustamento del dosaggio.
EFAVIRENZ	Livelli plasmatici di EFV non subiscono modificazioni. Marcata riduzione dei livelli plasmatici di Metadone (52%), necessario aggiustamento del dosaggio. Non raccomandata associazione EFV + Metadone.
ETRAVIRINA	Non segnalate interazioni.

Altri Antiretrovirali

ANTAGONISTI CCR5	Non ancora studiate le interazioni con Metadone
INIBITORI INTEGRASI	Raltegravir non modifica i livelli plasmatici di Metadone

Buprenorfina e HAART

- **Limitate informazioni su interazioni tra Buprenorfina e antiretrovirali.**
- **Composti che diminuiscono le concentrazioni di Buprenorfina (EFV e NVP) o le aumentano (RTV) non sembrano influenzare il profilo farmacodinamico, non causando quindi sindrome astinenziale o aumentando il rischio di overdose.**
- **Buprenorfina non sembra aumentare i livelli di ZDV, né provocare modificazioni significative delle concentrazioni di antiretrovirali. Non sembrano esserci interazioni significative di Buprenorfina con ddl, 3TC ed ABC.**
- **Buprenorfina è stata studiata in combinazione con diversi IP (RTV, LPVr/r, IDV, SQV, NFV) che ne possono alterare il metabolismo, nessuna di queste è risultata significativa.**
- **Eccezione data dall'incremento di concentrazione di Buprenorfina in seguito a somministrazione di ATV o ATV/r, necessario diminuire il dosaggio.**

Interazioni tra NRTI, metadone e buprenorfina

	metadone	buprenorfina	note
abacavir (ABC)	▲		
didanosina (ddI)	▲	▲	solo con capsule enteric coated
emtricitabina (FTC)			
lamivudina (3TC)	▲	▲	
stavudina (d4T)	▲		
tenofovir (TDF)	▲	▲	
zidovudina (ZDV)	▲	▲	metadone ↑ZVD: monitorare possibile ↑ della tossicità da ZDV

▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili

■ potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali

? interazioni non note e non prevedibili

● Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Interazioni tra NNRTI, metadone e buprenorfina

	metadone	buprenorfina	note
efavirenz (EFV)	■	■	aggiustamento posologico necessario solo con metadone
nevirapina (NVP)	■	▲	aggiustamento posologico necessario con metadone
etravirina (ETV)	▲	?	utilizzato solo il dosaggio 100 mg bid

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Interazioni tra PI, metadone e buprenorfina

	metadone	buprenorfina	note
atazanavir (ATV)	▲	■	possibile sedazione: raccomandato monitoraggio
darunavir (DRV)	■	?	possibile s. astinenziale da oppioidi
fosamprenavir (fAMP)	■	?	verosimilmente stesse interazioni di AMP
indinavir (IDV)	▲	?	
lopinavir/r (LPV/r)	■	▲	talora necessario ↑ posologico di metadone
nelfinavir (NFV)	■	▲	rari casi di s. astinenziale: raccomandato monitoraggio
ritonavir (RTV)	▲	▲	
saquinavir (SQV)	▲	?	
tipranavir (TPV)	■	■	s.astinenziale da oppioidi: ↑ posologico di metadone ↓nor-buprenorfina TPV meno efficace se somministrato con buprenorfina

▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili

■ potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali

? interazioni non note e non prevedibili

● Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Interazioni tra altri antiretrovirali, metadone e buprenorfina

ANTI CCR5	metadone	buprenorfina	note
maraviroc (MVC)	?	?	
INIBITORI FUSIONE	metadone	buprenorfina	note
enfuvirtide (T20)	?	?	
INIBITORI INTEGRASI	metadone	buprenorfina	note
raltegravir (RAL)	?	?	una sola segnalazione di mancata influenza su metadone

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Antidepressivi e HAART

- **Fluoxetina ↓ le concentrazioni di RTV e viceversa (inibizione del CYP2D6).**
- **Fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina possono causare tossicità aumentando i livelli di IP.**
- **DRV ↓ concentrazione plasmatica di paroxetina e sertralina (39% e 49%), fosAPV ↓ concentrazione di paroxetina (55%).**
- **EFV ↓ concentrazione plasmatica di sertralina (39%) e di bupropione (55%).**
- **Antiretrovirali che inibiscono CYP450 possono aumentarne le concentrazioni sieriche degli antidepressivi triciclici.**

Inibitori della Proteasi

Antidepressivi

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
amitriptilina	■	■	■	■	■	▲	■	■	■
bupropione	■	■	■	■	■	■	■	■	■
citalopram	■	■	■	■	■	■	■	■	■
desipramina	■	■	■	■	▲	■	■	■	■
doxepina	■	■	■	■	■	■	■	■	■
fluoxetina	■	■	■	■	■	▲	■	■	■
mirtazapina	■	■	■	■	■	■	■	■	■
nefazodone	■	■	■	■	■	■	■	■	■
nortriptilina	■	■	■	■	■	▲	■	■	■
paroxetina	■	■	■	■	■	▲	■	■	■
sertralina	■	■	■	■	■	■	■	■	■
trazodone	■	■	■	■	■	■	■	■	■
venlafaxina	■	■	■	■	■	■	■	■	■

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Antidepressivi

	EFV	ETV	NVP
amitriptilina	▲	▲	▲
bupropione	■	■	■
citalopram	■	■	■
desipramina	▲	▲	▲
doxepina	▲	▲	▲
fluoxetina	▲	▲	▲
mirtazapina	■	■	■
nefazodone	■	■	■
nortriptilina	▲	▲	▲
paroxetina	▲	▲	▲
sertralina	■	■	■
trazodone	■	■	■
venlafaxina	■	■	■

Inibitori NNTI

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Inibitori NRTI

Antidepressivi

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV
trazodone	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
venlafaxina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲

Inibitori Entry e Inibitori Fusione

	Maraviroc	Raltegravir
nefazodone	■	▲
trazodone	▲	▲
venlafaxina	■	▲

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Antipsicotici e HAART

- **Pimozide e clozaril controindicati con antiretrovirali che inibiscono il sistema enzimatico del CYP450 (come gli IP ed EFV).**
- **Segnalate reazioni avverse a causa di aggiunta di ATV/r ad un regime stabile contenente quetiapina, regredite con la sospensione di ATV/r (rapido e grave aumento di peso e importante sedazione e confusione mentale).**

Inibitori della Proteasi

Antipsicotici

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
clorpromazina	■	■	■	■	■	■	■	■	■
clozapina	●	●	●	●	●	●	●	●	●
aloperidolo	■	■	■	■	■	■	■	■	■
perfenazina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	■	▲
pimozide	●	●	●	●	●	●	●	●	●
quetiapina	●	■	■	■	■	■	■	■	■
risperidone	▲	■	■	▲	▲	▲	▲	■	▲
sulpiride	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
tioridazina	▲	■	■	▲	▲	▲	▲	■	▲

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Inibitori NNTI

Antipsicotici		EFV	ETV	NVP
	clorpromazina	▲	▲	▲
	clozapina	●	▲	▲
	aloperidolo	■	■	■
	perfenazina	▲	▲	▲
	pimozide	●	■	■
	quetiapina	■	■	■
	risperidone	▲	▲	▲
	sulpiride	▲	▲	▲
	tioridazina	▲	▲	▲

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Antipsicotici

Inibitori NRTI

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV
quetiapina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
sulpiride	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Benzodiazepine e HAART

- ▶ **Alprazolam, midazolam, triazolam e flunitrazepam (tra i farmaci maggiormente prescritti nei pazienti TD) possono dare interazione anche gravi poiché metabolizzate dal CY P450.**
- ▶ **Segnalati casi di sedazione severa e depressione respiratoria che ne rendono sconsigliabile l'uso in pazienti che assumono la HAART.**
- ▶ **Possono essere prescritti lorazepam, oxazepam e diazepam (tutti metabolizzati per glucoronidazione) attraverso una via metabolica diversa rispetto a raltegravir.**
- ▶ **Induttori del CYP 3A4 (quali NVP) possono ridurre i livelli ematici di alcune benzodiazepine, provocando sintomi astinenziali.**

Ansiolitici

Inibitori della Proteasi

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
alprazolam	●	●	●	●	●	●	●	●	●
clordiazepossido	▲	▲	▲	▲	▲	▲	■	▲	▲
clorazepato	■	■	■	●	■	■	■	■	■
diazepam	▲	▲	▲	●	▲	▲	▲	▲	▲
estazolam	■	■	■	●	■	■	■	■	■
flurazepam	■	■	■	●	■	■	■	■	?
lorazepam	▲	▲	▲	▲	▲	▲	■	▲	▲
midazolam (os)	●	●	●	●	●	●	●	●	●
oxa/temazepam	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
triazolan	●	●	●	●	●	●	●	●	●
zolpidem	■	■	■	■	■	■	■	■	■

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Ansiolitici

Inibitori NNTI

	ATV	DRV	FPV
alprazolam	■	■	■
clordiazepossido	▲	▲	▲
clorazepato	■	■	■
diazepam	■	■	■
estazolam	■	■	■
flurazepam	■	■	■
lorazepam	▲	▲	▲
midazolam (os)	●	■	■
oxa/temazepam	▲	▲	▲
triazolan	●	■	■
zolpidem	■	■	■

▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili

■ potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali

? interazioni non note e non prevedibili

● Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Ansiolitici

Inibitori NRTI

	ABC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV
oxazepam	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲

Inibitori Entry e Inibitori Fusione

	Maraviroc	Raltegravir
Midazolam	▲	▲

- ▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
- potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
- ? interazioni non note e non prevedibili
- Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Gamma-Idrossibutirrato e HAART

- Il γ -idrossibutirrato utilizzato come farmaco *anti-craving* negli alcolisti è eliminato principalmente per via respiratoria, ma subisce anche un metabolismo di primo passaggio a livello del CY P450.
- Segnalato un caso di overdose da γ -idrossibutirrato a dosaggi terapeutici in corso di trattamento con SQV/r.

Disulfiram e HAART

- **Interazioni tra disulfiram e farmaci antiretrovirali sono ancora in fase di studio: La somministrazione di antiretrovirali che alterano la metabolizzazione enzimatica a livello epatico possono alterare l'efficacia del disulfiram riducendo la sua bioattivazione.**
- **Per la significativa interazione con l'enzima alcoldeidrogenasi, da utilizzare con cautela disulfiram in associazione con le formulazioni liquide dei farmaci antiretrovirali che contengono alcol (RTV, LPV/r).**

Conclusioni

Nella cura dei pazienti TD HIV+, al fine di selezionare regimi efficaci e per garantire un appropriato monitoraggio del soggetto è necessario:

- Lavorare all'interno di un team multidisciplinare (specialisti di infettivologia e di dipendenza)
- Conoscere le interazioni tra sostanze d'abuso, farmaci per la dipendenza e antiretrovirali
- Preferire, quando possibile, regimi semplici per aumentare l'aderenza alla terapia, optando per farmaci con minor rischio di effetti collaterali epatici e neuropsichiatrici e con minori interazioni con metadone o buprenorfina.
- Differire l'inizio della HAART preferibilmente dopo aver tentato la disintossicazione da sostanze stupefacenti e/o alcol.
- Favorire l'aderenza con schemi di terapia in monosomministrazione giornaliera, con protocolli di terapia DOT o semi-DOT.

