



**MENO DI TRE !**

**SCHEMI TERAPEUTICI  
ALTERNATIVI  
ALLA TRIPLICE TERAPIA**

# MENO DI TRE !

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) consente ad oltre l'80% delle persone con HIV di avere un controllo duraturo della replicazione virale e di raggiungere livelli di non rilevabilità della viremia plasmatica nel sangue, con una conseguente riduzione della mortalità e morbilità, benessere clinico e recupero immunologico, miglioramento della qualità della vita e, pertanto, lo svolgimento di una vita sociale e lavorativa paragonabile a quella della popolazione generale.

Appare scontato, ma è utile sottolinearlo, che la persona con HIV rimane portatrice di una patologia ad esito mortale se non trattata adeguatamente, così come la sua vita rimane sempre caratterizzata in modo indelebile.

Il rapporto costante con una struttura sanitaria, la convivenza con il virus, lo stigma e la discriminazione non sono "cancellabili" neanche dalle più efficaci terapie.

## Terapia: non "per sempre" la stessa

Il principale limite della cART consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione: il trattamento deve essere continuato a tempo indefinito.

Questa prospettiva e la disponibilità di avere molte molecole con posologie, potenze e tossicità differenti, favoriscono percorsi terapeutici progettati su misura della persona, che possono anche includere schemi tera-

peutici alternativi alla classica 'triplice', utilizzando meno di 3 farmaci (**LDR, Less Drugs Regimen**).

Queste soluzioni terapeutiche mirano sempre ad assicurare il mantenimento dell'efficacia viro-immunologica, rispondendo però a un determinato contesto clinico, ad una necessità che la triplice terapia potrebbe non riuscire appieno ad assolvere.

Tutto ciò acquista particolare rilevanza nel momento in cui si parla di assumere i farmaci antivirali per sempre: l'età e i differenti stili di vita favoriscono la comparsa di altre patologie, così come 'la vita e il trascorrere del tempo' comportano cambiamenti nelle

abitudini e nelle situazioni, per cui è naturale rivedere, ogni tanto, assieme al medico le scelte terapeutiche fatte, al fine di mettersi nelle condizioni migliori per assumere 'la terapia giusta in quel momento' e garantirsi il benessere.

## Cambiare la terapia

Questo è forse il concetto più faticoso da assimilare, sia per i medici che per i pazienti.

Varie sono le motivazioni, tra cui una che è indipendente dall'HIV, ossia che 'il nuovo, il cambiamento spaventano sempre'.

Per il medico, gestire eventuali problemi derivanti da un cambio di terapia è 'più oneroso' in termini di tempo e di controlli da effettuare, quindi più difficoltoso da proporre.

Tuttavia, la condizione per le persone con HIV di assumere la terapia per sempre impone un comportamento intelligente e lungimirante da parte di entrambi.

Gestire comorbidità, prevenirle in caso di presenza di aumentato rischio, rispondere a esigenze che possono cambiare nel tempo significa 'convivere con la realtà'. Ecco perché occorre uno sforzo verso questa nuova visione.

Le principali ragioni che possono portare ad un cambiamento della cART:

- Documentata tossicità;

- Presenza di effetti collaterali;
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*);
- Terapia in atto che possa aggravare comorbidità presenti;
- Interazioni con altri farmaci;
- Necessità di curare altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.);
- Necessità di calibrare meglio l'aderenza alla terapia del paziente;
- Pianificazione di gravidanza;
- Regime assunto non più raccomandato;
- Richiesta del paziente.

Queste ragioni vanno accuratamente valutate, bilanciate e discusse.

Così come i potenziali rischi e benefici di *schemi individualizzati di trattamento devono essere modulati sulla base delle esigenze del singolo individuo.*

## Meno di tre farmaci

Sono particolari protagonisti di queste nuove strategie terapeutiche gli schemi LDR (Less Drugs Regimen) che contengano meno di tre farmaci tra i quali uno dei due inibitori della proteasi potenziati (IP/r), studiati a questo proposito.

Il razionale scientifico a supporto di ciò si rifà al concetto di induzione-mantenimento: è una delle strategie più recenti di *ottimizzazione della terapia* e trae spunto da altre aree terapeutiche nelle quali è pratica clinica consolidata (es.: oncologia, antibioticotera-  
pia).

In poche parole, significa alternare un periodo di assunzione di 'terapia più intensa' (induzione, con tre farmaci) seguito da un periodo di 'terapia meno intensa' (mantenimento, con meno di tre farmaci) al fine di agire sul virus con differenti pressioni farmacologiche. Questa alternanza può riproporsi ciclicamente, pensando quindi ogni terapia prescritta 'a misura di un paziente', per 'un periodo' e con una finalità specifica.

Le strategie LDR, concepite per l'ottimizzazione, vanno al di fuori delle indicazioni che i singoli farmaci e/o le loro combinazioni presentano in scheda tecnica, in quanto di concezione recente e soprattutto non derivanti da studi clinici registrativi richiesti dalle agenzie regolatorie per mettere un farmaco in commercio.

E' importante capire che oggi è molto difficile (e costoso) disegnare ed effettuare studi

clinici di grandi dimensioni con queste strategie: si tratterebbe di ripensare completamente gli obiettivi di uno studio con prospettiva di durata sostanzialmente eterna, comprendendo bracci di confronto quasi infiniti e con un 'tasso di cambiamento/switch' nel tempo troppo frequente e personalizzato, quindi difficilmente schematizzabile. Sono dunque i piccoli/medi studi randomizzati che tentano di rispondere ad un quesito specifico, che ci danno il razionale dell'utilizzo di questi schemi e la sicurezza di poterli usare.

Tanti piccoli studi che rispondono a quesiti e situazioni diverse ci consentono di avere un quadro generale che possa rassicurarci su queste nuove strategie, sulle corrette associazioni, quando e per chi prenderle in considerazione.

Al medico è richiesto di essere dunque propositivo e '(pre)vedere' il vantaggio per il paziente di una determinata strategia.

Al paziente è richiesto di essere pronto a non fossilizzarsi su una terapia che per un certo periodo ha fatto 'il suo dovere' e che comunque, se non in situazioni particolari, potrà essere riutilizzata in caso di necessità.

Queste strategie, se ben utilizzate e sequenziate, grazie all'alta barriera genetica, rispondono anche all'importante concetto del 'risparmio di classe' per certi periodi di tempo, al fine di non bruciare importanti opzioni in caso di necessità e gestirne le specifiche tossicità.

## LDR e Linee guida

Le principali strategie LDR presenti nelle Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 riportano:

- *Duplici terapie*, basate su un IP/r associato a lamivudina o emtricitabina, indicandole per pazienti stabilmente soppressi da almeno 6 mesi, HBsAg negativi e senza precedenti fallimenti terapeutici. L'IP/r può essere associato anche a raltegravir o a maraviroc a basso dosaggio (studi effettuati con lopinavir), in caso di documentata tossicità agli NRTI.

Lopinavir/r risulta la molecola più studiata e la coformulazione con ritonavir, oltre a favorire il contenimento del numero di compresse, impedisce il sempre possibile errore di non assunzione – per dimenticanza o mancanza di scorte di farmaco - del booster (ritonavir), garantendo così la piena efficacia antivirale dell'IP/r.

- *Monoterapie con IP/r*, per eliminare le tossicità associate agli NRTI. Gli studi randomizzati per ora disponibili riguardano lopinavir/r e darunavir/r hanno dimostrato, nella maggior parte dei casi, la non inferiorità virologica al confronto con il proseguimento della triplice terapia. In caso di fallimento, non erano

presenti mutazioni primarie per IP e la reintroduzione dei due NRTI sospesi permetteva quasi sempre di ottenere una nuova soppressione della viremia. Nei pochi casi di viremia rilevabile, la percentuale di selezione di mutazioni era comunque bassa e paragonabile a quella della triplice. Lo switch a monoterapia con LPV/r BID o DRV/r QD può dunque rappresentare un'opzione accettabile in un contesto di ottimizzazione.

Tale strategia, salvo i casi in cui la tossicità agli NRTI imponga la loro sospensione, deve essere riservata a pazienti selezionati senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile (< 50 copie/mL) da almeno 6 mesi, buon recupero immunologico e nadir dei CD4+>100 cellule/ $\mu$ L e senza mutazioni di resistenza agli IP determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale. In caso di coinfezione HIV/HCV, è da preferirsi LPV/r. La semplificazione in monoterapia con ATV/r non è raccomandata.

In entrambi i casi, almeno in un primo periodo è necessario un attento monitoraggio virologico al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti.

Inoltre, la messa in atto di strategie periodiche di controllo dell'aderenza è auspicabile (concetto vero anche per la triplice).

## LDR e la comunicazione medico-paziente

Le persone con HIV hanno accesso a molte informazioni riguardo la patologia e la terapia. Certamente il medico rimane una risorsa centrale, ma anche internet e l'informazione messa a disposizione dalle associazioni di pazienti sono fonti spesso utilizzate.

Di seguito, proponiamo un *elenco dei contenuti specifici che il colloquio medico-paziente dovrebbe avere nel caso che venga presa in considerazione una strategia LDR.*

Esso mira ad integrare i contenuti più generali del colloquio e non è da considerarsi esaustivo, bensì integrativo.

È rivolto al medico, al quale si chiede di affrontare questi argomenti, ma anche ai membri di associazioni che si possono trovare a dover fornire i chiarimenti richiesti dagli utenti o alle persone con HIV che vogliono approfondire meglio il tema ed avere una traccia di argomenti da affrontare con il proprio medico.

- Concepire la terapia per l'HIV in una prospettiva di lungo termine: personalizzare il regime secondo le necessità che possono riguardare aspetti clinici in atto, di prevenzione rispetto a possibili future comorbidità e/o complicanze, di assestamento del regime per far sì che esso si adatti meglio alla vita del paziente in quel periodo. 'Cambiare terapia' deve dunque essere percepito come un'opportunità e una gestione intelligente di un percorso complessivo a lungo termine, non come un problema o come una difficoltà.
- Approfondire i concetti di LDR e di ottimizzazione, valutarne i pro e contro. Indagare

le ragioni specifiche per le quali si sono presi in considerazione (strategia, gestione di tossicità, prevenzione delle comorbidità, interazioni, ecc...- vedi elenco precedente) fornendo anche le informazioni scientifiche a supporto rendendole fruibili per la persona. Far comprendere che l'alternanza di periodi, ad esempio, con più compresse e due momenti terapeutici al dì versus periodi con poche (se non una) compressa una sola volta al dì probabilmente è la chiave per gestire intelligentemente l'HIV e la sua terapia di aggressione nel lungo periodo.

Bisognerà quindi 'sfatare' alcuni concetti che storicamente sono penetrati e che ora sono superati, come ad esempio quelli del 'mai meno di tre farmaci' e 'squadra che vince non si cambia'.

- Rassicurare la persona che in caso di fallimento virologico di una strategia di LDR vi sono specifiche strategie di intervento per ristabilirlo rapidamente e che non sono compromesse scelte o opzioni per il futuro. Discutere questi interventi.
- Riflettere sul concetto che 'il numero di compresse' non è legato al concetto di 'miglior terapia possibile per lui/lei in quel momento'. Chiarire che 'semplificare' non significa solo 'meno pillole', ma anche 'meno farmaci assunti' ossia minor numero di molecole e minor tossicità.
- Ricordare l'importanza dell'aderenza, aspetto preliminare senza il quale, se non in particolari circostanze, non è opportuno prendere in considerazione un regime LDR.

## E' buona prassi...

- Rimarcare che tutte le persone con HIV, indipendentemente dal trattamento anti-retrovirale intrapreso, dovrebbero eseguire controlli diagnostici periodici, al fine di valutare il grado di rischio di possibili comorbidità. Organizzarle o richiederle è, rispettivamente, un dovere e un'attenzione alla propria salute. In questo contesto, risulterà automatico inserire nel primo periodo della strategia LDR controlli virologici più ravvicinati.
- Stipulare una sorta di 'contratto' tra curante e curato e calendarizzare degli incontri di verifica e confronto sulle difficoltà, sulle opportunità o sui cambiamenti da effettuare.

## I costi

Potrebbe accadere che un regime LDR implichi, a seconda dei farmaci scelti, una riduzione dei costi del paziente in termini di spesa farmaceutica per il Sistema Sanitario Nazionale. Anche se il senso civico che questo concetto implica non è di tutti, esso merita

di essere valutato, al fine di non cadere nel pregiudizio che una strategia venga considerata solo per questo aspetto.

Il tema andrà affrontato secondo sensibilità degli interlocutori.

### Fonti:

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

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1301\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf)



**nadir**

[www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org)

Fondazione Nadir Onlus  
Via Panama n. 88 - 00198 Roma  
C.F. e P.IVA: 08338241006  
[fondazione@nadironlus.org](mailto:fondazione@nadironlus.org)

Data di pubblicazione aprile 2012

Ringraziamo Abbott per il supporto a questa iniziativa.

Progetto grafico e supervisione: David Osorio  
Disegno grafico e illustrazioni: Simona Reniè  
Stampa: Tipografia Messere Giordana - Roma