

Tossicità a lungo termine

Ogni novità obbliga a confrontarsi con la prassi consolidata, per verificare cosa possa esser migliorato. In area HIV il fatto di disporre di così tante molecole di differenti classi suggerisce la potenzialità di adottare una logica combinatoria da adottarsi sulla base di diverse valutazioni che hanno al centro le caratteristiche del paziente. Aver cronicizzato l'infezione da HIV significa confrontarsi in modo diverso con l'issue tempo: rendendo imprescindibile la pianificazione di un futuro di vita e quindi la gestione della terapia sia in termini di efficacia che di tossicità associata a ciascun diverso componente della HAART.

L'aspetto da cui dobbiamo partire puntualizza David Back, professore di Farmacologia all'Università di Liverpool, è il rapporto rischio-terapia di ciascuna terapia, sia essa costituita da una singola molecola o da un più articolato regime terapeutico. "Siamo consapevoli dei diversi effetti indesiderati di ciascuna molecola perché li abbiamo osservati e visti in questi anni. Ad esempio gli effetti degli analoghi nucleosidici, che pongono il problema della tossicità mitocondriale ad essi associata e li associa alla lipodistrofia, e per questo abbiamo scelto di adeguare, migliorandole, l'adozione delle nostre opzioni. Siamo consapevoli di dover porre attenzione alla questione dell'ipersensibilità all'abacavir e lo possiamo fare perché ne conosciamo le basi. Se poi spostiamo la nostra attenzione ad altre classi di farmaci, la nostra preoccupazione ci indirizza verso le tossicità a lungo termine come quelle indotte da tenofovir, all'origine dei cambiamenti che abbiamo osservato nella funzione renale o anche nel caso riportato di sindrome di Fanconi. Poter disporre di nuove molecole, sul cui uso abbiamo imparato e stiamo continuando ad imparare molto, sottolinea il processo continuo al quale ci stiamo applicando". Certo, la questione della tossicità è una parte importante dei problemi che abbiamo davanti, spiega Mark Weinberg, direttore del McGill University AIDS Centre di Montreal, "per mettere a punto una terapia davvero buona, ma il fatto di aver appreso nel tempo quali sono le diverse caratteristiche di ciascuna molecola in termini di tossicità" è una base di partenza solida per formulare le nostre decisioni: "dovremmo adottare un approccio positivo alla questione e tener presente che abbiamo a disposizione alcune molecole che non sembrerebbero ad oggi mostrare tossicità particolarmente allarmanti a lungo ter-

mine". Saper distinguere tra effetti collaterali a breve e a lungo termine è essenziale per Josè Gatell, direttore de l'Unità di malattie infettive e AIDS presso il policlinico dell'Università di Barcellona, "è evidente che se un farmaco è associato in modo chiaro a una tossicità a lungo termine deve esser eliminato dal nostro armamentario terapeutico, come abbiamo fatto in passato con l'AZT e il d4T, che oggi praticamente non usiamo più. Certo, la tossicità che emerge immediatamente è importante da considerare, ma i farmaci che oggi usiamo non sembrano esserne particolarmente gravati". Il fatto di disporre di così tante molecole fa sì che quando si verificassero queste tossicità è possibile cambiare e trovare la combinazione migliore per paziente. Quello che c'è di nuovo adesso, prosegue Gatell, è la sostenibilità finanziaria delle terapie: "ogni volta che una nuova molecola o una nuova classe di farmaci viene introdotta quasi tutto cambia, e così è stato per anni. Nel 2012 a render più complicato il tutto c'è la questione economica. Quando inizi una nuova terapia oggi devi poter dimostrare i veri, solidi vantaggi di questa nuova opzione rispetto a quella precedente, che magari ha un costo più basso".

Una situazione complessa che Mark Nelson ricercatore e clinico del Chelsea and Westminster Hospital di Londra prova a riassumere: "Certo, c'è anche la questione dei costi, il numero e il tipo di farmaci adottati nella combinazione terapeutica: dare un solo farmaco fin tanto che funzioni davvero bene è un'opzione meno costosa. Comunque sono molti i fattori da tenere in considerazione, attinenti al paziente e al medico, ma anche attinenti alla collettività e ai problemi sociali indotti dal fatto che viviamo tempi difficili".

Sul piano strategico David Back pone così la questione della gestione a lungo termine della tossicità della terapia: "Disporre di farmaci sufficienti da combinare per sopprimere la replicazione virale è sempre stato il principio base, e per questo abbiamo imparato presto che la terapia di combinazione è la strada da perseguire. Ma ciò che ora pian piano è emerso è che una volta inibita la replicazione del virus resta aperta la questione se sia possibile o meno mantenere la soppressione della carica virale riducendo il numero di farmaci della HAART, avendo a disposizione oggi dati anche per la monoterapia. È un ambito in cui i diversi punti di vista si sono particolarmente polarizzati, non tutti sono

d'accordo, ma chiaramente abbiamo dati che ci dicono come vi siano alcuni contesti in cui è possibile usare un numero ridotto di farmaci”.

Mark Nelson si schiera con fermezza sul fronte dell'innovazione dell'approccio e sulla necessità di abbandonare le routine cui tutti siamo abituati. “Personalmente sono convinto noi si debba iniziare a pensare nuovi modi di trattare i nostri pazienti” “temo stia succedendo che noi tutti stiamo diventando dei prescrittori routinari, adottando la nostra preferita combinazione di farmaci per la maggior parte dei nostri pazienti. Occorre che noi si inizi a pensare seriamente alla necessità di individualizzare la terapia: cosa che non si traduce, ad esempio, in un'alternativa secca e aprioristica tra una terapia con o senza i nucleosidici: significa piuttosto che noi dobbiamo considerare i pro e i contro per ciascun singolo paziente” insomma farci delle domande per sollecitare adeguate risposte cui adeguare le scelte: “a quale tipo di paziente stiamo pensando? Bè, innanzitutto vi sono persone che presentano multi resistenze a nucleosidici oppure che usando questi farmaci hanno si raggiunto la non disabilità della carica virale, ma ora stanno iniziando a patire gli effetti collaterali ad essi associati. Siamo consapevoli della possibile associazione tra abacavir e complicanze cardiache, che il tenofovir si associa a tossicità a carico di rene e osso, e man mano che il paziente invecchia è sempre più espo-

sto a problemi a carico di questi distretti. Ragion per cui c'è chi potrebbe sentirsi più sicuro non assumendo questi nucleosidici, tanto più se non aggiungono particolare potenza alla combinazione terapeutica adottata. Ci possono essere pazienti che fanno esperienza di effetti collaterali di questo tipo e che per questo chiedono al loro medico curante di cambiare e il medico concorderebbe di certo”.

Dalla sua particolare prospettiva di ricerca, incentrata sulle potenzialità della farmacogenomica applicata all'infezione da HIV, Amalio Telenti, Direttore dell'Istituto di Microbiologia dell'Università di Losanna, sostiene vi siano “questioni importanti che dovremmo affrontare nella nostra comunità costituita da medici, operatori della salute e pazienti”. Tra queste una: “cosa è una tossicità accettabile? Definirla potrebbe essere importante” Nessuno vuole esporre il proprio paziente a rischi, “né che il paziente si lagni perché non dorme bene o perché è triste o perché dice che il suo corpo sta cambiando”. Questo l'auspicio e la convinzione di Telenti: “dobbiamo riflettere e confrontare tossicità e tolleranza. La tossicità è un concetto che risiede nella testa del medico, la tolleranza - ciò che la persona in terapia è disposta ad accettare in termini di effetti collaterali - risiede invece nella testa del paziente: questi due mondi è ora che trovino una loro propria riconciliazione”.

Andrea Tomasini