DELTA
rivista di informazione sull'HIV

N. 53 PRIMAVERA 2011

Poste Italiane SPA Spedizione in Abbonamento Postale D. L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/04 n. 47) art.1, comma 2 - DCB - Roma Reg.Trib. Roma n.373 del 16.08.2001

ROMA IAS MUNDI

Esporre gli ultimi risultati della ricerca biomedica e le applicazioni nella pratica clinica e nella prevenzione di nuove infezioni sono gli obiettivi primari della VI Conferenza IAS (Roma, 17 - 20 luglio, Auditorium Parco della Musica), presieduta da Elly Katabira, presidente eletto dell'IAS e da Stefano Vella, capo dipartimento dell'ISS.

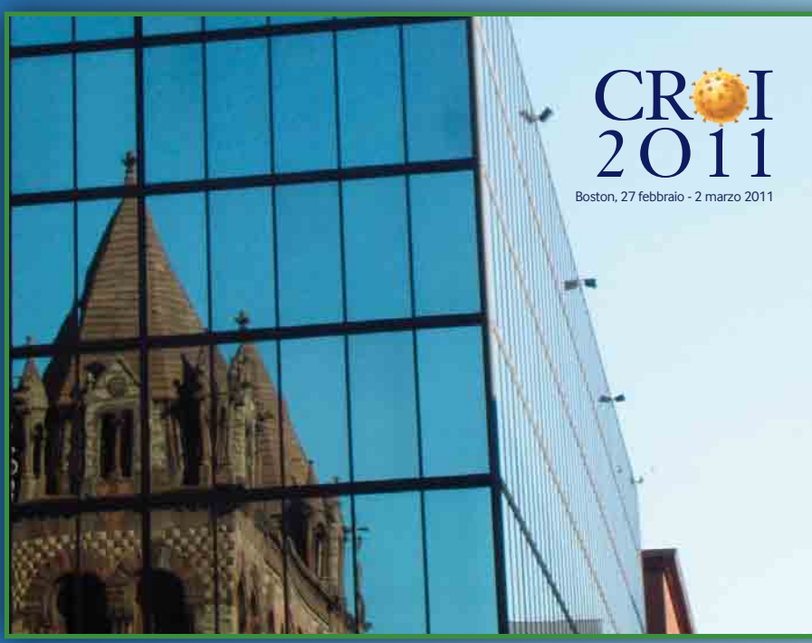
La conferenza intende fornire i dati sulla progressione dell'infezione da HIV per condividerli con la comunità scientifica internazionale e con le comunità colpite dal virus. Particolare enfasi sarà data all'accesso universale agli strumenti di prevenzione e alla terapia, soprattutto nei paesi a risorse limitate.

"E' un'opportunità cruciale per tutti gli attori che partecipano alla lotta contro l'infezione che desiderano esplorare come le novità scientifiche possano e debbano essere tradotte rapidamente in interventi efficaci" dichiara Katabira.

"Roma è il ponte ideale tra nord e sud del mondo e riteniamo in questa occasione di poter mettere una pietra miliare nella lotta contro le ineguaglianze di accesso a prevenzione e terapia per l'HIV ed in generale al diritto alla salute" conferma Vella.

Notevole la partecipazione delle associazioni internazionali ed in particolare italiane (LILA, NPS, NADIR) che stanno collaborando per la definizione di borse di studio, di precisi spazi per i temi di interesse della comunità, partecipando anche alla formulazione delle decisioni del Consiglio di Presidenza. Delle 100 borse di studio stanziate da IAS, il 15% verrà concesso a partecipanti della comunità ed il 45% di esse a partecipanti provenienti dall'Africa.

Le associazioni italiane stanno organizzando anche un FORUM, promosso in collaborazione con IAS, per discutere aspetti di politica sanitaria e di prevenzione nel nostro paese. L'incontro, occasione unica per la società civile italiana, dovrebbe portare all'elaborazione di un'agenda di azione comune per far fronte al grave dilagare dell'HIV e alla inadeguatezza della risposta delle istituzioni.



2 BREVI
4 RIMEDI NATURALI
5 I GENERICI
6 LAMIVUDINA/ETR
8 TROPISMO
9 INSPIRE 3
10 EVERYMAN
12 IL PAZIENTE INFORMATO
14 CROI 2011
17 HCV: FARMACI IN SPERIMENTAZIONE
19 PREP
20 USA: LINEE GUIDA PREP

BREVI

FILIPPO VON SCHLÖSSER

SINDROME METABOLICA

L'assessore regionale alla sanità della regione Emilia-Romagna, Carlo Lucenti, ha assicurato la continuità e l'operatività della Clinica metabolica delle malattie infettive del Policlinico di Modena, con attività rivolte al trattamento delle lipodistrofie correlate al virus Hiv, alle quali la Regione "non ha mai negato una disponibilità al sostegno".

Sulla valutazione economica delle prestazioni erogate rispetto al riconoscimento tariffario, Lusenti ha precisato che il problema "troverà le opportune risoluzioni nell'ambito dei prossimi atti regionali di definizione dei finanziamenti delle specificità aziendali". La Clinica metabolica di Modena, ha ricordato Lusenti, rappresenta "l'unico esempio in Italia di centro multidisciplinare per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento di malattie correlate all'Hiv (cardiovascolari, renali, morfologiche, metaboliche ed ossee)".

ANSA 6 dicembre 2010.

VIREMIA AZZERATA: CHIAVE DEL SUCCESSO IN CASO DELL'INIZIO TARDIVO DELLA ARV

Il Journal of Inf. Dis. di febbraio ha pubblicato uno studio osservazionale condotto dall'Università di Amburgo-Eppendorf su 1318 pazienti che hanno iniziato la terapia con valori di CD4 tra 100 e 200 e che hanno raggiunto viremia non quantificabile. Sono stati definiti "early responders" gli 837 pazienti che hanno aumentato i CD4 al di sopra dei 200 entro 6 mesi. Tra i "late responders" che erano il 36% delle persone in studio, 99 hanno mantenuto il numero di CD4 basso oltre due anni dopo l'inizio della terapia. Si è riscontrato anche che l'incidenza di eventi AIDS era di oltre tre volte maggiore nei late responders. Ma il tasso di nuove malattie è diminuito del 65% in questi ultimi nei due anni dall'inizio della terapia e si è pareggiato con quello degli early responders. Gli autori hanno confermato che gli eventi AIDS si riducono sostanzialmente dopo sei mesi dalla soppressione virale, nonostante il numero di CD4 non sia aumentato come negli early responders e "ciò dovrebbe incoraggiare i clinici ad ottenere la soppressione virale completa quale obiettivo primario della terapia ARV".

11/01/2011, http://www.aidsmeds.com/

TERAPIA PRECOCE, MINORI COSTI

Studio osservazionale su 8348 persone dell'Università di Baltimora che analizza persone che hanno iniziato la terapia tra il 2000 e il 2006, raggruppandone l'inizio in 4 gruppi: <200, tra 200 e 350, tra 350 e 500 e oltre 500 CD4, stimando costi della terapia e della diagnostica. Nel primo anno di terapia si è stimato che il costo per paziente si aggirava intorno ai 37.000 dollari per il gruppo con 200 CD4 e ai 9.800 dollari per il gruppo oltre 500 CD4. Al settimo anno di terapia, i costi diventavano di 135.800 dollari per i late presenters e di 49.100 per gli early presenters. Oltre al fattore costo, si è anche osservato che la ricostituzione immunitaria dei late presenters è meno evidente che negli altri gruppi e necessita di maggiori costi associati alle terapie di sostegno per infezioni opportunistiche.

Rif: JA Fleishman, BR Yehia, RD Moore, and others. The economic burden of late entry into medical care for patients with HIV infection. *Medical Care* 48(12): 1071-1079 (Abstract). December 2010.

LIVELLI DISCORDANTI DI HIV NEL CERVELLO E NEL SANGUE

Il 10 % delle persone in terapia antiretrovirale (ARV) ha replicazione di HIV nel liquido spinale, molto di più di quanto previsto, pur avendo viremia non quantificabile nel sangue. La scoperta proviene dallo studio dell'Università di Göteborg, Svezia, che ha esaminato 69 persone in ARV.

In un editoriale, David Clifford, MD, della Washington University di St. Louis, ha detto che questo problema ha bisogno di attenzione critica: "Se questi risultati si ripetono, suggerendo un 10 % del tasso di fallimento della terapia nel comparto critico del sistema nervoso centrale, questa sarebbe una grave lacuna per la terapia attuale".

In definitiva, entrambi medici, insieme con i colleghi della Svezia, sottolineano che questo è un aspetto critico che richiede studi più ampi.

2010/02/12, http://www.aidsmeds.com/

PARADOSSO IMMUNITARIO

Perché alcuni pazienti in ARV soffrono di una nuova immunopatologia? Il problema del recupero immunitario, chiamato malattia della ricostituzione immunitaria (IRD), è stato l'oggetto principale della ricerca del professor Martyn Franch per oltre un decennio presso il Royal Perth Hospital e University of Western Australia.

La malattia di solito si incontra nelle persone che sono molto immunodebilitate quando iniziano la terapia e che sono co-infette con un patogeno opportunistico.

Tra il 10 e il 40 % di questi pazienti mostra una risposta immunitaria specifica che può causare gravi malattie.

La tubercolosi (TB) è la causa più comune di IRD in pazienti con infezione da HIV durante i primi mesi di ART, con altri agenti patogeni comuni, tra cui Cryptococcus, herpes virus e virus dell'epatite B e C.

All'incontro della Società di Immunologia Australasian Scientific, tenutosi a Perth nel mese di dicembre, French parla di questo fenomeno che si verifica quando i micobatteri interagiscono con il sistema immunitario durante la terapia (ARV).

Le sue discussioni si basano in gran parte sui risultati di uno studio importante che il gruppo di French ha ottenuto in Cambodia.

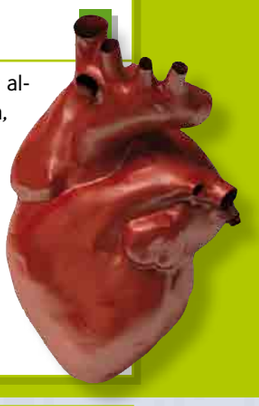
In tutto il mondo questo tipo di risposta immunitaria anomala a TB trattata è noto come paradosso TB-IRIS, perché invece di ottenere un miglioramento, l'infezione sembra peggiorare.

Il lavoro su strategie di prevenzione e di trattamento per l'IRD prosegue e indica anche alcuni effetti benefici dalla somministrazione di steroidi nei casi gravi.

Franch e colleghi, che hanno anche lavorato sull'immunologia dell'infezione da HIV e HCV per molti anni, hanno la speranza di capire la genesi e la dinamica della risposta immunitaria in corso di attivazione da ARV in presenza di diversi patogeni e, infine, di trovare nuovi modi per contenere la risposta iper-infiammatoria.

Australian Life Scientist, dicembre 2010

PREVALENZA DI ANOMALIE CARDIACHE IN HIV



L'edizione online di Clinical of Infectious Diseases del 10/1/11 riporta che un gruppo di sperimentatori degli USA ha riscontrato con ecografia, anomalie cardiache asintomatiche nelle persone con HIV. Si conoscono poco i fattori di rischio determinati da anomalie strutturali e funzionali, ma circa il 30% dei 656 pazienti in studio tra il 2004 e il 2006 mostrava tali anomalie.
Si tratta in particolare di disfunzione ventricolare sistolica sinistra nel 18% dei casi, di disfunzione diastolica nel 26%, di ipertensione polmonare nel 57% e di ingrossamento dell'arteria sinistra. Presente in tutti un livello elevato di proteina C-reattiva.
Nei casi di ipertensione polmonare i pazienti stavano assumendo inibitori della proteasi. In presenza di ingrossamento dell'arteria sinistra si era riscontrato l'uso recente di cannabinoidi e l'ipertensione arteriosa.
I ricercatori sostengono che con alcune modifiche nello stile di vita, quali il fumo e la riduzione del peso corporeo, si possono migliorare i fattori di rischio collegati a tali anomalie.

Rif: Mondy K et al. High prevalence of echocardiographic abnormalities among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy.

SWITCH DA EFAVIRENZ A INTELENCE

Pubblicati su AIDS di gennaio due studi che provano il miglioramento degli effetti collaterali da efavirenz, principalmente collegati all'aumento di lipidemia e a quelli sul sistema nervoso centrale quando si cambia il NNRTI assumendo Intelence. L'efavirenz è commercializzato con il nome di Sustiva ed è presente anche nell'Atripla.
In uno degli studi, del Chelsea and Westminster di Londra, le persone con viremia soppressa che avevano effetti sul SNC (ansia, depressione e incubi) si dimostra che, dopo 12 settimane di assunzione del Sustiva, hanno switchato a Intelence ottenendo una diminuzione di tali effetti collaterali. Sono migliorati anche i dati di colesterolo e trigliceridi.

Nel secondo studio, dell'Università di Ginevra, le persone che hanno cambiato la terapia da Sustiva a Intelence non hanno riscontrato miglioramento negli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale, dichiarando di non avere una preferenza tra l'uso di un farmaco o dell'altro, hanno però avuto un notevole miglioramento nei livelli di colesterolo e di trigliceridi.

Rif: AIDSmeds.com, 2/12/2010

IL FONDO GLOBALE APPROVA 1,7 MILIARDI DI DOLLARI

"E' molto positivo che Round 10 sia interamente finanziato e che possiamo continuare a espandere la lotta contro le tre pandemie", ha detto Michel Kazatchkine, direttore esecutivo del Fondo Globale per malaria, AIDS e TBC.
"Questo finanziamento ci permetterà di raggiungere milioni di persone in più con la prevenzione, la cura e l'assistenza", ha detto il Dott. Tedros Adhanom Ghebreyesus, ministro della Salute in Etiopia e presidente del Global Fund Board.
"Questo dimostra che anche in periodi di difficoltà economiche, siamo in grado di continuare ad espandere la lotta contro le tre malattie.

EATG, 15/12/2010

BRISTOL-MYERS SQUIBB E PHARMASSET: COLLABORAZIONE PER UNO STUDIO IN PAZIENTI CON EPATITE C

Lo studio valuta la combinazione con o senza ribavirina in pazienti non pretrattati.
Bristol-Myers Squibb e Pharmasset hanno annunciato che le società hanno stipulato un accordo di collaborazione per valutare l'utilità del BMS-790.052, inibitore della replicazione NS5A complesso, in combinazione con il PSI-7.977, inibitore della polimerasi Pharmasset nucleotidico, per il trattamento dell'infezione cronica dell'epatite C (HCV).
Questo studio, che dovrebbe iniziare nella prima metà del 2011, valuterà il potenziale per raggiungere la risposta virale sostenuta dopo 24 settimane di trattamento una volta al giorno nei pazienti in genotipi di HCV. In particolare, lo studio dovrà valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la farmacodinamica di BMS-790.052 in combinazione con il PSI-7.977, con o senza ribavirina, in pazienti naïve con infezione cronica da HCV genotipo 1, 2 e 3. Si tratta della prima collaborazione cross-company per la combinazione di due farmaci orali per affrontare significative esigenze mediche non soddisfatte nel trattamento dell'HCV.

NUOVO STUDIO PER LA GESTIONE DELL'HIV NELLE PERSONE CHE INVECCHIANO

I ricercatori dell'Università della California a San Francisco (UCSF) hanno iniziato uno studio per scoprire i migliori metodi di cura globale per le persone con HIV che invecchiano. In un articolo spiegano che si integrerà l'esperienza di specialisti in medicina geriatrica con quella di esperti di malattie infettive per affrontare il fatto che nelle persone HIV-positive si riscontrano problemi legati all'età prima che nella popolazione generale.
"Condizioni che potreste normalmente vedere in pazienti di 60 o 70 anni vengono riscontrate in pazienti con HIV tra i 40 e i 50 anni," ha dichiarato Brad Hare, direttore medico dell'UCSF Health Program di San Francisco General Hospital. Hare utilizzerà i fondi dello studio per identificare quali test di screening dovrebbero essere condotti per monitorare le malattie legate all'invecchiamento nella popolazione con HIV.

AIDSmeds.com 08/01/2011

ISENTRESS UNA VOLTA AL GIORNO

Lo scorso dicembre, Merck ha chiuso lo studio sulla somministrazione di Isentress una volta al giorno, a seguito dei risultati osservati nello studio di fase III. Le differenze nei risultati sull'efficacia della singola dose giornaliera sono stati osservati in pazienti con viremia oltre le 100.000 copie/mL: solo il 74,3% di essi, infatti, aveva raggiunto la soppressione virale, mentre con il dosaggio due volte al giorno tale successo era stato riscontrato nell'84,2% dei pazienti. A tale proposito il gruppo indipendente del DSMB ha chiesto la sospensione del braccio QD.

STUDIO SULL'ELVITEGRAVIR, NUOVO INIBITORE DELL'INTEGRASI

Gilead Sciences, su richiesta della Food and Drug Administration, prolunga lo studio del farmaco fino a 96 settimane, ovvero due anni. Lo studio mette a confronto elvitegravir e Isentress ed il prolungamento fornirà dati più accurati di efficacia e tollerabilità. Elvitegravir sarà potenziato con cobicistat e farà parte della formulazione a quattro QUAD, insieme al Truvada (Viread e Emtriva).

Rif: comunicato stampa GS del 10/1/11

RIMEDI NATURALI...
SENZA PERDERE DI VISTA LA TERAPIA

PROGETTO "NATURA": UNA PICCOLA FINESTRA SULLE PROPRIETÀ TERAPEUTICHE DEI RIMEDI NATURALI CHE, COADIUVATE DALLE CURE ALLOPATICHE, CERCANO DI INTERAGIRE NELLA RIUSCITA DEI RISULTATI. IL LORO USO, PERÒ, NON DEVE SOSTITUIRE LE TERAPIE PRESCRITTE DAL PROPRIO MEDICO, SIANO ESSE ANTIRETROVIRALI O PER LA CURA DEL CUORE, DELL'IPERTENSIONE O DELLA PSICHE. VA ANCHE RICORDATO CHE, PUR TRATTANDOSI DI RIMEDI NATURALI, IL LORO USO DEVE ESSERE CONCORDATO CON LO SPECIALISTA.

ANSIA, LE CURE VERDI PIU' EFFICACI

Chi soffre d'ansia per ritrovare la serenità può contare anche sull'aiuto di alcuni rimedi naturali, come segnala una recente rassegna sul tema, pubblicata sulla rivista Nutrition Journal. L'analisi dei dati raccolti in 24 ricerche, condotte su più di duemila persone, documenta l'efficacia di alcune piante che cominciamo da questo numero a prendere in esame.

IL GINGKO BILOBA

L'uso quotidiano delle terapie antiretrovirali a lungo termine può comportare effetti collaterali di varia natura, tra i quali stanchezza, aumento dei trigliceridi o neuropatie. Il Gingko Biloba, pianta considerata un fossile vivente, comparendo infatti sulla terra 200 milioni di anni fa quando esistevano soltanto felci ed equiseti, può essere un ottimo rimedio a migliorare la qualità della vita non solo di un sieropositivo, ma anche di qualsiasi persona soggetta a patologie molto comuni con l'andare avanti degli anni, quando si presentano soprattutto manifestazioni ansiolitico-depressive che precedono la degenerazione cognitiva nell'anziano.

PROPRIETÀ

Il Gingko Biloba, erba molto popolare nel mondo, ha molteplici attività benefiche sull'organismo, fra le varie qualità di cui è dotata, viene usata per migliorare l'afflusso di sangue nel cervello, contiene infatti antiossidanti e flavonoidi (protegge quindi il cervello e il sistema nervoso dai danni provocati dai radicali liberi, e ciò può aiutare a controllare gli effetti dell'invecchiamento), migliora la circolazione e protegge le arterie. Numerosi infatti sono ormai gli studi effettuati su pazienti anziani, malati di Alzheimer, pazienti con insufficienza cerebrovascolare, ma anche su studenti, che dimostrano il miglioramento del livello di attenzione e della memoria: studi effettuati vs placebo e vs farmaci di sintesi.
A differenza della medicina tradizionale cinese che utilizza i frutti, la fitoterapia occidentale ne utilizza solo le foglie perché contengono due gruppi di sostanze: i derivati terpenici (ginkgolidi e biolobalide), responsabili dell'attività anti-PAF, e il gruppo dei flavonoidi dotati di specifica attività sul microcircolo:

- Proteggono le membrane biologiche dall'azione dei radicali liberi dell'ossigeno;
- Riducono lo spasmo arteriorale;
- Svolgono un'azione antinfiammatoria;
- Riducono la permeabilità capillare;
- Aumentano la resistenza capillare;
- Migliorano l'utilizzazione tissutale di ossigeno e glucosio;
- Interferiscono sulla sintesi del nitrossido.

Gli estratti della pianta trovano indicazione nella prevenzione e nella terapia dell'aterosclerosi e delle sue manifestazioni cliniche (cardiopatia ischemica, arteriopatie obliteranti degli arti inferiori, cerebrovasculopatie), nel diabete mellito, nell'angiosclerosi cerebrale senile, nella malattia di Raynaud, nelle vasculiti, nell'insufficienza vertebrobasilare e nelle sindromi vertiginose in genere. Il Gingko Biloba è indicato inoltre per la prevenzione dei danni vascolari da ipertensione arteriosa e da fumo e nella prevenzione delle trombosi venose. Per contro, nei pazienti psicotici, dovrebbero essere evitate le seguenti piante: Iperico; Efedra; Gingseng; Piante medicinali contenenti caffeina.

NELLA PSICOSI

Sebbene ancora oggi si sappia poco del ruolo della fitoterapia nelle psicosi, a oggi è stato condotto un unico trial con 360 mg di Gingko associati ad aloperidolo, dimostrando che la pianta officinale migliora l'efficacia del farmaco e ne riduce gli effetti collaterali.

CURIOSITÀ

Il Gingko fu citato per la prima volta nel 2800 a.C. nella materia medica cinese per l'uso delle malattie respiratorie e del cuore. Gli antichi cinesi e giapponesi consumavano i semi tostati come rimedio digestivo. In cosmetica viene utilizzato topicamente per ripristinare il giusto equilibrio lipidico nelle pelli secche e screpolate. È il simbolo della città di Tokyo, capitale del Giappone.

MODALITA' DI ASSUNZIONE E CONTROINDICAZIONI

Il Ginko non presenta controindicazioni verso le terapie antiretrovirali. Cautela in chi usa anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici. Non va usato da: soggetti emofiliaci; in gravidanza e allattamento; nei 5-7 giorni prima di un intervento chirurgico e nei 2-3 giorni successivi. La posologia media raccomandata è: estratto std 24%, 6% esente da acidi ginkgolici alla dose medica di 120-240 mg/die.

INTERAZIONI

Aumenta l'effetto di anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, antidepressivi. Può ridurre l'azione di antiepilettici e beta bloccanti.

I GENERICI:
LUCI E...OMBRE

DUE FARMACI, PER ESSERE CONSIDERATI UGUALI DOVREBBERO ESSERE PRODOTTI DALLO STESSO IMPIANTO, AVERE UN'IDENTICA COMPOSIZIONE IN PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI, ESSERE STATI SOTTOPOSTI ALLA STESSA LAVORAZIONE TECNOLOGICA. LE EVENTUALI DIFFERENZE POTREBBERO AVERE UN PESO SIGNIFICATIVO QUANDO SI DEVE UTILIZZARE UN GENERICO PER LA GESTIONE DI UNA MALATTIA CRONICA E/O AD ESITO MORTALE.

Cos'è il farmaco equivalente (ex generico)?

E' un medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, che sia *bioequivalente* rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata, con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche (DL 323 del 20/06/96, convertito nella L. 425 del '96).

Conseguenze

Il medicinale definito "*equivalente*" non è mai uguale a quello imitato, ma è considerabile solamente simile. Tuttavia, per il legislatore queste differenze non sono così importanti da far supporre risultati terapeutici significativamente differenti e, pertanto, il medicinale "*equivalente*" è considerato *terapeuticamente equivalente* al prodotto imitato e, quindi, sostituibile ad esso. **Il farmaco equivalente deve contenere lo stesso principio attivo, alla medesima dose, avere la stessa forma farmaceutica, la stessa via di somministrazione e le stesse indicazioni terapeutiche rispetto alla specialità medicinale già in commercio.** Per questi motivi, **il legislatore dà per scontate la sicurezza e l'efficacia del generico, essendo queste già state dimostrate dall'azienda che ne deteneva il brevetto, ma nella realtà clinica non sono sempre così scontate.**

Come stabilire l'equivalenza tra due farmaci?

E' stabilita sulla base delle Linee Guida per le indagini sulla Biodisponibilità e Bioequivalenza *(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev1; LONDRA, 26 luglio 2001)* del Comitato tecnico dell'EMEA e loro revisione, *Agosto 2010*, che garantiscono l'equivalenza terapeutica dei generici rispetto ai farmaci originali. Il Ministero della Salute, quando autorizza l'immissione in commercio di un generico, verifica che tali linee guida siano rispettate. Secondo quanto in esse riportato, **due prodotti sono considerati bioequivalenti se la quantità di farmaco attivo che raggiunge l'organismo *(biodisponibilità)*, dopo somministrazione della stessa dose, si mantiene entro limiti statisticamente predefiniti in modo tale da supporre risultati simili tra generico e *brand*.**

Si eseguono sperimentazioni specifiche?

Proprio sulla base dell'ipotesi precedente, ***il generico non richiede nuove sperimentazioni cliniche per dimostrare la sua efficacia e tollerabilità, ma solo studi di bioequivalenza.*** Questi studi sono condotti dando un'unica dose dei due farmaci in tempi diversi al medesimo paziente e basati sul raffronto di parametri tecnici (farmacocinetici) che caratterizzano la biodisponibilità (concentrazione plasmatica massima; tempo necessario al suo raggiungimento; area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo, che stima l'esposizione giornaliera al farmaco).
L'intervallo accettabile di bioequivalenza è fissato entro ±20% tra i risultati ottenuti sul brand e sul generico. Quindi, per l'EMEA, se questi parametri differiscono di non oltre il ±20%, i 2 farmaci sono bioequivalenti ed è improbabile che producano differenze rilevanti per gli effetti terapeutici e/o avversi.

Possibili problemi per l'HIV/AIDS

Da rilevare alcuni problemi sottovalutati o del tutto trascurati che potrebbero provocare problemi per la persona sieropositiva:

1. La bioequivalenza viene stimata su una popolazione di pochi volontari sani somministrando una singola dose, e non fornisce informazioni sulla probabilità che la risposta del singolo paziente alle due formulazioni sia equivalente, non tenendo conto della variabilità interindividuale. Inoltre, dalla somministrazione della singola dose sono dedotti i risultati di dosi multiple, ma tutti gli antiretrovirali sono somministrati in dosi ripetute e questo può portare ad alcune differenze rispetto alla monosomministrazione: ad esempio, la concentrazione minima dopo più somministrazioni è maggiore rispetto alla concentrazione minima di una dose singola e da essa non si possono ricavare dati su un eventuale accumulo di metaboliti attivi.
2. Un intervallo del ±20% uguale per tutte le categorie terapeutiche può essere un problema, laddove anche piccole differenze di concentrazione possano determinare possibili variazioni di efficacia o tollerabilità. Per quanto riguarda, ad esempio, la terapia antiretrovirale, due farmaci che sono bioequivalenti al -20% possono non garantire il raggiungimento di adeguate concentrazioni inibenti la replicazione virale al 90% (IC_{90}), e ciò potrebbe comportare l'emergenza di ceppi virali resistenti al farmaco finora utilizzato (e anche alla sua classe) (Figura 1). Analogamente, una bioequivalenza al +20% può provocare concentrazioni di farmaco tali da comportare eventi avversi dovuti a concentrazioni alte di farmaco (Figura 2).
3. La popolazione dei pazienti HIV+ presenta un'estrema variabilità tra individui, di conseguenza studi standardizzati sul volontario sano, senza terapie concomitanti, non fumatore, normopeso, con dieta controllata, possono portare a risultati che non rispecchiano la realtà del paziente. Inoltre, non si tiene conto né della variabilità correlata al metabolismo di ogni individuo, né delle eventuali somministrazioni concomitanti di altri farmaci (tipico di una HAART).
4. La normativa non prevede l'uguaglianza nella composizione degli eccipienti: aspetto importante spesso non considerato che dovrebbe essere attentamente analizzato per gli aspetti legati alla biodisponibilità e per le possibili problematiche legate ad allergia o intolleranza ai diversi tipi di sostanza, che non presenti nel farmaco originale, potrebbero insorgere inattese per il cambiamento delle sostanze eccipienti.
5. Sebbene i generici debbano corrispondere a requisiti di legge per quanto riguarda le specifiche delle materie prime ed i processi di produzione, la spinta alla riduzione dei prezzi può comportare un utilizzo di materie prime meno pregiate e meno purificate (sebbene questa possibilità sia ridotta dalle tolleranze ammesse) e l'utilizzo di tecnologie meno affidabili e meno sofisticate per quanto riguarda i controlli di qualità.

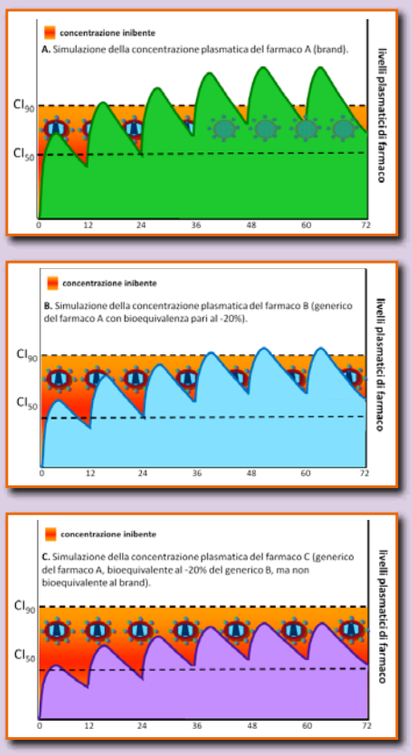


Figura 1. Andamento delle concentrazioni ematiche di 3 farmaci: A. brand; B. generico, B bioequivalente al -20% al brand; C. generico C, bioequivalente al -20% con il generico B, ma non bioequivalente al brand.

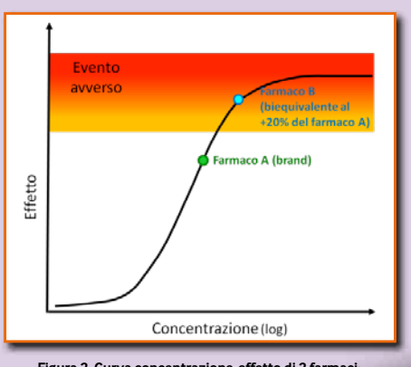


Figura 2. Curva concentrazione-effetto di 2 farmaci: A (brand) e B (farmaco bioequivalente al +20%).

LAMIVUDINA (3TC) ED EMTRICITABINA (FTC): DUE FARMACI DIVERSI

FTC (EMTRICITABINA, EMTRIVA®, CONTENUTA IN TRUVADA®, ATRIPLA®) E 3TC (LAMIVUDINA, EPIVIR®, CONTENUTA IN COMBIVIR®, KIVEXA® E TRIZIVIR®) SONO DUE FARMACI SPESSO PERCEPITI COME EQUIVALENTI DA UN PUNTO DI VISTA DELLA POTENZA VIROLOGICA E DELLA PREDISPOSIZIONE A GENERARE MUTAZIONI DI RESISTENZA AL FALLIMENTO. TUTTAVIA, ESISTONO MOLTI DATI PROVENIENTI DA STUDI CLINICI, STUDI DI COORTE, META-ANALISI, CHE HANNO EVIDENZIATO, TALORA IN MODO DIRETTO, ALTRE VOLTE IN MODO INDIRETTO, MOLTE DIFFERENZE.

Un elenco degli studi clinici al riguardo:

ACTG 5202

Prospettico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, è stato disegnato per valutare l'efficacia e la tollerabilità delle due FDC (Fixed Dose Combination) oggi più utilizzate: FTC/TDF (Truvada®) vs. 3TC/ABC (Kivexa®) associate o ad efavirenz (Sustiva® 600 mg QD) oppure ad ATV/r (Reyataz® 300/100 mg QD).

Nella discussione dell'articolo comparso sul New England Journal of Medicine (dicembre 2009) su 797 pazienti, gli autori ipotizzavano che una minore potenza di Kivexa® rispetto a Truvada® in pazienti ad alta viremia potrebbe trovare un suo razionale in alcune caratteristiche farmacocinetiche dei componenti delle due FDC e sul diverso impatto che le mutazioni di resistenza possono avere su questi farmaci.
In sostanza, **l'elevata viremia può essere in grado di far emergere differenze di potenza tra singole molecole o combinazioni di esse, che non sono solitamente rilevabili in popolazioni di pazienti con viremie più basse.**

HEAT

Sponsorizzato da GSK, ha confrontato le due FDC prima citate nel trattamento di pazienti naïve insieme a LPV/r (somministrato QD). Lo studio era controllato, con placebo, in doppio cieco ed è stato disegnato avendo come obiettivo primario l'efficacia a 48 settimane e la tollerabilità a 96 settimane. Il protocollo è stato disegnato in modo tale che l'analisi Intention-To-Treat (ITT) non considerasse gli "switch" tra le due FDC come fallimenti, pur mantenendo il dato mancante come evidenza di fallimento (M=F). Questo disegno poteva incrementare la probabilità di dimostrare una non-inferiorità di una FDC rispetto all'altra. Sebbene lo studio abbia complessivamente mostrato una sostanziale equivalenza delle due FDC quando i pazienti erano valutati nel loro complesso (60% vs. 58% di soggetti con HIV RNA <50 copie a 96 settimane), sono state rilevate differenze quando si stratifica per viremia pre-terapia: **nei pazienti con viremia superiore a 100.000 copie/mL, la combinazione basata su FTC/TDF mostra la stessa percentuale di soppressione rispetto al gruppo con viremia più bassa. Al contrario, una differenza pari a –7% è rilevabile nel gruppo trattato con 3TC/ABC con alta viremia rispetto a chi aveva una viremia di partenza < 100.000 copie/mL.**

ASSERT

Sponsorizzato da GSK, aveva come obiettivo primario la variazione a 48 settimane del filtrato glomerulare (GFR, calcolato tramite l'equazione MDRD) in soggetti naïve trattati con 3TC/ABC o FTC/TDF, entrambi associati ad EFV. **La percentuale di pazienti con viremia < 50 copie/mL e in terapia con FTC/TDF è risultata essere maggiore di circa il 12% rispetto a quanto riscontrato nei soggetti trattati con 3TC/ABC. Il dato è statisticamente significativo a favore di una superiorità virologica di FTC/TDF.**
Le mutazioni evidenziate al fallimento virologico, pur ridotte, sono state rilevate nel braccio 3TC/ABC.
Ciò potrebbe anche indirettamente dimostrare lo sviluppo di mutazioni non solo associate agli NRTI, ma anche al terzo farmaco che verrebbe poco "protetto" da una coppia di nucleosidici non sufficientemente potenti.

BICOMBO

Ha esplorato l'efficacia delle due FDC in una popolazione di pazienti stabilmente trattata (carica virale < 200 cp/mL). I 333 pazienti arruolati sono stati randomizzati a: 1) continuare la terapia di provenienza; 2) cambiare gli NRTI di base con la FDC 3TC/ABC; 3) cambiare gli NRTI con la FDC FTC/TDF. Il terzo farmaco (sia NNRTI, sia IP) veniva continuato senza modifiche. L'obiettivo primario dello studio era la percentuale di pazienti con fallimento della terapia (rimbalzo della viremia >200 copie/mL; interruzione del trattamento o mancato "follow-up"; progressione clinica o decesso) a 48 settimane. **I fallimenti sono stati registrati nel 19% dei soggetti passati alla FDC 3TC/ABC vs. il 13% di coloro trattati con FTC/TDF. Vista la differenza (5.9%) 3TC/ABC non poteva essere definito "non-inferiore" a FTC/TDF.**

ARIES

Di induzione/mantenimento, dove almeno uno dei bracci prevede una possibile minore efficacia del terzo farmaco, ha arruolato 515 pazienti naïve che hanno iniziato la terapia con (ATV/r) 300/100 mg QD associato a 3TC/ABC e randomizzati alla 36ma settimana a continuare questo schema terapeutico o a passare a ATV senza "booster" (400 mg QD) mantenendo sempre il "backbone" nucleosidico. Anche in questo caso **si è visto che coloro che avevano un HIV RNA plasmatico iniziale > 100.000 copie/mL avevano una risposta nel 76% dei casi, contro un 84% di coloro con una viremia al di sotto di tale soglia (p=0.03).** Ancora una volta, la FDC 3TC/ABC sembra non essere in grado di assicurare la stessa capacità di sopprimere HIV RNA nel plasma quando la viremia è particolarmente elevata.

Questo effetto della viremia iniziale nell'impattare in modo negativo la risposta a 3TC/ABC vs. FTC/TDF è stato evidenziato anche in una **meta-analisi effettuata da Hill e Sawyer nel 2009.** Gli autori hanno considerato 12 studi clinici nei quali le due FDC erano state impiegate con un IP/r e che includevano 5168 pazienti naïve in 21 diversi bracci di trattamento. Si sono considerate le percentuali di pazienti con viremia <50 copie/mL a 48 settimane come limite temporale e si è adottata l'analisi intention-to-treat (ITT) con l'algoritmo TLOVR, quale metodo per valutare l'efficacia del trattamento. Pur con tutte le cautele del caso insite nelle metanalisi, **è emerso che la risposta virologica a FTC/TDF è superiore a quella di 3TC/ABC del 10.5% (IC 95%: 3.3-17.7, p=0.00161) nei pazienti con viremia iniziale > di 100.000 copie/mL e di un 4% (IC 95%: - 0.2-8.2%, p=0.0523) nei soggetti con HIV RNA < 100.000 copie/mL.**

GS-934

Ha confrontato l'efficacia virologica (percentuale dei pazienti con viremia <400 copie/mL) di FTC/TDF vs. 3TC/AZT, entrambi associati ad EFV, in più di 500 pazienti naïve. Dalla settimana 96 era possibile somministrare ai pazienti FTC/TDF come FDC. Un regime più potente genera meno resistenze rispetto al comparatore.
In generale, il braccio di trattamento 3TC/AZT ha visto un maggior numero di mutazioni di resistenza al fallimento virologico rispetto a FTC/TDF. L'aspetto più rilevante è che la **mutazione "firma" per la resistenza di 3TC e FTC, cioè la M184V, si è rivelata più frequentemente generata nel braccio 3TC/AZT. Questo rimanda ancora una volta alla possibile diversa potenza virologica di 3TC e FTC, a favore di quest'ultimo.**
Anche nello **studio GS-903** si è potuto osservare **che esiste una diversa tendenza a selezionare resistenze da parte della combinazione FTC/TDF rispetto a 3TC/TDF, entrambi somministrati con EFV.**
Questo vale sia per alcune mutazioni indotte da NRTI (K65R e M184V), sia per le mutazioni di resistenza associate ad EFV.

ARCA

È retrospettivo ed ha valutato le resistenze in 859 pazienti che fallivano un trattamento includente 3TC/TDF (n=714) oppure uno con FTC/TDF (n=145), dopo un periodo di soppressione virologica (HIV RNA <50 copie/mL) di almeno 6 mesi. **All'analisi multivariata, alcune mutazioni si sono rivelate significativamente più frequenti nel gruppo trattato con 3TC/TDF. In modo particolare, la mutazione M184V, ma anche altre mutazioni associate ad NRTI (K70R, T215F) ed una associata agli analoghi non-nucleosidici (Y181C) sono risultate più comuni in chi falliva una HAART con 3TC/TDF rispetto ad una contenente FTC/TDF.**

GNOMO

È di coorte italiano e si sono studiate le mutazioni emergenti al fallimento virologico in 1337 pazienti che erano stati trattati con: 1) una combinazione includente FTC/TDF oppure 2) una contenente 3TC/TDF oppure ancora 3) una che comprendeva 3TC, ma non TDF.
I pazienti, come nello studio ARCA, venivano inclusi solo se anche il genotipo pretерapia era disponibile ma, al contrario di ARCA, venivano differenziati in pazienti alla prima linea di trattamento o in linee successive.
In generale, l'emergenza di M184V si è verificata meno frequentemente in chi assumeva FTC/TDF, seguiti dai pazienti del gruppo 3TC/TDF e, infine, da chi falliva 3TC somministrato con altri NRTI.

INMI Spallanzani (Roma)

E' una indagine su pazienti in terapia di combinazione contenente 3TC o FTC.
Si sono considerati 352 pazienti, con un confronto diretto tra 40 soggetti trattati con 3TC/TDF e 42 trattati con FTC/TDF (i restanti 270 avevano ricevuto 3TC con un altro backbone nucleosidico). La prevalenza della M184V al fallimento virologico era più bassa fra i pazienti a cui veniva somministrato FTC/TDF versus 3TC/TDF (14.3% versus 40.0%; P = 0.01) o 3TC più un altro NRTI (14.3% verso 55.6%; P < 0.001).
L'uso di FTC è stato correlato significativamente ad una più bassa probabilità di emergenza della M184V al fallimento rispetto a 3TC (OR 0.32 [95% CI: 0.10–0.99]; P = 0.04) in un'analisi multivariata.

Conclusione

La percepita sovrapponibilità tra 3TC e FTC può portare alla incongrua prescrizione di 3TC/TDF invece che FTC/TDF per ragioni di minor costo, non solo a scapito di una minore aderenza da parte del paziente, ma anche con il rischio di esporre a un fallimento virologico, soprattutto in presenza di elevate viremie di partenza, anche ai farmaci associati nelle combinazioni. Quindi abbiamo evidenziato che:

1. Le HAART basate su FTC hanno in generale una maggiore potenza virologica, in particolare nei pazienti con viremia di base > 100.000 copie/mL, rispetto a quelle contenenti 3TC;
2. Nei regimi di switch questo concetto trova un suo riscontro in una minor frequenza di fallimenti virologici per FTC vs. 3TC;
3. La predisposizione a selezionare mutazioni di resistenza è minore per FTC rispetto a 3TC.

Renato Maserati
U.S. "Prevenzione e Terapia delle Infezioni nelle Immunodeficienze Acquisite"
Ambulatorio HIV/AIDS
Clinica delle Malattie Infettive
Dipartimento di Malattie Infettive
Fondazione "IRCCS Policlinico San Matteo", Pavia

TROPISMO DI HIV: NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE

VALENTINA SVICHER
CARLO FEDERICO PERNO

HIV, tropismo, e farmaci

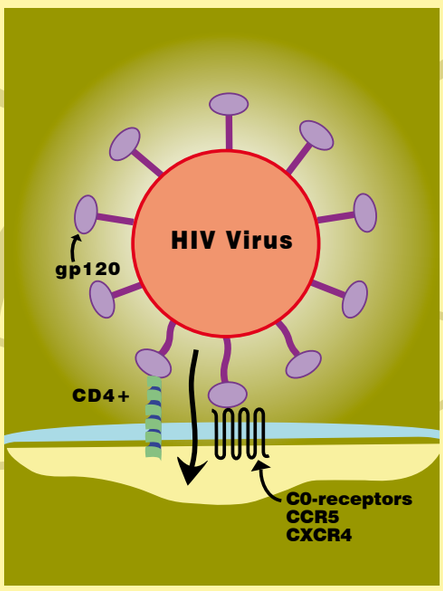
L'ingresso di HIV nella cellula ospite richiede un legame con i co-recettori CCR5 e/o CXCR4. La capacità del virus di legarsi a loro prende il nome di tropismo. Recentemente, è stata introdotta una nuova classe di farmaci per il trattamento dell'infezione (gli antagonisti del CCR5) che si legano solo al CCR5, bloccando l'ingresso dei virus CCR5-tropici (ossia quelli che utilizzano solo questo recettore) nella cellula ospite. Pertanto, questi medicinali possono essere somministrati solo nei pazienti in cui sono presenti virus con questo tipo di tropismo.

RNA: tropismo in pazienti con viremia rilevabile (> 100 cp/mL)

Fino a poco tempo fa avveniva attraverso un *test fenotipico* di notevole complessità che era eseguito da un'unica azienda americana per tutto il mondo. Oggi, la comunità scientifica a livello europeo sta promuovendo l'uso del test genotipico per una determinazione facile, rapida e in loco del tropismo virale. Anche le linee Guida Italiane ne sostengono l'uso nella pratica clinica. In Italia, il progetto OSCAR (*Optimizing Susceptibility to CCR5 Antagonist Response*, www.progettoscar.it) ha consentito di validarne un utilizzo condiviso dalla comunità infettivologica e virologica Italiana. Partendo da campioni di plasma, questo test consente di sequenziare, anche a basso numero di copie (>100 copie/ml), una regione del genoma virale (il V3) cruciale per l'interazione con il co-recettore e di predire, quindi, il tropismo virale utilizzando un particolare algoritmo interpretativo del geno-2pheno. *Questo test sull'RNA virale è perciò utile se il paziente ha almeno HIV-RNA > 100 copie/mL.*

DNA: tropismo in pazienti con viremia non rilevabile (< 50 cp/mL)

Nei pazienti con viremia soppressa che devono semplificare o modificare il regime terapeutico per qualunque causa, la determinazione del tropismo virale può essere affidata ***al test genotipico eseguito su DNA provirale.*** Esistono metodi affidabili per determinare il tropismo sul DNA provirale usati dai più qualificati laboratori di virologia Italiani, tuttavia le Linee Guida Italiane sottolineano la necessità di portare a termine studi che chiariscano i diversi aspetti dell'impiego del test sul DNA provirale nella pratica medica. Il progetto DIVA (*DNA-tropism Italian Validation Concerted Action*) nasce da una proposta del gruppo di esperti virologi e infettivologi, che ha guidato il progetto OSCAR, con l'obiettivo di mettere a punto una metodica affidabile, condivisa e nazionale. Coordinato dal Professor Carlo Federico Perno, Università degli Studi di Roma Tor Vergata per la gestione della parte virologica, e dal Professor Adriano Lazzarin, Università "Vita e Salute", IRCCS San Raffaele di Milano per la gestione della parte clinica, vi partecipano i centri già coinvolti nel network di OSCAR ed anche nuovi centri dislocati in modo da coprire l'intero territorio nazionale. I risultati del progetto DIVA getteranno, dunque, le basi scientifiche, metodologiche ed organizzative per il corretto uso del test del tropismo su DNA provirale nelle persone con HIV con carica virale non rilevabile per valutare come questi pazienti potrebbero trarre beneficio da una terapia con CCR5 antagonisti.



Centri coinvolti nel progetto DIVA

Ospedale "Amedeo di Savoia", Torino; Ospedale "Sacco", Milano; Università "Vita e Salute", IRCCS San Raffaele, Milano; Ospedale "S. Paolo", Milano; Ospedale di Busto Arsizio; Ospedale "S. Gerardo", Monza; Ospedali Riuniti Bergamo; Policlinico "S. Matteo", Pavia; Ospedale "San Martino", Genova; "Spedali Civili" di Brescia; Azienda Ospedaliera Policlinico di Padova; Ospedale "S. Orsola", Bologna; Policlinico di Modena; Ospedale "S.M. Annunziata", Firenze; Ospedale "Careggi", Firenze; Università degli Studi di Siena; Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa; Ospedali Riuniti, Ancona; Ospedale Civile "Spirito Santo", Pescara; Policlinico Universitario "Tor Vergata", Roma; Policlinico "Umberto I", Roma; Università Cattolica "Sacro Cuore", Roma; I.N.M.I. "L. Spallanzani", Roma; Azienda Ospedaliera "D. Cotugno", Napoli; Policlinico Universitario di Bari; A.O.U.P. "Paolo Giaccone", Palermo; Policlinico Universitario di Sassari.

Sponsor del progetto DIVA

ViiV Healthcare, interessata ad ogni nuova acquisizione relativa ai test per la determinazione del tropismo di HIV ai fini dello sviluppo dei propri farmaci, fornirà supporto economico ed organizzativo nel rispetto dell'indipendenza scientifica e della gestione dei risultati affidati ad un Board Scientifico che coinvolge tra i più qualificati esperti Italiani.

Valentina Svicher
Carlo Federico Perno
Università degli Studi di Tor Vergata, Roma

GIUSEPPE TAMBUSSI

IL-7: LO STUDIO INSPIRE 3 ARRUOLA IN 3 CENTRI IN ITALIA

L'INTRODUZIONE DELLE NUOVE ED EFFICACI TERAPIE ANTIRETROVIRALI HA RADICALMENTE CAMBIATO LA PROGNOSI DELLA MALATTIA DA HIV, TUTTAVIA MOLTE PROBLEMATICHE NELLA GESTIONE CLINICA DEI PAZIENTI RESTANO ANCORA IRRISOLTE. UNA DI QUESTE RIGUARDA I COSIDDETTI PAZIENTI *IMMUNOLOGICAL NON RESPONDERS O INR*, VALE A DIRE PERSONE HIV POSITIVE CHE, NONOSTANTE UN COMPLETO CONTROLLO DELLA REPLICAZIONE VIRALE, NON RAGGIUNGONO UN SUFFICIENTE RECUPERO NELLA CONTA DEI LINFOCITI CD4 (A SECONDA DELLA DEFINIZIONE UTILIZZATA QUESTO PROBLEMA RIGUARDA FINO AL 25% DELLA POPOLAZIONE TRATTATA).

LE CAUSE

Non sono del tutto chiarite: si può ipotizzare che possano essere dovute a una grave insufficienza del timo – organo del sistema immunitario preposto alla maturazione dei linfociti T – con deficit multipli nella produzione di cellule T, oppure a una persistente ed eccessiva attivazione del sistema immunitario causato da HIV, che porta paradossalmente a un eccesso di distruzione di cellule T.

PERCHÉ OCCUPARSENE?

Un'incompleta ricostituzione del sistema immunitario a seguito della terapia antiretrovirale, convenzionalmente definita quando le cellule CD4 circolanti sono inferiori a 500 cellule/mm3, espone le persone con infezione da HIV ad un rischio aumentato (rispetto alla popolazione non-HIV con età e fattori di rischio comparabili) di sviluppare patologie anche severe a carico del sistema cardiovascolare, del rene, del fegato oltre che alcuni tipi di tumore. Queste evidenze cliniche hanno imposto di cercare altre vie, insieme a terapie antiretrovirali sempre più efficaci, per garantire una risposta ottimale a tutti i soggetti con infezione da HIV.

UN NUOVO APPROCCIO: L'INTERLEUCHINA 7 (IL-7)

L'IL-7 è una citochina, vale a dire una molecola proteica prodotta dall'organismo, in grado di modificare il comportamento di altre cellule, inducendo nuove attività come la crescita, la differenziazione o l'eliminazione di cellule che hanno completato la loro attività fisiologica. Essa è un fattore di crescita fisiologicamente prodotto dalle cellule stromali del midollo e del timo e da altri epiteli, ha un effetto stimolante essenziale nello sviluppo dei linfociti T e quindi, potenzialmente, è un'ottima candidata per trattare i soggetti *INR*.

GLI STUDI A SUPPORTO

Dal 2008 il Centro di Immunoterapia e Vaccini del Dipartimento di Malattie Infettive dell'IRCCS San Raffaele è coinvolto in studi che impiegano IL-7 nell'infezione da HIV, essendo stato l'unico centro in Italia a far parte di un network mondiale di centri clinici (negli USA, in Canada e in Francia) che hanno sperimentato l'interleuchina-7 ricombinante (CYT107, Cytheris SA) in uno studio di fase I (INSPIRE 1). I risultati preliminari, presentati *alla 49a Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)* tenutasi a San Francisco nel 2009, sono stati molto incoraggianti: hanno dimostrato la capacità di IL-7, ad un dosaggio di 20 µg/kg, di far aumentare il numero di cellule CD4 circolanti in pazienti non responsivi da un punto di vista immunologico, a fronte di un'ottima tollerabilità sia soggettiva che monitorata con parametri di laboratorio (il lavoro scientifico è attualmente in fase di preparazione).

LO STUDIO CHE ARRUOLA: INSPIRE 3

Verrà condotto, quindi, uno studio di fase II (INSPIRE 3) che verrà condotto in Italia, Svizzera e Sud Africa, che rappresenterà il passo successivo della sperimentazione di IL-7 in soggetti HIV+ non responsivi immunologicamente. L'obiettivo principale sarà valutare l'attività biologica e il profilo di sicurezza di cicli ripetuti di IL-7 nell'arco di 24 mesi, per comprendere se e come IL-7 può essere somministrata per lunghi periodi di tempo a persone con HIV per mantenere i linfociti CD4 costantemente al di sopra del livello di sicurezza di 500 cellule/mm3.

CHI PUÒ PARTECIPARVI?

Persone con HIV aventi livelli di CD4 compresi tra 101-350 cellule/mm3 dopo almeno 2 anni di terapia antiretrovirale e valori di HIV RNA plasmatici < 50 copie/mm3 per almeno 18 mesi.

CHE IMPEGNO RICHIEDE?

IL-7 è somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana per tre settimane e successivamente ogni qualvolta, nel corso dei due anni di sperimentazione, i CD4 scendano al di sotto del valore di soglia di 550 cellule/mm3.

COME AVERE INFORMAZIONI?

Ospedale San Raffaele di Milano (centro coordinatore)	**Tel: 0226437961** **Persona di riferimento: G. Tambussi** **Orari: 9.00-17.00**
IRCSS Spallanzani di Roma	**Tel: 0655170360** **Persona di riferimento: G. D'Offizi**
Spedali Civilidi Brescia	**Tel: 0303995681** **Persone di riferimento: E. Quiros, D. Motta**

ALTRI STUDI

IL-7 è al momento sperimentata in altre patologie infettive e non (neoplasie, trapianto di midollo, infezione da virus dell'epatite C), in patologie ad eziologia sconosciuta come la *idiopathic CD4 lymphopenia* (ICL) ed è impiegata in un protocollo sperimentale di eradicazione di HIV (studio ERAMUNE 1), che è sempre coordinato dal S. Raffaele.

Giuseppe Tambussi
Coordinatore Centro di Immunoterapia e Vaccini
Dipartimento di Malattie Infettive
dell'IRCCS San Raffaele
Via Stamira d'Ancona, 20 - 20127 Milano

QUELL'ORIZZONTE CHIAMATO HIV "EVERYMAN"

Si perde, a volte, col mondo. Ma si vince anche. La vita è una battaglia inesorabile che si fa ancora più aspra proprio quando si è più deboli e meno capaci di fare appello alla propria combattività.

"*Everyman*", di Philip Roth (forse il massimo scrittore americano) non a caso si presenta con una copertina nera, profondo buco nero dal quale uscire alla vita o nel quale essere risucchiati dalla morte. Non c'è folgorazione, non c'è niente di niente nel prendere in mano questo leggero libro di poco più di cento pagine e decidere di scartarlo dal suo cellofan e leggerlo, se non la curiosità di perdersi oltre l'incubo della cosa peggiore che esista: la fine di tutto.

Quell'orizzonte chiamato hiv, ma anche chiamato destino, vulnerabilità, inciampo con la malattia; e la guarigione, ossia la presa di coscienza di dover affrontare una terapia che curi sì l'hiv, ma anche il cuore, o qualsiasi altra forma che ci accomuna tutti, *Everyman*, nella diagnosi clinica che non fa concessioni a nessuna forma di sentimento.

Deviando per i boschi letterari delle mie letture nel sentiero oscuro di "*Everyman*" non mi aspettavo di trovare tanto pathos, ma anche tanta forza in un andirivieni di rimandi temporali tra passato e presente, vita spensierata e inconsapevole e vita vissuta, adulta, lasciando da parte tutti quei discorsi da bambini che ci avevano dato tante certezze, dogmi, educazione eucaristica. Roth dice del protagonista: "*La religione era una bugia che aveva riconosciuto presto nella vita, e trovava offensive tutte le religioni, considerava insensato e puerile il loro superstizioso bla-bla e non poteva soffrire l'assoluto infantilismo di tutto ciò: i discorsi da bambini e la rettitudine e le pecore, gli avidi credenti. Niente abracadabra su Dio e sulla morte, né obsolete fantasie sul paradiso, per lui. Esisteva solo il nostro corpo, venuto al mondo per vivere e morire alle condizioni decise dai corpi vissuti e morti prima di noi.*"

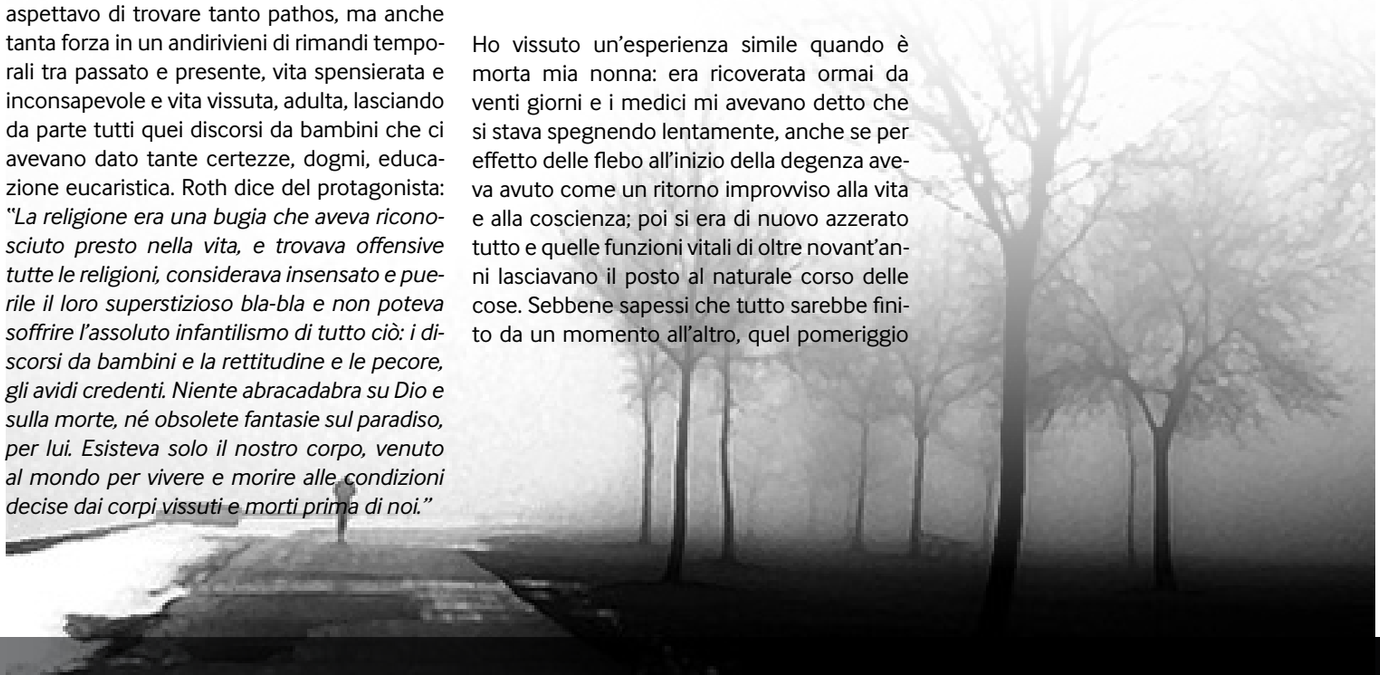
È ammirevole da una parte questa certezza dell'*Everyman* di Roth, io personalmente vivo nell'incertezza, ma è anche meramente gelida, anatomica, naturale certo, e priva di quell'aspetto "sacro" che ci unisce al sublime lasciandoci sperare, religiosi o meno, in qualcos'altro, che va oltre la carne e il sangue, va oltre le aspettative scientifiche, e non si ferma alla vita e alla morte di un corpo umano.

Forse è il mio retaggio culturale a farmi parlare così, pur ammirando il coraggio di tanto pragmatismo nel protagonista di questo libro, il quale, seppur non vacillando di fronte al mistero della fede, vacilla nello struggente *amarcord* delle propria vicenda umana, quando ancora non giocava coi presentimenti e la presenza della morte, quando ancora, bambino di nove anni, avendo subito un solo intervento alle tonsille, deve ricoverarsi d'urgenza in ospedale per un'ernia, e un altro bambino compagno di stanza durante la notte muore: questo episodio suggella la sua prima esperienza con la morte; è tutto un gioco d'ombre, di dormiveglia, di sussurri; e quando il mattino dopo, voltandosi a guardare l'altro letto, vede che hanno tolto le lenzuola "*nulla avrebbe potuto illustrargli l'accaduto meglio della vista della fodera spoglia di quel materasso e dei cuscini senza fodera accatastati in mezzo al letto vuoto.*"

Ho vissuto un'esperienza simile quando è morta mia nonna: era ricoverata ormai da venti giorni e i medici mi avevano detto che si stava spegnendo lentamente, anche se per effetto delle flebo all'inizio della degenza aveva avuto come un ritorno improvviso alla vita e alla coscienza; poi si era di nuovo azzerato tutto e quelle funzioni vitali di oltre novant'anni lasciavano il posto al naturale corso delle cose. Sebbene sapessi che tutto sarebbe finito da un momento all'altro, quel pomeriggio quando andai in ospedale e al posto del letto trovai uno spazio vuoto ebbi un tuffo al cuore; quello stesso gioco d'ombre, di dormiveglia e sussurri, di cui parla Roth, si impossessarono della mia mente e del mio corpo. Intuii subito, sapevo e non vedevo lo stato delle cose, per poi raggiungere la stanzetta dove l'avevano portata e avere davanti agli occhi lampante la realtà dei fatti. Non ci si aspetta mai l'effetto vero della morte fin quando non la si ha davanti agli occhi, quel senso di perdita e di assenza, di finzione che mima il sonno più del sogno, privando quello stato naturale di riposo di qualsiasi espressione di calore umano.

Il lungo racconto di Roth comincia proprio dal funerale del protagonista, delineando la sua vita pienamente vissuta: tre mogli, tre figli, una che lo adora, due che lo detestano, gli amici, il fratello, la sua brillante carriera di pubblicitario, tutti fulcri fondamentali nella vita di un uomo come tanti, come quei cinquecento altri funerali che quel giorno, in tutto lo Stato, si erano celebrati.

Poi quell'uomo tumulato è un bambino, un ragazzo forte e sano negli anni della seconda guerra mondiale, uno studente pieno di passioni e di sogni per il futuro, un marito, un amante; le sue nuotate nell'oceano, il suo corpo pieno di energia, la sua unica preoccu-



pazione era stata la sventura di una prolungata guerra coniugale, la prima, agognando a qualcosa di stabile ma sempre detestando quello che aveva. Una vita frenetica, soddisfacente, di smagliante forma fisica e psichica... *"Incontri terrificanti con la fine? Ho trentaquattro anni! Comincia a preoccuparti dell'oblio, diceva tra sé e sé, quando ne avrai settantacinque! Il futuro remoto sarà il momento giusto per affliggersi pensando alla catastrofe finale!"* In fondo è naturale scansare un problema, quello della malattia, che non ci riguarda direttamente, qualsiasi tipo di problema, qualsiasi forma di malattia. Eppure il caso vuole che ci si possa trasformare dalla sera alla mattina da una persona che scoppia di salute a una persona che inspiegabilmente questa salute la sta perdendo. Sbattono le onde contro gli scogli, soffia il vento contro le rocce, quelle pareti si allisciano, prendono diverse forme, si creano dei buchi, degli strati sottili, potenzialmente fragili, pronti a franare.

Può essere il caso di una persona che si scopre sieropostiva dopo un semplice test; o qualcuno che viene ricoverato per una patologia in atto; o, nel caso dell'*Everyman* di Roth per un'appendice perforata che poi per ventidue anni lascia il protagonista con una salute di ferro e una sconfinata fiducia in se stesso che derivava dall'essere in piena forma. *"Ventidue anni lesinati a quell'avversario che è la malattia, e alla calamità che aspetta tra le quinte. (...) Sapeva di potersi ammalare seriamente come chiunque altro; ma che lui, con la vita sana che aveva sempre fatto, potesse diventare un candidato alla cardiochirurgia gli sembrava assurdo. Era semplicemente impossibile che le cose prendessero quella piega."*

Eppure eccolo quel futuro remoto, ecco l'ora del tormento per l'oblio, la presa di coscienza del limite, della degenza forzata a letto, dello scandirsi delle ore e della noia, l'impotente rassegnazione al deterioramento fisico, alla tristezza e all'attesa del nulla. La calma tranquillità di un agnostico, come dicevo, è ammirevole, eppure anche nel nostro personaggio qualcosa si incrina nel suo precorso interiore, questa vicinanza all'aspetto mistico della vita trapela nelle sue frequenti visite al cimitero ebraico, quelle croci, il becchino che con dovizia ingegneristica prepara le fosse; parallelamente scorre la sua vita affettiva e quella clinica, le vittorie e i fallimenti, i tradimenti e le amare sorprese: ma una cosa è certa, arriva sempre il momento di mettere sul piatto della bilancia il dubbio di aver fallito, pur avendo amato, pur essendo amato.

L'unità coronaria di un ospedale va di pari passo con la tirata di sua moglie su quanto sia stato un bugiardo abile, insistente e subdolo nel tradirla relegandola a ruolo di povera e asessuata compagna. Poi per nove anni la salute rimane stabile, sebbene per ben due volte era stato colto alla sprovvista da una crisi, ma *"diversamente dal ragazzo nel letto accanto al suo, aveva evitato il disastro."*
A sessantacinque anni va in pensione, divorzia per la terza volta, acquisisce l'assistenza sanitaria gratuita, comincia a fruire della previdenza sociale e va dall'avvocato a fare testamento, cambia casa e si ritira in un villaggio per pensionati sulla costa, vicino a quel mare che per lunghi, molti anni lo aveva visto nuotare a pieni polmoni da una spiaggia all'altra, luoghi delle sue estati di ragazzo con la famiglia, la stessa panchina dove sedeva con sua mamma a osservare le onde e che ora ritrova soffermandosi ad osservare giovani ragazze fare jogging frustrando il suo desiderio di un'ultima grande vampata di ogni cosa.

Per una procedura chirurgica vascolare piuttosto comune e che dal punto di vista medico non era nulla di straordinario, si ritrovò a scegliere tra un'anestesia generale o locale *"così come un cameriere avrebbe potuto chiedergli se preferiva del vino rosso o bianco".*

E così la vita di questo "*Everyman*" continuò senza passare anno che non finisse in ospedale, rendendosi drammaticamente conto di quanto, sebbene figlio di genitori longevi e fratello minore di un uomo più vecchio di lui che sembrava in forma come lui e aveva continuato ad esserlo, la sua salute avesse cominciato a declinare e il suo corpo a indietreggiare davanti alle continue minacce.

L'impegno e la costanza della terapia, il monitorarsi responsabilizzandosi e maturando riguardo ai potenziali fallimenti del corpo sono un traguardo lento e doloroso da accettare oggettivando quel pragmatismo che la vita spesso richiede.
Pur non cedendo mai all'abbandono, alla resa, ma curando e mantenendo quell'idea di *"mens sana in corpore sano"* che dovrebbe essere la costante dell'uomo coscienzioso e scrupoloso. Edonista? Narciso? Finché durano queste caratteristiche, anche fini a se stesse, si può essere un motore per andare avanti, l'importante è che nel momento in cui questo motore si inceppa, non si sprofondi nella depressione senza fare appello a quella forza, un tempo gratuita, che caratterizzava gli anni beati.

Fin quando in un giorno come tanti, pensando a tutt'altro...

A. PRIMA DELLA TERAPIA

"UN PAZIENTE INFORMATO È DI AIUTO A SE STESSO, ALLA COMUNITÀ SCIENTIFICA E ALLA SOCIETÀ: CREARE LE BASI CULTURALI PER UN DIALOGO ALLA PARI TRA LE PARTI, SECONDO I RISPETTIVI RUOLI, È DUNQUE CRUCIALE". QUESTA FRASE DELLA SCHEDA DESCRITTIVA DI NADIR ONLUS SPIEGA IL SENSO DI UNA SERIE DI ARTICOLI CHE PARTONO DA QUI. LO SCOPO SARÀ ANALIZZARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN - QUASI - TUTTI I SUOI ASPETTI, CERCANDO DI RENDERE COMPRENSIBILI ANCHE LE MOTIVAZIONI SCIENTIFICHE CHE STANNO DIETRO CIASCUN FENOMENO. PER COMMENTI, DOMANDE, SEGNALAZIONI GIULIOMCORBELLI@HOTMAIL.COM

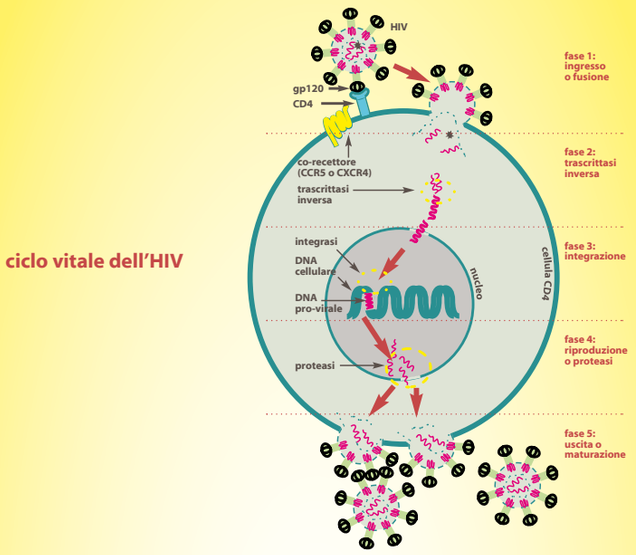
Prepararsi alla terapia

La terapia per l'infezione da HIV è utile ed efficace, lo testimoniano numerosissimi studi scientifici che analizzano quantità e qualità della vita delle persone con HIV in terapia antiretrovirale: secondo uno studio danese, per citarne solo uno piuttosto recente, l'aspettativa di vita di chi segue la terapia correttamente non è molto differente da quella delle persone sieronegative. E la qualità della vita migliora in molti aspetti: ad esempio, diversi studiosi, tra cui l'equipe che in Svizzera ha redatto le raccomandazioni sulla procreazione per le persone con HIV, hanno verificato che il trattamento abbassa drasticamente la potenzialità di trasmettere l'infezione e permette di avere una attività sessuale più serena e soddisfacente. Tuttavia questo trattamento consiste in una terapia cronica, che cioè durerà per tutta la vita, non priva di possibili tossicità ed effetti collaterali. È bene essere assolutamente **preparati ad affrontarla.** In primo luogo è utile acquisire il maggior numero di informazioni sul funzionamento dei farmaci. La prima fonte potrebbe essere **il proprio medico:** costruire con lui un rapporto di fiducia, partendo da un atteggiamento di disponibilità e cordialità, è il primo passo per prepararsi alla terapia. Il medico non è qualcuno da cui "pretendere" un servizio, ma un professionista a cui comunicare tutte le informazioni che gli permettano di operare al meglio. Un rapporto di qualità si costruisce nel tempo, ma se ci si rende conto che non si crea un clima di fiducia sufficiente, nulla vieta di cambiare medico.

Scegliere la struttura

Il sistema sanitario italiano consente alle persone con HIV di rivolgersi a qualsiasi struttura sul territorio nazionale. È possibile quindi scegliere quella più adatta alle proprie esigenze e considerando praticità, privacy e qualità dei servizi. La facile raggiungibilità può essere un fattore determinante: sarà necessario recarsi in questa struttura ogni volta che c'è da eseguire un esame (solitamente ogni tre mesi) e per rifornirsi dei farmaci, che vengono erogati esclusivamente dalle farmacie ospedaliere in molti casi solo per un mese di terapia. Esigenze particolari di privacy potrebbero orientare la scelta verso una struttura più lontana dal posto in cui si vive. Infine, occorre valutare la competenza, cioè la possibilità di trovare in quella struttura delle professionalità in grado di fornire un servizio adeguato.

Capire il meccanismo vitale di HIV



ciclo vitale dell'HIV

L'HIV attacca principalmente il sistema immunitario. È in grado di replicarsi molto rapidamente, cambiando il proprio patrimonio genetico ad ogni generazione. Esistono perciò moltissimi ceppi virali diversi, così che quasi si può dire che ciascuna persona con HIV è infettata con un virus diverso dagli altri. L'analisi dell'identità genetica del ceppo virale con cui ciascuna persona è contagiata è una delle frontiere sulle quali sta lavorando la ricerca scientifica: decifrare il genoma dello specifico virus può permettere di capire la provenienza del ceppo virale ma anche orientare la scelta dei farmaci verso quelli che possono risultare più efficaci. Per fare questo, ovviamente bisogna comprendere il meccanismo d'azione con cui i farmaci intervengono sul ciclo replicativo di HIV, ciclo che si svolge prevalentemente all'interno delle cosiddette cellule CD4.

Il nostro sistema immunitario è composto da una grande varietà di cellule, tra cui i globuli bianchi, presenti nel sangue. Anche questi si distinguono in vari gruppi: i linfociti CD4, chiamati anche T-helper o cellule T4, costituiscono il bersaglio principale del virus. Altre cellule del sistema immunitario colpite possono essere i monociti e i macrofagi (cellule "spazzine" che inglobano eventuali sostanze estranee nel sangue e in altri tessuti). Inoltre HIV attacca anche le cellule gliali che, insieme ai neuroni, sono le principali componenti del sistema nervoso centrale. In queste cellule, HIV semplicemente si replica ma, per fare questo, le distrugge. Questo processo si svolge in varie fasi (una descrizione dettagliata è reperibile anche sul sito www.nadironlus.org): il virus entra nella cellula, trasforma il proprio patrimonio genetico per renderlo capace di replicarsi nella cellula (HIV è definito un retrovirus proprio perché è dotato solo di RNA, un acido con struttura a singola elica e non a doppia elica come nel DNA, presente nella quasi totalità delle altre cellule), integra il proprio patrimonio genetico nella cellula, lo duplica sfruttando e spesso distruggendo la cellula e si libera per infettare altre cellule. Ciascuna di queste fasi è regolata da specifiche sostanze chimiche, principalmente enzimi, sulle quali intervengono i farmaci.

Cos'è la terapia antiretrovirale di combinazione

Per impedire al virus di replicarsi, vengono somministrati dei farmaci, ciascuno dei quali interviene in una diversa fase del ciclo vitale del virus, bloccandola. Si chiamano farmaci antiretrovirali, perché servono a contrastare un virus, l'HIV, che è appunto un retrovirus. Ciascun farmaco può essere individuato dal nome del principio attivo o dal suo nome commerciale, cioè quello stampato sulla confezione dall'azienda farmaceutica che lo produce; infine esistono delle sigle per ciascun farmaco (un elenco di tutti i farmaci disponibili in Italia è pubblicato sul sito www.nadironlus.org). Attualmente sono disponibili in Italia quattro classi di farmaci antiretrovirali:

1. Inibitori della trascrittasi inversa
Sono molecole che bloccano la funzione dell'enzima trascrittasi, indispensabile perché l'RNA virale si trasformi in DNA. Esistono tre tipologie in questa classe di farmaci: gli analoghi nucleosidici, individuati generalmente con la sigla NRTI, gli analoghi nucleotidici (NtRTI, spesso accorpati ai primi) e gli analoghi non nucleosidici (NNRTI). Brevemente, si chiamano analoghi perché il loro funzionamento è basato sulla capacità di queste molecole di funzionare in maniera analoga a quella dell'enzima di cui bloccano l'attività, e la differenza tra le tipologie è principalmente legata a quale funzione analoga riescono a svolgere.

2. Inibitori della proteasi
Questi farmaci impediscono al DNA di spezzarsi in RNA per produrre nuove particelle virali.

3. Inibitori dell'ingresso
Impediscono al virus di entrare nella cellula. Ci sono due farmaci in questa classe: l'enfuvirtide si lega alla proteina gp120 presente sulla superficie del virus per impedire che questa si attacchi alla proteina CD4 sulle cellule linfocitarie; il maraviroc blocca il co-recettore CCR5, ed è quindi efficace solo nelle persone infettate con un ceppo virale che adopera questo co-recettore.

4. Inibitori dell'integrasi
Sono la classe di farmaci più recente e ad oggi presenta solo il raltegravir: interviene nel momento in cui il patrimonio genetico del virus entra nel nucleo della cellula ospite e si integra con il suo DNA.

La grande variabilità del virus HIV non permette il controllo dell'infezione con un solo farmaco: cambiando rapidamente, il virus trova degli adattamenti che gli consentono di replicarsi anche in presenza del farmaco. Per evitare questo fenomeno, la terapia standard contro l'HIV prevede l'impiego di almeno tre farmaci e si chiama appunto terapia di combinazione o terapia antiretrovirale altamente attiva (*Highly Active Antiretroviral Therapy* o HAART). Per facilitare l'assunzione contemporanea di tre farmaci sono disponibili delle formulazioni combinate, cioè compresse che contengono due o addirittura tutti e tre i farmaci.

Le più frequenti combinazioni terapeutiche di prima linea

Un "paziente *naïve*", che cioè non ha ancora mai assunto farmaci antiretrovirali, generalmente presenta una carica virale piuttosto alta (anche diverse centinaia di migliaia di copie per millilitro) e una conta dei CD4 non ottimale. In questo quadro, è necessario impiegare una terapia (detta di prima linea) potente, che abbatta rapidamente la carica virale e restituisca funzionalità al sistema immunitario. È però anche importante lasciarsi il maggior numero di ulteriori possibilità: se infatti dovessero insorgere problemi con questa combinazione, si dovrebbe passare alla terapia di "seconda linea" (che riguarda quindi i cosiddetti pazienti *experienced*), e in alcuni casi si può arrivare anche alla "terza linea" (pazienti *multi-experienced*). In base a queste due caratteristiche nel corso degli anni si è definito lo schema terapeutico ritenuto più consigliabile per chi inizia la terapia.
Le combinazioni terapeutiche di prima linea generalmente sono composte da due farmaci che costituiscono il cosiddetto *backbone*, letteralmente "spina dorsale" sulla quale si regge la terapia, e da un altro farmaco (*anchor*) che costituisce il punto di forza della combinazione. In tabella le soluzioni indicate dalle linee guida italiane.

backbone		
scelte	associazione farmacologica	co-formulazione [n° di pasticche]
prima scelta	tenofovir + emtricitabina (TDF+FTC)	Truvada [1]
	tenofovir + lamivudina (TDF+3TC)	non disponibile
	abacavir + lamivudina (ABC+3TC)	Kivexa [1]
alternativa	zidovudina + lamivudina (AZT+3TC)	Combivir [1+1]
accettabile	didanosina + lamivudina o emtricitabina (ddI+3TC o FTC)	non disponibile

terzo farmaco		
scelte	farmaco [n° di pasticche]	note
prima scelta	efavirenz (EFV) [1]	NRTI, disponibile in co-formulazione con Truvada (Atripla [1])
	atazanavir con ritonavir (ATZ/r) [1/1]	PI (inibitore della proteasi) boosterato
	nevirapina (NVP) [1+1]	NRTI
	darunavir con ritonavir (DRV/r) [2/1+2/1]	PI boosterato
	lopinavir con ritonavir (LPV/r) [2+2]	PI boosterato, disponibile in co-formulazione con ritonavir
	raltegravir [1+1]	inibitore dell'integrasi
alternativa	fosamprenavir con ritonavir (FPV/r) [1/1+1/1]	PI boosterato
	saquinavir con ritonavir (SQV/r) [2/1+2/1]	PI boosterato
accettabile	atazanavir (ATZ) [1]	PI non boosterato
	maraviroc (MVC) [1+1]	inibitore della fusione

CROI 2011

18° CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPURTISTIC INFECTIONS

Boston, 27 febbraio - 2 marzo 2011

OLTRE MILLE TRA PRESENTAZIONI E SIMPOSI NEI 4 GIORNI DI QUESTA EDIZIONE, ABBIAMO ASSISTITO AD UNA CONFERENZA CENTRATA PRINCIPALMENTE SUI PROBLEMI DI PREVENZIONE DELL'INFEZIONE. NULLA DI NUOVO SUGLI ASPETTI LEGATI ALL'INFIAMMAZIONE CRONICA E ALL'INVECCHIAMENTO PRECOCE, ANCHE SE NELLA SESSIONE DEDICATA AI 15 ANNI DI HAART, YENI E SCHACKER (ABS.70 E 73) CONFERMANO L'INTERESSE DELLA COMUNITÀ SCIENTIFICA AD APPROFONDIRE L'OBBIETTIVO DELL'ERADICAZIONE E LA RICERCA DI NUOVI CRITERI PER SUPERARE IL PROBLEMA CRITICO DELL'INFIAMMAZIONE (CITATE AL RIGUARDO L'ASPIRINA, LE STATINE E L'IL-7) E DELLA TRASMIGRAZIONE MICROBICA.

IL VOLTO UMANO DELLA CROI

Paul Volberding, medico di San Francisco già nel 1980 all'inizio dell'epidemia, ha mostrato un filmato con foto e interviste di persone e medici che hanno vissuto il periodo del misterioso "cancro gay". Toccante e senza precedenti a questa conferenza, la sala ha mostrato una certa emozione, risultando questo momento interessante soprattutto per i giovani medici che non hanno vissuto quell'epoca in cui le persone si presentavano in ospedale con zero CD4, morivano poche ore dopo, senza che nessuno potesse fare nulla per aiutarle.

La visione di scenario fatta da Bongaarts (Population Council NY) sui prossimi 30 anni dell'evoluzione dell'HIV non lascia spazio all'ottimismo: pur tenendo in conto l'aumento di persone in terapia nel mondo, lo statistico ritiene che l'aumento di infezioni da HIV è superiore al numero di persone che può ricevere la terapia, soprattutto nell'Africa sub-sahariana ed anche al costante aumento dei costi della diagnostica e della terapia. Suggerisce che l'enfasi per il contenimento dell'epidemia si debba porre sulle strategie di prevenzione, ma non riesce a delineare un chiaro scenario di lungo termine.

INTERVISTA A...

Martin Markowitz

Direttore della ricerca ADARC (Rockefeller University, NYC) e membro del Comitato Scientifico di Delta

D: Cosa pensi di questa CROI?

R: *Questa edizione della conferenza è molto concentrata sulla prevenzione. Si parla ampiamente di Prep e di microbicidi. Se, per molti anni, ci si è rivolti alla ricerca di nuovi farmaci, schemi terapeutici e alla patogenesi, oggi, passata la fase di emergenza, lo scenario cambia e ci si concentra sulla prevenzione.*

D: Ritieni che sarà possibile far comprendere alle autorità regolatorie il concetto che la terapia può essere prescritta anche per prevenire l'HIV?

R: *Siamo solo all'inizio di un lungo percorso, ove sappiamo solo alcuni dei concetti di come funziona la Prep, ma ho fiducia che, quanto più ne sapremo, tanto più sarà facile l'approccio culturale alla chemioprofilassi come strumento di prevenzione necessario per la società.*

D: La presentazione sulla patogenesi dell'infiammazione cronica e sulla mancanza di soluzioni alla replicazione residuale è stata un po' deprimente, dato che non vi sono soluzioni vicine per l'eradicazione del virus. Cosa ne pensi?

R: *Certo, chi ha iniziato la terapia tardivamente o con i vecchi schemi terapeutici è svantaggiato, ma chi comincia oggi, con nuovi schemi e in luce a una maggiore conoscenza di patogenesi e effetti collaterali, potrà convivere meglio con il virus latente e con la terapia cronica. La chiave del successo sta nel trattamento precoce: treat early! Il mio motto da sempre è la frase ripetuta spesso a Vienna "treatment as prevention", la terapia come prevenzione, sia della malattia, sia di nuove infezioni. Malgrado siamo consapevoli degli effetti collaterali della terapia, trattare presto resta sempre dei due mali, quello minore e più gestibile.*

PROFILASSI PRE ESPOSIZIONE

Molti i nuovi dati **(Grant R, Anderson P, Amico R, Mulligan K, Liu A, Abs 92, 96LB, 95LB, 94LB, 93)** presentati sullo **studio iPrEX**, pubblicato a Novembre sul New England. In particolare è emerso che i partecipanti degli Stati Uniti avevano avuto un'aderenza quasi perfetta, al contrario di altri siti in altri paesi (solo 50%), facendo comprendere come la strategia, nel giusto "setting", possa essere perseguita senza timori di non aderenza. Inoltre è emerso il legame tra aderenza e percezione del rischio di acquisizione dell'HIV: i più aderenti si sono dimostrati quelli più a rischio di infezione. Sulla diminuzione della densità minerale ossea esaminata in un sottostudio (che si riscontra nelle prime 24 - 48 settimane) vi è ancora poca chiarezza, in quanto nei partecipanti già al basale essa era al di sotto di quanto atteso. Nessuna resistenza riscontrata negli uomini che hanno sieroconvertito. Lo **studio MTN-001 (Hendrix C, Abs 35LB)**, che ha confrontato testa a testa le strategie su PREP utilizzando tenofovir tramite

o compressa o gel, ha evidenziato come vi sia molta differenza nelle concentrazioni topiche ed ematiche a seconda della strategia usata. Inoltre, le donne statunitensi hanno espresso di preferire nettamente l'utilizzo di compressa rispetto al gel. Gli studi presentati sulle stime di riduzione dell'infezione in Sud Africa e su particolari popolazioni e contesti utilizzando la PREP sono, in generale, favorevoli (**Abbas U, Cambiano V, Walensky R, Hallet T, Abs 98LB, 998, 37LB, 99LB**). La FDA concorda con il fatto che i dati siano sufficienti per chiedere un cambiamento dell'indicazione di Truvada ed includere anche la prevenzione entro fine anno.

"La Prep, assunta correttamente, svolge la funzione dell'airbag o della cintura di sicurezza nell'auto. Chi comprerebbe un'auto, oggigiorno, senza cintura di sicurezza?" (G. Grant, San Francisco General Hospital).

BASSA CARICA VIRALE PREVIENE LA TRASMISSIONE

Tre sottostudi dello studio **PinP** hanno fornito dati interessanti: erano coinvolte 3297 coppie sierodiscordanti, e si sono trovati legami tra l'ordine di grandezza della carica virale presente nel partner sieropositivo e il rischio di trasmissione dell'HIV, evidenziando la non infettività negli undetectable plasmatici, anche in presenza di carica virale genitale **(Hughes J, Baeten J, Lingappa J, Abs 135, 154, 134).**

HIV E TUBERCOLOSI

Nuovi risultati dallo studio SAPIT indicano che iniziare la terapia per l'HIV entro le prime due settimane dell'inizio del trattamento per TB è necessario nei pazienti con CD4 < 50 cellule, mentre è consentito un ritardo nei pazienti con conte di CD4 maggiori **(Havlir D, Abs 38)**. Lo studio STRIDE **(Karim SA, Abs 39LB)** ha evidenziato che l'inizio della terapia per TB dopo 3 mesi dall'inizio della terapia per HIV porta a un minor sviluppo di IRIS (Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione), se confrontato all'inizio della terapia antiretrovirale entro le due settimane dell'inizio della terapia anti-TB.

HIV/HCV

L'inibitore delle proteasi per HCV **Telaprevir**, in combinazione con interferone peg e ribavirina, produce una buona risposta virologica secondo i risultati preliminari del primo studio di fase IIa su pazienti coinfetti (**Sulkowski M, Abs 146LB**).
Diversi i dosaggi sperimentati, così come le associazioni con farmaci antiretrovirali.
Ricordiamo che vi è un problema forte di interazione tra i nuovi farmaci anti-HCV e la terapia antiretrovirale. In generale, alla settimana 4 e 12, il 70% dei pazienti che ha utilizzato il farmaco ha azzerato la carica virale per HCV. Gli effetti collaterali riscontrati sono consistenti con quelli sui monoinfetti. Atazanavir e efavirenz sono i farmaci ARV candidati all'associazione.
Non possibile, invece, l'associazione con lopinavir/r, darunavir/r, fosamprenavir/r. Presentati anche, alcuni dati di farmacologia clinica tra **boceprevir** (altro nuovo farmaco anti-HCV) e alcuni farmaci anti-HIV **(Kassera C, Abs 118).**

Fotografie di Boston: Filippo von Schlösser

STUDI CLINICI

Raltegravir (Eron J, Abs150LB) - QDMRK.
Il farmaco associato a Truvada, a dosaggio 800 mg una volta al dì, è risultato di efficacia inferiore rispetto al dosaggio BID (400 mg x 2) in 770 pazienti naive in questo studio di fase III, anche se la maggior parte dei pazienti di entrambi i dosaggi ha soppresso la carica virale (83.2% versus 88.9% a 48 settimane).

Raltegravir + Darunavir/r – ACTG 5262 (Taiwo B, Abs 551). Pur risultando la combinazione ben tollerata, 28 su 112 pazienti hanno avuto più fallimenti virologici e resistenze al raltegravir, riscontrando in questo dato un legame statisticamente significativo con la carica virale al basale > 100.000 cp/mL. Lo studio NEAT (che riguarda lo stesso regime) andrà avanti, essendo randomizzato e su numeri più solidi per fare chiarezza su questa strategia.

L'FDA SMENTISCE IL LEGAME TRA ABACAVIR E RISCHIO INFARTO

L'FDA (Food and Drug Administration) ha effettuato una metanalisi **(Ding X, Abs 808)** su 26 studi randomizzati e non ha riscontrato evidenza di una correlazione tra abacavir (ABC) e l'infarto miocardico. Gli studi erano in parte sponsorizzati da GSK (16), ma anche indipendenti (10, di cui 5 ACTG). Hanno coinvolto 5028 pazienti assuntori di ABC versus 4840 che avevano differenti regimi, entrambi in regimi combinati. Non si è nemmeno trovata evidenza di legame nell'analisi dei singoli studi e dei loro follow-up. L'FDA ritiene dunque che non vi sia evidenza di associazione tra ABC e rischio di infarto miocardico e ritiene che per "svelare questo arcano" sarebbe necessario uno studio randomizzato con obiettivi primari cardiovascolari.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Confermata la correlazione tra la carica virale nel fluido cerebrospinale e il coefficiente di penetrazione dei farmaci antiretrovirali in uno studio tedesco (NeuroAIDS, poster 425). Non è stata confermata la riduzione dell'immunoattivazione intracranica in pazienti con carica virale non quantificabile cui era stato somministrato Raltegravir in aggiunta alla terapia (poster 424). Presentati i risultati di tollerabilità del TMC278 paragonato a efavirenz negli studi ECHO e THRIVE ove si riscontrano minori eventi avversi neurologici e psichiatrici soprattutto nella fase del sonno (poster 420).

INTERVISTA A...

Santiago Moreno
Primario di Infettive al Ramon y Cajal di Madrid

"Si dedica uno spazio notevole ai problemi neurocognitivi, ma nella pratica clinica io riscontro una casistica al riguardo solo durante l'infezione acuta. In seguito, l'evidenza di una compromissione del sistema nervoso centrale va normalizzandosi. E' un problema grave quando si ha l'evidenza clinica, ma nel quotidiano affronto altri problemi gravi molto più spesso."

Prof. M.Andreoni
Tor Vergata, Roma

"...poter vedere danno e funzionalità neurocerebrale in modo non invasivo con la metodica del neuroimaging, è un grande passo avanti."

NUOVI FARMACI

BMS-663068 (Nettles R, Abs 49).
Nuovo tipo di inibitore di ingresso proposto da BMS in fase IIa di studio. L'ingresso dell'HIV nella cellula avviene in tre fasi: il virus prima deve attaccarsi al recettore sulla superficie della cellula CD4, poi legarsi ad un co-recettore (CCR5 e/o CXCR4) e successivamente fondersi con la membrana cellulare, rilasciando il materiale virale nella cellula. L'antagonista del corecettore CCR5 maraviroc (Celsentri) blocca il secondo passo, l'inibitore della fusione enfurtivide (Fuzeon) agisce sulla terza fase. Questo nuovo farmaco, invece, coinvolge la prima. La sua forma attiva (BMS-626529) si lega alla glicoproteina gp120 dell'involucro, interferendo direttamente con l'attacco di HIV al recettore CD4. Lo studio in aperto era su 50 pazienti (naive e pretrattati) con ceppo B. Vari i dosaggi sperimentati in monoterapia per 8 giorni, una o due volte al dì, con o senza ritonavir. La diminuzione media di carica virale è variata tra gli 1.22 e gli 1.78 log, non dose dipendente. Riscontrato un aumento di CD4 e CD8. Il boosting di ritonavir non sembra necessario e il farmaco può essere somministrato QD e BID. Quest'anno inizieranno studi di fase IIB ed è allo studio una compressa a lento rilascio.

Dolutegravir (Eron J, Abs 151LB).
Inibitore dell'integrasi di GSK (1349572) in fase II. Lo studio Viking (seconda coorte, 24 pazienti) lo ha valutato al dosaggio 50 mg BID, al contrario dei precedenti (100 mg QD). I risultati su pazienti resistenti a raltegravir (mutanti Q148) sono stati soddisfacenti in termini di riduzione di carica virale e eventi avversi, quindi questo dosaggio è stato scelto per la fase III.

GS -7340 (Markowitz M, Abs 152LB).
Nuovo pro farmaco di tenofovir, più potente, rilasciato non nel plasma, ma nelle cellule periferiche mononucleari. Per questo ci sono presupposti di minor tossicità. Presentati i risultati di fase Ib, 14 giorni di monoterapia. Esplorati i dosaggi 150 e 50 mg. Il farmaco ha ridotto notevolmente la carica virale.

Terapia Genica a dita di Zinco (Lalezari J, Abs 46; Wilen C, Abs 47).
L'interferenza con i corecettori CCR5 e CXCR4 è un passo verso una cosiddetta "cura funzionale" dell'infezione. Si è utilizzata una terapia genica basata sulle dita di zinco per trattare le cellule T ed emulare la situazione presente nei long term non progressors (sia per assenza di CCR5 nello studio di Lalezari, sia per CXCR4 nella presentazione di Wilen). I risultati sembrano promettenti, in particolare su 6 pazienti e sul recettore CCR5, tuttavia la tecnica è molto complessa e necessita di ulteriori approfondimenti.

VS411 (Denis B, AbsH-109).
Farmaco di prima generazione appartenente ad una nuova classe chiamati AV-HALT, progettati per ridurre sia la carica virale sia lo stato di attivazione cronica caratteristica delle persone sieropositive. Lo studio randomizzato di fase II ha coinvolto 32 persone che hanno ricevuto dosi progressive del farmaco somministrato quotidianamente per 28 giorni. Oltre all'attività antivirale sono stati valutati numerosi markers immunologici tra i quali il CD38 e l'HLA-DR, il Ki-67 (proteina della superficie della cellula che segnala la proliferazione cellulare) e il PD-1, un indicatore del "logoramento" della cellula in seguito all'attivazione cronica. Riduzioni rapide e statisticamente significative sono state misurate in ciascuno di questi markers immunologici. VS411 si è dimostrato efficace nel ridurre l'attivazione immunitaria, producendo al tempo stesso una riduzione della carica virale del 99,8%.

PER MAGGIORI DETTAGLI SUI TEMI AFFRONTATI ALLA CROI, VISITA IL SITO WWW.NADIRONLUS.ORG E GUARDA IL "VIDEO INTERVISTE DEL PRESIDENTE DI NADIR" DEL 3/3/2011.

FARMACI IN SPERIMENTAZIONE PER L'EPATITE C

MASSIMO PUOTI

Fase III: Boceprevir e Telaprevir

Si tratta di due inibitori della proteasi di HCV che si prevede saranno disponibili nel giro di 18 mesi. Sembrano in grado di migliorare del 50% le percentuali di guarigione della terapia standard con interferone peghilato e ribavirina (stimabili intorno al 40% nei soggetti con infezione da Genotipo 1) portandole a livelli compresi tra:

- Il 67 ed il 75% nei soggetti mai trattati;
- Il 75 e l'88% nei soggetti già trattati con interferone peghilato e ribavirina e che avevano mostrato una negativizzazione della viremia al termine del precedente ciclo di trattamento (recidivanti);
- Il 52 ed il 59% dei soggetti già trattati che non avevano mostrato negativizzazione della viremia durante il precedente trattamento, ma che avevano comunque mostrato una diminuzione della viremia superiore al 99% dopo le prime 12 settimane di terapia (soggetti con risposta parziale alla precedente terapia);
- Il 29 e 33% dei soggetti senza neanche una risposta parziale al precedente trattamento (cosiddetti "null responders"). Questo dato è disponibile per il solo Telaprevir, perché questi soggetti sono stati esclusi dallo studio con Boceprevir.

I dati sono interessanti, ma va detto che tra i soggetti che non guariscono si selezionano ceppi virali resistenti a questi farmaci e a tutti i farmaci di seconda generazione della stessa classe. E' possibile ridurre il fenomeno continuando la terapia solo nei soggetti che negativizzano la viremia entro le prime 4 settimane di triplice terapia, nei quali le percentuali di guarigione superano l'88%.

Le conseguenze cliniche del fenomeno della selezione di ceppi resistenti non sono molto chiare: i ceppi resistenti dovrebbero scomparire con il tempo, dato che il virus C non sembra in grado di archiviare le mutazioni come l'HIV. Tuttavia, a 2 anni dalla fine della terapia, l'11% dei pazienti trattati con Telaprevir ed il 49% dei pazienti trattati con Boceprevir presentano ancora ceppi virali con mutazioni correlabili a resistenza.

Gli schemi delle terapie con tre farmaci sono molto articolati: per il Boceprevir è prevista

Fotografie: Judy Epstein - www.judyepstein.com

l'introduzione del farmaco dopo 1 mese di terapia standard con Interferone peghilato e ribavirina, per entrambi la durata del trattamento a 3 farmaci e di successive fasi di consolidamento con i soli interferone peghilato e ribavirina dipendono dalla rapidità di negativizzazione della viremia HCV.

Gli effetti collaterali sono peggiori rispetto a quelli osservati con interferone peghilato e ribavirina ed in particolar modo quelli dermatologici con il telaprevir e l'anemia con il Boceprevir. Si può quindi prevedere che il loro impiego richiederà un'attenta sorveglianza dei livelli di viremia durante il trattamento, un'attenta gestione degli effetti collaterali (la disponibilità di un dermatologo e l'uso di Eritropoietina sembrano essere indispensabili nel 40-50% dei pazienti trattati), una grande aderenza da parte dei pazienti alle terapie, che per ora andranno assunte tre volte al giorno ad orari precisi e probabilmente a stomaco pieno.

Gli studi su questi farmaci nei pazienti con infezione da HIV sono appena agli inizi e non sono disponibili dati preliminari. Il problema per il loro impiego nei pazienti in terapia antiretrovirale saranno le interferenze farmacologiche, che sono tuttora in fase di studio. Tuttavia, è ipotizzabile che una terapia con 2 analoghi ed un inibitore dell'integrasi sia comunque possibile durante la triplice terapia anti HCV.

Altri inibitori della proteasi in fasi più precoci

La molecola sulla quale si hanno più informazioni è il **TMC-435** che, somministrato a dosi diverse una sola volta al giorno, sembra in grado di negativizzare la viremia dopo 4 settimane di triplice terapia nel 79-86% dei pazienti mai trattati, nell'81% dei recidivanti, nel 62% dei soggetti con risposta parziale e nel 38% dei null responders. Nei soggetti con negativizzazione della viremia a 4 settimane le risposte persistenti a 12 settimane dalla fine della terapia sono state dell' 88-97% (a 24 settimane una risposta è ritenuta sostenuta ed equivalente nella quasi totalità dei casi a una guarigione). L'impiego di questo farmaco è stato associato alla comparsa di ittero (colorazione gialla degli occhi e della pelle) in virtù della sua interferenza con l'eliminazione della bilirubina a livello delle cellule del fegato. Sembrerebbe un'alterazione benigna simile a quella osservata con l'Atazanavir nella terapia anti HIV.

Negli ultimi congressi sono stati presentati i dati di tollerabilità ed efficacia a 4 settimane

di alcuni inibitori della proteasi di "seconda generazione" somministrati in combinazione con interferone peghilato e ribavirina che ne hanno confermato la più elevata potenza (con percentuali di negativizzazione della viremia anche superiori all' 80% durante le prime 4 settimane di terapia triplice) e la più favorevole farmacocinetica consentendo solo 1 o 2 somministrazioni giornaliere. Questi farmaci sono il **Narlaprevir, il Danoprevir** (entrambi andranno combinati con **Ritonavir**), l'**MK7009** o **Vaniprevir** ed il **BI 201335** che determina anche lui ittero apparentemente benigno.

Va ricordato che i pazienti con negativizzazione della viremia HCV dopo solo quattro settimane di terapia presentano elevate probabilità di guarigione se riescono a completare il ciclo di terapia, pertanto i dati a 4 settimane ancorché preliminari destano un notevole interesse. Tuttavia, anche l'impiego di questi farmaci è stato associato alla comparsa di ceppi virali con resistenza crociata agli altri inibitori della proteasi di precedenti generazioni. Il solo **MK-5172**, un farmaco ancora in fase I, sembra essere in grado di funzionare in presenza di questi mutanti.

Inibitori della Polimerasi

Gli inibitori della polimerasi bloccano la replicazione del virus. Sono di due classi: gli analoghi nucleosidici e gli inibitori non nucleosidici.

Gli ***inibitori nucleosidici o nucleotidici della polimerasi di HCV*** non sono molto potenti, ma sembrano non indurre resistenza. In effetti, negli studi di fase II, solo un paziente trattato con un analogo ora abbandonato per effetti collaterali, la valopicitabina, ha dimostrato la comparsa di mutante associato a resistenza. Si tratta quindi di farmaci ad azione più lenta la cui efficacia va valutata a 12 settimane. Infatti, i dati di efficacia con PEGIFN, ribavirina e **RG 7128** dello studio PROPEL hanno dimostrato percentuali di negativizzazione dell'HCVRNA comprese tra il 68 e l'88% con assunzioni dell'analogo a dosaggi diversi.
Nessun soggetto ha presentato mutazioni correlate a resistenza. Anche i dati di efficacia dell'analogo nucleotidico **PSI-7977** somministrato a tre dosi diverse per 28 giorni in combinazione con INF e Ribavirina sono risultati di grande interesse, dimostrando percentuali di negativizzazione della viremia comprese tra l'88 ed il 94% dopo 4 settimane di triplice terapia contro il 21% della terapia standard senza dar luogo alla comparsa di resistenze.

Anche gli **inibitori della polimerasi non nucleosidici**, farmaci meno potenti dei precedenti e con una barriera genetica inferiore ai precedenti, sono stati impiegati in combinazione con la terapia standard: l'**ABT 333** ha mostrato una buona tollerabilità in combinazione con l'interferone peghilato e la ribavirina, determinando un tasso di negativizzazione della viremia a 4 settimane del 42%.

Combinazioni di farmaci antivirali con o senza ribavirina e/o interferone

Uno studio recentemente pubblicato su "The Lancet" ha prospettato l'impiego di un inibitore della polimerasi l'**RG 7128** e di un inibitore della proteasi il **Danoprevir (RG 7227)** in un regime di combinazione "libero" da interferone peghilato e ribavirina per la durata di 14 giorni suscitando un notevole interesse. In questo studio, che prevedeva la combinazione di diversi dosaggi dei 2 farmaci, il risultato migliore è stato un 63% di negativizzazione dopo solo 2 settimane di terapia in 8 soggetti mai trattati in precedenza.

La combinazione di due farmaci ad azione diretta (un inibitore della proteasi il **GS-9256** ed il **Tegobuvir**, **GS 9190**, un inibitore non nucleosidico della polimerasi di HCV), è stata testata in 46 pazienti come tale ed in combinazione con Ribavirina e con Ribavirina + Interferone peghilato alfa 2a. E' stata osservata una RVR (risposta virologica rapida) in **1/15 dei pazienti trattati senza interferone e ribavirina, in 5/13 trattati con i due farmaci e la ribavirina e in 14/14 trattati con 4 farmaci.** In tutti i pazienti viremici arruolati nel primo braccio di trattamento sono stati osservati ceppi mutanti.
In uno studio di fase IIa un gruppo di 21 pazienti "null responders" (ovvero con decremento dell' HCVRNA < 2 Log dopo 12 settimane di PEGIFN + ribavirina) è stato trattato con la combinazione di un potente inibitore della proteina NS5A di HCV (**BMS-790052**) e di un inibitore della proteasi di HCV (**BMS-650032**) come tale (11 soggetti) od in combinazione con interferone e ribavirina (10 soggetti). In questo studio, la durata programmata della duplice o quadruplice terapia è di 24 settimane. **Nel primo gruppo 5/11 pazienti hanno presentato negativizzazione della viremia HCV a 12 settimane contro 9/10 nel secondo gruppo.** Nel primo gruppo è stata osservata una perdita di efficacia della terapia probabilmente dovuta alla comparsa di resistenza in 5/11 pazienti. In 6 su 21 pazienti si è osservato un incremento dei valori di aminotrasferasi superiore a 3 volte il limite di normalità.
Nello studio di fase Ia "SOUND-C1" in 32 pazienti con epatite C è stata valutata l'efficacia di una triplice combinazione somministrata in 2 diversi dosaggi che includeva la ribavirina, il **BI 20135**, un inibitore della proteasi HCV ed un inibitore non nucleosidico della polimerasi il **BI 20127. Alla quarta settimana la viremia HCV è risultata negativa in 11/15 soggetti trattati con basse dosi dell'inibitore della polimerasi e in tutti i 17 soggetti trattati con il dosaggio più elevato.**

Un nuovo Interferone

Sono stati inoltre presentati i dati su un nuovo interferone: il Peg Interferone Lambda che ha un'attività antivirale riducendo i noti e tipici effetti collaterali dell'interferone (febbre, fatica, insonnia, irritabilità, neutropenia, ecc.). I dati preliminari dei primi studi sperimentali hanno fatto osservare percentuali di negativizzazione della viremia HCV pari all'80-100% dopo 4 e 12 settimane di terapia di combinazione nettamente superiore rispetto a quelle osservate nel gruppo di controllo trattato con l'attuale terapia peghilato alfa 2a e ribavirina.

Rif: Dati dall'American Association for the Study of Liver Diseas, Boston (ottobre/novembre 2010)

Massimo Puoti - S.C. Malattie Infettive
AO Ospedale Niguarda Cà Granda - Milano
E mail: massimo.puoti@ospedaleniguarda.it

PREP: È POSSIBILE PREVENIRE CON I FARMACI?

SIMONE MARCOTULLIO

SUL NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE DEL 23 NOVEMBRE 2010 È APPARSO UNO STUDIO STORICO CHE DIMOSTRA COME È POSSIBILE PREVENIRE L'INFEZIONE DA HIV CON L'UTILIZZO DI FARMACI ANTIRETROVIRALI IN UNA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO.

Riassunto dello studio

Sono stati randomizzati 2499 uomini HIV-negativi (che hanno sesso con uomini - MSM) o donne transgender a ricevere una combinazione di due farmaci antiretrovirali (tenofovir, TDF e emtricitabina, FTC) oppure placebo una volta al giorno. A tutte le persone è stato fatto il test HIV, counselling specifico per la riduzione del rischio di acquisizione dell'infezione, sono stati distribuiti preservativi e sono state gestite eventuali altre infezioni a trasmissione sessuale. 10 persone sono state trovate sieropositive allo screening iniziale e 100 lo sono diventate durante lo studio (36 nel braccio con i farmaci e 64 nel braccio con placebo), indicando una riduzione nell'incidenza da HIV del 44%. Nausea e vomito sono stati più frequenti nelle prime 4 settimane nel gruppo che ha assunto TDF/FTC. Simili gli eventi avversi gravi di entrambi i gruppi. In conclusione, TDF/FTC ha generato protezione contro l'acquisizione di HIV e i livelli farmacologici rilevabili nei soggetti correlano con l'effetto di chemioprofilassi.

Due livelli di considerazioni

Se, da un lato, si è dimostrato scientificamente che l'utilizzo di farmaci antiretrovirali anche nelle persone sieronegative contribuisce significativamente a contenere l'infezione da HIV, inserendo questa metodica tra gli interventi multifattoriali "teoricamente possibili" per raggiungere il fine, si sono aperte in questi mesi numerose domande da parte di attivisti e comunità scientifiche, che tuttavia vanno ordinate secondo un criterio di ordine "generale e procedurale" da un lato e "specifico e individuale" dall'altro.

In merito alle prime:

1) Dire che la PREP è Trattamento e che il Trattamento è Prevenzione non appare retorico e tantomeno una posizione politica senza prove: è necessario, invece, iniziare a pensare ai farmaci antiretrovirali non solo come terapia, ma anche come prevenzione (pre e post infezione). L'unione di questi concetti aumenta le numerose evidenze che, se la terapia fosse disponibile per tutte le persone sieropositive e se le nuove infezioni venissero rapidamente intercettate in modo da iniziarla precocemente, il virus sarebbe probabilmente fermato. Se a tutto ciò si aggiungesse la terapia (assieme agli altri interventi di prevenzione) come mezzo da utilizzarsi tra i sieronegativi ad alto/altissimo rischio, il cerchio si chiuderebbe.

2) In generale, i farmaci sono forniti solo per curare o anche per prevenire danni più gravi? L'esempio delle statine è illuminante: non si prescrivono statine solo dopo l'infarto, ma anche e soprattutto per prevenirlo.

3) Sicuramente non ci sarà bisogno di dare la PREP a milioni di persone: sarà necessario riflettere assieme (attivisti e comunità scientifica) per chi sarebbe "strettamente necessario" prescriverla. E' dunque fondamentale iniziare a pensare "in termini dimensionati e calibrati", non "in grande", ma su programmi specifici, piccoli, riguardanti singole comunità, emanando delle apposite linee guida.

4) I costi di una operazione di questo tipo, anche nei paesi in cui la terapia è disponibile, sarebbero sostenibili? Prevenire un'infezione "ad alto costo di gestione" porterebbe a propendere verso il sì, ma sappiamo come sia impossibile "pensare a lungo termine" nei sistemi sanitari, partendo poi da una situazione già critica per la cura delle persone infette (ossia: non siamo in una situazione dalle vacche grasse, ma piuttosto magrissime).

5) Sarebbe etico iniziare a prescrivere farmaci salvavita per chi non ne ha "urgente" bisogno, a fronte della necessità di prescrizione mondiale per chi ne ha invece necessità?

6) L'azienda si muoverà per chiedere una indicazione *ad hoc* oppure no? Il prezzo rimarrà invariato? Come inquadreranno la questione le agenzie regolatorie e gli enti di sorveglianza epidemiologica?

In merito alle seconde:

1) Dallo studio è emerso come l'aderenza alla terapia in soggetti sieronegativi, così come il riscontro dei livelli di farmaci nel sangue, fosse molto bassa. Questo porterebbe a pensare che una più alta adesione alla terapia di prevenzione avrebbe innalzato notevolmente la diminuzione di incidenza dell'infezione. Ma tutto ciò porta all'altra faccia delle terapie: in caso di adesione serrata, come sarebbero state le tossicità nel breve termine? E nel lungo termine (delle quali lo studio non si occupa)?

2) In merito alle resistenze che una strategia di questo tipo potrebbe generare in caso di acquisizione di infezione e in caso di infezione non diagnosticata: questo è un problema non trascurabile per l'individuo.

3) Come far comprendere alla persona che questo intervento non è sostitutivo di altri? Come distinguere il fattore confondente che a tutti i soggetti dello studio è stato fatto counselling, monitoraggio delle malattie a trasmissione sessuale, a tutti sono stati dati preservativi?

Conclusione

Sarà molto complesso inquadrare questa strategia nel modo corretto, non cadere in facili pregiudizi scientifici (pro e contro) e, quindi, non perdere un'opportunità importante per tutti quanti.

CDC (USA):

LINEE GUIDA PROVVISORIE SU PROFILASSI PRE ESPOSIZIONE (PREP) IN UOMINI CHE HANNO SESSO CON UOMINI (MSM)

GLI USA HANNO PRONTAMENTE PUBBLICATO LE SEGUENTI LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE DELL'HIV.

Persone eleggibili:

1. Documentare la negatività a test anticorpali per HIV prima dell'inizio della PREP;
2. Se la persona presenta sintomi che possono suggerire infezione acuta di HIV, è necessario effettuare un test specifico per escluderla;
3. Confermare che la persona candidata è ad alto, sostanziale e presente rischio di acquisire l'infezione da HIV;
4. Confermare che il calcolo della *clearance* della creatinina è > 60 mL/minuto (con formula di Cockcroft-Gault).

Altre azioni *raccomandate*:

- Epatite B: Screening; vaccinazione se suscettibile; trattamento se è presente l'infezione, indipendentemente dalla decisione di prescrizione della PREP;
- Screening e trattamento, se necessario, di altre malattie a trasmissione sessuale (MST).

Inizio della PREP:

1. Prescrivere una compressa di Truvada® al dì (TDF 300 mg + FTC 200 mg);
2. In generale la prescrizione non deve eccedere i 90 giorni, rinnovabile solo dopo una nuova conferma di sieronegatività attraverso il test;
3. Se presente epatite B attiva, è raccomandato Truvada® sia per il trattamento dell'HBV sia per la prevenzione dell'HIV;
4. Fornire alla persona counselling specifico su: riduzione del rischio di infezione, utilizzo del preservativo, aderenza alla terapia prescritta.

Come seguire la persona in corso di terapia PREP:

1. Ogni 2-3 mesi effettuare un test HIV anticorpale e documentare il risultato negativo;
2. Valutare ed effettuare interventi di aderenza alla PREP ad ogni visita; con frequenza maggiore in caso di sospetta non aderenza;
3. Ogni 2-3 mesi valutare i comportamenti a rischio e fornire counselling su riduzione del rischio di acquisizione di infezione e sull'utilizzo dei preservativi. Verificare la sintomatologia delle MST e, se presenti, effettuare analisi specifiche e trattarle se necessario.
4. Ogni 6 mesi: fare screening per le MST anche se la persona è asintomatica e trattarle se riscontrate ed è ritenuto necessario.
5. 3 mesi dopo l'inizio della PREP, poi successivamente ogni anno in corso di terapia, controllare l'azoto ureico e la creatinina sierica.

Come interrompere la PREP (su richiesta della persona, per problemi di sicurezza o se la persona diventa HIV positiva):

- Effettuare uno o più test HIV per confermare se si è verificata l'infezione da HIV;
- Se la persona è HIV positiva, effettuare e documentare un test di resistenza e metterla in contatto con il personale sanitario adeguato;
- Se la persona è HIV negativa, metterla in contatto con i servizi dedicati alla riduzione del rischio di acquisizione dell'infezione ha HIV;
- Se è stata diagnosticata l'epatite B all'inizio della PREP, considerare una terapia adeguata per la continuazione del trattamento anti epatite B.

Si specifica che queste raccomandazioni non riflettono le indicazioni al momento approvate nella scheda tecnica di Truvada®.

Fonte: MMWR, 28 Gennaio 2011 60(03); 65-68.
http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6003.pdf

HPV: VACCINO ANCHE NEGLI UOMINI

E' tato approvato dall'FDA (USA) l'uso del Gardasil, vaccino preventivo del papilloma, anche negli uomini tra i 9 e i 26 anni. Gli studi ne hanno confermato l'azione preventiva sui ceppi 6, 11, 16 e 18, responsabili di lesioni genitali che possono essere cancerogene. L'uso di questo vaccino anche negli uomini è attualmente in fase di esame da parte delle autorità regolatorie europee.

DELTA
rivista di informazione sull'HIV
n. 53, Primavera 2011

Direttore Responsabile
Filippo von Schlösser
Redazione
Simone Marcotullio, David Osorio, Roberto Biondi, Filippo von Schlösser
Comitato Scientifico
Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin Markowitz (USA), Dr. Simone Marcotullio, Dr. Stefano Vella Dr. Filippo von Schlösser, Dr.ssa Cristina Mussini, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Giulio Maria Corbelli

Grafica e impaginazione
Simona Reniè
Supervisione
David Osorio

Stampa
Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore
Associazione Nadir Onlus
Via Panama, 88 - 00198 Roma
C.F. 96361480583 - P.IVA 078531002

Le fotografie presenti in questo numero non sono soggette a royalties o pagate ove dovute.

La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali dell'associazione Nadir Onlus, attività di utilità sociale non a fini di lucro, il cui scopo primo è l'informazione/formazione a favore delle persone sieropositive.

Le opinioni espresse all'interno della presente pubblicazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei relativi articoli e sono comunque soggette all'approvazione del comitato scientifico e redazionale della rivista.

Ringraziamo **Gilead Sciences s.r.l.** *per il supporto al n. 53 di Delta.*

Sito web di Nadir - **www.nadironlus.org**

È possibile abbonarsi gratuitamente a Delta collegandosi al nostro sito e compilando l'apposito modulo o scrivendo all'indirizzo della nostra Associazione, riportato qui sopra. È possibile scrivere alla redazione di Delta, per qualunque segnalazione, utilizzando la seguente e-mail:
redazione@nadironlus.org