

Guida *per chi inizia* la terapia contro l'HIV



INDICE

- Introduzione
- Informazioni generali sulla terapia
- L'aderenza
- Le resistenze
- Terapia di prima linea
- Il rapporto con il medico
- Raccomandazioni finali

Questa guida intende aiutarti ad affrontare con maggior consapevolezza le tematiche principali legate all'HIV/AIDS al momento di cominciare la terapia. Si tratta di concetti a volte complessi che abbiamo cercato di semplificare. Ad ogni modo, si tratta di aspetti di cui dovrai parlare con il tuo medico.



Cosa sono l'HIV e l'AIDS?

Il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV) può causare l'AIDS (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome, cioè sindrome da immunodeficienza acquisita), manifestazione conclamata della malattia.

L'AIDS è un'insieme di malattie in gran parte dovute alla riattivazione di patogeni opportunistici, cioè già presenti nell'organismo. Dal momento del contagio del virus fino alla manifestazione conclamata della malattia possono trascorrere vari anni durante i quali ci si sente in piena salute.

Essere HIV+ ("sieropositivi") dunque, non significa necessariamente avere l'AIDS. Se ti viene consigliato di iniziare una terapia è proprio per evitare la manifestazione conclamata della malattia, oppure perché hai appreso di essere HIV+ quando la tua situazione di benessere generale è già a rischio (se il sistema immunitario è troppo compromesso oppure hai infezioni opportunistiche in corso).

A quali esami mi dovrò sottoporre?

Vi sono due esami di laboratorio importanti nella gestione della patologia: **il numero di linfociti CD4 e la carica virale**. Anche la percentuale di CD4 rispetto ai linfociti totali è indicativa del tuo stato immunologico.

■ Cosa indicano i CD4? ■

I linfociti CD4 (in breve CD4) sono un tipo particolare di globuli bianchi. Essi rivestono una funzione importante di "comando" nel sistema immunitario. La "conta dei CD4" indica il numero di linfociti CD4 per microlitro (o millimetro-cubo) di sangue. Una persona sana ha un numero medio di CD4 per microlitro che oscilla tra i 600 e i 1200.

Il virus HIV entra nei CD4 e li usa per riprodursi. Quando accade questo i CD4 vengono distrutti. Il sistema immunitario di conseguenza si indebolisce ed aumenta la probabilità che si sviluppi una malattia correlata all'AIDS. Se il valore dei CD4 è tra i 350 e i 200, allora è consigliabile l'inizio della terapia. Un valore al di sotto dei 200 aumenta il rischio di sviluppare malattie correlate all'AIDS.

Nota: il numero assoluto di CD4 è dato dal numero totale dei linfociti moltiplicato la percentuale dei CD4. Questo numero va diviso per 100.

■ Cosa indica la carica virale? ■

La carica virale (anche detta viremia, viral load, o HIV-RNA) è la quantità di virus circolante nel sangue, detta dunque carica virale plasmatica. Il numero indica la quantità di copie di virus per millilitro (ml) di plasma. Il plasma è la parte liquida del sangue, cioè il sangue senza globuli. Alta carica virale plasmatica significa più CD4 colpiti dal virus, quindi meno CD4 sani. Maggiore è il valore della carica virale, maggiore è la progressione della malattia.

Cosa si valuta per iniziare la terapia?

- Lo stato di salute attraverso i livelli della carica virale e dei CD4. E' importante considerare anche lo stato clinico della persona HIV-positiva, ossia lo stato di benessere o malessere fisico in generale (per esempio se si sono manifestate malattie opportunistiche o altri disturbi causati dall'HIV).
- I problemi nell'assunzione dei farmaci, quali gli effetti collaterali e le conseguenze della terapia giorno dopo giorno.

Invitare la persona (se lo desidera) a chiedere un altro parere, sia esso medico o di una associazione di pazienti, può significare rafforzare ancor di più il rapporto fiduciario medico-paziente. Particolari accorgimenti nell'approccio terapeutico sono necessari se la persona che scopre di essere HIV-positiva presenta anche una coinfezione (esempio: epatite B e/o epatite C).

Che cos'è la "terapia combinata o di combinazione"?

E' il termine che descrive l'uso contemporaneo di tre o più farmaci antiretrovirali (molecole) per il "trattamento" dell'infezione da HIV/AIDS. Viene anche chiamata "triplice" o HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy ossia terapia antiretrovirale altamente attiva). Le molecole utilizzate nella terapia combinata hanno meccanismi di azione differenti fra loro ed agiscono su fasi diverse del processo di replicazione virale.

Come agiscono i farmaci contro l'HIV?

Per replicarsi l'HIV utilizza la *cellula CD4*. La maggior parte dei farmaci agisce dentro essa (azione intracellulare) mentre, ad oggi, un solo farmaco agisce al di fuori (azione extracellulare).

I farmaci intracellulari, chiamati "*inibitori dell'enzima...*", bloccano, ossia inibiscono gli enzimi (che sono sostanze chimiche che favoriscono determinate reazioni chimiche) che usa l'HIV in varie fasi per riprodursi.

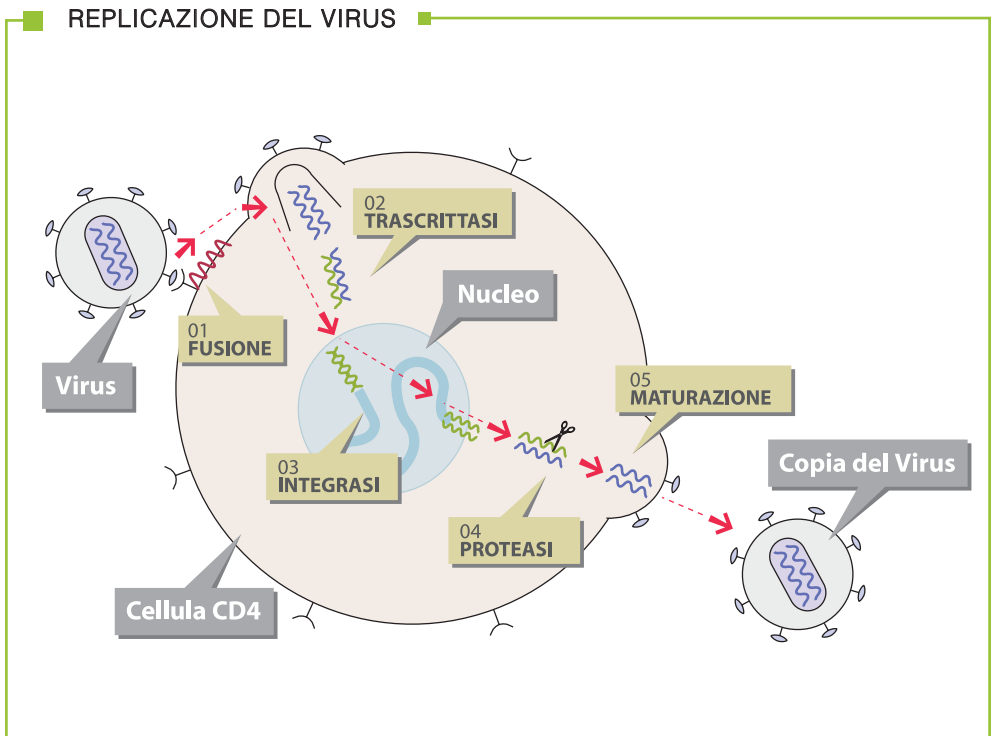
Ci sono in commercio quattro tipologie di farmaci dette "classi":

- **IF** (inibitori di ingresso della sottoclasse "inibitori della fusione");
- **N(t)RTI** (inibitori della trascrittasi inversa, nucleosidici e nucleotidici);
- **NNRTI** (inibitori della trascrittasi inversa, non nucleosidici);
- **IP** (inibitori della proteasi).

INTRODUZIONE

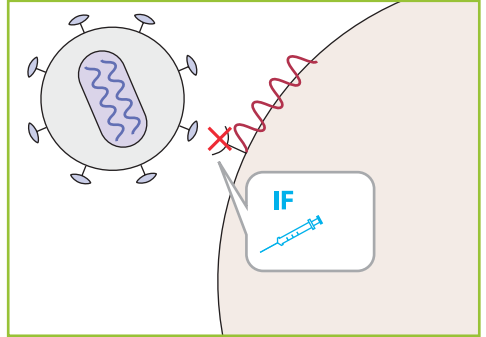
Sono ancora in sperimentazione altre classi di farmaci che interferiscono con:

- mentre il virus sta entrando nella cellula, ma in modo differente rispetto agli IF (ricordiamo gli inibitori di ingresso della sottoclasse chiamata anti-CCR5, ma ne esistono anche altre);
- nel processo di integrazione nucleare (inibitori dell'integrasi);
- nella fase di maturazione, ossia prima dell'uscita dalla cellula CD4;
- direttamente sulla presenza del virus libero circolante nel sangue, prima che si avvicini al CD4.



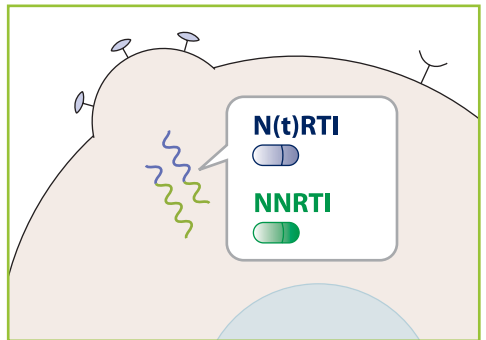
IF

Al momento esiste un solo farmaco (enfuvirtide) in grado di impedire che l'HIV entri nella cellula CD4 interferendo nella "fusione" del virus con il CD4, ossia bloccando il passaggio tra chiave e serratura.



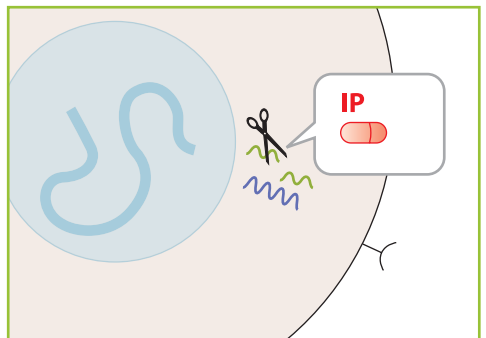
N(t)RTI e NNRTI

Hanno struttura chimica diversa, ma inibiscono lo stesso enzima trascrittasi che l'HIV usa per cambiare ed entrare nel centro di comando della cellula CD4 (nucleo).



IP

Fermano l'enzima proteasi che l'HIV utilizza per tagliare ed assemblare correttamente le nuove parti virali, una volta uscite dal nucleo.



INTRODUZIONE

Cosa succede se si saltano i farmaci?

Opportunamente combinati i farmaci contro l'HIV fanno sì che il virus non faccia più copie di se stesso. Come risultato la quantità di virus libero nel sangue (carica virale), in presenza dei farmaci, diminuisce drasticamente. Se si saltano le dosi il virus riesce a riprodursi perchè le quantità di farmaco nel sangue e nelle cellule CD4 o non sono presenti o sono presenti in quantità non sufficienti.

Saltare dosi, quindi, dà origine a pericolosi nuovi ceppi "resistenti" (cioè, non più sensibili) ai farmaci assunti.



INFORMAZIONI GENER



Informazioni generali sulla terapia

La terapia funziona davvero?

Anche partendo con un numero di CD4 basso, è possibile recuperarne abbastanza da mettere l'organismo nelle condizioni di combattere (e sconfiggere) la maggior parte delle infezioni e/o malattie correlate con l'HIV/AIDS. In tutti i paesi che hanno introdotto la terapia HAART il numero delle morti per AIDS è diminuito del 90% circa. La terapia funziona su uomini, donne e bambini, indipendentemente dalla via di trasmissione. Non ha alcuna importanza, sempre dal punto di vista dell'efficacia della terapia, sapere se l'infezione è stata contratta per via sessuale, tramite scambio di siringhe, o per una trasfusione.

- Assumere i farmaci tutti i giorni, secondo le prescrizioni, permette di ridurre la quantità di virus circolante nel sangue a livelli minimi.
- Controlli frequenti (ogni 3-4 mesi), tramite esami di laboratorio, permettono di tenere sotto controllo la situazione, assicurandosi che il trattamento stia continuando a funzionare.

Per quanto tempo funzionerà la terapia?

Non c'è una risposta univoca a questa domanda. La durata della terapia dipende da molti aspetti complessi quali lo stato di salute personale, il tipo di virus, ecc.. Comunque, la terapia combinata di almeno tre farmaci viene utilizzata da molto tempo e molti dei farmaci in uso sono stati studiati per un periodo abbastanza lungo. In generale, se la tua carica virale rimane sotto il "livello rilevabile", ossia sotto le 50 cp/ml, potresti essere in grado di utilizzare la stessa combinazione per molti anni. E' assai improbabile sviluppare resistenza ad uno o più farmaci se la carica virale rimane stabile a livelli così bassi.


Fino a pochi anni fa, i test per la carica virale erano sensibili fino a 500 cp/ml. I nuovi test riescono ad arrivare fino a 20 - 50 cp/ml e dovrebbero essere disponibili in tutti i centri clinici.

Le linee guida internazionali indicano nella riduzione della carica virale a meno di 50 cp/ml il principale obiettivo della terapia antiretrovirale combinata.

Tutti hanno bisogno della terapia?

Anche se è molto difficile prevedere quando sarà necessario iniziare ad assumere i farmaci, la maggior parte delle persone HIV positive ne avrà bisogno prima o poi. L'infezione da HIV progredisce verso l'AIDS a velocità anche molto diverse tra loro, in alcuni casi la progressione è velocissima mentre in altri, molto più rari, l'infezione non progredisce affatto.

INFORMAZIONI GENER



Per i primi dieci anni circa un terzo delle persone sieropositive non avrà alcun sintomo, anche nel caso in cui non si usi alcun trattamento. Probabilmente la maggior parte delle persone inizierà ad assumere i farmaci dopo 4-5 anni dall'infezione. Un numero più piccolo di persone progredirà rapidamente e dovrà iniziare molto presto il trattamento. Iniziare o meno il trattamento è una questione che devi discutere con il tuo medico. La decisione richiederà probabilmente più di un incontro.

- Fai tutte le domande possibili al tuo medico finché non sei completamente soddisfatto delle risposte.
- Puoi inoltre raccogliere informazioni chiedendo agli amici, leggendo le informazioni delle associazioni, chiamando i centralini telefonici delle associazioni di lotta all'AIDS.

- Anche se ti senti bene, tenersi informati sul trattamento antiretrovirale prima di averne bisogno non è una cattiva idea. Ciò è particolarmente importante nel caso in cui il numero dei CD4 stia scendendo e/o se la carica virale sia particolarmente alta.

Quando iniziare?

È un argomento che dovrai discutere con il tuo medico. Le linee guida raccomandano di iniziare il trattamento prima che i CD4 (valore assoluto) scendano sotto i 200, generalmente tra i 350 e i 200.

Avere oltre 350 CD4 significa che il tuo sistema immunitario è ancora in discrete condizioni: puoi dunque ancora riflettere prima di iniziare il trattamento, ma sarebbe per te utile iniziare ad informarti. Se i CD4 scendono sotto i 200, sei più esposto ad una forma di polmonite chiamata PCP e alle infezioni opportunistiche. Se i CD4 scendono sotto i 100, il rischio di sviluppare malattie, anche molto gravi, aumenta ulteriormente.

A LI SULLA TERAPIA

Un numero di CD4 basso non significa che ti ammalerai di sicuro, significa solo che è più probabile che ciò avvenga. Considera che molti dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie opportunistiche possono essere più tossici, e quindi più difficili da tollerare, rispetto ai farmaci utilizzati per il trattamento dell'HIV. L'ideale è stabilire un rapporto fiduciario con il proprio medico, in modo da prendere assieme la decisione quando necessaria.

- Chiedi al tuo medico di spiegarti con chiarezza quali sono le caratteristiche dei farmaci che potresti utilizzare, senza tralasciare le cattive notizie.
- Prenditi tutto il tempo necessario per decidere e non accettare pressioni da parte di persone che ti potrebbero chiedere di fare qualcosa che non hai ancora capito del tutto. Ciò è particolarmente vero se hai ricevuto da poco la diagnosi di sieropositività e ti senti, ovviamente, ancora confuso.

Se il trattamento ti spaventa, dovresti considerare il fatto che l'AIDS è una malattia reale, in grado di mettere seriamente in pericolo la tua sopravvivenza. Potresti aspettare fino al momento in cui potrebbe essere oramai troppo tardi. Tieni anche presente che la maggior parte delle malattie che potrebbero presentarsi sotto i 200 CD4 sono classificate come molto gravi.

Le raccomandazioni sono uguali per gli uomini e per le donne?

Esistono alcune differenze tra uomini e donne. Una di esse è che a parità di cellule CD4, le donne potrebbero avere una carica virale inferiore a quella degli uomini.



Alcuni studi hanno dimostrato inoltre che, a parità di cellule CD4, le donne corrono un maggior rischio di ammalarsi degli uomini. Potrebbe essere una buona ragione per raccomandare alle donne di iniziare il trattamento prima degli uomini, anche se i dati disponibili non sono stati giudicati sufficienti da includere tale raccomandazione nelle varie linee guida internazionali.

E in caso di gravidanza?

Molti studi hanno ormai dimostrato che le donne possono assumere farmaci durante la gravidanza. Inoltre, una combinazione abbastanza potente da ridurre la replicazione virale sotto il limite rilevabile ridurrà quasi a zero il rischio di trasmettere l'infezione da HIV al nascituro.

Alcuni antiretrovirali durante la gravidanza sono controindicati (es: efavirenz), altri sono invece più indicati in quanto si hanno a disposizione maggiori dati sulla sicurezza e sulla tossicità (es: nelfinavir, saquinavir e zidovudina).



L'età è un fattore importante?

L'invecchiamento di per sé riduce la funzionalità del sistema immunitario. Oltre i 50 anni le persone sieropositive possono ammalarsi con maggiore facilità e l'invecchiamento potrebbe rappresentare dunque una ragione in più per iniziare la terapia un po' prima di quanto enunciato nelle indicazioni generali.

E a proposito degli effetti collaterali?

Molte persone sono preoccupate di iniziare il trattamento antiretrovirale per paura degli effetti collaterali. Tuttavia:

- la maggior parte degli effetti collaterali sono lievi o moderati;
- nella maggior parte dei casi possono essere gestiti con facilità;
- il rischio di effetti collaterali gravi è contenuto;
- dopo un certo periodo la maggior parte delle persone riesce ad abituarsi alla terapia;
- in alcuni casi, spariscono dopo un paio di settimane.

Chiedi al tuo medico maggiori informazioni sugli effetti collaterali più comuni associati ai farmaci che avete deciso di utilizzare.

Chiedi inoltre quante siano le probabilità che gli effetti collaterali si presentino effettivamente e quante persone interrompono il trattamento a causa di essi. Anche una stima approssimativa ti darà un'idea più chiara delle possibili implicazioni.



- Nausea, diarrea, mal di testa, ed astenia (sensazione di stanchezza) sono gli effetti collaterali più comuni associati al trattamento antiretrovirale. Dopo i primi giorni (o settimane) tendono a migliorare. Usare accorgimenti specifici può essere di aiuto. Nel caso tu stia iniziando il trattamento antiretrovirale, chiedi comunque al tuo medico quali sono i farmaci disponibili contro di essi.

Quali sono gli effetti collaterali più gravi?

Lipodistrofia (alterazione della normale crescita "-distrofia" del tessuto adiposo"-lipo"): è una sindrome complessa e multifattoriale che si riferisce alle alterazioni del metabolismo degli zuccheri e dei grassi (dislipidemie, insulinoresistenza, diabete), ai cambiamenti dell'aspetto fisico dovuti all'accumulo e/o perdita di grasso in alcune parti del corpo.



Si ritiene che i sintomi, sebbene correlati tra loro, siano anche associabili ad uno (o più) classi di farmaci. Le cause della lipodistrofia non sono ancora del tutto note, ed i sintomi possono presentarsi (raramente) anche nelle persone sieropositive mai trattate in precedenza.

Generalmente questi impiegano mesi prima di manifestarsi. Nel caso in cui sia possibile individuare, e quindi sostituire, il farmaco (o i farmaci) responsabili, alcune manifestazioni della sindrome sono generalmente reversibili.

La misurazione dei parametri corporei effettuata da parte di specialisti che operano in sinergia con il tuo medico può essere utile per controllare l'eventuale comparsa di alterazioni morfologiche. L'esercizio fisico ed una dieta adeguata sono certamente d'aiuto.

Neuropatia periferica: è un danno ai nervi periferici (mani e/o piedi) che può essere grave e doloroso, ma la sua progressione è generalmente lenta. Se ti accorgi di avere i primi sintomi (formicolio e/o intorpidimento alle mani e/o ai piedi), parlane con il medico per chiedere, a seconda della gravità, la sostituzione dei farmaci responsabili.

C'è un collegamento tra età, farmaci antiretrovirali e malattie cardiovascolari?

I fattori di rischio associati alle malattie cardiovascolari includono l'età (il rischio è maggiore sopra i 45 anni di età), il sesso (i maschi sono più a rischio rispetto alle femmine), la vita sedentaria, la predisposizione familiare, la pressione alta, il fumo ed il diabete. Tra gli altri fattori di rischio sono inclusi colesterolo e trigliceridi alti, un possibile effetto collaterale dei farmaci antiretrovirali.

Sebbene per molte persone i vantaggi della terapia antiretrovirale rimarranno comunque superiori al rischio addizionale di sviluppare malattie cardiocircolatorie, ciò potrebbe non essere sempre vero per tutti. Il fatto che esista un rischio addizionale associato alla terapia antiretrovirale implica la necessità di monitorare tale rischio e valutarlo. Per esempio nel caso di un uomo di 55 anni, fumatore, che faccia poco esercizio fisico e che deve iniziare la terapia antiretrovirale, è importante raccomandare la modifica di certi aspetti, eliminando alcuni dei fattori di rischio ed invitandolo ad avere uno stile di vita adeguato: esercizio fisico ed alimentazione corretta sono quasi indispensabili in questo caso.

Si consiglia, in questi casi, la consulenza di specialisti.

Qual è la migliore combinazione?

Non esiste una risposta a questa domanda: i farmaci che potrebbero essere adatti per una persona potrebbero risultare intollerabili per un'altra.

In generale dovrai essere certo di utilizzare una combinazione abbastanza potente da ridurre la carica virale sotto il limite rilevabile.

Ciò, in alcuni casi, potrebbe significare usare più di tre farmaci.

Assicurati inoltre di essere in grado di assumerli tutti giorni all'ora giusta seguendo le corrette prescrizioni alimentari.

Mettiti nelle condizioni di saper gestire, almeno per il primo periodo della terapia, gli effetti collaterali che si possono presentare. Il tuo medico ti dirà quali sono le combinazioni in grado di sopprimere con maggiore probabilità la tua carica virale sotto il limite rilevabile. Il fatto di avere già assunto farmaci anti-HIV in passato potrebbe influenzare la risposta ai farmaci che assumerai in futuro.

■ ■
■ Chiedi al medico le informazioni sulla posologia e sugli effetti collaterali.

Posso cambiare la combinazione?

Se la combinazione che hai scelto è troppo difficile, o se gli effetti collaterali non migliorano dopo le prime settimane, puoi sostituire il farmaco (o i farmaci) che ti creano maggiori difficoltà. Se si tratta della prima combinazione, avrai molte opzioni disponibili. Evita di combattere gli effetti collaterali senza pararne con il medico.

E se ad un certo punto volessi prendermi una pausa?

Negli ultimi tempi le interruzioni del trattamento hanno ricevuto una particolare attenzione. Sebbene all'inizio venissero chiamate (infelicemente) "vacanze terapeutiche", il termine che viene utilizzato ora è generalmente quello di "interruzioni strutturate del trattamento" (STI). Storicamente le interruzioni del trattamento sono state studiate come un sistema per aiutare le persone che hanno sviluppato resistenza a tutti i farmaci disponibili e che non avevano più opzioni. Alcuni studi hanno dimostrato che, dopo un periodo di interruzione, in alcuni casi i mutanti resistenti tendono a scomparire. Altri studi stanno cercando di stabilire in che modo le interruzioni del trattamento possano influire sul sistema immunitario tentando così di stabilire delle strategie di interruzione sicure, tuttavia ci vorrà ancora tempo prima di ottenere una risposta in merito.



A LI SULLA TERAPIA

Per tale ragione le interruzioni del trattamento non sono attualmente raccomandate nella pratica clinica. In una sola settimana la tua carica virale potrebbe aumentare da meno di 50 cp/ml a molte migliaia di copie. Ed in poche settimane potrebbe tornare ai livelli che precedevano l'inizio del trattamento antiretrovirale.

Se vuoi comunque interrompere il trattamento, devi parlarne prima con il tuo medico per capire i rischi a cui vai incontro. In alcuni casi sarà necessario interrompere alcuni farmaci prima di altri.

Dovrei accettare di entrare in uno studio clinico?

La maggior parte dei centri clinici sono anche centri di ricerca. Per tale ragione ti potrebbe essere proposto di entrare in uno studio clinico.

Tieni presente che esistono molte combinazioni di farmaci disponibili al di fuori di uno studio clinico di cui è già stata dimostrata l'efficacia.

Non è necessario che tu accetti di far parte di in uno studio clinico se non ne hai voglia o se ti spaventa.

Comunque alcuni studi clinici potrebbero offrirti un monitoraggio migliore rispetto a quello che potresti ricevere di routine presso il tuo centro clinico.

Considera tuttavia che ciò potrebbe implicare un maggior numero di controlli.

Se ti viene proposto di partecipare ad uno studio clinico, o se sei tu a richiederlo, prenditi il tempo necessario per raccogliere maggiori informazioni e cerca di ottenere un parere indipendente prima di prendere la tua decisione.

Gli studi clinici sono particolarmente importanti per lo sviluppo dei nuovi farmaci e delle nuove strategie, ossia per capire quale sia il modo migliore di utilizzare i farmaci. Tuttavia, se hai ricevuto di recente la diagnosi di sieropositività e non sei ancora mentalmente sereno nell'affrontare una terapia, non dovresti sentirti in alcun modo obbligato ad accettare di entrare a far parte di uno studio.

- Nel caso di uno studio basato su una terapia, chiedi quali siano le opzioni al trattamento che ti viene proposto all'interno dello studio e quali sono i vantaggi del trattamento offerto dallo studio rispetto a quello che ti potrebbe essere comunque offerto presso il tuo centro clinico.
- Sconsigliamo ai pazienti naive (prima terapia), visto le numerose molecole approvate già studiate, di entrare a far parte di uno studio in cui siano in sperimentazione farmaci appartenenti a nuove classi.
- La possibilità di ricevere assistenza in futuro non sarà influenzata in alcun modo dalla tua eventuale decisione di non entrare a far parte dello studio.

Perché a volte il trattamento non funziona?

Per alcune persone il trattamento non funzionerà come, in teoria, dovrebbe. Queste sono le possibili ragioni:

- potresti essere già resistente ad uno o più farmaci della combinazione;
- potrebbe essere troppo difficile assumere correttamente la combinazione (saltare una dose alla settimana potrebbe essere sufficiente per pregiudicarne il risultato);
- uno o più farmaci della combinazione potrebbero non essere assorbiti correttamente dall'organismo: le differenze tra individuo e individuo possono essere notevoli;
- la combinazione prescelta, per qualche ragione, potrebbe non essere abbastanza potente.

Nessuno studio clinico ha mai dato risultati positivi al 100%.

Se assumi correttamente tutti i farmaci della combinazione, nel caso in cui tu stia assumendo il trattamento per la prima volta, dovresti essere in grado di sopprimere la carica virale sotto il livello quantificabile.

Nelle persone che assumono la seconda (o la terza) combinazione, le percentuali di successo sono generalmente inferiori. Spesso ciò avviene perché si tende a ripetere gli stessi errori e si passa alla combinazione successiva senza aver capito per quale ragione è fallita quella precedente.



- Assicurati che il tuo medico sia costantemente aggiornato sui risultati della ricerca in campo HIV/AIDS.

I farmaci di cui stiamo parlando sono una cura?

I farmaci attualmente disponibili sono un trattamento, ma non una cura.

Sebbene possano interrompere la progressione della malattia, e permettere al sistema immunitario di recuperare la funzionalità necessaria a proteggere il tuo organismo, rimarrai comunque una persona sieropositiva, in quanto hai sviluppato gli anticorpi all'HIV. Anche nelle persone in trattamento da molti anni, con una carica virale stabile sotto le 50 cp/ml, una certa quantità di virus rimane comunque presente nell'organismo. Nella maggior parte di questi casi il virus è presente nelle cellule in forma latente.

La terapia HAART è molto "simile ad una cura", ma non eradica il virus.

A LI SULLA TERAPIA

Anche se dovrai assumere il trattamento per tutta la vita, i nuovi farmaci sono sempre più potenti e più semplici da assumere. Il risultato è che molte persone sieropositive moriranno probabilmente di vecchiaia, senza mai ammalarsi di AIDS, o saranno ancora vive (ed in buona salute) se e quando si troverà una cura.

- Non pensare al trattamento che stai iniziando come ad una condanna a vita. Consideralo piuttosto come un impegno a lungo termine ed un alleato per il tuo benessere e la tua salute e cerca di pensare a questo nuovo aspetto della vita come alla cosa più importante da fare nei prossimi anni.





L'Aderenza

L'ADERENZA

E' la capacità di assumere i farmaci secondo le prescrizioni, cioè, all'ora giusta e rispettando le eventuali restrizioni alimentari.

E' importante avere una routine quotidiana che ti aiuti a seguire attentamente le prescrizioni, che a volte possono essere difficili e complesse. Potresti avere bisogno di supporto per adattarti ai cambiamenti delle abitudini quotidiane. Questo è uno degli aspetti più importanti da considerare quando inizi ad assumere un nuovo trattamento.

- **Cerca di iniziare ad assumere la combinazione di farmaci quando sei in grado di prenderti tutto il tempo necessario per abituarti.**
- **Considera che nelle prime settimane l'assunzione corretta del trattamento potrebbe richiedere una particolare attenzione.**

Quanta aderenza è necessaria?

Sebbene gli orari di assunzione dei farmaci siano molto rigidi, esiste una finestra di circa un'ora all'interno della quale l'assumere il trattamento rimane comunque sicuro. Alcuni farmaci hanno un margine di errore anche maggiore (ti invitiamo ad informarti dal tuo medico su questo aspetto specifico). Anche le prescrizioni alimentari sono importanti.

Considera che se non le segui attentamente, i farmaci non verranno assorbiti correttamente. Quando ciò avviene, i farmaci potrebbero non essere più in grado di funzionare, potrebbe essere più facile sviluppare resistenza ad uno o più farmaci, e ciò potrebbe limitare le tue opzioni terapeutiche future.

La domanda successiva è: "Quanto ci si deve avvicinare al 100% di aderenza?" Sfortunatamente la risposta è che il trattamento antiretrovirale richiede un'aderenza quasi perfetta... Molti studi hanno ormai dimostrato che anche saltare una sola dose la settimana può avere un impatto devastante sulle possibilità di successo del trattamento. I risultati degli studi (vedi tabella seguente) dimostrano che nel caso in cui l'aderenza sia del 95%, solo l'81% delle persone raggiungono una carica virale inferiore al limite rilevabile.

Livello di aderenza	% di persone sotto il limite rilevabile di carica virale
Sopra il 95%	81%
90-95%	64%
80-90%	50%
70-80%	25%
sotto il 70%	6%

Uno studio americano condotto su un gruppo di detenuti che assumevano ogni singola dose (ogni assunzione era supervisionata dal personale sanitario), ha dimostrato che il 100% delle persone osservate aveva una carica virale < 400 cp/ml dopo un anno (85% < 50 cp/ml). Non si tratta di mettere in carcere tutte le persone sieropositive! Tuttavia lo studio dimostra che assumendo tutti i farmaci all'ora esatta è possibile sopprimere la carica virale con successo.

Cerca di essere esigente con te stesso e stabilisci quale sia la tua percentuale di aderenza nel corso della settimana. Se il risultato non è soddisfacente, ricordati che hai bisogno di aiuto. Molti centri mettono a disposizione programmi di supporto all'aderenza, ma sei tu che devi chiedere sostegno.

Parlane con il tuo medico.

Alcuni consigli...

Raccogli tutte le informazioni relative a quello che dovrai fare prima di iniziare ad assumere il trattamento:

- quante compresse dovrai prendere tutti i giorni?
 - con quale frequenza?
 - qual è il margine di errore?
 - esistono restrizioni alimentari?
 - dovrai tenere i farmaci in frigo?
 - esistono opzioni migliori?
-
- Pianifica le assunzioni giornaliere per abituarti ad assumere correttamente il trattamento. Nelle prime settimane annota tutte le assunzioni e l'orario esatto in cui prendi i farmaci.
 - Se hai problemi con gli effetti collaterali, mettiti in contatto con il tuo centro clinico. Il tuo medico potrebbe consigliarti altri farmaci che ti potrebbero aiutare a gestirli, o potrebbe decidere di sostituire il trattamento antiretrovirale.
 - Al mattino prepara tutte le dosi che dovrai assumere nel corso della giornata e riponile in un porta-pillole. Così facendo, potrai essere in grado di verificare se hai saltato o meno una dose.
 - Usa una sveglia (o un orologio/telefonino con suoneria incorporata) per ricordarti di prendere la dose all'orario giusto.
 - Quando ti allontani da casa, assicurati di portare con te una scorta di farmaci sufficiente.
 - Conserva una piccola scorta di farmaci dove pensi potrebbe essere più utile averli a disposizione: in macchina, al lavoro, ecc...

L'ADERENZA

- Se hai degli amici che sono già in trattamento, chiedi loro come si regolano. Alcuni centri clinici potrebbero essere in grado di metterti in contatto con qualcuno che sta già assumendo con successo gli stessi farmaci e/o con un'associazione di lotta all'AIDS.
- Chiedi al tuo medico un consiglio sui migliori farmaci per controllare nausea e diarrea. Nausea e diarrea sono tra gli effetti collaterali più comuni all'inizio del trattamento, ma generalmente scompaiono dopo le prime settimane.
- La maggior parte delle combinazioni (cioè "la terapia", intesa come insieme di farmaci) comprendono farmaci da assumere due volte al giorno. Esistono tuttavia farmaci che si possono assumere una sola volta al giorno. Informati a riguardo.

Cosa posso fare se dimentico di prendere i farmaci?

Prima o poi quasi tutti dimenticheranno almeno una volta di prendere i farmaci, ma una cosa è farlo occasionalmente, un'altra è dimenticare di prenderli tutti i giorni, o tutte le settimane.

Assumere tutti i farmaci entro il periodo finestra è di vitale importanza.

Se prendi regolarmente i farmaci in ritardo, o ti dimentichi completamente di prenderli, potrebbe essere opportuno interrompere il trattamento fino al momento in cui sarai in grado di prenderli correttamente.

Ciò per evitare di sviluppare resistenze che potrebbero altrimenti pregiudicare il tuo futuro.

Parlane sempre con il tuo medico.

Potrebbe esistere una combinazione più facile da assumere: pianifica con il tuo medico la combinazione giusta per te.

- **Dovrai assumere correttamente il trattamento ogni singolo giorno. Prendersi un giorno di pausa è molto pericoloso, ed è sempre possibile fare qualcosa per evitare di saltare una (o più) dosi, qualunque sia il tuo stile di vita.**
- **Nel caso ti accorgi di avere dimenticato una dose, prendila quando te lo ricordi. Ma se te ne accorgi al momento di prendere la dose successiva, evita di prendere le due dosi giornaliere assieme.**



L'HIV si riproduce molto velocemente facendo copie di se stesso miliardi di volte al giorno. Nel replicarsi spesso vengono compiuti errori: molti di questi sono "fatali" per il nuovo virus, altri non lo sono. Le differenze piccole e strutturali di una copia rispetto all'originale sono dette mutazioni. Alcune di queste si verificano proprio nella parte dell'HIV che è colpita dai farmaci antiretrovirali.

Quando questo accade, il virus mutato è meno sensibile allo specifico farmaco. Per alcuni farmaci (detti ad alta barriera genetica) è invece necessario che siano selezionate una serie di mutazioni progressive prima che esso smetta di essere efficace completamente. Questi ceppi di HIV sono detti "farmaco-resistenti" e lo possono essere a differenti gradi o livelli.

Solitamente una persona si infetta con un ceppo che non presenta alcuna mutazione, questo ceppo è detto "selvaggio" e su di esso, per definizione, agiscono tutti i farmaci antiretrovirali. Oggigiorno, vista la diffusione delle terapie, specialmente nel mondo occidentale, esiste la possibilità di subire infezione con un ceppo virale già resistente ad alcuni farmaci, quindi con alcune mutazioni.

- Se l'infezione è recente (da un anno o due) è dunque opportuno che venga eseguito un test di resistenza per verificare che il ceppo sia "selvaggio".
- Se al momento della diagnosi di HIV-positività non è stato effettuato il test di resistenza, è consigliabile farlo prima di iniziare un trattamento.

Una "terapia combinata", cioè a più farmaci (almeno tre), è necessaria per abbattere la carica virale, che può essere portata vicino a zero cp/ml: mantenerla a questi livelli riduce al minimo la possibilità che emergano ceppi resistenti e diventino dominanti. E' anche necessario assumere sempre i farmaci a dosaggio prescritto, di modo che la loro presenza costante, plasmatica e intracellulare, garantisca che non emergano ceppi resistenti, attraverso un'azione continuativa di abbattimento virale nei geni della trascrittasi inversa, della proteasi e degli altri farmaci.

Durante il trattamento, la possibilità di sviluppare resistenze è maggiore se non si ottiene l'abbattimento della carica virale. Anche tra le 50 e le 500 copie, esiste il rischio di sviluppare resistenza ai farmaci antiretrovirali.

Se la carica virale invece è inferiore a 50 cp/ml, le copie di virus prodotte ogni giorno sono talmente poche da ridurre quasi a zero la probabilità di emersione di mutazioni che conferiscono resistenza. Quando una combinazione di farmaci non è più in grado di "azzerare" (leggasi < 50 cp/ml) la carica virale, è necessario cambiarla con una nuova terapia, composta sempre da altri far-

maci che spesso coinvolgono diverse classi di medicinali. Molte mutazioni, infatti, sono trasversali (concetto di resistenza crociata), cioè comuni a più farmaci della stessa classe. Mantenendo la carica virale non rilevabile, si previene anche la possibilità di resistenze crociate e quindi del fallimento virologico di tutti i farmaci disponibili. La ricerca, tra l'altro, tenta di produrre farmaci appartenenti alle classi già conosciute, che però inducano mutazioni differenti rispetto a quelle dei farmaci già in commercio o che non ne inducano affatto.

- Se sei già in trattamento, un controllo periodico della carica virale (almeno ogni 3-4 mesi) è particolarmente importante.
- Assicurati che il risultato della carica virale sia pronto entro 2 settimane dalla data del prelievo, in modo da controllare l'esito con il tuo medico. Non aspettare fino al prossimo appuntamento con il medico.
- E' sempre meglio chiedere che il prelievo venga eseguito 2-3 settimane prima dell'appuntamento con il tuo medico per fare in modo che i risultati degli esami siano pronti al momento della visita.
- Nel caso in cui la tua carica virale fosse aumentata, chiedi un secondo test di conferma che dovrebbe essere eseguito lo stesso giorno in cui ricevi il risultato della prima carica virale.

I "blips", ossia aumenti isolati della carica virale poco sopra le 50 cp/ml, sono abbastanza frequenti. In alcuni casi, eseguendo un nuovo test sullo stesso campione di plasma, la percentuale di errore può essere anche del 50%.

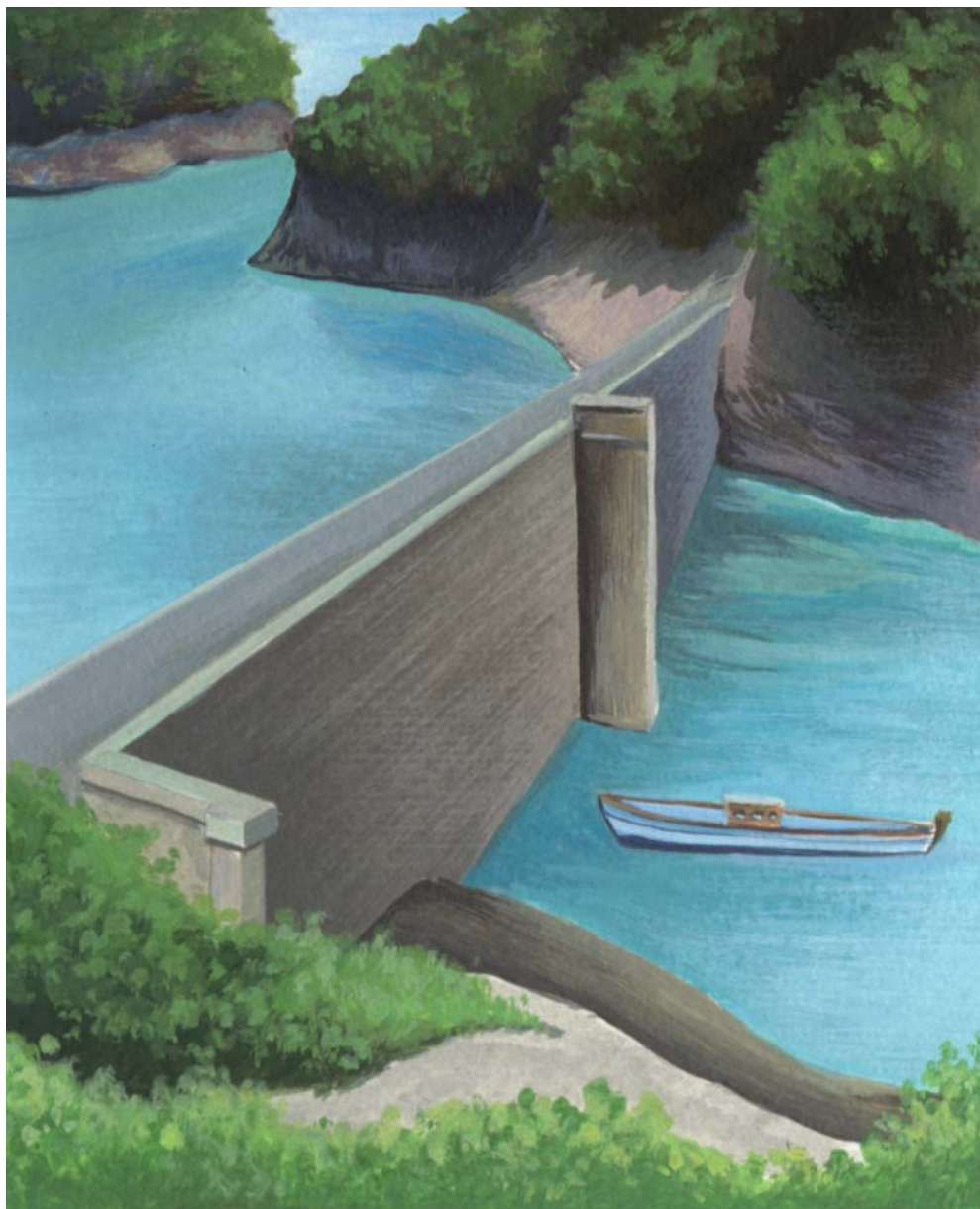
Ridurre il rischio di resistenze

E' il primo obiettivo da porsi su un regime terapeutico che funziona, che quindi abbia ridotto la carica virale a valori < 50 cp/ml e che stia permettendo alla persona un recupero immunologico.

- Il modo principale del paziente per perseguire questo obiettivo è l'aderenza. Più una persona è aderente, più si riduce il rischio di sviluppare resistenze.

Nel momento in cui un regime terapeutico non sia in grado di abbattere la carica virale completamente, l'aggiungere un ulteriore farmaco al regime base di tre farmaci, intensificando la terapia, potrebbe causare il più rapido emergere di resistenze a quel farmaco.

LE RESISTENZE



In situazioni standard dunque non è consigliabile questa strategia: almeno nelle prime linee terapeutiche si tende, quando ve ne è la possibilità, a cambiare completamente i farmaci della combinazione.

Il segnale di una carica virale che inizia a crescere, confermato da un secondo test a breve distanza, non deve essere sottovalutato.

Prevenire l'emersione di resistenze il prima possibile con un cambiamento della terapia è, in questo caso, sempre indicato. Molti studi hanno ormai dimostrato che il successo di una risposta migliore al secondo trattamento è condizionato dal cambiamento di terapia quando la carica virale è ancora abbastanza bassa.

Prevenire le resistenze

Nel momento in cui un regime terapeutico è efficace, quindi in presenza di carica virale minore di 50 cp/ml, il cambiamento dello schema terapeutico potrebbe avvenire proprio, tra l'altro, per prevenire la formazione di resistenze e mantenere farmaci disponibili per l'uso nel futuro.

Il periodo di tempo dopo quanto cambiare la terapia funzionante non è a priori quantificabile in quanto dipendente da differenti fattori.

Questi sono, ad esempio, la gestione a lungo termine degli effetti collaterali, i risultati degli esami biochimici alterati, dei parametri epatici e renali non conformi. Il concetto della "rotazione di regimi terapeutici", secondo soprattutto la "sensibilità clinica" del medico, potrebbe essere un buon modo per ridurre al minimo il rischio dello sviluppo di resistenze e contemporaneamente gestire gli effetti collaterali e le alterazioni metaboliche dovute ai farmaci.

Molte persone HIV-positive, da molti anni in terapia, con la supervisione del proprio medico, sono riuscite in questo.

Test di resistenza

I test di resistenza permettono di determinare quali sono i farmaci ai quali non si è più sensibili. E' possibile effettuare un test di resistenza solo se la carica virale è maggiore di circa 1000-1500 cp/ml.

Un **test di resistenza genotipico (o "genotipo")** analizza la struttura genetica del virus per determinare i cambiamenti rispetto al ceppo originario (ceppo selvaggio). Determinate mutazioni sono associate alla resistenza a precisi farmaci. Esaminando i cambiamenti della struttura genetica del virus rispetto a queste mutazioni è possibile capire abbastanza chiaramente

LE RESISTENZE

quali farmaci potrebbero funzionare e quali no. 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.

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 efficace.

Il test di resistenza fenotipico (o "fenotipo") analizza la reazione del virus della singola persona messo a contatto con un farmaco in provetta. Il test è in grado di determinare quanto la persona singola sia sensibile (o resistente) ad un determinato farmaco, individuando quelli che stanno ancora funzionando e/o che in futuro potrebbero funzionare.

I risultati esprimono quanto il virus della persona sia più resistente al farmaco rispetto ad un ceppo completamente sensibile.

Per esempio, una resistenza di "10 volte" ad un farmaco significa che si dovrebbe 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 clinica dei risultati del test fenotipico non è sempre facile.

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. Sono necessarie più settimane prima di ottenerne i risultati.

Per finire, **il test del "fenotipo virtuale"** si basa sui risultati di un test genotipico correlato ad una banca dati che raccoglie i risultati di migliaia di test fenotipici.

TERAPIA DI



Gli schemi terapeutici per la persona HIV-positiva sono una materia in continua evoluzione, specialmente nella terapia di prima linea (o terapia di esordio, ossia la prima terapia). Sono numerosi i fattori da considerare. Quanto seguirà tiene in conto dell'esistenza delle nuove formulazioni combinate che semplificano notevolmente gli schemi, riducendo il numero di compresse giornaliere ed anche la posologia, migliorando auspicabilmente l'aderenza.

Quanto verrà scritto si basa su concetti comuni espressi dalle varie linee guida internazionali (in particolare quelle americane - DHHS, quelle europee - EACS e quelle inglesi - BHIVA) e quelle italiane. Ricordiamo, come introduzione, quanto il Prof. Mauro Moroni, (Professore Ordinario, Direttore dell'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienza Clinica "Luigi Sacco", Facoltà di Medicina e Chirurgia), in una recente intervista per noi, ci ha dichiarato:

Prof. Moroni. *Credo che la formulazione della terapia d'esordio in un soggetto "naive" (cioè che deve iniziare la prima terapia, ndr) rappresenti una delle tappe più delicate e più in grado di condizionare tutta la successiva storia farmacologia del paziente. Ritengo pure che di ciò non si sia del tutto consapevoli e che troppo frequentemente non si ponga abbastanza attenzione al problema. Apparentemente, molte combinazioni sopprimono in ugual misura la replicazione virale e quindi, in tempi brevi, possono apparire equivalenti. Le differenze possono infatti emergere in tempi lunghi, sotto l'aspetto della differente durata dell'efficacia. Oggi si tende ad avviare la terapia antiretrovirale solo quando la carica virale è particolarmente elevata, superiore alle 100.000 cp/ml. In queste situazioni, la probabilità di selezionare mutanti resistenti da parte della pressione selettiva dei farmaci è più elevata ed i tempi necessari ad ottenere la soppressione della replicazione virale sono più lunghi. L'entità della carica virale è, a mio parere, un parametro primario nella scelta della terapia d'esordio. Questo non è un segreto in quanto più volte mi sono espresso in tal senso. In soggetti con carica virale elevata prescrivo un inibitore delle proteasi, farmaco ad elevata "barriera genetica", il più adatto, a mio parere, a compiere in tempi brevi il "lavoro sporco" della soppressione della replicazione virale con limitato rischio di selezionare resistenze. Non appena ottenuto il risultato voluto, sulla scorta di un mosaico di altre variabili, si potrà valutare se e come modificare la terapia a favore di un NNRTI. I "farmaci di accompagnamento" (NR(t)TI, ndr) sono destinati a rimanere invariati a lungo. Negli ultimi anni, si sono accumulate nuove conoscenze nell'ambito della tossicità cronica. Queste conoscenze, accanto alla disponibilità di co-formulazioni che ne facilitano l'assunzione, limitano oggi le scelte a poche opzioni. Sarei infine molto tentato in via sperimentale ed in situazioni molto particolari, quali l'infezione acuta con cariche virali particolarmente elevate o nell'"AIDS-presenting" pure con cariche virali elevate, ad associare ai farmaci che inibiscono la replicazione, farmaci che proteggono le cellule non ancora infette come gli inibitori dell'ingresso o della fusione.*

5 premesse importanti

1. Se non in particolarissime circostanze, sconsigliamo ai pazienti naive (ossia che iniziano la prima terapia) di sperimentare molecole appartenenti a nuove classi farmacologiche, non ancora validate, visto l'armamentario consolidato di farmaci oggi disponibili.
2. La terapia antiretrovirale, a seconda dei singoli farmaci, in soggetti con compromissione epatica e/o renale, necessita di particolare attenzione nella scelta della combinazione, in merito ai dosaggi prescritti ed alla posologia.
3. Ogni paziente deve sempre consultare il proprio medico per avere dettagli più specifici in merito alla terapia di combinazione che assume, ad eventuali interazioni tra farmaci della combinazione e/o con altri farmaci o terapie concomitanti, ad eventuali restrizioni/chiarimenti sull'alimentazione e sugli effetti collaterali/intolleranze possibili.
4. La gestione della terapia della persona con HIV necessita di un approccio terapeutico complesso, multifattoriale e personalizzato.
5. Uno stile di vita sano ed equilibrato contribuisce al benessere psico-fisico della persona con HIV.

Combinazione di tre farmaci

Tre farmaci (molecole) sono il minimo utilizzabile per costruire una terapia di combinazione altamente efficace (HAART).

Le combinazioni di tre farmaci per una terapia di esordio sono generalmente composte dall'insieme di varie classi.

Nello specifico:

- 2 N(t)RTI (analoghi nucleosidici/nucleotidici), detti anche **farmaci di "backbone o di accompagnamento"**;

Associati ad una sola delle seguenti opzioni detti anche **farmaci di "anchor o di sostegno"**:

- 1 IP (inibitore della proteasi), generalmente potenziato con ritonavir (che è un inibitore della proteasi prescritto a basso dosaggio, che serve per potenziare l'inibitore della proteasi "principale");
- 1 NNRTI (analogo non nucleosidico).

PRIMA LINEA

Inoltre:

- Le combinazioni di tre nucleosidici non sono raccomandate in prima linea, se non in particolari casi, ossia se è presente una controindicazione specifica all'utilizzo di NNRTI e/o IP e la carica virale sia comunque al di sotto delle 100.000 cp/ml.

In questo caso la combinazione più conosciuta e studiata è composta da abacavir/zidovudina/lamivudina (unica compressa da assumersi due volte al dì, nome commerciale Trizivir). Vista la co-formulazione conveniente, in ragione di sospetta non aderenza da parte del paziente, questa strategia può essere un'opzione.

- Usare assieme un farmaco di ognuna delle tre classi (N(t)RTI, NNRTI, IP) non è raccomandato.
- Usare due NNRTI assieme non è raccomandato.
- Usare l'inibitore della fusione in prima linea (enfuvirtide, T-20) non è raccomandato. Utilizzarlo come unico farmaco di anchor, come accompagnamento ad un backbone di nucleosidici, non è raccomandato.
- Usare due IP potenziati da ritonavir in prima linea non è raccomandato.












- Nella pratica clinica l'unico farmaco nucleotidico esistente (ossia il tenofovir DF) è assimilabile ai nucleosidici.
- L'unico inibitore della proteasi che non necessita di potenziamento di ritonavir è il nelfinavir.
- Le combinazioni di più di tre molecole (si escluda il ritonavir utilizzato come potenziatore) in prima linea non sono raccomandate.

Quali farmaci di backbone ?

N(t)RTI: INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA NUCLEOSIDICI

Negli schemi terapeutici si associano generalmente due nucleosi(t)idici. Questa associazione è inoltre facilitata dai cosiddetti "farmaci combinati", ossia farmaci che includono più molecole nella stessa compressa.

Esistono vantaggi e svantaggi associati ad ognuna delle possibili coppie e dovresti discutere di questo con il tuo medico. Anche se alcuni nucleosi(t)idici sono co-formulati in un'unica compressa, sarebbe opportuno prescrivere inizialmente le singole molecole separatamente per tenere sotto controllo eventuali reazioni ai singoli componenti della combinazione.

FARMACO/FORMA FARMACEUTICA (CPR = compressa; CPS = capsula)	DOSE Giornaliera Standard	Segnalazioni Principali
 Emtriva™ (emtricitabina, FTC), CPS	200 mg, una volta al di.	Da non utilizzarsi con il 3TC. Nessuna raccomandazione dietetica.
 EpiVir® (lamivudina, 3TC), CPR	150 mg, due volte al di. 300 mg, una volta al di.	Da non utilizzarsi con l'FTC. Nessuna raccomandazione dietetica.
 Retrovir® (zidovudina, AZT,ZDV), CPR	300 mg, due volte al di.	Da non utilizzarsi con il d4T. Nessuna raccomandazione dietetica.
 Videx® EC (didanosina, ddl), CPS	> 60 Kg.: 400 mg, una volta al di. < 60 Kg.: 250 mg, una volta al di.	Particolari precauzioni da seguirsi nell'associazione con ribavirina nel trattamento dell'epatite C. Da assumersi a stomaco vuoto.
 Viread® (tenofovir DF, TDF), CPR	300 mg, una volta al di.	Consigliato il monitoraggio della funzionalità renale. Nessuna raccomandazione dietetica. E' l'unico analogo nucleotidico.
 Zerit® (stavudina, d4T), CPS	> 60 Kg.: 40 mg, due volte al di. < 60 Kg.: 30 mg, due volte al di.	Da non utilizzarsi con l'AZT. Nessuna raccomandazione dietetica.
 Ziagen® (abacavir, ABC), CPR	300 mg, due volte al di. 600 mg, una volta al di.	Possibile reazione di ipersensibilità. Nel caso si verificasse, questo farmaco non può più essere utilizzato. Nessuna raccomandazione dietetica.
 Combivir® (AZT+3TC), CPR	Unica compressa, due volte al di, che contiene: 300 mg di AZT + 150 mg di 3TC.	Si faccia riferimento ai singoli farmaci.
 Kivexa® (3TC+ABC), CPR	Unica compressa, una volta al di, che contiene: 300 mg di 3TC + 600 mg di ABC.	Si faccia riferimento ai singoli farmaci.
 Trizivir® (AZT+3TC+ABC), CPR	Unica compressa, due volte al di, che contiene: 300 mg di AZT + 150 mg di 3TC + 300 mg di ABC.	Si faccia riferimento ai singoli farmaci.
 Truvada™ (TDF+FTC), CPR	Unica compressa, una volta al di, che contiene: 300 mg di TDF + 200 mg di FTC.	Si faccia riferimento ai singoli farmaci.

PRIMA LINEA

Farmaci di backbone (coppie) consigliati in prima linea:

Abacavir (ABC) + lamivudina (3TC), co-formulati in Kivexa[®];

Tenofovir DF (TDF)+ emtricitabina (FTC), co-formulati in Truvada[™];

Zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC), co-formulati in Combivir[®].

Se gli effetti collaterali associati ad un farmaco (molecola) della coppia di backbone sono troppo difficili da gestire, puoi sostituire la singola molecola con un altro N(t)RTI. Questo però non significa che si possa “sorteggiare” la coppia di NR(t)TI da assumere, esistono infatti per differenti ragioni alcuni importanti “veti nell’associazione”: lamivudina (3TC) ed emtricitabina (FTC) non possono essere prescritti insieme, nemmeno zidovudina (AZT) e stavudina (d4T).

Farmaci di backbone (coppie) non raccomandati in prima linea:

Tenofovir DF (TDF)+ abacavir (ABC)	Le interazioni tra le due molecole non sono chiare e quindi potenzialmente compromettenti il trattamento antiretrovirale.
Tenofovir DF (TDF)+ didanosina (ddI)	Combinazione che potenzialmente può essere associata ad una diminuzione di CD4, ad una ridotta attività antivirale ed a tossicità più elevata.
Stavudina (d4T)+didanosina (ddI)	Combinazione non considerata di prima scelta in quanto è associata ad un aumento del rischio di acidosi lattica e di sviluppo di forme di lipodistrofia.

Altre associazioni tra N(t)RTI in prima linea: da valutarsi a seconda dei casi specifici. Inoltre non sono concordi i pareri delle varie linee guida esistenti.



Principali avvertenze comuni per classe

- Con differente entità, possono causare tossicità mitocondriale (meno implicati ABC e TDF).
- Con differente entità, possono causare lipodistrofia ed alterazioni del metabolismo.

Quali farmaci di anchor?

NNRTI: INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA NON NUCLEOSIDICI

Gli unici due farmaci presenti in commercio sono entrambi da prendere in considerazione in prima linea con alcune avvertenze specifiche: è quindi opportuno descriverne le caratteristiche.

FARMACO/FORMA FARMACEUTICA (CPR = compressa; CPS = capsula)	DOSE Giornaliera Standard	Segnalazioni Principali
 Sustiva® (efavirenz, EFV), CPR/CPS	600 mg, una volta al di.	Alta percentuale di pazienti che riportano effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale. Controindicato in gravidanza. Si consiglia l'assunzione prima di dormire e preferibilmente a stomaco vuoto.
 Viramune® (nevirapina, NVP), CPR	200 mg, due volte al di.	Dose dimezzata i primi 14 giorni per la valutazione di possibile eruzione cutanea e compromissione epatica: richiesto monitoraggio nelle prime 18 settimane di terapia. Pazienti con un'elevata conta di CD4 (> 400 cells/mm ³ per gli uomini e > 250 cells/mm ³ per le donne) che iniziano la prima terapia sembrano essere a maggior rischio di sviluppare eruzione cutanea associata a danno epatico durante la somministrazione. Nessuna raccomandazione dietetica.








Principali avvertenze comuni per classe

- Con differente entità, devono essere utilizzati con cautela in presenza di compromissione epatica.
- Con differente entità, possibili alterazioni del metabolismo.
- Dati di letteratura indicano di non somministrare insieme EFV e NVP.

PRIMA LINEA


IP: INIBITORI DELLA PROTEASI

Proponiamo l'elenco dei farmaci in commercio di questa classe.

FARMACO/FORMA FARMACEUTICA (CPR = compressa; CPS = capsula)		DOSE Giornaliera Standard senza booster di RTV	DOSE Giornaliera con booster di RTV	Segnalazioni Principali
	Aptivus® (tipranavir, TPV), CPS	Non possibile.	500/200 mg, due volte al di.	Richiesto il monitoraggio della funzione epatica durante il trattamento in tutti i pazienti. Possibile la conservazione fuori frigo per 60 giorni dopo l'apertura del flacone. Da assumersi a stomaco pieno. Indicato solo su pazienti pre-trattati.
	Crixivan® (indinavir, IDV), CPS	800 mg, ogni 8 ore. (dosaggio poco utilizzato).	800/100 mg, due volte al di.	Consigliata l'assunzione di almeno 1,5 litri di liquidi nelle 24 ore. Nessuna raccomandazione dietetica se assunto con RTV, altrimenti da assumersi a stomaco vuoto (un'ora prima o due ore dopo i pasti).
	Invirase® 500 (saquinavir, SQV), CPR	Non possibile.	1000/100 mg, due volte al di.	Da assumersi a stomaco pieno.
	Kaletra® (lopinavir/rtv, LPV/rtv), CPS	—	400/100 mg, due volte al di. Capsula unica con RTV.	Se combinato con EFV o NVP, i dosaggi vanno aumentati a 533,3 mg di LPV/133,3 mg di RTV, cioè 4 capsule, due volte al di. Possibile la conservazione fuori frigo per 42 giorni. Da assumersi a stomaco pieno.
	Reyataz® (atazanavir, ATV), CPS	400 mg, una volta al di (*)	300/100 mg, una volta al di.	Segnalata alta incidenza di aumento della bilirubina. Da assumersi a stomaco pieno. Indicato solo su pazienti pre-trattati.
	Telzir® (fosamprenavir, fAPV), CPR	1400 mg, due volte al di (*)	700/100 mg, due volte al di. 1400/200 mg, una volta al di (*)	Nessuna raccomandazione dietetica.
	Viracept® (nelfinavir, NFV), CPR	1250 mg, due volte al di.	Non possibile.	Da assumersi a stomaco pieno.

(*) = posologia non approvata in Europa.

□ = Dosaggi più utilizzati nella pratica clinica per differenti regioni.

	Norvir® (ritonavir, RTV), CPS	Inibitore della proteasi utilizzato solamente come "booster", a basso dosaggio, per gli altri IPs. Possibile la conservazione fuori frigo per 30 giorni.		
--	--------------------------------------	--	--	--

Ma quali di questi in prima linea?

Attualmente LPV/r (lopinavir/r), SQV/r (saquinavir/r), fAPV/r (fosamprenavir/r) sono i tre regimi di anchor considerati di elezione per la prima linea.

E' opportuno evidenziare che:

- ATV/r è un inibitore della proteasi a somministrazione di una volta al giorno, attualmente non approvato in prima linea, tuttavia mostra dati promettenti per la terapia di esordio. Segnaliamo che non è raccomandata l'associazione tra ATV senza ritonavir e TDF;
- IDV, anche potenziato con ritonavir, è un farmaco considerato obsoleto;
- NFV è l'unico IP che non necessita di potenziamento con ritonavir. Non è ora considerato come "prima opzione" nella terapia di esordio, se non in particolari circostanze (gravidanza, compromissione epatica);
- TPV/r, IP di approvazione recente, non è raccomandato in prima linea.

Principali avvertenze comuni per classe


- Con differente entità, possono causare lipodistrofia ed alterazioni del metabolismo.
- Possibile lo sviluppo di osteopenia, osteoporosi ed insulino-resistenza.
- Con differente entità, da valutarsi l'utilizzo in presenza di compromissione epatica.

PRIMA LINEA

INIBITORE DELLA FUSIONE

L'unico inibitore della fusione attualmente in commercio è enfuvirtide (Fuzeon). Come già precedentemente detto questo farmaco non è raccomandato in prima linea. E' però importante sottolineare che, ad oggi, enfuvirtide si caratterizza per l'ottimo profilo di sicurezza e per la mancanza di interazioni con le altre molecole a cui va associato.

Le linee guida americane, inoltre, raccomandano di utilizzarlo come farmaco a sostegno di qualunque terapia su pazienti pre-trattati che devono costruire un nuovo regime terapeutico efficace dopo vari fallimenti, in quanto garantisce maggiormente non solamente gli importanti obiettivi di abbattimento della carica virale, ma anche quelli non secondari di guadagno di CD4 (recupero immunologico).

FARMACO/FORMA FARMACEUTICA	DOSE Giornaliera Standard	Segnalazioni Principali
 Fuzeon® (enfuvirtide, ENF, T-20), iniezioni sottocutanee	90 mg, due volte al dì.	Possibili reazioni locali nei siti di iniezione. Riferirsi alla scheda tecnica per le avvertenze specifiche. Nessuna raccomandazione dietetica.

Informazioni generali sui farmaci prima elencati

- Tutti i dosaggi descritti si riferiscono a persone adulte.
- Non necessitano di un aggiustamento di dosaggio in caso di ridotta funzionalità renale: ABC, ATV, EFV, fAPV, LPV/r, NVP, NFV (da somministrare post-dialisi), RTV, SQV, TPV, T-20.
- Riferirsi sempre alle schede tecniche dei singoli farmaci per le caratteristiche di ogni molecola, in particolare in merito alle interazioni con gli altri farmaci (antiretrovirali e non) ed ad eventuali conseguenti aggiustamenti di dosaggio.
- Un farmaco, generalmente un IP, si definisce "boosterato o boosterizzato" (ossia potenziato) se assunto in concomitanza con un basso dosaggio di RTV. Questa co-somministrazione migliora la biodisponibilità e permette un aggiustamento dei dosaggi dell'IP principale, migliorandone la posologia.
- Le informazioni contenute in questa pubblicazione sono generali e non intendono sostituire quelle fornite dal medico curante.
- Le immagini dei farmaci sono da considerarsi a puro titolo esemplificativo.

IL RAPPORTO



Il Rapporto con il medico

Il mondo dell'HIV/AIDS è stato, e tuttora è, uno dei terreni sanitari dove si sono viste rivoluzioni e stravolgimenti di dogmi secolari della medicina. Il fatto che i pazienti, attraverso l'associazionismo, contribuiscano all'informazione e siano autori di studi clinici, assieme a medici, ricercatori ed industria, è l'esempio di questa innovazione.

Un'altra rivoluzione ha coinvolto il rapporto medico-paziente: si è passati da un modello di relazione comportamentale di tipo "paternalistico", in cui il medico agisce autonomamente e mette in atto ciò che è necessario per garantire la guarigione o il benessere del paziente, ad un modello di tipo "deliberatorio". Il medico deve rappresentare un confidente con il quale discutere della malattia e cooperare per il proprio benessere. Pur nel rispetto dei reciproci ruoli, è fondamentale che la persona con HIV scelga un medico con cui si senta a suo agio. Il rapporto con il medico durerà per un periodo molto lungo.

Non bisogna temere di essere rifiutati dal medico a causa del proprio stile di vita: è un professionista che interviene su un problema di salute, senza alcun giudizio morale. Se il rapporto non è fluido, se si pensa che questi non possa comprendere le esigenze, si può anche cambiare medico. Le persone infatti si conoscono con il passare del tempo, ma è importante stabilire, fin dall'inizio, buone basi di dialogo per la comprensione, il confronto, le scelte ed il rispetto reciproco. In una relazione così impostata, è importante che il paziente comprenda che il medico è un essere umano, soggetto a tutti i limiti come tutte le persone: sbagliare è umano, non comprendersi altrettanto.

E' importante capire ed imparare quali possono essere i problemi associati all'infezione e alla terapia. Formarsi, informarsi sono le basi per un buon dialogo con il proprio medico. Vedere un medico come una autorità, uno psicologo che cura anche gli stati d'ansia, o come un calcolatore che a domanda deve rispondere, significa non avere compreso il tipo di rapporto.

Discutere, parlare, pensare, prendere tempo, rivolgersi ad altri esperti (psicologi, associazioni, ecc...), sono azioni che fanno parte di quel modello di cui si parlava, attraverso il quale il rapporto medico-paziente, secondo rispettivi ruoli, agisce. Al medico spetta l'arduo compito di essere un ottimo comunicatore: la comprensione dei differenti modi di esprimersi dell'interlocutore, la capacità di ascoltare, la discrezione e la difesa dell'intimità del rapporto, l'assenza di giudizi morali sono le principali qualità che un buon medico deve avere.

Questo compito diventa sempre più arduo nel momento in cui il medico si trova a relazionarsi con persone di culture differenti. Al paziente spetta il compito di rivolgersi ad una delle classiche figure (il medico) che, nell'immaginario collettivo, è percepita solitamente "su un altro piano". Per molti pazienti infatti, vi è il pre-concetto che il medico non è allo stesso livello, bensì più in alto.

Ci vuole una visione più realistica: il medico è una persona specializzata nella cura di una malattia. Ecco perché anche il paziente deve fare la sua parte: imparare a parlare e dialogare, pensando che questo è fondamentale per il successo della propria cura, che dipende dallo sforzo congiunto delle parti. Il medico è dunque chiamato ad utilizzare strategie quali la ripetizione, l'esemplificazione, l'utilizzazione di riassunti, schemi, pubblicazioni ed il supporto di altre professionalità (ad esempio infermieri, psicologi, ecc...) per "incontrare" il paziente.

Il medico non è infatti l'unica figura alla quale rivolgersi presso il centro clinico. Gli infermieri sono un'ottima fonte per chiedere consigli (e sostegno) sugli effetti collaterali e sull'aderenza. Sia il medico sia gli infermieri saranno in grado di indirizzare il paziente ad altri specialisti quando necessario (ad esempio dietologi, psicologi, assistenti sociali, ecc...).

Per avere un buon rapporto con il tuo medico:

- Cercane uno con il quale ti senti a tuo agio. Se, ad esempio, sei una donna e preferisci un medico donna, non dovrebbe essere un problema chiedere, ed ottenere, che sia una donna a seguirti.
- Stabilisci un rapporto di sincerità per cui tu non ti senta mai in imbarazzo o in difficoltà nel chiedergli qualunque cosa;
- Sii chiaro con lui: non devi averne paura. Il medico deve comprendere le tue esigenze ed il tuo stile di vita;
- Mettiti nelle condizioni di ascoltarlo, comprenderlo, ma anche di essere ascoltato e compreso.
- Fai una lista delle cose di cui vorresti parlare con lui/lei e porta la lista con te al momento della visita.
- Fai in modo che sia sempre lo stesso medico a visitarti: considera che non è così facile sviluppare una buona relazione, se sei costretto a ricominciare da capo ogni volta.
- Ascolta con attenzione i suoi consigli ed agisci di conseguenza.
- Sii onesto con le persone che si prendono cura di te. Informa il tuo medico di tutti i farmaci che stai assumendo, sia che si tratti di sostanze legali, illegali, o di farmaci complementari.

CON IL MEDICO

- Parla con lui/lei della tua sessualità: ti aiuterà ad affrontare in maniera corretta problemi di prevenzione e gli permetterà di conoscerti meglio in modo da adattare alla tua persona interventi mirati.
- Rispetta i suoi consigli: non puoi pretendere che le tue esigenze siano rispettate se tu non rispetti le sue prescrizioni.

Inoltre...

- Trova un centro clinico comodo da raggiungere e presso il quale pensi di trovarti bene.
- Fai in modo che i risultati delle analisi siano disponibili al momento dell'incontro con il medico.
- Sii puntuale e informa il centro clinico se non sei in grado di essere presente: in tal modo sarà possibile dare l'appuntamento ad un altro paziente.
- Rispetta le persone che si occupano di te come pretendi di essere trattato.

I tuoi diritti di paziente

- Essere visitato in tempi ragionevoli rispetto all'orario fissato per l'appuntamento, o di ricevere spiegazioni sul perché ciò non sia stato possibile.
- Ricevere tutte le informazioni sulle opzioni di trattamento disponibili, inclusi i rischi ed i benefici associati ad ognuna di esse.
- Essere coinvolto in tutte le decisioni relative al trattamento e alla cura.
- Poter chiedere visite specialistiche se ritieni che ve ne sia una precisa necessità.
- Avere la garanzia che tutti i documenti che ti riguardano siano conservati in un luogo sicuro.
- Rifiutare di entrare a far parte di uno studio clinico, senza che questo influenzi le tue opzioni di trattamento presenti e future.
- Avere la possibilità di esprimere le tue lamentele sul trattamento che stai utilizzando, e che le tue lamentele vengano prese in considerazione.
- Chiedere (ed ottenere) un secondo parere medico.
- Ottenere (se necessario) una risposta scritta ad ogni lettera che scriverai al tuo centro clinico.
- Cambiare medico e/o centro clinico, senza che questo abbia alcuna conseguenza sulle tue opzioni di trattamento future. Anche se è sempre meglio cercare di discutere (e risolvere) il problema, non devi dare alcuna spiegazione in merito alla tua decisione di cambiare medico e/o centro clinico.
- Far trasferire la tua cartella clinica al nuovo medico e/o al nuovo centro clinico.
- Ottenere la prescrizione dei farmaci, anche quelli non ospedalieri, dal medico che ti segue e conosce i tuoi problemi.

RACCOMANDAZIONI



Raccomandazioni finali

In generale le terapie di combinazione nel 2006, grazie alla presenza di farmaci co-formulati e grazie alle nuove formulazioni di vecchie molecole, sono notevolmente più semplici da assumere rispetto a quelle di qualche anno fa. E' oggi possibile, associando un regime di backbone ad uno di anchor, costruire combinazioni che si possono assumere una volta al giorno oppure due volte al giorno.

La costruzione della giusta combinazione per te deve passare attraverso un colloquio franco con il medico: la valutazione del tuo stile di vita, la valutazione dell'impatto della terapia sulla tua quotidianità, la presa di coscienza da parte tua dell'importanza dell'aderenza sono tutti fattori da tenere in considerazione. Questi concetti sono alla base della "personalizzazione della terapia", ossia del disegno della terapia, quando possibile, in base alla vita di una persona.

Non cadere nell'errore di pensare che quello che appare "più semplice" o "più comodo" sia necessariamente la cosa giusta per te: l'aderenza, ossia il fatto che tu assuma sempre i farmaci agli orari prescritti e con le modalità indicate, deve essere una chiave di lettura imprescindibile nel disegno del "tuo schema terapeutico".

Ti si chiede dunque un'assunzione di piena responsabilità nelle scelte che farai, condividendo tutti i fattori con il tuo medico, considerando che comunque un impatto nella tua vita la terapia lo avrà: solo così essa potrà diventare per te un momento della giornata sostenibile ed assimilabile, pian piano, nella tua routine, non dimenticandone mai l'importanza.





<http://www.nadironlus.org>

Questa pubblicazione è stata interamente curata dall'Associazione Nadir Onlus, organizzazione non lucrativa di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive. In particolare gli autori sono David Osorio, Simone Marcotullio, Filippo von Schloesser.

Ringraziamo Roche SPA per il contributo elargito per la sua realizzazione.

L'Associazione Nadir Onlus segue l'evoluzione del panorama scientifico in merito all'HIV/AIDS e patologie correlate. Ti invitiamo a rimanere aggiornato su tutte le informazioni attraverso i servizi integrati ed i progetti che la nostra associazione propone. Per saperne di più collegati al nostro sito web.

Per contribuire al sostentamento dell'Associazione Nadir Onlus, puoi effettuare un bonifico sulle seguenti coordinate bancarie:

UNICREDIT XELION BANCA SPA

Agenzia: Unica

V. Pirelli n. 32 - 20124 Milano

ABI: 03214 - CAB: 01600 - CIN: A - C/C N.: 000001194990 - intestato a NADIR ONLUS

IBAN: IT 22 A0321401600000001194990

Causale: pro-sostegno attività dell'associazione.

Associazione Nadir Onlus

Via Panama n. 88

00198 Roma

Tel e Fax: +39-06-8419591

C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002

E-mail: redazione@nadironlus.org

Publicazione Regolarmente depositata presso
l'Agenzia Italiana del Farmaco
con Codice 24008406 in data 19/04/2006

Progetto grafico e illustrazioni a cura di:
Stefano Marchitello e Arianna Amato - NAIV Studio
www.naivstudio.com - info@naivstudio.com
Proposta grafica e Supervisione di David Osorio

Stampa:
Tipografia Messere Giordana
Via Enrico Bondi, 154/a - Roma, info@messere.com



nadir

Codice Pubblicazione: 24008406