

Aderenza alla terapia antiretrovirale negli adolescenti con infezione da HIV: una questione aperta per il team multidisciplinare

Adherence to antiretroviral therapy in HIV + adolescents: an open issue for the multidisciplinary team

Giancarlo Orofino, Marta Guastavigna

S.C. Malattie Infettive e Tropicali I, ASL Città di Torino,

Riassunto

L'aderenza alla terapia antiretrovirale è un fattore fondamentale per raggiungere gli obiettivi clinici, che, nel campo della infezione da HIV, sono la soppressione della viremia plasmatica, il mantenimento di un buon sistema immunitario e la conseguente non progressione della malattia verso forme sintomatiche, la prevenzione del contagio al partner e la diminuzione dello stato infiammatorio che favorisce la comparsa di comorbidità. Gli adolescenti sono a rischio elevato di non aderenza, sia per le caratteristiche proprie dell'età, sia per la fatica terapeutica. Abbiamo valutato la situazione dei 35 adolescenti HIV + (età inferiore ai 26 anni) afferenti al nostro centro adulti tra il 2015 e il 2017. 10 di essi con infezione contratta in epoca neonatale o prescolare, gli altri in epoca molto più recente e a causa di rapporti sessuali non protetti. 4/35 (11,5%) presentavano viremia rilevabile e dichiarata sub aderenza. Come indicatori obiettivi di non aderenza abbiamo preso in considerazione la rilevabilità della viremia plasmatica HIV e/o un ritardo nell'approvvigionamento farmacologico rilevato dal pharmacy refill. Sono stati così individuati 8 soggetti su cui è stato eseguito un intervento di sostegno all'aderenza secondo un approccio multidisciplinare già attivo. 4 hanno migliorato l'aderenza, 1 su 4 ha ottenuto livelli di non rilevabilità di HIV. Gli adolescenti HIV+ presentano discreti tassi di non aderenza (22%), necessitano di essere supportati adeguatamente da un gruppo multidisciplinare che preveda psicologo e counselor e il 50% sembra, a breve-medio termine, migliorare la aderenza alle cure.

Abstract

Adherence to Antiretroviral Therapy is a principal determinant to get clinical outcomes, as viral load undetectability, maintenance of an efficient immune system and the consequent non-progression of the disease towards symptomatic forms, prevention of partner's infection and the decrease of the inflammatory state that favors the onset of co-morbidities. The adolescents are at high risk of non-adherence to therapy, both for age issues and for therapeutic fatigue. In our center we assessed the situation of 35 HIV+ adolescents (under the age of 26) between 2015 and 2017. 10 patients were infected in the neonatal or pre-school age; 25 were infected in much more recent times because of unprotected sex. 4/35 (11%) had detectable viral load and stated non-adherence. As objective indicators of non-adherence, we considered the detectability of HIV viral load and/or a delay in pharmacological procurement detected by the pharmacy refill. We could identify 8 patients to sustain with an intervention to support adherence according to an already active multidisciplinary approach. 4 of them increased their adherence, 1/4 got HIV VL undetectability. HIV+ adolescents have moderate rates of non-adherence (22%) and they need to be adequately supported by a multidisciplinary group that includes psychologists and counselors and, in the short and medium term, 50% of them seems to improve adherence to treatment.

Autore

per la corrispondenza:

Giancarlo Orofino

S.C. Malattie Infettive e Tropicali I, ASL Città di Torino, corso Svizzera 164, 10149 Torino

giancarlo.orofino@ascittadirotino.it

Keywords:

HIV; ART; adherence; adolescents.

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2018; 3(4): 87-91

DOI: 10.19198/JHA31460

Introduzione

L'aderenza alla terapia antiretrovirale (ART) è un elemento chiave per il successo clinico (1). Solo assicurando una continua e completa soppressione della replicazione virale la malattia non evolve e questo obiettivo si raggiunge attraverso una fedeltà terapeutica che deve attestarsi attorno al 90% (2). Anche nel campo della infezione da HIV è valida la ripartizione classica in 4 fattori che hanno relazione con la aderenza: la terapia, il paziente

e/o la sua famiglia (nel caso dei minorenni), la malattia, il rapporto curanti – curato (3). Per quel che concerne il primo fattore (la terapia) probabilmente i più moderni regimi terapeutici sono efficaci anche a soglie minori di aderenza, ma esistono pochi dati a proposito (4). Bisogna anche considerare che in un paese come l'Italia, ove l'accesso alle cure è generalizzato, il tasso di non rilevamento della carica virale, nei pazienti in trattamento, si attesta attorno all' 80%, e ciò

indica che il livello medio di aderenza alla cura è più che buono nella stragrande maggioranza dei casi (5). Le più recenti combinazioni antiretrovirali, inoltre, in virtù della loro “compattezza” (single tablet regimen o STR, fixed-dose combinations o FDC), della loro alta barriera genetica, della loro “forgiveness” (capacità di una combinazione terapeutica di ottenere una completa soppressione virale nonostante una imperfetta aderenza), frutto di un profilo farmacocinetico particolarmente favorevole, e della loro alta tollerabilità (6), hanno permesso di porre freno ad uno dei più devastanti effetti della scarsa aderenza, ossia la selezione di farmaco resistenze (7). I pazienti in fallimento a questi regimi, infatti, sia nei trials clinici, sia nei dati di coorti osservazionali, molto raramente selezionano mutanti HIV resistenti agli Inibitori della Integrasa (INI) o della proteasi (IP) (8). Assai promettente, inoltre, appare il nuovo scenario di terapie iniettabili long acting, per la loro capacità di liberare la persona dal peso della assunzione quotidiana per via orale (9).

Nel primo decennio dalla disponibilità, per tutte le persone con infezione da HIV, della ART basata su triplice terapia, la ricerca e la osservazione sul campo si sono concentrate sulla definizione di modelli di aderenza e sui suoi determinanti, e su quali fossero le possibili strategie efficaci di intervento (10,11). Riguardo agli interventi, l'attenzione si è concentrata, in particolare, sul rapporto tra costo e beneficio, considerando tra i costi anche quello fondamentale del tempo per operatore. È infatti da subito emerso come la questione aderenza richieda ampi spazi e tempi dedicati, molto difficili da conseguire nei contesti clinico assistenziali odierni. Da questa messe di dati si è presa consapevolezza, negli anni successivi, da una parte, della impossibilità e anche della non necessità di offrire a tutti indistintamente un servizio personalizzato di supporto alla aderenza e, dall'altra, come logica conseguenza della prima, dell'importanza di concentrare gli sforzi assistenziali sulle cosiddette “popolazioni” fragili; su quelle popolazioni, cioè, a rischio elevato di non aderenza/subaderenza. Sforzi assistenziali che dovrebbero essere principalmente concentrati sui fattori di aderenza legati alle caratteristiche personalistiche e sociali del paziente ed al rapporto paziente - struttura di cura, per cercare di aumentare i livelli di standard di cure ed assistenza (12-15).

Tra le popolazioni fragili, come sottolineano le varie linee guida e i pareri degli esperti in materia (DHHS, EASL, Ministero Salute) figura il gruppo degli adolescenti (persone con età inferiore ai 26 anni), che, a sua volta, è caratterizzato da due sottogruppi distinti, cioè coloro che hanno acquisito la infezione da HIV dall'infanzia, e sono stati lungamente trattati con la ART, e coloro che si sono contagiati in epoca adolescenziale. Abbiamo, con il presente studio, voluto verificare e descrivere la situazione del gruppo degli adolescenti in cura presso il nostro centro, in un periodo di osservazione di 3 anni (1/2015 -12/2017), per quel che concerne l'aderenza alle cure, quali siano le criticità riscontrate, quali i risultati ottenuti, quali le sfide per il futuro.

Materiali e metodi

Afferiscono all'ambulatorio della S.C. di Malattie Infettive e Tropicali I della ASL Città di Torino circa 1200 persone con infezione da HIV, con età media di 50.7 anni; di esse, il 76% è di sesso maschile, il 24% è costituito da stranieri. Presso il nostro centro è attivo da numerosi anni un sistema di attenzione all'aderenza alle cure (16 - 19), che si avvale di un gruppo multidisciplinare formato dalle figure professionali che entrano direttamente in contatto con il paziente (medici, infermieri, farmacisti) durante il “viaggio” nella routine del percorso clinico assistenziale ed altre figure (counselor, psicologi, assistente sociale, peer educator) che possono affiancare e integrare le prime, quando si concorda con il paziente un percorso finalizzato alla rimozione e/o contenimento delle cause di non/sub aderenza. La rilevanza della viremia HIV (in tutti i pazienti con malattia cronica e in quelli con almeno sei mesi di trattamento) e la constatazione, da parte del farmacista, tramite il “pharmacy refill”, di uno scollamento temporale, tra quanto atteso e quanto osservato nell'approvvigionamento del farmaco, sono i dati obiettivi di verosimile scarsa aderenza su cui si punta per una sua verifica dettagliata. Nel primo caso, il medico chiede direttamente al paziente il suo grado di aderenza, anche grazie all'aiuto di un questionario ad auto-compilazione o compilato assieme al paziente (questionario ICONA modificato, questionario Morisky 8 item); il medico cerca di far emergere e favorire una ammissione di non aderenza e contestualmente di individuare i fattori che ne sono alla origine. È un

primo screening, che cerca di dirimere tra aspetti di non aderenza intenzionale o non intenzionale, avvalendosi anche di una scheda (Figura 1). Compila pertanto una “checklist”, per poter condividere tali problematiche con le altre figure del gruppo multidisciplinare e pianificare possibili soluzioni. Nel secondo caso (ritardo nel ritiro della nuova confezione di farmaco), il farmacista invita il paziente a sottoporsi immediatamente ad un prelievo per la misurazione della viremia plasmatica HIV assieme ad eventuale test di farmaco resistenza e a concordare con il medico di riferimento un appuntamento per il ritiro di tale test e un commento. Fondamentale è la chiarificazione con i pazienti che questo sistema di “sorveglianza” dell’aderenza non solo non ha alcun connotato giudicante ma anzi rappresenta un valore aggiunto per il bene della persona.

Risultati

L’insieme degli adolescenti in cura è costituito da 35 persone (10 F, 25 M), 10 con infezione contratta in epoca neonatale o scolare (gruppo A) e 25 con una infezione contratta in epoca giovanile (gruppo B), prevalentemente per via sessuale. Va sottolineato che la quasi totalità dei soggetti appartenenti al gruppo A è proveniente dal Centro di riferimento pediatrico di Torino per la cura della infezione da HIV (Ospedale Regina Margherita) e che il passaggio al centro per adulti è stato realizzato all’interno di un percorso concordato, dedicato, confidenziale ed il meno traumatico possibile. Le caratteristiche dei 2 gruppi sono riassunte nella **Tabella 1**. Nel gruppo A ovviamente è molto più lungo il periodo medio di anni di malattia e gli stadi clinici sono più avanzati. Tutti i pazienti erano in ART, nessuno è deceduto nel periodo preso in considerazione. 12 soggetti (10, pari al 100%, nel gruppo A e 2, pari al 8%, nel gruppo B) presentavano una farmacoresistenza ad almeno una classe di antiretrovirali. L’attenzione interventistica si è focalizzata sui 8 dei 35 pazienti, (pari al 22,8%, 6 appartenenti al gruppo A e 2 appartenenti al gruppo B), in fallimento terapeutico e/o con refill farmaceutico non congruente; tutti riferivano scarsa aderenza. Attraverso un intervento programmato, condiviso ed accettato dai pazienti stessi, basato su colloqui individuali sia con il counselor sia con lo psicologo e sull’utilizzo di strumenti tecnologici (telefonici, mail, SMS, WhatsApp) si è avuto un miglioramento

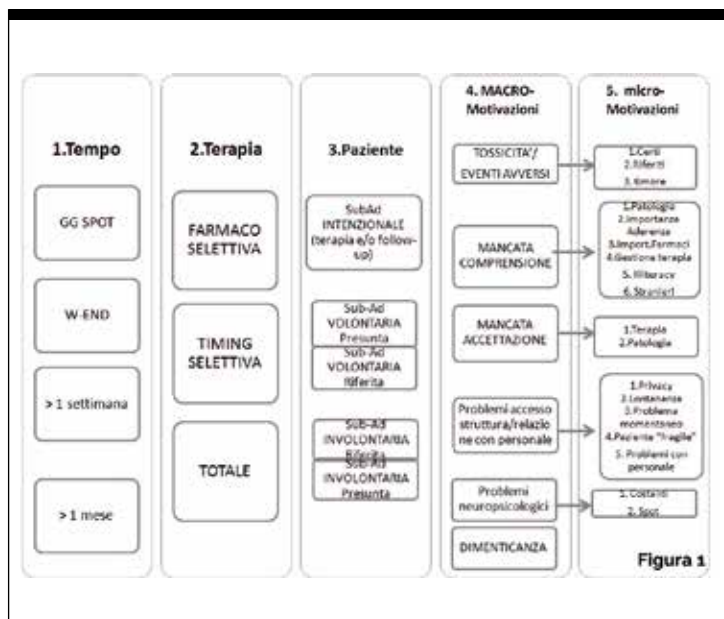


Figura 1. Scheda di screening per la non aderenza.

Tabella 1. Caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei 35 adolescenti (età < 26 anni) presi in considerazione nel periodo di osservazione 2015 -2017.

	GRUPPO A (n = 10)	GRUPPO B (n = 25)
Età media	24	22
Sesso		
M	5	20
F	5	F
Nazionalità non italiana	3	13
Attività MSM	0	16
Stadio CDC		
A	0	15
B	4	8
C	6	2
Anni con infezione da HIV (media)	13,1	3,3
Viremia HIV persistentemente undetectable (< 20 copie/ml)	6	25
Presenza di farmacoresistenze a almeno 1 classe di farmaci (n/%)	10	2

dell'aderenza in 4 casi su 8 ed un raggiungimento del valore di "undetectability" di HIV plasmatico in 1 su 4 dei pazienti con viremia rilevabile. Bisogna sottolineare come in tutti i casi la problematica della non aderenza è stato solo l'inizio per poter sviluppare una vera e propria presa in carico di tipo psicologico. Solo l'osservazione a lungo termine confermerà se si è contribuito a creare una abitudine virtuosa sull'aderenza alle cure, agendo sull'empowerment del paziente (20), che comunque rimane uno dei fattori chiave per il successo in campo dell'aderenza.

Discussione

Le persone giovani con infezione da HIV/AIDS costituiscono una popolazione a possibile rischio di non aderenza terapeutica e pertanto ad esse va dedicata una attenzione particolare. La non aderenza può riguardare non solo i farmaci antiretrovirali. Il sottogruppo degli adolescenti (intendendosi persone con età inferiore ai 26 anni) è ad ulteriore maggiore rischio, perché al loro interno sono comprese quelle persone con infezione contratta in epoca neonatale, o nei primi anni di vita, che hanno pertanto alle spalle decenni di terapia antiretrovirale e che accusano maggiormente la "fatica" terapeutica (21). Esse albergano, inoltre, varianti di virus HIV multiresistenti, a causa di terapie, assunte nel passato, sub ottimali, per colpa della scarsa disponibilità di formulazioni pediatriche dei farmaci antiretrovirali comunemente usati negli adulti. La nostra casistica conferma in tal senso dati della letteratura di altre coorti. (22,23) Assumono pertanto rilevanza particolare due dei fattori, classicamente descritti come determinanti nel binomio aderenza/non aderenza: quello "patient-related" e quello "drug related". In realtà, tutte le patologie croniche nei giovani sono interessate dal problema della non

aderenza (24) ed il confronto con altri gruppi clinici impegnati nel supporto alla aderenza può creare sinergie importanti (25). Nella nostra casistica, la non aderenza "virologicamente dannosa" (ossia accompagnata da fallimento virologico) è del 11,5%; tale tasso di fallimento della viremia HIV è assolutamente in linea con quanto rilevato in Italia in tutta la popolazione HIV positiva (5). La revisione della nostra casistica ci ha permesso di trarre alcuni spunti importanti, che orientano gli interventi attuali e futuri: 1) È necessario organizzare e codificare in maniera strutturale il passaggio dal centro pediatrico a quello per adulti; 2) È necessario organizzare e strutturare un gruppo multidisciplinare, che tenga conto anche delle caratteristiche multiculturali della popolazione in oggetto (circa il 50% dei soggetti nella nostra casistica sono stranieri); 3) Solo un atteggiamento non giudicante e non paternalistico può assicurare la creazione di un buon rapporto curanti-curato, condizione base per qualsiasi azione di supporto alla aderenza; 4) All'adolescente con infezione da HIV va proposto da subito, alla presa in carico presso il centro degli adulti, un supporto multidisciplinare finalizzato al contenimento degli episodi di non aderenza; 5) Il "check" costituito dalla viremia HIV e dal conteggio delle pillole (pharmacy refill) da parte del farmacista sono dati fondamentali per obbiettivare con l'adolescente la questione aderenza; 6) Migliorare l'aderenza è possibile, con importanti ricadute clinico biologiche (soppressione della replicazione virale, sopravvivenza, assenza di contagiosità verso terzi) e psicologiche.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutte le farmacie della SSD Farmacia Malattie Infettive - HCV, ASL Città di Torino, sede di corso Svizzera 164 ■

BIBLIOGRAFIA

1. Conway B. *The role of adherence to antiretroviral therapy in the management of HIV infection*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 45 Suppl 1: S14-8
2. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al. *Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS*. AIDS. 2001; 15: 1181-3.
3. Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to medication*. N Engl J Med. 2005; 353: 487-97
4. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al. *Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Clin Infect Dis. 2014; 58: 1297-307
5. Raimondo M, Camoni L, Suligoi B et al. *HIV-Positive Individuals on Antiretroviral Therapy and with Viral Load Suppressed in 12 Infectious Diseases Clinics in Italy: Successes and Disparities in the HIV Continuum of Care*. AIDS Res Hum Retroviruses. 2017; 33: 575-58
6. Domingo P, Mateo MG, Gutierrez MDM, Vidal F. *Tolerability of Current Antiretroviral Single-Tablet Regimens*. AIDS Rev. 2018; 20: 141-9

7. Wandeler G, Buzzi M, Anderegg N, et al. *Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: Systematic review and meta-analysis.* F1000Res. 2018; 7: 1359.
8. Lathouwers E, Wong EY, Luo D, Seyedkazemi S, De Meyer S, Brown K. *HIV-1 resistance rarely observed in patients using darunavir once-daily regimens across clinical studies.* HIV Clin Trials. 2017; 18: 196-204
9. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, et al. *Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial.* Lancet. 2017; 390: 1499-1510
10. Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. *Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 41: 385-92
11. Simoni JM, Amico KR, Smith L, Nelson K. *Antiretroviral adherence interventions: translating research findings to the real world clinic.* Curr HIV/AIDS Rep. 2010 Feb; 7(1): 44-51
12. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, Moscicki AB, Wilson CM, Muenz LR; Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. *Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents.* Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 249-55.
13. Engler K, Lènàrt A, Lessard D, Toupin I, Lebouché B. *Barriers to antiretroviral therapy adherence in developed countries: a qualitative synthesis to develop a conceptual framework for a new patient-reported outcome measure.* AIDS Care. 2018; 30(sup1): 17-28
14. Toupin I, Engler K, Lessard D, Wong L, Lènàrt A, Spire B, Raffi F, Lebouché B. *Developing a patient-reported outcome measure for HIV care on perceived barriers to antiretroviral adherence: assessing the needs of HIV clinicians through qualitative analysis.* Qual Life Res. 2018; 27: 379-88
15. de Bruin M, Viechtbauer W, Schaalma HP, Kok G, Abraham C, Hospers HJ. *Standard care impact on effects of highly active antiretroviral therapy adherence interventions: A meta-analysis of randomized controlled trials.* Arch Intern Med. 2010; 170: 240-50
16. Leombruni P, Fassino S, Lavagnino L, Orofino G, Morosini P, Picardi A. *The role of anger in adherence to highly active antiretroviral treatment in patients infected with HIV.* Psychother Psychosom. 2009; 78: 254-7
17. Leombruni P, Picardi A, Lavagnino L, et al. *Depression and the existential domain in the assessment of quality of life in HIV outpatients with the McGill questionnaire.* Panminerva Med. 2009; 51: 197-203
18. Orofino GC, Leombruni P, Bolgiani M, et al. *A randomized study to assess the clinical impact of a multidisciplinary approach to sustain adherence to antiretroviral therapy (Intesa). Study design and preliminary results.* Poster presentato a XV International AIDS Conference- Bangkok, 11-16 Luglio 2004
19. Orofino G., Leombruni P, Bolgiani M, et al. *A RANDOMISED STUDY TO SUSTAIN ADHERENCE (INTESA STUDY): FINAL RESULTS AT 52 WEEKS.* Poster presentato a XVII International AIDS Conference- Mexico City , 3-8 Agosto 2008
20. Ma Q, Tso LS, Rich ZC, et al. *Barriers and facilitators of interventions for improving antiretroviral therapy adherence: a systematic review of global qualitative evidence.* J Int AIDS Soc. 2016; 19: 21166
21. Claborn KR, Meier E, Miller MB, Leffingwell TR. *A systematic review of treatment fatigue among HIV-infected patients prescribed antiretroviral therapy.* Psychol Health Med. 2015; 20: 255-65
22. de Mulder M, Yebra G, Navas A, et al. *High drug resistance prevalence among vertically HIV-infected patients transferred from pediatric care to adult units in Spain.* PLoS One. 2012; 7: e52155
23. Van der Linden D, Lapointe N, Kakkar F, et al. *The Young and the Resistant: HIV-Infected Adolescents at the Time of Transfer to Adult Care.* J Pediatric Infect Dis Soc. 2013; 2: 382-5
24. McGrady ME, Hommel KA. *Medication Adherence and Health Care Utilization in Pediatric Chronic Illness: A Systematic Review.* Pediatrics. 2013; 132: 730-40
25. Schaefer MR, Kavookjian J. *The impact of motivational interviewing on adherence and symptom severity in adolescents and young adults with chronic illness: A systematic review.* Patient Educ Couns. 2017; 100: 2190-9
26. Collins IJ, Foster C, Tostevin A, Tookey P, Riordan A, Dunn D, Gibb DM, Judd A; Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS) Steering Committee. *Clinical Status of Adolescents with Perinatal HIV at Transfer to Adult Care in the UK/Ireland.* Clin Infect Dis. 2017; 64: 1105-12.
27. Marino P, Simoni JM, Silverstein LB. *Peer support to promote medication adherence among people living with HIV/AIDS: the benefits to peers.* Soc Work Health Care. 2007; 45: 67-80