

OTTOBRE 2003

Guida al cambiamento di terapia

- **Cosa, quando, perché...**
- **Test di resistenza**
- **Strategie di seconda e terza linea**
- **Terapia di salvataggio**
- **Farmaci sperimentali e accesso allargato**

nadir

Sommario

Glossario	2
Raccomandazioni	3
1. Una nota sulle resistenze e sull'aderenza...	4
2. Introduzione	5
3. Cosa fare quando la carica virale aumenta	6
4. Perché fallisce una combinazione ?	8
5. Importanza dei test di monitoraggio	8
6. Opzioni per la tua nuova combinazione	11
7. Strategie terapeutiche	12
i. Intensificazione	12
ii. Uso di farmaci sperimentali	12
iii. Mega-HAART	12
iv. Interruzioni del trattamento	13
v. Boosting e riciclaggio dei farmaci	14
vi. Fitness virale	14
vii. Vantaggi del trattamento continuato	14
viii. Fuzeon, inibitore della fusione	14
8. Sostituire il trattamento per evitare gli effetti collaterali	15
9. Principali nuovi farmaci, programmi di accesso allargato e farmaci sperimentali	16

Glossario

[NRTI] (o “analoghi nucleosidici”) inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa: una classe di farmaci che comprende AZT, d4T, 3TC, ddI, ddC, abacavir. Tenofovir è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa il cui meccanismo di azione è simile a quello degli NRTI.

[NNRTI] inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa: classe di farmaci che comprende nevirapina, efavirenz e delavirdina. Include inoltre TMC 125 e capravirina, farmaci in via di sviluppo.

[IP] inibitore della proteasi: classe di farmaci che comprende indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, lopinavir. Include inoltre alcuni farmaci in via di sviluppo, come ad esempio tipranavir e atazanavir.

Idrossiurea: farmaco anti-tumorale in grado di aumentare l'efficacia di ddI e d4T. Allo scopo di ridurre gli effetti collaterali, la dose raccomandata è di 300 mg due volte al giorno.

Test di conferma: un secondo test che serve a confermare i risultati del test precedente.

Accesso allargato (accesso precoce e/o named-patient program): un programma che rende possibile l'accesso ad un farmaco sperimentale per quei pazienti che ne abbiano urgentemente bisogno, prima che il farmaco sia approvato.

[HAART] Highly Active Antiretroviral

Therapy: un termine che si riferisce ad una terapia di combinazione che utilizzi almeno 3 farmaci.

Mega-HAART: un termine che si riferisce a combinazioni di 5 o più farmaci.

Mutazione: un cambiamento nella struttura del virus in grado di inibire, o rendere del tutto inefficace, l'azione di un farmaco.

Terapia di salvataggio: una combinazione di farmaci antiretrovirali da utilizzare dopo che varie precedenti combinazioni di farmaci hanno smesso di funzionare.

Paziente naive: persona che non abbia mai assunto in passato alcun trattamento antiretrovirale [*nota: un paziente naive può essere resistente ad uno o più farmaci qualora si sia infettato con un ceppo di virus resistente*].

Paziente pre-trattato: persona che ha assunto antiretrovirali in precedenza.

Test della carica virale: un test che viene effettuato su un campione di sangue per misurare la quantità di virus HIV presente nel sangue. Tale esame è sensibile fino a determinati livelli (es. 50 copie/mL).

Rebound virale: quando la carica virale inizia a risalire a causa del fallimento terapeutico.

Ceppo selvaggio: virus dell'HIV che non ha sviluppato alcuna mutazione; si riferisce spesso, anche se non sempre, al tipo di virus con il quale ci si è infettati.

RACCOMANDAZIONI

La terapia di seconda e di terza linea è un aspetto particolarmente complesso nel trattamento contro l'HIV. Questo opuscolo dovrebbe esserti di aiuto nel momento in cui ne parlerai con il tuo medico. Sebbene le situazioni individuali possano essere molto differenti tra loro, le seguenti raccomandazioni trattano gli aspetti più importanti da tenere in considerazione.

1. Se la carica virale comincia a risalire, **non farti prendere dal panico**, ma affronta il problema con serietà.
2. Chiedi immediatamente un nuovo test della carica virale per essere sicuro/a dell'accuratezza del primo risultato. Ritira i risultati del nuovo test appena disponibili (generalmente entro 2 settimane).
3. Se la carica virale continua a salire, cambiare la combinazione al più presto garantirà maggiori probabilità di successo per la combinazione successiva.
4. Cerca di capire le ragioni per le quali la terapia che stai utilizzando è fallita. Si tratta di un problema di resistenza, di aderenza, di assorbimento dei farmaci, oppure di una combinazione di questi fattori?
5. Per il salvataggio scegli la terapia più potente a tua disposizione. Cerca di includere nella nuova combinazione il maggior numero di farmaci che in precedenza non hai mai utilizzato, privilegiando farmaci che non abbiano resistenza crociata con farmaci che hai già utilizzato in precedenza. Chiedi un test di resistenza.
6. Tieni attentamente sotto controllo il nuovo trattamento. Chiedi che un nuovo test della carica virale venga eseguito entro 2-4 settimane dal cambio di terapia; successivamente chiedi che la carica virale venga eseguita ogni 1-3 mesi. Se hai problemi di aderenza, o non riesci a tollerare gli effetti collaterali, parlane con il tuo medico.
7. Tieniti informato sui nuovi farmaci disponibili, ed, in particolare, sui programmi di accesso allargato. Nel caso in cui le tue condizioni di salute non siano particolarmente preoccupanti ed il nuovo farmaco sia l'unico farmaco al quale non sei resistente, non affrettarti a cambiare.
8. Cerca di tenerti aggiornato sulle nuove opzioni disponibili, come ad esempio le combinazioni multiple, le interruzioni del trattamento, ed i nuovi farmaci in via di sviluppo.
9. Ricorda che, anche se la carica virale è quantificabile, e sei in attesa di un nuovo trattamento, continuare ad utilizzare la combinazione che sta fallendo (purché la combinazione includa un inibitore della proteasi) è sempre meglio che interrompere tutti i farmaci. Ciò è particolarmente importante nel caso in cui il numero di CD4 sia inferiore a 100.

L'organismo di una persona sieropositiva produce ogni giorno miliardi di nuove cellule infettate dal virus dell'HIV. Nel produrre un così alto numero di copie, il virus commette moltissimi errori. Tali errori sono anche chiamati mutazioni.

I. Una nota sulle resistenze e sull'aderenza...

Quando non stai assumendo alcun trattamento, non vi è motivo perché si producano mutazioni. Ciò è dovuto al fatto che il ceppo selvaggio è generalmente più forte delle mutazioni.

Se invece sei in trattamento, può accadere che alcune delle mutazioni siano meno sensibili ai farmaci che stai assumendo. Tali mutazioni continueranno a riprodursi fino a rappresentare la popolazione virale prevalente. E' in questo caso che si sviluppa la resistenza ad uno o più farmaci.

Maggiore sarà la carica virale, mentre sei in trattamento, maggiore sarà la possibilità che si stiano sviluppando resistenze. Per questo è così importante mantenere basso il livello della carica virale. Anche tra le 50 e le 500 copie, esiste il rischio di sviluppare resistenza ai farmaci antiretrovirali.

Se la tua carica virale è inferiore a 50 cp/mL, le copie di virus prodotte ogni giorno sono talmente poche da ridurre quasi a zero la probabilità di sviluppare resistenza. Ciò significa che potresti essere in grado di assumere gli stessi farmaci per molti anni, senza sviluppare alcuna resistenza.

Alcuni farmaci smettono di funzionare anche in presenza di una singola mutazione virale. La lista di tali farmaci include nevirapina, efavirenz (NNRTIs) e 3TC (NRTI).

Per altri farmaci è necessario che siano selezionate una serie di mutazioni progressive prima che il farmaco smetta di funzionare completamente.

Con gli inibitori della proteasi, prima appaiono una o due mutazioni (che diminuiscono parzialmente l'efficacia del farmaco). Se continui ad assumere lo stesso farmaco senza modificare la combinazione, appariranno ulteriori mutazioni, sino ad impedire completamente il funzionamento del farmaco. In alcuni casi sarà possibile sovrastare l'inefficacia agli inibitori della proteasi aumentando la dose del farmaco (vedi la sezione **intensificazione**).

Resistenza e aderenza sono strettamente correlate. Se salti o ritardi l'assunzione di uno o tutti i farmaci della combinazione, il rischio di sviluppare resistenze aumenta. Ciò avviene perché il livello di farmaco circolante nel sangue scenderà sotto il livello di guardia ed il farmaco smetterà di essere efficace.

Le mutazioni che si sviluppano in presenza di livelli sub-ottimali del farmaco possono impedire allo stesso di funzionare. Per tale ragione, quando riprenderai ad assumere i farmaci, la combinazione potrebbe non funzionare più.

L'aderenza è un elemento critico nelle terapie di salvataggio. Uno studio ha dimostrato che la maggior parte delle persone in terapia di salvataggio, che assumono il 100% dei farmaci, riescono a sopprimere la replicazione virale sotto il livello quantificabile.

Resistenza ed aderenza sono concetti già approfonditi in dettaglio nell'opuscolo "Introduzione alla terapia di combinazione".

“Se la tua carica virale è inferiore a 50 cp/mL, le copie di virus prodotte ogni giorno sono talmente poche da ridurre quasi a zero la probabilità di sviluppare resistenza”

2. Introduzione

Cos'è la “terapia di salvataggio”?

Terapia di salvataggio è il termine utilizzato per descrivere qualsiasi combinazione diversa dalla prima o dalla seconda linea. Viene chiamata anche terapia di terza linea.

Sebbene sia possibile scegliere fra una ventina di farmaci disponibili, considerando anche i farmaci disponibili in sperimentazione, o all'interno di programmi di accesso allargato, molti di questi farmaci non funzioneranno qualora tu sia già resistente ad uno o più farmaci compresi nella combinazione che stai assumendo.

Ogni farmaco dovrebbe essere incluso in una combinazione che sia in grado di ridurre al minimo il rischio di sviluppare ulteriori resistenze. Prima di iniziare ad assumere un nuovo farmaco, devi sapere perché il trattamento precedente è fallito.

Perché cambiare trattamento?

Potresti trovarti nella condizione di dover decidere se cambiare o meno il trattamento, anche se ti senti bene, ed in particolare:

- Se la combinazione che stai assumendo non è riuscita a sopprimere la tua carica virale sotto le 50 copie;
- Se mentre sei in trattamento la carica virale comincia ad aumentare (rebound virale);
- Se la combinazione sta funzionando ma gli effetti collaterali sono difficili da gestire.

Questo opuscolo si occupa soprattutto dei primi due casi. Tuttavia, vista la frequenza dei casi che riguardano il punto tre, abbiamo deciso di dedicare un'ampia sezione di questo opuscolo al cambio di terapia dovuto ad effetti collaterali.

Le opzioni di salvataggio dipendono dalla storia terapeutica di ogni singolo individuo, e ciò che risulta efficace e sicuro per una persona, potrebbe non esserlo affatto per l'altra.

Normalmente dovrai cambiare tutti i farmaci della combinazione per ottenere il miglior risultato. In alcuni casi sarà possibile sostituire solo uno o due dei farmaci; altre volte sarà necessario aggiungere altri farmaci per aumentare la potenza della combinazione. Per ognuno di questi approcci esistono situazioni specifiche.

Come è possibile che il farmaco fallisca ma io mi senta bene?

Quando il termine “fallimento” indica un aumento della carica virale, il termine da utilizzare dovrebbe essere **fallimento virologico**. Il termine si riferisce ai risultati dei tuoi esami e non è necessariamente in rapporto con quanto bene ti senti ora, ma con il rischio di stare male in futuro.

Il termine **fallimento clinico** è utilizzato per descrivere la comparsa di una nuova malattia o infezione opportunistica durante il trattamento. Si usa quando non ti senti bene. Spesso si associa al fallimento virologico, anche se in alcuni casi possono passare mesi prima della comparsa delle manifestazioni cliniche. Prima aumenta la carica virale, poi diminuiscono i CD4. La riduzione delle difese immunitarie aumenterà la probabilità di comparsa delle manifestazioni tipiche dell'AIDS.

Perché il test della carica virale è così importante?

Si tratta di un test che mostra se la carica virale è inferiore al livello quantificabile, se sta aumentando, o se continua ad aumentare.

Se, ad esempio, la tua carica virale aumenta da <50 a 1.000 cp/mL, ciò non significa che ti sentirai immediatamente male. Se infatti fosse possibile rimanere a questo livello, sarebbe probabilmente più sicuro andare avanti con il trattamento che stai già facendo.

Se la carica virale rimarrà sopra il livello quantificabile, il virus verosimilmente continuerà a sviluppare resistenze sempre più forti ai farmaci che stai assumendo. Ad un certo punto la carica virale inizierà ad aumentare sempre di più, ed i farmaci smetteranno del tutto di funzionare. A questo punto, cercare di riportare la carica virale sotto il livello non quantificabile potrebbe essere più difficile.

Esistono persone la cui carica virale rimane bassa (anche se quantificabile) per molti mesi senza continuare ad aumentare. Una spiegazione potrebbe essere che queste persone si sono infettate con un ceppo di HIV meno aggressivo. Tuttavia, nella pratica clinica, non esistono ancora test standardizzati in grado di verificare tale condizione.

3. Cosa fare quando la carica virale aumenta

Prima di tutto, non farti prendere dal panico, ma affronta il problema con serietà ...

Nel momento stesso in cui ritiri i risultati, chiedi un secondo test di conferma della carica virale. Questo per essere certo che i risultati siano accurati. E' importante farlo subito, senza aspettare il tempo previsto per gli esami di routine.

Picchi e interferenze

Capita abbastanza spesso di avere “picchi” o “interferenze”. Ciò avviene quando la carica virale, da non-quantificabile passa a 50-2.000 cp/mL, per poi tornare spontaneamente, stabilmente, ed in poche settimane, ai livelli precedenti.

Alcune infezioni concomitanti, come herpes ed influenza, ed alcuni vaccini, possono causare un innalzamento temporaneo della carica virale. E' inoltre possibile che il campione di plasma sia stato contaminato in laboratorio, producendo quindi un risultato errato.

Uno studio ha dimostrato che oltre il 50% delle “interferenze” comprese tra le 50 e le 500 cp/mL non erano altro che errori di laboratorio.

Il test di conferma eviterà di cambiare un trattamento che potrebbe ancora funzionare e che potresti continuare ad assumere per molti anni ancora.

Se il test di conferma dimostra che la tua carica virale è aumentata, o continua ad aumentare, anche se tutti i farmaci sono stati assunti correttamente, è molto probabile che tu stia cominciando a sviluppare resistenza ad alcuni, o a tutti i farmaci della combinazione.

Test sensibili a 50 copie

Alcuni studi hanno dimostrato che l'utilizzo di un test ultrasensibile (test che rileva un quantitativo di copie < 50 cp/mL) fornendo una maggiore accuratezza, può assicurare una maggiore durata della combinazione e quindi migliori condizioni di salute.

Al giorno d'oggi tutti i centri clinici dovrebbero utilizzare routinariamente test della carica virale

ultrasensibili. Tali test sono in grado di segnalare in tempo utile qualsiasi variazione della carica virale.

Alcuni studi in corso stanno cercando di determinare se esista o meno un vantaggio associato alla riduzione della carica virale a valori < 5 cp/mL, ma i risultati preliminari non hanno ancora dato risposte definitive in merito.

I “picchi” possono anche essere dovuti al test utilizzato, e tutti i test hanno un intervallo di errore pari anche a tre volte il valore espresso. Ciò significa che un risultato di 900 cp/mL potrebbe indicare un numero potenzialmente compreso tra 300 e 2700 cp/mL.

Mantenere la carica virale sotto le 50 cp/mL permette di utilizzare la combinazione più a lungo, ed aumenta la probabilità di sopprimere la carica virale sotto le 50 cp/mL nelle terapie di terza linea e di salvataggio.

Quando dovrei cambiare?

Prima individui un aumento della carica virale, prima avrai l'opportunità di fare qualcosa a riguardo. L'andamento della tua carica virale nel corso del tempo è importante, ma più tempo passa prima di individuare l'andamento, più è probabile lo sviluppo di resistenze virali.

Qualora il livello della carica virale fosse ancora *relativamente* basso (50-500 cp/mL), potrebbe essere possibile intensificare il trattamento.

Alcuni medici potrebbero aspettare che la carica virale si attesti ad un valore ≥ 1000 cp/mL, allo scopo di trarre il maggior beneficio possibile dal test di resistenza. In tal caso aggiungere semplicemente un nuovo farmaco alla combinazione esistente non sarà sufficiente. Prima modifichi una combinazione che non sta più funzionando, maggiori saranno le possibilità che la combinazione successiva funzioni.

In pratica, molte persone sono costrette ad assumere la nuova combinazione quando la carica virale è già molto alta. Quando l'aumento della carica virale viene segnalato in ritardo, perché i controlli non sono abbastanza frequenti e/o il laboratorio ritarda la consegna dei risultati degli esami (es.: oltre le due

Tieni sotto controllo la nuova combinazione...

settimane dopo il prelievo), le persone in trattamento sono costrette a cambiarlo quando la carica virale è già molto alta.

Nel breve termine, qualora i farmaci utilizzabili per costruire una nuova combinazione non fossero in numero sufficiente, e purché l'aumento della carica virale non si accompagni ad un peggioramento delle condizioni di salute, puoi continuare ad assumere la combinazione precedente.

Una buona strategia è aspettare che siano disponibili nuovi farmaci: utilizzandoli è possibile costruire una combinazione potente completamente nuova, evitando l'uso di nuovi farmaci all'interno di combinazioni che non saranno in grado di funzionare adeguatamente.

Come scegliere la combinazione più potente?

- **Chiedi i risultati degli studi condotti su persone che sono nella tua stessa situazione. Le persone che stanno cominciando ad assumere una combinazione di seconda o di terza linea, hanno risultati meno soddisfacenti rispetto a chi non ha mai assunto farmaci.**
- **È sempre meglio passare ad una combinazione più potente piuttosto che passare ad una combinazione più debole.**

Sebbene tutti i farmaci siano stati studiati sia da soli, sia in combinazione con altri farmaci, potrebbe non essere facile trovare studi che corrispondano esattamente alla tua situazione. Dovresti inoltre verificare le possibili interazioni associate a combinazioni inusuali.

Una misura della potenza di un farmaco è la riduzione in log della carica virale. Un log è l'ordine di grandezza della tua carica virale. Se la riduzione media osservata negli studi clinici è di tre log (es. da 20,000 a 20) allora è possibile utilizzare come guida tale dato. Maggiore è la riduzione in log, maggiore è la potenza di una combinazione.

Un'altra misura indiretta è la percentuale delle persone che assumono il farmaco, la cui carica virale risulta non quantificabile utilizzando un test ultra sensibile (< 50

o 20 cp/mL). Più il dato si avvicina al 100%, maggiore sarà la potenza del farmaco e la probabilità che il farmaco funzioni.

Per avere un'idea più chiara in merito, sarebbe tuttavia necessario conoscere la situazione clinica dei pazienti arruolati in un determinato studio. Infatti, se tutti partono con una carica virale molto bassa, e/o con un numero di CD4 molto alto, sarà più facile ottenere risultati positivi.

Sarà inoltre necessario sapere la durata dello studio e per quanto tempo sono stati seguiti i pazienti (follow-up). Sapere se uno studio è durato uno, due anni o più anni, darà maggiori informazioni sulla stabilità della combinazione nel corso del tempo. I risultati a breve termine potrebbero significare semplicemente che una determinata combinazione è facile da assumere e che i pazienti arruolati nello studio erano particolarmente aderenti.

E' vero che alcuni farmaci sviluppano più facilmente resistenza ?

Questo tema viene trattato anche in precedenza in questo opuscolo. In alcuni casi è sufficiente una singola mutazione virale perché il virus diventi completamente resistente al farmaco. Può avvenire nel caso in cui tu stia assumendo 3TC (NRTI) oppure nevirapina, efavirenz o delavirdina (NNRTI).

Si tratta di farmaci molto potenti, ma che possono fallire più rapidamente se utilizzati all'interno di una combinazione che non riesce a ridurre la carica virale sotto le 50 copie.

La resistenza ad alcuni farmaci - tra cui ddI e d4T - si sviluppa in un modo che non è ancora del tutto chiaro, e non sempre è possibile individuare mutazioni specifiche associate alla resistenza a tali farmaci. Analogamente agli NNRTI ed agli Inibitori della Proteasi, gli analoghi nucleosidici (NRTI) possono sviluppare resistenza crociata con altri farmaci della stessa classe.

Tenere sotto controllo la nuova combinazione è particolarmente importante. Chiedi un nuovo test della carica virale dopo 4-8 settimane dalla sostituzione della combinazione, e ripeti il test almeno ogni 2-3 mesi.

Assicurati che il risultato degli esami sia disponibile entro 2 settimane dal prelievo.

4. Perché fallisce una combinazione?

Qualsiasi decisione relativa alla scelta della nuova combinazione dovrebbe essere presa considerando le cause associate all'aumento della carica virale – dovuta normalmente ad uno (o più) dei motivi di seguito elencati. Assicurati che il medico abbia compreso l'importanza di ognuna delle cause elencate in tabella al momento di scegliere la nuova combinazione. Ciò eviterà che gli stessi problemi si ripresentino anche la prossima volta.

Ragioni per le quali una combinazione può fallire		Cosa fare nel caso in cui la combinazione fallisca
i) La combinazione non era abbastanza potente.	Potresti aver assunto meno di tre farmaci attivi, oppure tre farmaci che non erano abbastanza potenti.	Usa una combinazione più potente. Individua tutte le possibilità a disposizione e la combinazione che ha maggiori probabilità di funzionare.
ii) Hai assunto correttamente i farmaci, ma il tuo organismo non era in grado di assorbirli.	Persone diverse possono assumere la stessa dose e non avere uguale quantità di farmaco presente nell'organismo. Il dosaggio dovrebbe essere correlato al peso corporeo. Se il tuo peso è sopra o sotto la media, potrebbe essere necessario aggiustare la dose.	Chiedi che venga eseguito il monitoraggio dei livelli plasmatici (TDM) – un esame poco costoso che misura la quantità di farmaco che effettivamente è assorbita dall'organismo. Si tratta di un esame che funziona con gli inibitori della proteasi e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. Tale esame, anche se non di routine, è specificatamente citato e raccomandato dalle linee guida.
iii) Eri già resistente ad uno o più farmaci prima di iniziare il trattamento.	Se hai aggiunto un nuovo farmaco ai farmaci che già stavi utilizzando in precedenza, ciò potrebbe aumentare il rischio di sviluppare resistenze. Inoltre, se ti sei infettato con un ceppo virale che era già resistente ad uno dei farmaci della combinazione, probabilmente il farmaco non ha mai funzionato, e solo 1-2 farmaci della combinazione potrebbero essere stati attivi.	Chiedi che venga eseguito un test di resistenza per capire quali farmaci puoi continuare ad utilizzare, e chiedi al medico di conservare un campione di plasma prelevato subito dopo avere iniziato ad assumere la nuova combinazione (ciò potrebbe essere particolarmente importante in futuro).
iv) Non hai assunto i farmaci con regolarità e/o all'ora prevista.	Una buona aderenza è importante tanto quanto un nuovo farmaco. Se capita spesso di non assumere uno o più farmaci della combinazione, o se non riesci a seguire le prescrizioni alimentari, devi fare in modo di non ripetere gli stessi errori quando inizierai ad assumere la nuova combinazione.	Parlane con il tuo medico e chiedi se esistono programmi di supporto all'aderenza presso il tuo centro clinico. Non importa quanto una combinazione funzioni in teoria se non sei in grado di assumerla correttamente, o devi far fronte ad effetti collaterali che non sei in grado di tollerare. Trova il modo di risolvere il problema e chiedi un test di resistenza per capire quali sono i farmaci che puoi continuare ad utilizzare.

5. Importanza dei test di monitoraggio

Test della carica virale

I test della carica virale che non rilevano una quantità al di sotto delle 400 cp/mL dovrebbero essere stati ormai sostituiti dai nuovi test in grado di misurare la carica virale fino a 50 cp/mL.

Assicurati che presso il tuo centro clinico siano disponibili i test più aggiornati.

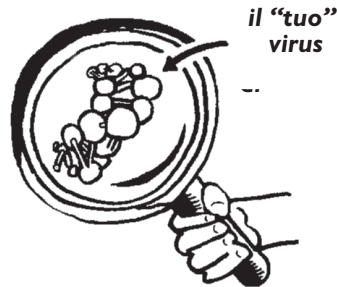
Test di resistenza

I test di resistenza permettono di determinare quali sono i farmaci ai quali non sei più sensibile.

Tipi di test di resistenza

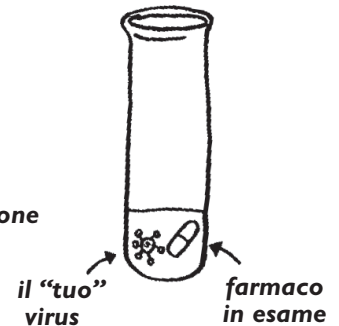
1. test di resistenza genotipico o "genotipo"

Il test di resistenza genotipico è in grado di determinare in che modo si sia modificata la struttura genetica del tuo virus.



2. test di resistenza fenotipico o "fenotipo"

Il test di resistenza fenotipico serve a determinare se i farmaci che stai utilizzando sono ancora in grado di tenere sotto controllo la replicazione virale.



Nota: per la terapia di salvataggio i test di resistenza possono individuare esclusivamente le resistenze ai farmaci che stai assumendo o che hai assunto di recente.

Su questo tema esiste ancora una certa confusione. Secondo alcune linee guida il test di resistenza dovrebbe essere eseguito ogni volta che si cambia il trattamento. Allo stesso tempo si raccomanda di sostituire il trattamento quando la carica virale è ancora troppo bassa per essere in grado di produrre risultati attendibili.

Sebbene esistano test di resistenza ultra sensibili (ancora in fase sperimentale), per ottenere un risultato attendibile la carica virale dovrà essere superiore alle 1000 cp/mL. Il prelievo andrà inoltre eseguito mentre stai ancora assumendo la combinazione che si intende sostituire.

Esistono due tipi di test di resistenza

Il test di resistenza genotipico analizza la struttura genetica del tuo virus per determinare i cambiamenti rispetto al ceppo originario (ceppo selvaggio). Determinate mutazioni sono associate alla resistenza a determinati farmaci.

Esaminando i cambiamenti della struttura genetica del virus rispetto a queste mutazioni è possibile farsi un'idea abbastanza chiara di quali farmaci potrebbero funzionare.

Sebbene questi test non riescano a mettere in evidenza livelli molto bassi di resistenza, rappresentano comunque una guida essenziale per scegliere i farmaci della nuova combinazione.

Il costo di questi test è molto inferiore al costo di un farmaco che non funziona. L'esito del test è generalmente disponibile in una decina di giorni.

Sebbene il test genotipico non sia in grado di determinare quali farmaci funzioneranno, esso è comunque in grado di individuare i farmaci che certamente non funzioneranno.

Un'informazione fondamentale per costruire una terapia di salvataggio efficace.

Il test di resistenza fenotipico analizza la reazione del "tuo" virus messo a contatto con un farmaco in provetta. Il test è in grado di determinare quanto tu sia sensibile (o resistente) ad un determinato farmaco, individuando i farmaci che stanno ancora funzionando e/o che in futuro potrebbero funzionare. I risultati esprimono quanto il "tuo" virus sia più resistente al farmaco, rispetto ad un ceppo completamente sensibile. Per esempio, una resistenza di '10 volte' ad un farmaco significa che dovresti usare un dosaggio dieci volte superiore per ottenere lo stesso risultato che è possibile ottenere sul "ceppo selvaggio". Considerato che alcuni farmaci potrebbero essere ancora utili anche nel caso in cui la sensibilità risulti ridotta, l'interpretazione dei risultati del test fenotipico non è sempre facile.

Fino a pochi anni fa tutti i farmaci venivano messi sullo stesso piano e la resistenza ad un farmaco veniva definita in base alla sensibilità del test. Se la resistenza era inferiore alle 4 volte, il virus era considerato ancora sensibile al farmaco in esame, mentre ogni valore superiore alle 10 volte indicava una resistenza completa al farmaco.

Attualmente vengono utilizzati livelli di soglia correlati alla probabilità di ottenere una risposta clinica; la tabella seguente (sviluppata da Virco) rappresenta una guida più accurata all'interpretazione dei risultati del test:

AZT	4.0	indinavir	3.0
3TC	4.5	ritonavir	3.5
ddl	3.5*	nelfinavir	4.0
ddC	3.5*	saquinavir	2.5
d4T	3.0*	amprenavir	2.5*
abacavir	3.0	efavirenz	6.0
tenofovir	3.0	nevirapina	8.0
lopinavir/r	10.0	delavirdina	10.0

*Nota: usando il test del "Fenotipo Virtuale" le soglie sono 2.0 per ddl, ddC ed amprenavir, e 1.75 per d4T.

Il test fenotipico è raccomandato quando il test di resistenza genotipico non è in grado di fornire un risultato sufficientemente chiaro ed accurato. Rispetto al genotipo i costi sono superiori; considerato che il “tuo” virus deve essere messo in coltura sono necessarie 1-2 settimane prima di ottenere i risultati del test.

Il “fenotipo virtuale” - sviluppato da Virco – si basa sui risultati di un test genotipico correlato ad una banca dati che raccoglie i risultati di migliaia di test fenotipici.

TDM – Monitoraggio dei livelli plasmatici

Si tratta di un test relativamente economico in grado di determinare se i livelli plasmatici (vale a dire la quantità di farmaco circolante nel sangue) degli Inibitori della Proteasi e/o degli NNRTI siano sufficienti.

Sebbene il dosaggio dei farmaci anti-HIV sia stato determinato pensando ad un “individuo medio”, nella “vita reale” le differenze individuali nell’assorbimento dei farmaci possono variare anche in misura considerevole. Il monitoraggio dei livelli plasmatici è particolarmente utile:

- Quando assumi combinazioni che non sono state ancora studiate a sufficienza (come ad esempio le combinazioni di due Inibitori della Proteasi, oppure le combinazioni di un Inibitore della Proteasi ed un NNRTI) rispetto alle quali è probabile che la biodisponibilità di un farmaco sia influenzata dalla presenza dell’altro. Ciò è particolarmente importante nel caso tu stia utilizzando farmaci studiati per tempi relativamente brevi;
- Nel caso in cui si voglia personalizzare il dosaggio di una combinazione di due IP, rispetto alla quale non esistano indicazioni specifiche. In questo caso il TDM può aiutarti ad aggiustare il dosaggio dei farmaci sino ad ottenere le condizioni ideali per te.

Ciò potrebbe significare sia aumentare la concentrazione del farmaco per superare le resistenze, sia ridurre i livelli di picco per ridurre gli effetti collaterali.

- Nel caso di danno renale e/o epatico, o emofilia, o altre condizioni cliniche che richiedono un monitoraggio particolarmente accurato.

Per esempio, esistono oramai molti studi, condotti molto tempo dopo l’approvazione al commercio di abacavir ed amprenavir, che dimostrano che i livelli plasmatici di entrambi i farmaci, somministrati a pazienti con danno epatico, erano generalmente troppo alti. In questi casi si raccomanda una riduzione della dose.

Lo stesso vale anche per altri inibitori della proteasi. Se il fegato non è in grado di metabolizzarli, gli IP rimangono in circolo più a lungo. In questi casi è opportuno individualizzare il dosaggio per ogni singolo paziente.

- Per tutti i bambini in trattamento. Le differenze relative alla velocità della crescita - ed il modo in cui i bambini metabolizzano i farmaci in base all’età - sono elementi frequentemente trascurati. Anche se il dosaggio viene determinato in base al peso corporeo, e/o alla superficie corporea, potrebbe essere comunque necessario aggiustare la dose.
- Il TDM dovrebbe essere inoltre preso in considerazione nel caso in cui esistano altre condizioni che potrebbero influenzare l’assorbimento. Ad esempio, in presenza di diarrea grave.

Sebbene le linee guida italiane raccomandino il monitoraggio dei livelli plasmatici solo in ambito sperimentale, in caso di effettivo bisogno il tuo medico dovrebbe essere comunque in grado di prescriverlo. Nel caso in cui tu stia assumendo tutti i farmaci all’orario prescritto, un cattivo assorbimento potrebbe spiegare perché la combinazione che stai assumendo non funziona come dovrebbe.

Nella terapia di salvataggio, usare sia il monitoraggio dei livelli plasmatici, sia il test di resistenza, garantisce risultati migliori rispetto all’utilizzo di uno solo dei due test.

Quoziente Inibitorio e Quoziente Inibitorio Virtuale

Utilizzando il Quoziente Inibitorio (IQ) e/o il Quoziente Inibitorio Virtuale (VIQ) i ricercatori stanno esplorando nuove strade per individualizzare ulteriormente il trattamento. Questi esami si basano sul concetto di fitness virale, e partono dal presupposto secondo il quale ceppi virali diversi, siano essi resistenti o meno, possono essere più deboli (o più forti) di altri.

IQ e VIQ vengono generalmente utilizzati assieme a test di resistenza e TDM. Ciò permette di ottenere maggiori informazioni sulla sensibilità ad un determinato farmaco (un dato frequentemente associato alla concentrazione plasmatica) per ogni singolo paziente, aumentando le probabilità di successo del trattamento.

Sebbene si tratti di esami che non sono ancora largamente disponibili nella pratica clinica, è bene essere al corrente della loro esistenza.

6. Opzioni per la tua nuova combinazione

Verso quale combinazione cambiare

La scelta della nuova combinazione dipenderà dalla tua storia farmacologica, dai risultati degli esami di controllo, dalle ragioni per le quali la combinazione precedente è fallita, e dai risultati degli esami elencati nella sezione precedente.

Terapia di seconda linea

Dato che tutti gli IP hanno resistenza crociata con altri IP, e tutti gli NNRTI hanno resistenza crociata con gli altri NNRTI, sarebbe opportuno sostituirli, anche nel caso in cui non sia stato possibile riscontrare alcuna resistenza:

- Se assumevi un NNRTI all'interno di una combinazione di tre farmaci, potrai passare ad una combinazione di tre (o quattro) nuovi farmaci che includano uno o due IP;
- Se assumevi una combinazione che includeva 1 IP, potrai passare ad una combinazione che includa 1 NNRTI.

Indipendentemente dalla possibilità di avere accesso al test di resistenza, nel caso in cui la prima combinazione sia fallita, la raccomandazione migliore è quella di passare a tre nuovi farmaci (vedi anche il capitolo sull'intensificazione).

“Proteasi dopo proteasi”

Se cambi abbastanza presto una combinazione basata sugli inibitori della proteasi, puoi passare a due nuovi inibitori della proteasi (probabilmente ritonavir, in alcuni casi saquinavir) all'interno di una combinazione di quattro farmaci. Puoi anche passare ad 1 IP di nuova generazione, che generalmente avrà meno resistenze crociate con i vecchi IP.

- 1) **Prima passi dalla prima alla seconda combinazione, maggiori saranno le probabilità che la terapia di salvataggio abbia successo.**
- 2) **Usare due nuovi IP dovrebbe rendere generalmente più potente la terapia.**
- 3) **Le possibilità di successo sono maggiori se si sostituiscono contemporaneamente tutti i farmaci della combinazione.**

Inoltre, l'uso di due nuovi nucleosidici (d4T, AZT, 3TC, ddI, abacavir, tenofovir – anche se d4T e AZT non andrebbero mai usati assieme) può migliorare la risposta al trattamento.

(Nota: le resistenze crociate all'interno di questa classe di farmaci sono particolarmente complicate e non del tutto conosciute. Se sei resistente ad AZT e 3TC, l'attività di abacavir e tenofovir potrebbe essere ridotta. Se sei resistente ad

abacavir, allora 3TC potrebbe non funzionare affatto. Sebbene non sia ancora chiaro il significato di tali informazioni nella pratica clinica, studi recenti hanno messo in evidenza una resistenza crociata tra AZT e d4T).

Come scegliere i nuovi farmaci

Gli studi clinici, anche quelli relativi ai nuovi farmaci, non sono di grande aiuto nel definire il funzionamento di un nuovo farmaco all'interno di una terapia di salvataggio. Esistono tuttavia alcuni principi generali che possono aumentare le probabilità di successo della nuova combinazione:

- 1) se puoi assumere un farmaco di una classe che non hai mai assunto prima;
- 2) se puoi usare farmaci di classi che hai già assunto, rispetto ai quali non hai sviluppato resistenze (es.: sostituisci i farmaci della combinazione mentre la carica virale è ancora bassa);
- 3) se sei in grado di assumere un numero maggiore di farmaci potresti beneficiare del valore aggiunto dovuto alla loro azione sinergica.

Riciclaggio di farmaci già utilizzati

Pur trattandosi di una pratica abbastanza diffusa nelle terapie di salvataggio, il riciclaggio di farmaci già utilizzati produce combinazioni che generalmente non sono abbastanza potenti. Anche nel caso in cui ti trovassi di fronte alla necessità di utilizzare l'ultimo dei farmaci mai utilizzati in precedenza, considera che potrebbe trattarsi del farmaco di cui hai bisogno per garantire la potenza aggiuntiva necessaria a sopprimere nuovamente la carica virale, e che non esistono molti argomenti in grado di giustificare scientificamente l'uso di farmaci già utilizzati in precedenza.

Una possibile eccezione riguarda un nuovo farmaco che potrebbe essere disponibile nell'immediato futuro. In questo caso potrebbe essere più conveniente aspettare il nuovo farmaco prima di sostituire la combinazione, specialmente se la tua carica virale rimane “stabile”, anche se rilevabile (qualsiasi sia il livello della carica virale). Iniziare ad utilizzare tutti i nuovi farmaci allo stesso tempo garantirà, infatti, una maggiore potenza rispetto a quella su cui potresti contare nel caso in cui li utilizzassi uno di seguito all'altro.

I programmi di accesso allargato permettono di utilizzare un farmaco, prima dell'approvazione al commercio, dopo che la ricerca clinica ne ha dimostrato l'efficacia. Quasi tutti i farmaci sono disponibili tramite programmi di accesso allargato, anche se non è sempre semplice sapere quando ogni singolo programma ha inizio.

7. Strategie terapeutiche

Oltre agli esempi elencati nelle pagine precedenti, relativi al fallimento della prima linea, esistono molti altri approcci. Nella terapia di salvataggio potrebbe essere necessario utilizzarne più di uno.

i. Intensificazione

Esiste un'eccezione alla regola generale secondo la quale è sempre meglio cambiare il maggior numero possibile di farmaci. Sulla base di tale eccezione è possibile aggiungere un solo farmaco **mai utilizzato in precedenza** alla combinazione che non sta più funzionando.

Nel caso si voglia **intensificare** una combinazione che funzionava abbastanza bene (ma non abbastanza da sopprimere la carica virale sotto il livello rilevabile) potresti:

- 1) Aggiungere un nuovo farmaco che non hai mai assunto in precedenza (es.: aggiungi un nuovo nucleosidico ad una tripla terapia di prima linea per costruire una combinazione più potente composta da 4 farmaci). Generalmente la nuova combinazione sarà più potente di qualsiasi altra combinazione composta da 3 soli farmaci;
- 2) Aggiungere un nuovo farmaco che hai già assunto in precedenza, ma che potrebbe ancora funzionare (es.: 3TC nel caso tu voglia mantenere bassa la fitness virale, oppure un nuovo IP nel caso non vi siano resistenze crociate con gli IP utilizzati in precedenza).

Potresti anche decidere di intensificare *aggiungendo un nuovo farmaco mentre il valore della carica virale sta scendendo (o si è stabilizzata)*.

Nel caso tu decida di intensificare il trattamento dopo che la carica virale è iniziata a risalire, oppure quando la carica virale è superiore ad alcune migliaia di cp/mL, è possibile che tu stia aggiungendo una monoterapia ad una combinazione totalmente fallita. In questo caso potresti correre il rischio di sviluppare rapidamente resistenza al nuovo farmaco.

Puoi anche intensificare il trattamento potenziando i farmaci che stai già assumendo. In questo caso cercherai di aumentare la potenza della combinazione aumentando la concentrazione plasmatica di uno o più farmaci che stai già utilizzando:

- Aggiungendo un secondo IP (es.: aggiungendo una dose ridotta di ritonavir ad una combinazione all'interno della quale siano già presenti indinavir o saquinavir per potenziare l'inibitore della proteasi assunto a dose piena);
- Aumentando il dosaggio di un farmaco se il monitoraggio dei livelli plasmatici ha dimostrato che l'assorbimento del farmaco non è sufficiente.

ii. Uso di nuovi farmaci in via di sviluppo

Tieniti aggiornato sui nuovi farmaci in via di sviluppo in grado di funzionare contro ceppi di virus resistenti ai farmaci in commercio. Considera che tali farmaci potrebbero essere disponibili nelle sperimentazioni cliniche o nei programmi di accesso allargato.

Per esempio, Tipranavir è un inibitore della proteasi di "seconda generazione" attivo contro i ceppi resistenti agli altri IP. Il farmaco sarà probabilmente approvato alla fine del 2004 ed è già disponibile tramite un programma di accesso allargato.

I due NNRTI in fase avanzata di sviluppo – e che potrebbero essere attivi contro i ceppi resistenti agli NNRTI attualmente in commercio – sono il TMC 125 e la capravirina, entrambi disponibili negli studi clinici registrativi.

Gli inibitori dell'integrasi e dell'ingresso interferiscono in modo diverso con la replicazione virale. Purtroppo sono ancora nelle prime fasi dello sviluppo clinico, quindi ancora molto lontani da un utilizzo anche in fase di studio. Questi farmaci potrebbero, un giorno, essere particolarmente efficaci nel caso tu sviluppassi resistenza alla terapia che stai assumendo attualmente.

Troverai una lista dei farmaci in via di sviluppo nella sezione successiva.

Tieniti aggiornato sugli ultimi sviluppi per sapere quali saranno le nuove opzioni disponibili, quando saranno disponibili i nuovi farmaci, e per quanto tempo dovrai fare in modo che la tua combinazione funzioni.

iii. Mega-HAART – terapia di salvataggio con 5 o più farmaci

Se non hai a disposizione farmaci sufficienti per costruire una nuova combinazione ed hai sviluppato resistenza a tutti i farmaci e a tutte le classi disponibili, potresti con il tuo medico, decidere di aumentare il numero dei farmaci nella prossima combinazione.

Utilizzare il maggior numero possibile di farmaci che potrebbero contribuire in qualche modo a ridurre la carica virale ha prodotto sino ad ora ottimi risultati. Tali combinazioni possono contenere sino a 3 inibitori della proteasi.

Quello che si cerca di fare è:

- i. usare qualsiasi farmaco che potrebbe in qualche modo funzionare;
- ii. non fare affidamento su farmaci che potrebbero non funzionare.

Per esempio:

- Se hai usato in precedenza AZT, 3TC, e ddI, esistono buone possibilità che abacavir non serva a nulla. Nel caso decideste di utilizzarlo in combinazione con due soli farmaci, abacavir non sarà abbastanza potente. Viceversa, utilizzarlo assieme ad altri 5 o 6 farmaci potrebbe garantire la potenza aggiuntiva di cui hai bisogno per sopprimere la carica virale sotto il limite di rilevanza;
- Se la combinazione che stai fallendo include un inibitore della proteasi, avrai probabilmente sviluppato resistenza all'intera classe degli IP. Se passi ad un nuovo IP, all'interno di una combinazione di tre soli farmaci, stai probabilmente correndo il rischio di fallire di nuovo. Anche in questo caso, passare ad una combinazione di 2 IP in associazione ad altri tre farmaci antiretrovirali, potrebbe garantire maggiori probabilità di successo;
- L'uso di idrossiurea in qualsiasi combinazione di salvataggio che includa ddI, e possibilmente d4T e 3TC, potrebbe aggiungere una maggiore potenza alla combinazione—sebbene alcune preoccupazioni relative al maggior rischio di tossicità associato all'uso di idrossiurea abbia reso meno popolare tale soluzione.

Potresti inoltre considerare la possibilità di usare 3TC in qualsiasi combinazione di salvataggio, anche nel caso in cui tu sia resistente al farmaco. Ciò perché i ceppi di virus resistente a 3TC sono generalmente più deboli del ceppo selvaggio.

L'uso di due NNRTI nella stessa combinazione rappresenta una soluzione che non è ancora stata sufficientemente studiata, pur essendo di tanto in tanto utilizzata nelle terapie di salvataggio.

Visto che assumere una mega-HAART può essere particolarmente difficile, potresti avere bisogno di un supporto particolare. Sebbene alcuni centri clinici siano migliori di altri nel fornire servizi di supporto all'aderenza, è bene informare in ogni caso il proprio medico su qualsiasi problema relativo alla corretta assunzione del trattamento.

Più una terapia di salvataggio è debole, minori saranno le probabilità di successo a lungo termine. A volte la terapia di salvataggio può servire a guadagnare il tempo necessario per avere accesso a nuovi farmaci sperimentali, in grado di funzionare in presenza di ceppi resistenti.

Gli studi sulla mega-HAART che hanno messo in evidenza i migliori risultati utilizzavano sempre il monitoraggio dei livelli plasmatici

(TDM) per individualizzare il dosaggio degli inibitori della proteasi e degli NNRTI.

iv. Interruzione del trattamento

Sulla base di alcuni studi, l'interruzione del trattamento, prima di passare ad una nuova combinazione di salvataggio (a confronto del passaggio immediato alla nuova combinazione), è generalmente associata a migliori risultati. Tali studi prevedevano combinazioni di salvataggio particolarmente potenti (da 5 a 9 farmaci) dopo un'interruzione strutturata di 4-8 settimane. Oltre a sottolineare la migliore risposta virologica associata a tali strategie terapeutiche, i ricercatori mettono in evidenza i possibili rischi. Non è chiaro inoltre quale sia la strategia che garantisca il maggior beneficio a lungo termine.

I vantaggi dell'interruzione comprendono:

- Il virus potrebbe fare marcia indietro sino a tornare al ceppo selvaggio; alcune delle resistenze potrebbero scomparire e la nuova combinazione potrebbe risultare più attiva;
- Per un breve periodo alcuni degli effetti collaterali potrebbero scomparire;
- I benefici psicologici potrebbero aumentare la motivazione del paziente;
- Una volta iniziato il nuovo trattamento, le probabilità di sopprimere la carica virale sotto il limite quantificabile potrebbero essere maggiori.

Gli svantaggi dell'interruzione comprendono:

- La carica virale tenderà ad aumentare in poche settimane, sino a raggiungere livelli anche molto elevati;
- Il numero dei CD4 potrebbe diminuire sensibilmente. Se in passato il numero dei CD4 ha raggiunto livelli molto bassi (sotto i 50), il rischio potrebbe essere maggiore. Nel caso in cui si passi ad una combinazione che non è abbastanza potente, potrebbe essere particolarmente difficile riguadagnare i CD4 persi;
- Sebbene uno studio abbia messo in evidenza un maggior rischio di malattie associate all'infezione da HIV (dovuto alla diminuzione delle cellule CD4), non esistono ancora dati conclusivi in materia. Tale evento potrebbe essere associato al numero di CD4 al momento dell'interruzione e/o al limite inferiore di cellule CD4 mai raggiunto in passato.

Se consideriamo il modo in cui ogni singolo individuo risponde ad ognuna di queste strategie (e non solo alla media), è facile rendersi conto che la terapia di salvataggio richiede un approccio individualizzato.

Ciò significa che - nel caso tu decida di interrompere il trattamento - sarà necessario tenere **accuratamente** sotto controllo il numero dei CD4 (almeno una volta al

me), e decidere quando iniziare nuovamente la terapia sulla base dei risultati degli esami. Ciò potrebbe significare iniziare nuovamente dopo poche settimane (oppure dopo alcuni mesi) dal momento dell'interruzione.

Ciò significa inoltre che sarà opportuno utilizzare un test di resistenza per individuare i farmaci ancora attivi contro il tuo ceppo virale, ed il monitoraggio dei livelli plasmatici per individualizzarne il dosaggio.

Entrambe le strategie sono attualmente in corso di studio nello studio Optima. Si tratta di uno studio internazionale il cui obiettivo è valutare se l'interruzione del trattamento sia migliore del trattamento continuato, e se una combinazione con più di 5 farmaci sia migliore delle combinazioni con 3-4 farmaci.

Lo studio lascia ampia libertà di scelta rispetto ai farmaci da utilizzare e rispetto alla durata dell'interruzione. E' inoltre possibile selezionare i farmaci sulla base del test di resistenza ed utilizzare nuovi farmaci sulla base della loro disponibilità.

v. "Boosting" e riciclaggio dei farmaci

Anche se hai già utilizzato la maggior parte dei farmaci disponibili, puoi ancora mettere assieme una combinazione utilizzando farmaci già utilizzati in precedenza. In alcuni casi potresti infatti non avere sviluppato resistenza a tutti i farmaci utilizzati in passato. Inoltre, alcuni farmaci utilizzati per il trattamento di altre patologie possono aumentare il livello dei farmaci anti-HIV in misura tale da superare le resistenze.

Pochissimi studi hanno preso in esame l'uso dell'acido micofenolico per aumentare la potenza di abacavir.

Anche nel caso in cui fosse possibile individuare solo due nuovi farmaci all'interno di una combinazione di 6-7 farmaci, tale combinazione potrebbe comunque funzionare. Se hai esaurito tutti i farmaci disponibili, allora vale la pena di considerare la possibilità di riciclare farmaci già utilizzati.

vi. Uso della "fitness virale"

La maggior parte degli approcci descritti in questo capitolo sono utilizzati oramai da anni. Tuttavia alcuni ricercatori hanno preso recentemente in considerazione la possibilità di utilizzare in modo nuovo la fitness virale. Il termine "fitness virale" si riferisce a quanto efficacemente il virus riesca a replicare. Infatti, i cambiamenti nella struttura genetica, e le mutazioni che rendono il virus resistente ai farmaci antiretrovirali, sono generalmente associate ad una riduzione della capacità replicativa del virus HIV.

I ceppi resistenti sono generalmente più deboli. Alcune persone potrebbero decidere, ad esempio, di continuare ad assumere 3TC, anche nel caso in cui abbiano sviluppato la mutazione M184V (che conferisce resistenza al farmaco), per mantenere bassa la fitness virale. Sostituire il trattamento per mantenere bassa la fitness virale potrebbe essere considerato a tutti gli effetti come un nuovo approccio alla terapia di salvataggio.

Sebbene siano necessari ulteriori studi sulla bontà di tale approccio, Andrew Phillips, in un abstract presentato nel corso del Resistance Meeting del 2002, ha già fornito un sostegno teorico a tale strategia.

Tuttavia, uno studio italiano, condotto su un gruppo di 34 pazienti pesantemente pre-trattati, ha cercato di descrivere come utilizzare, concretamente, tale approccio. La combinazione veniva sostituita in base ai risultati di un test di resistenza genotipico ogni volta che la carica virale saliva oltre le 10.000 copie (un dato che, secondo i ricercatori, indicava l'emergenza di un ceppo con una migliore fitness virale). Tale strategia è stata utilizzata per oltre due anni, e la durata media di ogni combinazione (venivano utilizzati solo 3-4 farmaci) era di circa 6 mesi. Tale strategia ha prodotto un sensibile aumento dei CD4 nell'arco di 4 mesi, e rappresenta una possibile alternativa alla mega-HAART e/o alle interruzione strutturate del trattamento.

vii. Vantaggi del trattamento continuato

Continuare ad utilizzare il trattamento in corso (rispetto all'interruzione totale) garantisce un vantaggio significativo. La combinazione dovrebbe includere almeno un inibitore della proteasi, anche nel caso in cui siate resistenti al farmaco. Continuare ad utilizzare il trattamento in corso è particolarmente importante nel caso in cui i CD4 siano inferiori a 200.

Se non hai alcun farmaco a disposizione, e se il numero dei CD4 è così basso da rendere pericoloso interrompere il trattamento, è probabile che continuare ad utilizzare il trattamento in corso, qualora tu sia in grado di tollerarlo, possa ancora garantire un certo beneficio clinico.

Tale beneficio potrebbe durare anche alcuni anni, un periodo sufficiente ad accedere a nuovi farmaci antiretrovirali attualmente in fase di sviluppo. Non può tuttavia durare indefinitamente e, nel caso tu decida di continuare ad utilizzare il trattamento in corso, sarà necessario monitorare attentamente le condizioni immunologiche e virologiche.

viii. Fuzeon, inibitore della fusione

Già disponibile in accesso allargato, Fuzeon (T-20) sarà presto commercializzato anche in Italia. Si tratta di un farmaco di nuova concezione che impedisce la fusione tra la cellula CD4 e il virus dell'HIV, prima che esso entri nella cellula. Il farmaco è particolarmente difficile da assumere (viene iniettato per via sottocutanea, due volte al giorno). Se associato ad almeno altri due farmaci a cui la persona sieropositiva è ancora sensibile (quindi non resistente), Fuzeon potrebbe risultare cruciale nella terapia di salvataggio. Si profila all'orizzonte un ulteriore inibitore della fusione, il T-1249, attualmente in fase di studio e con modalità di assunzione forse più semplici (per via sottocutanea, una volta al giorno).

8. Sostituire il trattamento per evitare gli effetti collaterali

La maggior parte delle informazioni contenute in questo opuscolo hanno lo scopo di aiutare le persone che vogliono sostituire il trattamento perché la combinazione che stanno utilizzando ha smesso di funzionare. Tuttavia molte persone decidono di cambiare, sia per evitare gli effetti collaterali, sia per aderire più facilmente al trattamento.

Modificare la combinazione per fare in modo che il trattamento sia più tollerabile potrebbe rappresentare una condizione più frequente rispetto alla sostituzione della terapia in seguito a fallimento terapeutico. In realtà, una combinazione che funziona deve essere soprattutto ben tollerata.

Gli oltre 16 farmaci attualmente disponibili garantiscono un'ampia gamma di scelte. Sebbene i medici siano tuttora riluttanti a sostituire un trattamento che funziona, le cose stanno rapidamente cambiando. Purché si passi ad una combinazione che garantisca una potenza adeguata, sostituire singoli farmaci rappresenta una strategia generalmente efficace e sicura, in grado di migliorare la qualità della vita, mantenendo comunque la carica virale sotto i livelli rilevabili.

Anche in questo caso la storia individuale, ed un attento monitoraggio della carica virale nel periodo successivo allo switch (cambiamento), è particolarmente importante.

Passare da una combinazione con IP ad una combinazione con NNRTI

Diversi studi hanno preso in esame il passaggio da un inibitore della proteasi ad un NNRTI allo scopo di evitare (o migliorare) l'accumulazione di grasso e/o le alterazioni metaboliche associate alla lipodistrofia. Sebbene esistano dati contraddittori in materia, tale strategia potrebbe contribuire a ridurre il livello dei grassi (come colesterolo e trigliceridi) nel sangue. Potrebbe inoltre contribuire a ridurre il numero delle compresse da assumere ogni giorno e/o le restrizioni alimentari.

Se in passato avete utilizzato molti farmaci, il rischio che la carica virale aumenti sarà maggiore. Nelle persone con una lunga storia di trattamento antiretrovirale ciò avviene nel 10% circa dei casi.

Sostituzioni tra nucleosidici

La maggior parte delle combinazioni prevede l'uso di almeno due inibitori nucleosidici della trascrittasi

inversa (AZT, d4T, ddI, 3TC, abacavir, tenofovir), e molti nucleosidici hanno un'attività antivirale paragonabile. Se non avete sviluppato resistenze (e non utilizzate AZT e d4T nella stessa combinazione) potete sostituire tranquillamente i nucleosidici.

- Se iniziate ad avere sintomi di neuropatia periferica (dolore o intorpidimento delle mani e/o dei piedi) ciò potrebbe essere associato a ddI, d4T oppure, più raramente, 3TC. In questo caso è consigliabile sostituire questi farmaci prima che la situazione si aggravi.
- d4T ed AZT sono stati associati alla perdita di grasso facciale, e diversi studi hanno documentato un vantaggio associato al passaggio ad abacavir.
- Se state assumendo AZT (oppure Combivir o Trizivir, che contengono entrambi AZT), e continuate ad avere nausea e/o astenia (stanchezza), potrebbe essere opportuno passare ad un altro nucleosidico.

Sostituzioni tra NNRTI

Nevirapina ed efavirenz hanno una potenza antivirale analoga, ma sono associate ad effetti collaterali differenti. Nevirapina è maggiormente associata al rash (eruzione) cutaneo ed alla tossicità epatica. Efavirenz è soprattutto associato a disturbi dell'umore, alterazioni del sonno e sogni vividi (disturbi al sistema nervoso centrale).

Se avete difficoltà a gestire gli effetti collaterali associati ad uno dei due farmaci, potete tranquillamente passare da uno all'altro senza interrompere il trattamento e/o sostituire gli altri farmaci della combinazione.

Sostituzioni tra IP

Passare da un IP all'altro non è sempre una buona idea. Ad esempio, considerando un gruppo di pazienti arruolati in uno studio che prevedeva lo switch da indinavir a nelfinavir, nel 25% dei casi è stato osservato un aumento della carica virale entro i tre mesi successivi allo switch. Viceversa si ritiene che lo switch da nelfinavir ad indinavir sia più sicuro.

Passare da un qualsiasi IP ad un doppio IP è considerato generalmente sicuro, e la combinazione di due IP è considerata più potente. Sebbene non esistano studi in materia, passare, in un regime a due IP, da un IP all'altro, è probabilmente altrettanto sicuro.

9. Principali nuovi farmaci, programmi di accesso allargato e farmaci sperimentali

Le combinazioni per le persone con una lunga storia di trattamento fanno generalmente affidamento su farmaci considerati promettenti, ma che non hanno ancora ricevuto l'approvazione al commercio. Per tale ragione, le aziende farmaceutiche rendono generalmente disponibili i farmaci in fase di sviluppo avanzato tramite programmi di accesso allargato e/o di emergenza. Tali programmi servono a garantire l'accesso al farmaco a tutte quelle persone che ne hanno urgente bisogno, e non possono aspettare fino alla registrazione. Sebbene le informazioni su tali farmaci siano ancora limitate, la possibilità di utilizzare o meno un farmaco ancora sperimentale potrebbe rappresentare la chiave del successo di una terapia di salvataggio.

Si tratta di farmaci che non sono disponibili presso tutti i centri clinici – vale a dire che potrebbe essere necessario appoggiarsi ad un centro clinico diverso dal tuo per avere accesso al farmaco. Tieniti aggiornato sui nuovi farmaci in via di sviluppo e chiedi al tuo medico quali siano le opzioni disponibili per avere accesso ad un farmaco sperimentale.

Farmaco	Caratteristiche principali	Registrazione
Atazanavir	Si tratta di un nuovo inibitore della proteasi che sembra non avere alcun effetto sui lipidi – se utilizzato assieme ad una piccola dose di ritonavir potrebbe essere attivo contro ceppi resistenti agli altri IP.	E' disponibile in accesso allargato. La registrazione è prevista per il 2004.
Tipranavir	Si tratta di un nuovo inibitore della proteasi attivo contro i ceppi resistenti agli altri IP – va utilizzato assieme ad una piccola dose di ritonavir (200 mg di ritonavir + 500 mg di tipranavir).	E' disponibile tramite un piccolo programma di emergenza. L'accesso allargato è previsto per l'inizio del 2004.
Fosamprenavir	Si tratta di una nuova formulazione (pro-farmaco) dell'amprenavir, che ne permetterà una migliore posologia. Studiata anche con una piccola dose di ritonavir.	Sarà presto disponibile in accesso allargato.
Emtricitabina, FTC	Si tratta di un nuovo analogo nucleosidico, da assumere una volta al giorno alla dose di 200 mg.	Recentemente approvato dall'EMA.
TMC 114	Si tratta di un nuovo inibitore della proteasi attivo contro i ceppi resistenti agli altri IP.	Disponibile all'interno degli studi clinici.
TMC 125	Si tratta di un nuovo NNRTI attivo contro i ceppi resistenti agli altri NNRTI.	Disponibile all'interno degli studi clinici.
Gm-CSF	Si tratta di un farmaco utilizzato per potenziare il sistema immunitario. Sotto i 50 CD4 sembra associato ad una riduzione del rischio di sviluppare malattie HIV-correlate.	Farmaco approvato ed attualmente disponibile.
IL-2	Si tratta di un farmaco sperimentale, somministrato a cicli settimanali per via iniettiva, in grado di aumentare il numero delle cellule CD4. E' in corso di verifica la qualità dei CD4 prodotti da tale somministrazione. Gli effetti collaterali sono simili all'influenza.	Disponibile all'interno di alcuni studi clinici.
Foscarnet	Si tratta di un farmaco per il trattamento del Cytomegalovirus con un'attività antivirale in grado di riattivare l'AZT. E' probabilmente troppo tossico e difficile da assumere. Va utilizzato in caso di CMV attivo e richiede un particolare supporto nella terapia di salvataggio.	Farmaco approvato ed attualmente disponibile.
Idrossiurea	Un farmaco anti-tumorale vecchio di 30 anni, in grado di riattivare il ddl. Essendo associato ad un maggior rischio di effetti collaterali, va utilizzato con cautela ed il dosaggio non dovrebbe mai superare i 300 mg, due volte al dì.	Farmaco approvato ed attualmente disponibile. Da utilizzare con estrema cautela se associato a ddl e d4T.
Acido micofenolico	Analogamente a quanto avviene con idrossiurea e ddl, può aumentare la biodisponibilità di abacavir. Alcuni studi sembrerebbero indicare un beneficio associato all'uso di acido micofenolico 500 mg due volte al dì.	Farmaco approvato ed attualmente disponibile.