

Pentru mai multe informații despre HIV/SIDA:)

www.arasnet.ro

www.raa.ro

www.sexdex.ro

www.unopa.ro

www.alaturidevoi.ro

www.cnlas.ro

EATG

European AIDS Treatment Group (EATG) este o organizație neguvernamentală belgiană, fondată în 1991 la Bruxelles.

EATG este prima și unica organizație europeană activă în domeniul tratamentului HIV/SIDA.

EATG include persoane afectate de HIV/SIDA din Europa, persoane interesate de evoluția și problemele ridicate de tratamentul acestei maladii. În prezent, EATG are peste 100 de membri din 20 de țări diferite, care lucrează în organizații HIV/SIDA.

COPE

COPE (Educația Continuă a Pacienților) este un proiect EATG dedicat finanțării activităților de informare și educare cu privire la tratamentul HIV/SIDA.

ONG-urile active în domeniu pot aplica la COPE (cope@eatg.org) pentru finanțarea proiectelor de informare pe probleme de tratament.

Acest material a fost publicat cu sprijinul financiar al



Schimbarea Terapiei

introducere

ce putem face cînd...

**de ce o combinație poate să
fie un eșec?**

**monitorizarea testelor
importante**

**alegeri pentru următoarea
combinație**

© ARAS București 2005

Traducere și adaptare:

Bogdan Istrate

Consultant de specialitate:

Dr. Mariana Mărdărescu

Medic primar boli infecțioase, Institutul de Boli Infecțioase

„Prof. Dr. Matei Balș”

Șef Secție Imunodepresie Copii

Coordonator al Compartimentului pentru Monitorizarea și

Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România

Consultant:

Liana Velica

Gm-CSF (factor de stimulare a granulocitelor și macrofagelor)	În studiu la persoane cu CD4 sub 50, medicament folosit pentru stimularea sistemului imunitar.	Fiind aprobat, este deja disponibil.
IL-2 (interleukina 2)	Folosit în mod experimental într-un ciclu de 8 săptămâni, urmat de creșterea valorilor Cd4.	Se utilizează experimental în alte țări.
Foscarnet	Folosit în infecțiile cu citomegalovirus, cu mare nefrotoxicitate.	Disponibil în alte țări.
Hidroxiureea	Medicament utilizat de peste 30 de ani în tratamentul cancerului. Este utilizat în mod excepțional pentru creșterea sensibilității HIV la ddl.	Aprobată doar în anumite țări.
Acid micofenolic	Utilizat în mod asemănător cu hidroxiureea + ddl, în combinație cu abacavir.	
L-acetyl carnitina	Un aminoacid care nu are efect antiretroviral, dar poate reduce efectele secundare neurologice asociate INRT.	Medicament aprobat. Poate fi prescris.

Glosar

Test de confirmare: un test secundar pentru o nouă verificare a rezultatelor unui test anterior.

Acces rapid: programe care permit accesul timpuriu la medicamente înainte ca acestea să fie aprobate (doar pentru persoanele care au nevoie urgentă de ele).

HAART: terapia combinată extrem de activă (*highly-active anti-retroviral therapy*), care include întotdeauna cel puțin 3 sau 4 medicamente pentru infecția HIV.

Hidroxiureea: un medicament folosit în general împotriva cancerului, dar care poate crește eficiența ddl și a d4T. O doză redusă de 300 mg de două ori pe zi poate scădea efectele secundare.

Mega-HAART: combinație de medicamente care folosește 5 sau mai multe medicamente pentru HIV, de obicei incluzând 2 sau 3 inhibitori de protează.

Mutație: o modificare în structura virusului care poate opri acțiunea medicamentului.

INNRTI: inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază, o familie a medicamentelor care include delavirdine, nevirapine, efavirenz, TMC125 și capravirine.

INRTI: inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază, o familie a medicamentelor care include AZT, d4T, 3TC, ddi, ddC, abacavir.

IntRT: inhibitori nucleotidici de reverstranscriptază (tenofovir)

IP: inhibitori de protează, o familie de medicamente care include indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir și lopinavir; tot aici intră atazanavir, tipranavir și TMC114.

Terapie de salvare: o combinație de medicamente împotriva HIV care poate fi folosită după ce 2 combinații anterioare au fost urmate de eșec.

Linia a doua terapeutică: o combinație de medicamente împotriva HIV, folosită după ce primul tratament a eșuat.

Pacient experimentat: o persoană care a folosit deja tratamente împotriva HIV.

Naiv: o persoană care nu a luat niciodată tratamente anti-HIV.

Încărcătura virală (viremie): un test de sînge care măsoară cantitatea de HIV din sînge.

Eșec terapeutic: situația în care tratamentul curent eșuează și încărcătura virală începe din nou să crească.

Virus de tip sălbatic: HIV care nu a produs nici o mutație.

Schimbarea tratamentului

Ghidurile sînt revizuite din 6 în 6 luni pentru a include cele mai recente informații:

De la ediția precedentă cîteva noi tratamente au devenit disponibile putînd fi folosite în terapia de recuperare:

- T-20 a fost aprobat în Europa;
- atazanavir este pe punctul de a fi aprobat și este disponibil într-un program de acces rapid;
- tipranavir, un IP cu activitate împotriva rezistenței curente a virusului HIV, va fi disponibil într-un program cu acces limitat.

Rezumat

Această broșură ar trebui să vă ajute în discuțiile cu doctorul dvs. Deși situația tratamentului este diferită de la un pacient la altul, rezumatul de mai jos cuprinde punctele cheie.

1. Dacă încărcătura virală începe să crească, nu vă panicați și discutați imediat cu medicul dvs.
2. Solicitați un nou test în aceeași zi în care ați luat primele rezultate de la testare, pentru a afla dacă rezultatul primului test a fost exact.
3. Dacă încărcătura virală continuă să crească, atunci schimbând rapid tratamentul veți avea mari șanse de reușită.
4. Încercați să identificați motivele pentru care combinația curentă a eșuat: rezistența anterioară, aderența, absorbția medicamentului sau o combinație a acestor cauze.
5. Dacă sînteți deja la a 2-a sau a 3-a combinație, alegeți cea mai puternică variantă pentru următorul tratament de salvare. Folosiți cît de multe medicamente noi se poate, în special cele care nu au rezistență la medicamentele precedente.
6. Monitorizați cu atenție noul tratament. După ce tratamentul se schimbă, faceți un test la 2-4 săptămîni, pentru verificarea încărcăturii virale, apoi repetați testul la 1-2 luni. Dacă aveți probleme cu aderența sau efectele secundare, ar fi bine să le discutați cu medicul.
7. Încercați să aflați ce noi tratamente vor deveni disponibile, în special prin programe de acces rapid.
8. Informați-vă despre cele mai recente cercetări cu privire la: combinații multiple de medicamente, întreruperea tratamentului și noi medicamente.
9. Dacă valoarea CD4 este sub 100 de celule pe mml, întrebați de Gm-CSF, care poate stimula sistemul imunitar.
10. Chiar dacă aveți o încărcătură virală detectabilă și așteptați noi tratamente, folosirea unui tratament care include un inhibitor de protează este mult mai sigură decît oprirea tratamentului. Acest lucru este valabil mai ales dacă valoarea CD4 este sub 100 de celule pe mml.

10. Accesul rapid la medicamentele experimentale

Combi-națiile pentru persoanele poliexperimentate din punct de vedere al tratamentului ARV au în vedere folosirea medicamentelor aflate în experimentare. Aceste medicamente sînt într-un stadiu avansat de cercetare, fiind disponibile în program de acces rapid sau de urgență, pentru persoanele care au nevoie de ele urgent și care nu pot aștepta procesul final de aprobare. Se indică o monitorizare foarte atentă a efectelor secundare.

Aceste programe nu sînt disponibile în toate țările. Ar fi de dorit ca medicul dvs. curant să poată avea acces la aceste programe. Informați-vă cu privire la medicamentele ce urmează să apară și solicitați medicului să le puteți folosi atunci cînd ați epuizat combinațiile cu medicamentele aflate în uz.

T-20 (enfuvirtid, Fuzeon)	O nouă clasă de medicamente, inhibitori de fuziune, administrate prin injecție subcutanată.	Aprobat în Europa în vara anului 2003
ATV (Atazanavir, Reyataz)	Nou IP care nu crește lipidele și poate fi activ împotriva virusului rezistent la IP (se poate potența cu ritonavir).	Acces rapid din 2003 în Europa și SUA, în studii clinice.
TPV (Tipranavir)	Nou IP care urmează să apară, cu acțiune împotriva virusului rezistent la IP.	Acces foarte limitat.
TMC-114	Nou IP cu activitate împotriva virusilor rezistenți la IP.	Puncte de cercetare în Marea Britanie
TMC-125	Nou INNRT	Puncte de cercetare în Marea Britanie
UK-427,857	Inhibitor de fuziune	În studiu
SCH-D	Inhibitor de fuziune	În studiu
PEG Interferon (interferon A)	Medicament care se injectează o dată pe săptămîină și care este folosit pentru tratarea hepatitei C (coinfecție HIV/HCV)	Cercetări cu acces limitat pentru PEG, datorită relației HIV/HVC.

Schimbarea INRT

Multe combinații cuprind cel puțin doi INRT (AZT, d4T, ddl, 3TC, abacavir, tenofovir). Medicamentele din aceeași clasă se pot schimba între ele atîta timp cît nu a apărut rezistența specifică.

Simptomele de neuropatie periferică (durere sau amorțire a mîinilor și picioarelor) pot fi efecte secundare ale ddl, d4T, sau, mai rar, 3TC. Aceste medicamente trebuie schimbate înainte ca afectarea nervului să fie gravă și ireversibilă.

d4T și AZT au fost asociate cu pierderi de grăsime la nivel facial și înlocuirea lor cu abacavir a dus la observarea unor beneficii.

Dacă AZT-ul provoacă greață sau oboseală, el poate fi schimbat cu un alt INRT.

Schimbarea INNRT

Nevirapinul și efavirenzul sînt la fel de puternice împotriva HIV, dar ambele au numeroase efecte

secundare. Nevirapinul a fost asociat mai des cu erupții cutanate și toxicitate hepatică. Efavirenzul provoacă tulburări de stare, tulburări ale somnului, vise agitate.

Dacă apar efecte secundare neplăcute la unul din aceste medicamente, el poate fi schimbat cu un altul fără oprirea tratamentului sau fără schimbarea altor medicamente din combinația pe care o luați.

Schimbarea IP

Schimbarea unui IP cu altul nu este chiar atît de simplă. De exemplu, la un sfert dintre persoanele dintr-un studiu care au schimbat indinavirul cu nelfinavir s-a observat o creștere a încărcăturii virale în numai 3 luni. Schimbarea nelfinavirului cu indinavir nu a provocat astfel de probleme. Schimbarea unui IP cu doi IP face ca schema de tratament să fie mai puternică.

1. Cîte ceva despre rezistență și aderență

Corpul unei persoane HIV pozitive produce zilnic cîteva miliarde de noi celule infectate cu HIV. În producerea acestui vast număr de copii, uneori se produc și greșeli. Acestea sînt numite mutații.

Totuși, cînd nu folosiți nici un tratament, nu există nici un motiv să se producă vreo mutație particulară, pentru că de obicei acestea nu sînt la fel de puternice precum virusul HIV original. Dar, cînd folosiți un tratament, cîteva din mutațiile produse nu vor fi afectate de medicamentele folosite. Aceste mutații rezistente vor continua să se reproducă și vor deveni caracteristica majoră a virusului HIV cu care sînteți infectat. După aceea veți deveni rezistent la acele medicamente precum și la cele similare lor.

Cu cît încărcătura virală crește cînd folosiți un tratament, cu atît veți deveni mai rezistent. De aceea este foarte important să vă mențineți încărcătura virală la cote cît mai mici. Chiar la o viremie între 50 și 500 de copii pe ml, există în organism destui viruși noi HIV produși în fiecare zi ca să fiți la risc de dezvoltare a rezistenței.

Dacă încărcătura virală rămîne sub 50 de copii pe ml, scade numărul de noi viruși produși în fiecare zi și, în același timp, riscul de producere a mutațiilor. Asta înseamnă că puteți folosi medicamentele mulți ani de acum înainte, fără să deveniți rezistent la ele.

Cîteva medicamente își încetează acțiunea după numai o mutație: nevirapin, efavirenz și 3TC. Alte medicamente își încetează acțiunea după ce sînt produse o serie de mutații.

În cazul în care luați inhibitori de protează, mai întîi se dezvoltă una sau doua mutații (care pot să reducă acțiunea medicamentelor). Dacă apoi continuați să folosiți aceleași medicamente, se vor produce mai multe mutații, care vor opri definitiv acțiunea medicamentelor. Există situații cînd rezistența la inhibitorii de protează poate fi mărită prin creșterea dozelor de medicamente. Rezistența și aderența sînt strîns legate. Dacă

uitați sau întîrziți să luați unul sau toate medicamentele, riscul dezvoltării rezistenței crește. Acest lucru se întîmplă din cauza că nivelurile medicamentului se află sub un prag minim de siguranță.

Mutațiile care apar numai cînd concentrațiile medicamentelor sînt mici pot opri acțiunea acestora. Mai tîrziu, cînd reluați sau continuați tratamentul, se poate întîmpla ca aceste medicamente să nu mai funcționeze deloc.

Aderența este critică în terapia de salvare. Un studiu a arătat că persoanele care folosesc terapia de salvare și care au luat la timp dozele de medicamente, au observat cum încărcătura lor virală a devenit nedetectabilă. Aceste persoane au avut rezultate mult mai bune decît un grup similar care a urmat numai primul tratament și de la care se așteptau rezultate mai bune.

2. Informații suplimentare

Informare telefonică

SIDA Helpline - 0800 800 033

Este o linie telefonică prin care se oferă informații despre infecția cu HIV și serviciile disponibile în toate județele țării. Numărul de telefon poate fi apelat gratuit din întreaga țară, din rețeaua de telefonie fixă.

Alte contacte utile**UNOPA Uniunea Națională a Organizațiilor Persoanelor Afectate de HIV/SIDA**

[Http://www.unopa.ro](http://www.unopa.ro)

ARAS Asociația Română Anti-SIDA

Tel/fax: 021 2102077

<http://www.arasnet.ro>

Comisia Națională de Luptă anti-SIDA

[Http://www.cnlas.ro](http://www.cnlas.ro)

Lume:

<http://www.women.org>

<http://www.unaids.org>

2. Introducere

Ce înseamnă terapie de salvare?

Terapia de salvare este numele dat oricărei combinații de medicamente anti-HIV luate de o persoană infectată cu HIV/bolnavă de SIDA, alta decât prima sau a doua combinație.

Există cel puțin 18 medicamente împotriva virusului HIV care pot fi alese dacă includem și cele disponibile în studii sau în programe de acces rapid.

Orice medicament folosit ar trebui să fie într-o combinație care are șanse să reducă la minim dezvoltarea rezistenței.

Înainte de folosirea unor medicamente noi trebuie să știi de ce tratamentul anterior a eșuat.

De ce trebuie schimbat tratamentul?

Sînt cîteva perioade cînd ar trebui să vă gîndiți la schimbarea tratamentului, chiar dacă aveți o evoluție favorabilă:

- combinația curentă nu a putut reduce încărcătura virală sub 50 de copii pe ml
- încărcătura virală a început să crească din nou, deși luați tratament
- combinația funcționează, dar efectele secundare sînt greu de tolerat.

Această broșură se ocupă în principal de primele 2 situații. Totuși, am inclus o secțiune despre efectele secundare ale schimbării tratamentului.

Este relativ normal să schimbați terapia din cauza efectelor secundare.

Opțiunile în terapia de salvare depind de istoria tratamentului. Nu există variante universale valabile și ceea ce funcționează în cazul unei persoane nu va da aceleași rezultate în cazul alteia.

În general, va trebui să schimbați toate medicamentele pentru a obține cel mai bun efect. Există și cazuri în care se schimbă unul sau două medicamente, iar alteori este suficient să se adauge alte medicamente pentru a intensifica un tratament.

Poate terapia duce la eșec terapeutic și eu să mă simt bine?

Cînd termenul „a eșua” este folosit pentru a descrie o creștere a încărcăturii virale, avem de a face, de fapt, și cu un eșec virusologic. Acesta este legat de rezultatele testelor de sînge, dar nu are nici o legătură imediată cu modul în care vă simțiți.

Eșecul virusologic comportă un risc important: acela de a vă îmbolnăvi într-un viitor apropiat.

Termenul „eșec clinic” este folosit pentru a descrie orice ÎMBOLNĂVIRE nouă sau progresivă. Acest lucru se întîmplă cînd nu vă simțiți bine și este adeseori legat de eșecul virusologic.

Prima modificare este cea a încărcăturii virale, urmată de o scădere a valorii CD4, care vă poate expune apoi la un risc mai mare de îmbolnăvire.

De ce testele de încărcătură virală sînt atît de importante?

Un test de încărcătură virală va arăta dacă aceasta a devenit nedetectabilă, sau dacă au apărut creșteri progresive.

Dacă, de exemplu, încărcătura virală ajunge la 1000, nu vă veți îmbolnăvi imediat. De fapt, dacă există o cale de menținere la acest nivel relativ scăzut, este bine să continuați tratamentul curent.

Dacă rămîne la acest nivel detectabil, virusul va continua să dezvolte o rezistență puternică la medicamentele curente. La un anumit punct, încărcătura virală va crește mult mai mult și medicamentele nu vor mai avea nici un efect, moment în care încercarea de reducere a viremiei va fi foarte dificilă.

Există persoane a căror încărcătură virală rămîne la limite mici dar detectabile pentru multe luni, fără însă să continue să crească. O explicație ar fi că aceste persoane au dezvoltat o formă mai puțin agresivă de toleranță pentru HIV.

menținut timp de 2 ani, în care fiecare combinație a durat aproximativ 6 luni.

Această strategie a produs de asemenea o creștere semnificativă a valorii CD4 după fiecare perioadă de 4 luni și s-a dovedit a fi o alternativă în folosirea fie a terapiei mega-HAART, fie a strategiilor de întrerupere a tratamentului, oferind o nouă strategie pînă la apariția unor noi medicamente.

Este în mod cert mai utilă continuarea terapiei decât oprirea completă a acesteia, mai ales dacă valoarea CD4 este sub 200.

Aceste combinații ar trebui să includă un IP.

Dacă nu există alternative, și mai ales dacă valoarea CD4 este foarte mică, este probabil ca schema terapeutică să aducă beneficii pînă la apariția unor noi medicamente. Este foarte importantă monitorizarea atentă a valorilor CD4 și a încărcăturii virale.

8. Schimbarea tratamentului pentru evitarea efectelor secundare

Atîta timp cît se mențin medicamente cu o potență similară, se poate îmbunătăți calitatea vieții și, desigur, se poate păstra încărcătura virală la un nivel nedetectabil.

Istoria tratamentului antiretroviral este importantă și veți avea în mod sigur nevoie de o monitorizare atentă a încărcăturii virale și a valorilor CD4 după orice schimbare.

Trecînd de la un IP la un INNRT

Există studii care au analizat trecerea de la un IP la un INNRT pentru evitarea lipodistrofiei. Schimbarea a dus la reducerea lipidelor, a colesterolului și a trigliceridelor din sînge. De asemenea, combinațiile au fost urmate de reducerea numărului de medicamente, precum și de dispariția restricțiilor alimentare.

Această soluție dă rezultate și în cazul acumulărilor de grăsime în zona stomacului, a sînilor, a umerilor.

Dacă au fost folosite deja multe tratamente, există un risc mare ca încărcătura virală să crească. Acest lucru s-a întîmplat la aproximativ 10 % din persoanele care au participat la studii clinice.

Multe din informațiile din această broșură au drept scop ajutarea persoanelor care trebuie să-și schimbe tratamentul din cauza eșecului terapeutic.

Există, totuși, și multe persoane care recurg la această soluție fie pentru evitarea efectelor secundare, fie pentru a găsi un tratament mai ușor de luat.

Orice combinație terapeutică trebuie să fie însoțită de o aderență cît mai bună. Cu mai mult de 18 medicamente disponibile, există mari șanse să găsiți o variantă care să vi se potrivească, iar medicii nu mai sînt atît de reticenți cu privire la schimbarea schemelor de tratament.

Avantajele unei pauze includ :
HIV poate temporar să se schimbe într-un tip mai puțin rezistent și următoarea schemă antiretrovirală poate să fie mai activă.

Dispar multe dintre efectele secundare ale medicației antiretrovirale.

Beneficii psihologice.

Șanse mai mari în obținerea unei încărcături virale nedetectabile cu noul tratament.

Dezavantajele includ :

Refacerea încărcăturii virale, câteodată ajungând la nivele mari în câteva săptămîni.

Scăderea valorii CD4, mai ales dacă valoarea inițială a fost mai mică. Uneori scăderea valorii CD4 este atît de dramatică, încît este foarte greu de ajuns la valoarea anterioară, chiar dacă următorul tratament este eficient și încărcătura virală scade rapid.

Scăderea valorilor CD4 poate duce la apariția bolilor asociate HIV.

Este clar că întreruperea structurată a tratamentului necesită o abordare personalizată, adaptată fiecărui pacient.

Pauza în cadrul tratamentului înseamnă monitorizarea lunară a valorilor CD4, testarea rezistenței, precum și monitorizarea terapeutică, pentru a se putea lua o decizie corectă cu privire la momentul reînceperii terapiei.

Cu alte cuvinte, se poate opta pentru una dintre variantele de mai sus și chiar se pot adăuga noi medicamente aflate în studiu.

Criteriile de intrare într-un studiu sînt: încărcătură virală peste 2500 și valoarea CD4 sub 300.

Ritonavirul nu este luat în calcul ca și medicament dacă este folosit pentru potențare.

Potențarea și reciclarea medicamentelor

Chiar dacă deja au fost folosite multe dintre medicamentele disponibile, există varianta unei noi combinații.

Cîteva medicamente non-HIV pot crește nivelurile medicamentelor HIV suficient de mult încît să preîntîmpine apariția rezistenței. Hidroxiureea face ca ddl să fie din nou eficient pentru persoane care au dezvoltat rezistență (mai puțin folosită acum din cauza efectelor secundare, și mai mult în combinație cu cel puțin un INRT).

Cîteva studii au analizat utilizarea acidului micofenolic pentru a crește potența abacavirului (în mod similar cu hidroxiureea).

Chiar și cînd numai două medicamente sînt noi într-o combinație de 6 sau 7 medicamente, este posibil ca ele să fie potente. Dacă ați folosit alte opțiuni, merită să se încerce reciclarea medicamentelor.

Folosirea *fitness*-ului viral

Marea majoritate a abordărilor în terapia de salvare din această broșură au fost analizate și înțelese de cîteva ani. Totuși, de curînd, cîteva cercetări au analizat dacă *fitness*-ul viral poate fi folosit într-un mod nou.

Multe persoane, de exemplu, continuă să folosească 3TC chiar dacă au dezvoltat mutația de rezistență 184V. Acest lucru se datorează faptului că aceasta mutație menține încărcătura virală la un nivel scăzut.

O nouă abordare este schimbarea regulată a unei combinații pentru a menține sensibilitatea unui tip de virus.

Combinațiile terapeutice au fost schimbate din cauza rezultatelor testelor genotipice de rezistență în care încărcătura virală a crescut la peste 10 000 de copii. Doar 3-4 medicamente au fost incluse în fiecare schemă terapeutică și această strategie s-a

3. Ce putem face cînd încărcătura virală crește?

În primul rînd nu intrați în panică, dar tratați situația cu seriozitate!

Faceți un al doilea test pentru controlarea încărcăturii virale la aceeași întîlnire cînd vi s-au dat primele rezultate. Numai așa veți verifica dacă primul test a fost exact. Este foarte important să faceți acest lucru imediat și să nu așteptați pînă la următorul set de teste de rutină.

Variații ale încărcăturii virale

Este normal ca, în anumite situații, încărcătura virală să varieze.

Se poate întîmpla că încărcătura virală să sară de la un nivel nedetectabil la 50-2000 de copii pe ml, ca mai apoi să scadă din nou sub nivelul detectabil, pe parcursul a cîteva săptămîni.

Alte infecții, cum ar fi gripa sau herpesul, sau anumite vaccinuri pot cauza o creștere a viremiei. Există și cazuri de teste contaminate în laborator, care au dat rezultate false.

Un studiu arată că mai mult de 50% dintre variațiile cuprinse între 50 și 500 de copii pe ml au fost erori de testare.

Testul de confirmare vă va ajuta să nu schimbați un tratament care încă funcționează și pe care îl puteți folosi ani buni de acum înainte.

Dacă cel de-al doilea test arată același nivel de încărcătură virală (sau chiar unul superior), în condițiile în care ați luat toate medicamentele prescrise, probabil dezvoltați rezistență la unul sau toate medicamentele din combinația folosită.

Teste sensibile la 50 copii /ml

Toate spitalele ar trebui să folosească teste de rutină pentru controlul încărcăturii virale, care poată măsura valori mai mici de 50 de copii pe ml. Aceste teste atrag din timp atenția asupra oricărei creșteri sau scăderi a încărcăturii virale.

Există studii care arată că reducerea încărcăturii virale sub 5 copii pe ml este foarte utilă, dar rezultatele sînt încă neclare.

Este însă clar că menținerea încărcăturii virale sub 50 copii pe ml oferă posibilitatea de a utiliza tratamentul mai mult timp.

Este important ca încărcătura virală să fie la nivel minim în a doua și a treia linie a terapierii de salvare.

Cînd ar trebui să schimbi tratamentul?

Imediat ce ați detectat o creștere în încărcătura virală, trebuie să luați măsuri.

Monitorizarea permanentă a creșterii și scăderii încărcăturii virale este extrem de importantă.

Cu cît veți aștepta mai mult pentru a verifica tendința de creștere a viremiei, cu atît veți avea mai multe șanse să dezvoltați rezistențe.

Alegerea noii combinații depinde de cîteva aspecte:

- medicamentele folosite deja
- valoarea actuală a CD4
- cea mai mică valoare CD4 de pînă acum
- starea generală de sănătate.

La nivelele mici, cuprinse între 50 și 500, uneori există opțiunea intensificării tratamentului.

O altă opțiune este să așteptați pînă cînd încărcătura virală este confirmată ca fiind 1000 sau mai mult. Acest lucru vă dă posibilitatea de a face un test de rezistență. La acest nivel va trebui să faceți mai mult decît să adăugați un medicament nou. Cu cît schimbați mai repede un tratament care nu dă roade, cu atît crește șansa ca următoarea combinație să funcționeze.

În practică, multe persoane trebuie să înceapă combinația următoare la nivele extrem de înalte ale încărcăturii virale din cauza faptului că nu și-au făcut testele de viremie în mod regulat.

Dacă nu aveți destule medicamente pentru a începe o nouă combinație, puteți continua cu

același tratament, chiar dacă aveți o încărcătură virală mare, fără a vă periclita starea de sănătate.

Desigur, puteți aștepta apariția de noi medicamente, astfel încât să schimbați terapia actuală cu o combinație mai bună și mai puternică.

Cum aleg cea mai puternică combinație?

Încercați să aflați ce rezultate au obținut alte persoane. Pacienții care au început a doua sau a treia combinație sînt de obicei într-o situație mai puțin bună decît cei care nu au folosit niciodată medicamente. Este întotdeauna mai sigur să folosiți o combinație puternică decît una care este prea slabă.

Deși toate medicamentele au fost testate atît singure cît și în diferite combinații, nu veți reuși întotdeauna să găsiți studii care să se potrivească exact cu situația dvs. Ar fi bine, de asemenea, să verificați interacțiunile dintre medicamente.

Un indice pentru potența medicamentelor este măsura în care un medicament provoacă scăderea încărcăturii virale. Acesta este măsurat de obicei în „logs”. Un log este un multiplu de X 10, deci o scădere de la 20.000 la 20 este o scădere de trei logs. Cu cît scăderea măsurată în logs este mai mare, cu atît combinația este mai potentă.

Un alt indice este procentajul persoanelor care au luat medicamentul și a căror încărcătură virală a ajuns sub nivelul de detecție în cadrul unui test ultra sensibil (mai puțin de 50 sau 20 de copii/ml). Cu cît acesta este mai aproape de 100%, cu atît medicamentul are potențial și este foarte probabil să dea rezultate.

Este foarte importantă compararea acestor statistici și a diferitelor experiențe avute de alte persoane în tratament.

Dacă toate ar fi început cu un nivel mic al încărcăturii virale sau cu o valoare CD4, mare atunci ar fi fost mult mai ușor să obținem rezultate impresionante. Dacă rezultatele au ținut mai mult de 1 sau 2 ani, este clar că putem avea încredere în acele medicamente pe termen lung. Rezultatele impresionante pe

termen scurt pot doar să însemne că este vorba despre o **combinație terapeutică** ușor de tolerat, **sau că pacienții au avut o aderență bună.**

Pot unele medicamente să dezvolte rezistență mai ușor?

Unele medicamente au nevoie de o singură mutație pentru ca virusul să devină definitiv rezistent la ele. Este o situație verificată mai ales pentru 3TC dar și pentru INNRT - nevirapin, efavirenz, delavirdine.

Toate acestea sînt medicamente foarte puternice, dar mai vulnerabile la un eșec timpuriu dacă sînt folosite într-o combinație care nu reduce încărcătura virală sub 50 de copii.

Unele medicamente, printre care ddI și d4T, dezvoltă rezistență și dau mutații specifice într-un mod care nu este încă bine înțeles de cercetători.

Medicamentele din clasa nucleozide pot să prezinte rezistență încrucișată într-un mod similar cu INNRT și IP.

Monitorizarea noii combinații este extrem de importantă. Este bine să cereți un test pentru verificarea încărcăturii virale la 4 - 8 săptămîni după schimbarea tratamentului și să continuați efectuarea testelor cel puțin la 2 luni.

Intensificarea prin potențarea medicamentelor se poate realiza chiar dacă încărcătura virală a început să crească. Dacă se face din timp, s-ar putea ca încărcătura virală să ajungă din nou sub nivelul detectabil, fără să dezvoltați rezistențe la medicamentele curente.

Folosirea T - 20

T - 20, numit și enfuvirtide sau Fuzeon, este primul medicament inhibitor de fuziune. El este utilizat însă cu o combinație optimală de medicamente antiretrovirale pentru obținerea unui beneficiu terapeutic de lungă durată. În acest sens, ghidurile recomandă folosirea T-20 înainte de instalarea rezistenței la toate celelalte medicamente.

Dacă rezistența este sigură și valoarea CD4 este peste 100 de celule/mm³, ar fi mai bine să păstrați T-20 pentru momentul în care îl veți putea folosi cu alte medicamente noi.

T-20 se administrează prin injecție subcutanată de două ori pe zi și puteți învăța să vi-l administrați singur, acasă.

Terapia mega - HAART (Terapia de salvare cu multiple combinații)

Dacă nu au rămas destule medicamente noi pentru a realiza o nouă combinație și s-a instalat rezistența la medicamentele din toate clasele curente, se poate crește numărul de medicamente din combinația următoare.

Folosind cît mai multe medicamente anti-retrovirale care reduc încărcătura virală, puteți obține rezultatele scontate. Aceste combinații includ de obicei 2-3 IP.

Ceea ce se încearcă este, de fapt, folosirea oricărui medicament care va crește potența schemei.

De exemplu :

Dacă s-au folosit la început AZT, 3TC și ddI, există riscul ca abacavirul să nu ajute foarte mult. Dacă acesta a fost folosit în combinație

cu alte două medicamente, s-ar putea ca schema să nu fie suficient de puternică.

În cazul în care combinația curentă include un IP și a dus la eșec terapeutic, probabil s-a instalat rezistența la IP. Dacă se schimbă doar IP din combinația triplă, riscul de eșec terapeutic este mare. Incluzînd 2 noi IP, cresc șansele de a obține rapid o încărcătură virală nedetectabilă.

Se poate lua în considerare folosirea 3TC în orice combinație de salvare, chiar dacă s-a detectat rezistența la acest medicament.

Terapia cu combinații mega - HAART este mult mai greu de folosit, prin urmare este nevoie de sprijin de specialitate pentru obținerea unei aderențe cît mai bune. Este necesară stabilirea unei relații foarte bune cu medicul curant, cu psihologul și asistenta din secția de specialitate.

Cu cît un tratament de salvare este mai puțin potent, cu atît este mai puțin probabil ca el să funcționeze pe termen lung. Terapia de salvare este de fapt o metodă de tergiversare pînă la apariția unor noi medicamente, care să fie active în situația rezistenței instalate.

Studiile mega-HAART care au raportat cele mai bune rezultate au folosit de asemenea monitorizarea terapeutică a medicamentelor pentru IP și INNRT.

Înteruperi de tratament

În urma studiilor făcute, o pauză de tratament înaintea inițierii regimului de salvare dă rezultate mai bune decît trecerea directă la o nouă schemă terapeutică.

Totuși, nu este foarte clar care strategie oferă cele mai multe avantaje pe termen lung.

Un studiu important făcut în SUA a arătat că întreruperea terapiei pentru o perioadă de 4 luni a dus la înrăutățirea stării de sănătate a unui mai mare număr de persoane decît în cazul continuării tratamentului.

principii generale care vor mări șansa ca următorul tratament să funcționeze :

Folosirea unui medicament dintr-o clasă nouă

Folosirea unor medicamente din clasele deja folosite, dar la care nu ați dezvoltat rezistență

Folosirea unui număr mai mare de medicamente antiretrovirale.

Opțiuni posibile

Folosirea opțiunilor se referă la utilizarea exclusivă a unora dintre medicamentele antiretrovirale uzuale, situație în care terapia de salvare poate fi ineficientă.

Există și cazuri în care se poate folosi în noua schemă terapeutică unul dintre medicamentele utilizate anterior.

În situația în care se știe cu siguranță că un medicament nou, și eventual dintr-o nouă clasă terapeutică, va fi disponibil în scurt timp, este bine să se amâne schimbarea schemei pînă în momentul respectiv.

Acest lucru este posibil numai dacă încărcătura virală nu are valori mari.

Este bine de știut că pentru ca schema nouă să aibă potență maximă, este bine să se înceapă toate medicamentele noi în același moment.

Programele de acces rapid dau posibilitatea de a folosi medicamente înaintea aprobării lor, în faze avansate de studiu.

7. Strategii de tratament

În afară de exemplele anterioare privind eșecul primei scheme terapeutice, există și alte câteva abordări importante.

Intensificarea terapiei

•Folosirea medicamentelor antiretrovirale aflate în diverse stadii de cercetare

• Terapie antiretrovirală extrem de activă

•Întreruperile structurate ale tratamentului

•Potențarea și reciclarea tratamentului

•Fitness-ul viral

• Evaluarea utilizării aceleiași scheme terapeutice (cu o atenție deosebită la aderență)

Intensificarea terapiei

Există o excepție de la regula generală de schimbare a cît mai multor medicamente.

Acest lucru se întâmplă cînd, în urma unor evenimente, se poate adăuga un singur nou medicament nou la combinația actuală.

Este o situație care apare, de obicei, după eșecul rapid.

Terapia se poate intensifica prin adăugarea unui medicament într-o combinație care fost eficientă dar care nu a dus la scăderea încărcăturii virale sub nivelul detectabil.

Adăugați un medicament pe care nu l-ați mai folosit niciodată.

Adăugați un medicament pe care deja l-ați folosit și care s-ar putea încă să dea rezultate. Aici intră continuarea folosirii 3TC sau a unui nou IP în cazul în care nu s-a evidențiat rezistența încrucișată cu IP folosit anterior.

Dacă se încearcă „intensificarea” în momentul de rebound viral sau cînd viremia este de cîteva mii de copii, se poate adăuga un singur medicament.

Terapia se poate intensifica și prin potențarea medicamentelor pe care le luați acum:

Adăugînd un al doilea IP (ex: ritonavir la o combinație de indinavir sau saquinavir)

Creșterea dozei unuia dintre medicamente după utilizarea monitorizării terapeutice a medicamentelor.

4. De ce o combinație poate să fie un eșec?

Orice decizie în legătură cu tratamente noi ar trebui legată de cauza creșterii încărcăturii virale, care poate fi una dintre cele menționate mai jos.

Asigurați-vă că înțelegeți importanța tuturor acestor cauze atunci cînd alegeți următoarea combinație. Este de dorit să nu repetați aceleași greșeli.

Motivele pentru care o combinație eșuează		Ce ar trebui făcut
i) Combinația precedentă nu era suficient de potentă	Este posibil să fi folosit mai puțin de 3 medicamente active sau chiar 3 medicamente slabe.	Folosiți cea potentă combinație posibilă. Încercați să aflați toate variantele posibile.
ii) Luați medicamentele la timp, dar ele nu erau absorbite în mod corespunzător	Persoane diferite pot lua aceeași doză a unui medicament și totuși să obțină rezultate complet diferite. Dozajul poate fi legat de greutate: dacă sînteți supraponderal sau subponderal, va trebui să vă ajustați doza de medicamente.	
iii) Rezistența la medicamente în antecedente	Dacă au fost folosite medicamente ARV nou adăugate la cele folosite anterior, în mod cert va crește riscul rezistenței la antiretrovirale.	Este importantă verificarea, printr-un test de rezistență, a modului în care ați evoluat în cursul tratamentului cu antiretrovirale și mai ales care dintre medicamente poate fi folosit în prezent și viitor. Schimbarea schemei terapeutice trebuie făcută numai în concordanță cu testul de rezistență. Se vor evita în mod categoric medicamentele la care rezistența este deja instalată și cele cu rezistență încrucișată.
iv) Nerespectarea modului de administrare a medicamentelor antiretrovirale în cadrul schemei stabilite	Dacă au existat probleme privind aderența, este bine să știți că acesta este un element esențial în conducerea unei scheme terapeutice. Aderența perfectă este la fel de importantă ca și valoarea unui nou medicament antiretroviral introdus în schemă. Dacă în mod constant au fost omise doze din schema prescrisă și dacă acest lucru se asociază cu lipsa unei diete corespunzătoare, nici o altă schemă, cu oricît de multe medicamente noi, nu va avea efectul scontat. În această situație este necesar suportul psihologic, pentru obținerea unei aderențe cît mai bune.	Încercați să aflați ce servicii de sprijin psiho-social sînt disponibile în clinica unde se găsește medicul dvs curant, cu care de altfel trebuie să aveți discuții regulate privind toate aceste aspecte. Nu contează doar potența schemei terapeutice recomandate pe hîrtie, un alt element esențial este respectarea indicațiilor privind administrarea tratamentului. În mod cert vi se va recomanda un test de rezistență genotipică/fenotipică, pentru a se ști cu exactitate ce medicamente puteți folosi în continuare. Întrebați ce servicii de sprijin pentru aderență sînt disponibile.

5. Monitorizarea testelor importante

Testele de încărcătură virală

Testele de încărcătură virală sînt utile pentru a verifica efectul terapiei antiretrovirale utilizate, dacă aceasta a fost bine recomandată și dacă s-a respectat aderența. Aceste teste sînt extrem de sensibile, iar monitorizarea trebuie făcută la trei luni.

Testele de rezistență

Aceste teste indică dezvoltarea rezistenței la unul sau mai multe medicamente din schema antiretrovirală folosită. Recomandarea ar fi ca toți pacienții care își schimbă tratamentul să aibă posibilitatea de a fi evaluați printr-un test de rezistență (această testare este foarte utilă chiar și la valori foarte mici ale încărcăturii virale, care ar putea induce rapid rezistență).

Tipuri de teste de rezistență:

Un test **genotip** determină prezența mutațiilor punctiforme în secvența nucleotidică a genomului viral. Rezultatele sînt prezentate ca mutații relevante.

Verificînd mutațiile cunoscute, se poate avea o idee destul de bună despre medicamentele care pot fi eficiente.

Testul este disponibil în multe laboratoare, este relativ simplu de efectuat și ieftin.

Dezavantajul este că acest test măsoară indirect sensibilitatea la ARV.

Deși aceste teste nu sînt foarte fidele, ele sînt absolut vitale în conducerea corectă a noii scheme terapeutice alese.

Testele costă mult mai puțin decît medicamentele care nu mai produc efectul scontat, dar care au multe reacții secundare.

Aceste teste nu pot prezice medicamentele ce pot fi eficiente, dar oferă informații despre medicamentele la care s-a instalat deja rezistența și care, prin urmare, nu pot fi folosite în terapia de salvare.

Un test **fenotipic** determină susceptibilitatea unui virus la antiretrovirale, prin tehnica culturii virale. Testul măsoară direct sensibilitatea la ARV. Rezultatele sînt ușor de interpretat. Cu

alte cuvinte, este un indicator fidel asupra sensibilității sau rezistenței fiecărui medicament în parte.

Necesită mai mult timp pentru efectuare (2-3 săptămîni), este mai costisitor și are o tehnică de lucru mai complexă.

La un moment dat, toate medicamentele erau considerate sensibile dacă era vorba de o rezistență de patru ori mai mică și foarte rezistente dacă rezistența era de zece ori mai mare.

Rezultatele fenotipării sînt prezentate diferit pentru fiecare medicament. Cifrele de mai jos (de la laboratoarele Virco) reprezintă un ghid mai exact în ceea ce privește sensibilitatea medicamentelor :

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	Nevirapine	8.0
Lopinavir	10.0	delavirdine	10.0

Testele fenotipice sînt recomandate cînd rezultatele testelor genotipice nu indică un rezultat clar.

MTM - Monitorizarea terapeutică a medicamentelor

Aceste teste verifică dacă nivelurile de inhibitori de protează sau INNRT din sînge sînt adecvate.

MTM nu este încă disponibilă în țara noastră.

Importanța monitorizării terapeutice:

În cazul combinațiilor care nu au fost studiate, cum ar fi combinațiile 2IP și INNRT (numai un medicament poate afecta nivelurile altuia). Acest lucru este important în special pentru medicamentele nou comercializate.

Pentru individualizarea dozelor în combinațiile 2IP, cînd nu există recomandări clare în ceea ce privește dozarea pentru fiecare IP în parte.

Dacă există probleme anterioare în ceea ce privește funcționarea rinichiului sau a ficatului, hemofilia sau altă problemă medicală care necesită o monitorizare atentă. De exemplu, la mult timp după ce un număr important de pacienți au folosit amprenavir și abacavir, cercetările au arătat că nivelurile recomandate erau prea mari pentru persoanele cu probleme hepatice.

MTM este foarte importantă pentru copiii aflați în terapie antiretrovirală. Metabolismul medicamentelor la copii, din păcate, nu este întotdeauna luat în calcul. Chiar dacă dozele sînt calculate în funcție de greutatea corporală sau suprafața corpului, este nevoie adesea de MTM.

MTM ar trebui luată de asemenea în considerare și în alte cazuri de malabsorbție, de pildă în diarea severă.

6. Alegerile pentru următoarea combinație

Ce combinație ar trebui să alegeți

* Combinația depinde de istoria anterioară a medicamentelor folosite și de rezultatele testelor curente.

* De asemenea, ea va depinde de motivul pentru care combinația anterioară nu a dat rezultate, precum și de valorile testelor genotipice și fenotipice.

Terapia de linia a doua

(În cazul în care combinația anterioară a fost prima)

- * Toți IP pot avea rezistență încrucișată la alți IP, și toți INNRT au rezistență încrucișată la alți INNRT.
- * Dacă ați folosit anterior o combinație triplă bazată pe INNRT, atunci puteți acum să folosiți 3 sau 4 medicamente noi, incluzînd 1 sau 2 IP.
- * Dacă ați folosit anterior o combinație bazată pe IP, atunci puteți să folosiți 3 sau 4 medicamente noi, care acum includ un INNRT.
- * În cazul eșecului terapeutic, se recomandă schimbarea întregii scheme de tratament.

Schimbarea unui IP cu alt IP

Dacă se schimbă în timp util o combinație pe bază de IP, se pot utiliza 2 noi IP (dintre care unul va fi probabil ritonavir), într-o combinație de 4 medicamente. Se poate, de asemenea, schimba un nou IP despre care se știe, teoretic, că nu dă rezistență încrucișată la IP folosit anterior. Cu cît se schimbă mai rapid combinația care a dus la eșec terapeutic, cu atît salvarea este mai sigură.

Șansa succesului este legată de introducerea a două sau trei medicamente noi în același timp.

Folosind 2 INNRT noi (d4T, AZT, 3TC, abacavir, tenofovir), efectul va fi mult mai puternic.

Rezistența încrucișată în această familie de medicamente este foarte complicată și este în curs de cercetare. Dacă a apărut rezistența la AZT și 3TC, apoi la abacavir și tenofovir, este obligatoriu să faceți un test de rezistență, pentru a se ști *pattern*-ul exact al mutațiilor. Dacă s-a dezvoltat rezistență la abacavir, schema în care este cuprins 3TC nu va funcționa. Semnificația rezistenței încrucișate dintre AZT și d4T nu este pe deplin înțeleasă.

Cum să alegeți noi medicamente

Rezultatele experimentelor, chiar și pentru medicamentele noi, nu sînt foarte folositoare în identificarea efectului unui medicament nou în terapia de salvare. Totuși, există cîteva