

## Induzione, mantenimento e semplificazione

*Individuare le leggi della semplicità applicabili alla questione di cui si vuole ridurre la complicazione serve a smontare l'ovvio e ad aggiungere il significativo. A dirlo è John Meda docente di Media Arts Sciences al MIT e Autore di un delizioso volumetto intitolato "Le leggi della semplicità" pubblicato in Italia da Bruno Mondadori. "Il modo più semplice per conseguire la semplicità è attraverso una riduzione ragionata. (...) la vera semplificazione si ottiene quando è possibile ridurre le funzionalità di un sistema senza pagare costi significativi". E ancora - per evitare l'equivoco che semplicità sia banalizzazione e scorciatoia per un reale impoverimento: "la semplicità e la complessità sono necessarie l'una all'altra". Nel caso della questione semplificazione della terapia, induzione e mantenimento ecco definita la struttura concettuale di fondo, la percorribilità possibile.*

*"Una volta che siamo riusciti ad abbattere la carica virale sotto i livelli di disabilità - afferma Mark Weinberg direttore del McGill University AIDS Centre di Montreal - forse allora andrebbe contemplata una strategia di semplificazione in cui usare molecole che siano virtualmente non tossiche in un contesto di riduzione del numero di farmaci da associare e di prospettiva di successo a lungo termine. Certo, i pazienti devono aderire a questa nuova terapia, perchè non è che abbiamo poi così tante molecole con un così fantastico profilo di tollerabilità e se noi vogliamo preservare e far durare a lungo queste molecole aderire è l'unico modo per evitare l'insorgenza di mutazioni che possano render resistente il virus a questi farmaci, rendendo impraticabile la semplificazione ottimale". Sulla questione della semplificazione ci vorrebbe un simposio di qualche ora e non il tempo ridotto della risposta alla domanda che gli ho fatto, mi dice ridendo Josè Gatell, direttore dell'Unità di Malattie Infettive e AIDS presso il Policlinico dell'Università di Barcellona: "le strategie possibili sono numerose e in genere sono tutte orientate a risolvere, superando o almeno riducendone le dimensioni dell'impatto della tossicità associata alla HAART. In certe situazioni potrebbe esser utile sostituire un inibitore della proteasi boosterato con uno*

*dei nuovi inibitori dell'integrasi oppure associare a quest'ultimo proprio un inibitore delle proteasi per non dover usare un analogo non nucleotidico. Oppure, se si deve affrontare la questione della potenziale tossicità a lungo termine a carico del rene e dell'osso connessa al tenofovir, potrebbe esser auspicabile mettere a punto una terapia senza nucleosidici, come una ionoterapia con un IP o un IP associato a raltegravir".*

*C'è poi la questione che periodicamente viene riproposta e riconsiderata della strategia induzione e mantenimento. "Sì, io credo che induzione/mantenimento possa essere una strategia davvero positiva - afferma Weinberg - e ci sono alcuni studi clinici che stanno verificando questa ipotesi. Certo, una delle preoccupazioni connesse a questo approccio è se levando una o più molecole dalla combinazione come parte della strategia di semplificazione non possa comportare talvolta a una maggiore immunoattivazione che se anche non esiti in un'immediata ripresa della carica virale potrebbe però esser potenzialmente in grado di causare problemi a lungo termine. Ciò detto però credo sia un approccio che è importante e necessario sia valutato seriamente". Certo, volendo pianificare una terapia cronica "logicamente almeno, secondo me - e a parlare così è David Back professore di Farmacologia all'Università di Liverpool - è un approccio che dovrebbe funzionare. Se si è in grado di fare l'induzione e si è sicuri di esser riusciti a sopprimere il virus del paziente, allora è possibile mantenere questa soppressione con una quantità minore di farmaco o un numero inferiore di molecole. Ovvio, sono i dati clinici a dover sostenere questa ipotesi, che non può esser solo una teoria. Occorre che sia dimostrata la sua praticabilità a lungo termine in sperimentazioni cliniche di almeno 5 anni. Allora sarà davvero possibile abbattere la carica virale e poi ridurre il numero delle molecole da associare nella combinazione terapeutica, ma occorre esser certi che è strategia praticabile: oggi abbiamo solo dei dati che sembrano indicare la praticabilità clinica di questo approccio solo in certe circostanze e occorre anche definire bene quale tipologia di paziente si possa avvantaggiare di questa strategia terapeutica".*

*La verifica della praticabilità della strategia induzione/mantenimento è stata molte volte al centro dell'attenzione della ricerca clinica in HIV, e lo sarà ancora in futuro: non ha dubbi in proposito Mark Nelson, ricercatore e clinico del Chelsea and Westminster Hospital di Londra. "Sono convinto che anche in questo ambito capiti lo stesso che succede con la questione della semplificazione e della monoterapia: al momento è un approccio prevalentemente reattivo che interviene se accade qualcosa sul piano della tossicità o dell'adesione alla terapia nel paziente. Non è cioè - spiega Nelson - qualcosa che prendiamo in considerazione abitualmente, e così la questione induzione/mantenimento guadagna le luci della ribalta solo se emerge dalla ricerca clinica come un approccio praticabile e solo se diventiamo più proattivi nel pensare a come semplificare la terapia. Lo vediamo dalla nostra pratica clinica: un paziente che è in terapia triplice che sta funzionando bene e che non ha effetti collaterali è scarsamente propenso a cambiare per la monoterapia: mi chiederebbe il perché dovrebbe accettare di cambiare. Ecco: io credo si debba affrontare la questione discutendo i possibili vantaggi e svantaggi di questo*

*approccio". Cosa che significa non solo saper ascoltare il proprio paziente e sollecitarne le obiezioni dialogandoci, ma anche "saper presentare e spiegar bene le cose al paziente, presentando, se ve ne sono, i relativi con i d'ombra che possono ancora permanere relativamente a certe tematiche. Per certe cose noi ancora non sappiamo qual è l'approccio giusto, operiamo in un ambito che cambia rapidamente: conosciamo cosa è sbagliato e quali sono gli svantaggi e i vantaggi delle diverse opzioni. Vorrei però far presente che nelle nostre cliniche sono sempre di più i pazienti che stanno ottenendo ottimi risultati clinici, però troppo spesso la consultazione medica si conclude con 'la conta dei suoi CD4 è normale, la sua carica virale è non dosabile per cui ci rivediamo tra sei mesi'. Io credo - conclude Nelson - sia tempo di fare un passo indietro, osservare e capire quali sono gli effetti a lungo termine di questi farmaci, gli effetti a lungo termine dell'HIV e continuare a razionalizzare il processo adottando differenti strategie terapeutiche per persone che sono differenti".*

*Andrea Tomasini*