DELTA
rivista di informazione sull'HIV

n.101 PRIMAVERA 2025
Poste Italiane spa Sped. in Abb. Postale D. L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/04 n4. 7) art.1, comma 2 - DCB - Roma Reg.Trib. Roma n.373 del 16.08.2001

Consultazione AIFA per l'innovatività

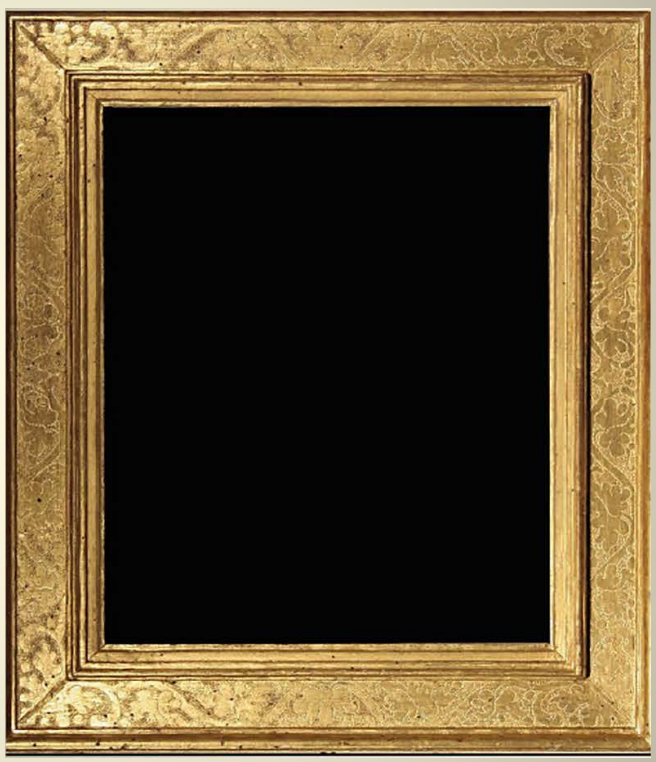
Applaudiamo l'iniziativa di Johnson & Johnson che ha invitato le organizzazioni no profit che si occupano di salute all'evento AIFA, che il 12 marzo ha aperto una "Consultazione pubblica sui criteri di attribuzione dell'innovatività terapeutica", ma le proposte sono rimaste inattese.

La legge di Bilancio del 2025 prevedeva la partecipazione di cittadini ai "tavoli" decisionali, ma la società civile necessita di un tempo ragionevole per partecipare alla creazione di criteri condivisibili di innovazione: il tempo di dieci giorni offerto da AIFA, non era congruo per creare un documento sui criteri di innovatività di settori della popolazione che hanno esigenze di salute eterogenee. Il documento che aveva elaborato la Patients Association Accademy era già la voce del Gruppo che mirava a rafforzare ruolo e cambiamento nelle politiche sanitarie.

Ma qualsiasi proposta che nasce dalle necessità non risolte dei cittadini troverà l'ostacolo della determina CTS AIFA, 10 luglio 2007 e 2017, che limita i criteri di bisogno terapeutico e di stanziamento dei fondi per i farmaci innovativi, subordinando la decisione alla sola AIFA che resta unico giudice delle esigenze terapeutiche. Alla prima riga del documento "accesso civico", però, è sancita la partecipazione dei cittadini alla formulazione di proposte da tenere in conto.

La consultazione, di conseguenza, appare un atto di demagogia che da un lato mostra di applicare la legge e dall'altro convoca i partecipanti in condizioni tali che la partecipazione decisionale del cittadino diventa irrealizzabile. I criteri in vigore restano invariati.

Il fatto che alcune patologie, ritenute di basso impatto epidemiologico vengano escluse a priori, evidenzia che gli incontri sull'innovatività terapeutica sono formalità che tradiscono gli obiettivi del legislatore; quelli del cittadino, che ci crede, ci lavora e ci spera; quelli dell'AIFA stessa secondo il concetto di inclusione che leggiamo nei principi costituivi.



2 AIFA: CRITERI IN VIGORE
3 CROI 2025
8 SALUTE MENTALE
9 COMORBIDITÀ E FRAGILITÀ
12 GIORNATE DI NADIR
17 ONCOLOGIA: RACCOMANDAZIONI SIMIT - AIOM - HIVreo

AIFA
CRITERI IN VIGORE

Per quanto riguarda la metodologia di approvazione, è utile ricordare che lo scorso gennaio sono stati oggetto di approvazione alcuni farmaci utili per patologie collegabili alla presenza di HIV, pur essendo alcuni di essi privi di studi clinici per le PWH. Dovranno affrontare patologie curabili con terapie mai sperimentate in presenza di ARV.

AIFA segue le indicazioni dell'Agenzia Europea, anche se con fatica e ritardi. Ma non si è posta il problema della sperimentazione sulle persone con co-patologie. Spetta, quindi, all'industria che sviluppa un nuovo farmaco decidere se tra i criteri di esclusione vi sono persone con altra patologia.

In genere, la definizione dei criteri awiene nel sito di sviluppo del farmaco e, nel caso degli Stati Uniti, l'FDA ha lasciato aperti quelli relativi all'inclusione.

È opportuno che AIFA sia al corrente che uno studio clinico realizzato nel 2017 è stato l'ispiratore di una nuova pratica di sperimentazione già in uso. Ne forniamo i dettagli affinché entri a far parte dell'armamentario consultivo e di ricerca anche in Italia:

Modernizing Clinical Trial Eligibility Criteria: Recommendations of the American Society of Clinica/ Onco/ogy-Friends of Cancer Research HIV Working Group, J Clin Onco/, Nov 2017, T.G. U/drick MD eta/

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33563637

Lista all.

Diabete mellito di tipo 2

Mounjaro, come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni o in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete

Carcinoma della prostata

Lutezio (177Lu), vipivotide tetraxetan Pluvicto, in associazione a terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) con o senza inibitore della via del recettore degli androgeni è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico metastatico progressivo.

Cardiovascolare

Apixaban per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (**FANV**), con uno o più fattori di rischio.

Sistema nervoso centrale

Lurasidone Teva è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 13 anni di età.

Apparato digestivo

Pembrolizumab, KEYTRUDA, in associazione a trastuzumab, chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2

Pneumonologia

Nivoluma OPDIVO in associazione a chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento neoadiuvante del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

DELTA
rivista di informazione sull'HIV
N.101 PRIMAVERA **2025**

Direttore responsabile
Filippo von Schlösser

Redazione
David Osorio,
Filippo von Schlösser

COMITATO SCIENTIFICO
Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Martin Markovitz (USA), Stefano Vella, Cristina Mussini, Fabrizio Starace.

GRAFICA
GL Design

SUPERVISIONE TESTI E GRAFICA
David Osorio

STAMPA
Toara S.r.l. - Roma

EDITORE
Associazione Nadir ETS
Via Panama, 88 - 00198 Roma
C.F. 96361480583 - P.IVA 078731002

Le fotografie presenti in questo numero non sono soggette a royalties oppure sono pagate quando dovuto.
La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali di Nadir ETS.
Le opinioni espresse sono di esclusiva responsabilità degli autori e sono soggette all'approvazione del comitato scientifico.

È possibile abbonarsi a Delta tramite il nostro sito
www.nadironlus.org
oppure scrivendo a
redazione@nadironlus.org

L'indirizzo è valido anche per altre richieste/segnalazioni di farmacovigilanza.

Questa iniziativa è stata resa possibile grazie al contributo non condizionante di Gilead Sciences

GILEAD

CROI 2025

San Francisco, 8 – 11 marzo

Show up! Speak Out! Fight Back!

Questo lo slogan per salvare la ricerca sull'HIV, di recente messa in scacco dall'amministrazione USA. Ritornano i toni aggressivi degli anni in cui nacque l'attivismo per difendere il rispetto e la dignità che l'infezione toglieva a chi ne fosse colpito. O meglio, alle connotazioni che furono date ad una epidemia che sembrava colpire determinati settori della popolazione, origine dello stigma che ancora grava su di esse.

Ormai non si tratta solo di dare una risposta alle persone colpite dall'infezione, ma di dare concretezza a una improrogabile domanda di salute pubblica per la quale l'NIH ha dovuto cancellare oltre 10 mila studi in corso. Spetta alle Procure Federali valutare se le decisioni non sono atti che minacciano la Carta costituzionale. Ma, intanto il danno è fatto.

Abbiamo respirato un'aria diversa

Malgrado il caos creato dall'amministrazione USA sulla ricerca, sugli aiuti ai 55 Paesi supportati dal programma PEPFAR, sul silenzio imposto alle strutture che non assisteranno oltre 600 mila persone e sulle mancate risposte gestionali degli studi NIH, i ricercatori hanno condiviso la sperimentazione e i risultati di trial clinici.

Sono stati 3.700 gli iscritti. Il direttore dimissionario dell'NIH è stato presente e ha seguito i lavori: "I don't think ideology should determine what research gets funded" e conferma che dai decenni di ricerca può trarre beneficio chiunque senza censure alla dignità e al diritto di esistere delle persone transgender. Sostituito immediatamente.

Delegata a Rebecca Denison, la relazione della community all'apertura. Con atteggiamento positivo, ha calamitato l'attenzione della sala, in particolare quando ha lanciato un appello ai clinici presenti chiedendo loro di rassicurarsi che i propri pazienti siano in condizione di vivere con qualità, specialmente quando si tratta di bloccare la criminalizzazione, la discriminazione sul lavoro, nelle proprie famiglie e con le persone che amano. Ma oggi anche questi obiettivi sono globalmente lontani pur rappresentando le sfide più urgenti.

Dopo la paura, il terrore

Sul tavolo dello studio ovale, intanto, era stata aperta la pagina più sorprendente della storia degli Stati Uniti dalla firma della Carta Costituzionale del 1799.

Recitava: **FDA Vaccine Advisory Committee Meeting: Cancellato.**

Convocato per il 13 marzo, il Dr. Offid veniva obbligato a non incontrarsi con i colleghi con i quali in questo periodo si decidono quali ceppi includere nel vaccino per l'influenza del prossimo autunno, per poi darne notizia alle industrie e delinearne il fabbisogno, avrebbero dovuto predisporre.

Il veto, affermava Offid, necessitava di conferma, ma l'FDA non ottenne alcuna spiegazione. L'onda d'urto incalcolabile. Sembra che, come conseguenza della decisione, Johnson & Johnson abbia dovuto bloccare lo sviluppo del vaccino sinciziale per l'infanzia, iniziando così l'effetto domino la cui pedina successiva era la ricerca di risposte da vaccini mRNA (di cui sappiamo troppo poco). Il Dr. Offid, intanto, si presentava alla Corte Federale dichiarandosi la persona adatta a fare lo sceriffo della nuova amministrazione per ripulire i conti inquinati nei venti anni di aiuti ai paesi low income.

Qualsiasi dichiarazione a caldo, in questi momenti, lascia tutti increduli e con il diritto di rifiutare motivazioni e silenzi.

Forse c'è tempo

FDA, comunque, ha mantenuto fede ai propri impegni, dando la propria disponibilità a trattenere i documenti sui ceppi prevalenti, per essere pronta a recuperare il tempo perduto, nel caso si allentasse la morsa della censura. Ma per affermare questo, non vi è alcuna evidenza.

Al di là del terrore, l'innovazione

La Conferenza ci ha permesso prendere nota di varie molecole innovative e di prospettive di terapie che si presume potranno portare risultati concreti tra qualche anno, anche a costo della guerra fredda iniziata in queste settimane.

HIV reservoirs and cure strategies

Iniziano a contarsi vari casi di persone con cancro che raggiungono la remissione sostenuta del virus malgrado alcuni bleep di viremia dopo il trapianto di cellule staminali **CCR5Δ32/Δ32** (University of Illinois).

Sono ancora tentativi di comprendere i meccanismi fisiologici e tutti i dati che si riescono a raccogliere saranno elementi di valutazione per tentare di riprodurne risultati nella pratica clinica.

TBC

Simili le risposte raccolte nella cura per la tubercolosi che in Africa miete vittime tutt'oggi e gli studi sono stati centrati sui genotipi di comunità vicine che hanno rapporti casuali entro il chilometro di distanza e si è confermato che i genotipi restano stabili tra le popolazioni limitrofe.

LEN-TAMENTE, LEN-ACAPIVIR

Purpose 1: zero nuove infezioni in PrEP senza effetti collaterali, confermando la PK favorevole anche tra la popolazione più giovane (16-20). I controlli sono stati fatti a 4, 8, 16, 26, 32 settimane e le curve di PK sono rimaste stabili in tutti i partecipanti. I risultati permettono di ampliare lo studio ad un numero maggiore di partecipanti per confermare i dati positivi che aprono a molte nuove prospettive. Le curve di PK fanno perfino sperare in risultati di mono somministrazione a 12 mesi.

PRIMI RISULTATI DELLO STUDIO RIO

Lenacapavir associato a due anticorpi neutralizzanti (3BNC117-LS e 10-1074-LS), studiati in doppio cieco, hanno mantenuto la soppressione virale per 20 settimane oltre il periodo di assunzione. Il centro coordinatore, Imperial College, ha dato una risposta che va oltre il tempo previsto dallo studio che ha proseguito in aperto.

RIO è il primo studio randomizzato (1:1) controllato con placebo che esamina se i partecipanti che ricevono due LS-bNAB (Braccio A) mantengano la soppressione della carica virale, per più tempo rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto un placebo (Braccio B).

I **criteri di inclusione:** carica virale di 1000 copie/ mL per sei settimane o confermata di 100.000 copie/ml. L'esito primario includeva il tempo di perdita della soppressione virale fino alla settimana 20.

I **criteri di ammissione** includevano essere stati attualmente soppressi **s**u ART per almeno 12 mesi e aver iniziato ART durante l'infezione da HIV precoce. I due bNAb ad azione lunga erano 3BNC117-LS e 10-1074-LS e includevano lo screening di base per 10-1074.

Lo studio ha anche incluso l'opzione di una seconda serie di infusioni bNAb per i partecipanti al braccio A e bNA in aperto per i partecipanti al braccio B dopo il riavvio dell'ART dopo la ripresa dell'ATI iniziale.

I 68 partecipanti arruolati sono stati sottoposti a screening: si prevedeva che 63/68 fossero sensibili al 10-1074 al basale e 5/68 non si fossero amplificati.

Erano tutti uomini cisgender, età media 39 anni (range: 22-58), l'85% erano britannici bianchi, con tre partecipanti neri e tre asiatici. Il numero mediano CD4 al basale era di 800 cel/mm 3 (range: 272 a 1468).

Entro la settimana 20, pochi partecipanti non avevano rebound nel braccio attivo: 25/68 vs 3/34 in braccio A vs B, rispettivamente. I partecipanti al braccio A avevano il 91% in meno di probabilità di rimbalzare rispetto al braccio B (HR: 0,09; 95% CI: 0,04, 0,21, p-0,0001).

Inoltre, la carica virale ha continuato a essere soppressa durante l'ATI nei 13/34 e 7/34 partecipanti al braccio A rispettivamente a 48 settimane e 72 settimane, rispetto ai 2/34 e 2/34 nel braccio B.

Ci sono stati in generale tre modelli di risposte alla carica virale off-ART: rapido rimbalzo (8/34), rimbalzo ritardato (14/29) e controllo virale sostenuto oltre le 72 settimane (7/29).

I livelli plasmatici modellati di bNAb sono rimasti al di sopra dell'obiettivo minimo attivo di 10 mg/ml per 48 settimane dopo l'ultima dose bNAb sia per 10-1074-LS che per 3BNC117-LS. Sei partecipanti nel braccio A sono rimasti in soppressione più di 48 settimane dopo l'ultima dose di bNAb. Le risposte alle cellule T specifiche per HIV sono state migliorate a seguito della somministrazione di bNAb in quelli rimasti soppressi, in modo coerente con una risposta simile a quella di un vaccino.

Cambierà uno scenario?

Da rilevare che due partecipanti al braccio placebo sono rimasti non rilevabili per più di un anno, mostrando il controllo post-trattamento senza ricevere bNAb. Ciò dimostra l'importanza di studi randomizzati con i bracci di controllo nella ricerca correlata alla cura.

I risultati di sicurezza includevano una mancanza di eventi gravi con tutti i nove SAE, tra cui un decesso, giudicato non correlato ai farmaci in studio, ATI o protocollo.
Tuttavia, cinque partecipanti hanno avuto un rimbalzo virale a 1 milione durante l'ATI e uno di essi a 10 milioni, mentre il risultato della carica virale di 100.000 copie / ml è stato confermato. Anche se questi partecipanti hanno avuto soppressione quando è stato riavviato lo studio a 24 settimane.

Il ruolo degli anticorpi monoclonali

I due manifesti, presentati dal professor John Frater e da Mohammed Altaf, entrambi dell'Università di Oxford, hanno ampliato le risposte immunitarie generate dai bNAb.

Sebbene studi precedenti abbiano dimostrato che i bNAb possono sostenere la soppressione virale, questo è il primo studio a mostrare una risposta immunitaria simile al vaccino post-bNAb.

Le persone che hanno ricevuto bNAB hanno sviluppato marcatori di attivazione immunitaria più forti rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto il placebo e queste risposte immunitarie migliorate contro l'HIV sono state associate a una maggiore soppressione della carica virale.

Questi risultati hanno incluso un partecipante che ha subito un rimbalzo della carica virale durante un ATI ma non abbastanza alto da soddisfare i criteri per riavviare ART. Invece, la carica virale respinge spontaneamente a livelli non rilevabili e la soppressione virale è stata mantenuta per più di 18 mesi oltre il tempo di terapia.

Un uomo di 38 anni nel braccio B, con carica virale di 55.000 copie/ml, si era sieroconvertito nel 2017 prima di iniziare l'ART.

Durante l'ATI iniziale, la carica virale è rimbalzata a 6225 copie / ml dopo 4 settimane fuori sede. Ha poi ricevuto i doppi bNAb e riavviato ART per 6 mesi prima di una seconda ATI. Questa volta la carica virale rimbalzò dopo cinque settimane e rimase rilevabile per 20 settimane ma a livelli più bassi (picco 1893 copie / ml).

La carica virale è quindi diventata spontaneamente non rilevabile a 20 copie/mL ed è rimasto allo stesso livello per 80 settimane. Durante questo periodo, i livelli di PK di entrambi i bNAb erano di 10ug/mL o ART non era rilevabile nel plasma.

Sebbene l'HIV in questo partecipante fosse sensibile al 10-1074 al basale, era resistente al 100% durante la seconda ATI con IC 90 e l'IC 50 ug/ml. Nuove risposte immunitarie HIV-specifiche sono state rilevate durante la seconda ATI. Il serbatoio virale dell'HIV è anche diminuito da 2,1 copie previste intatte di DNA/milioni di cellule T CD4 al basale a 0,58 copie/ml alla settimana 37 dopo la seconda ATI.

Lo studio RIO va completato

Ha implicato un impegno significativo per l'impatto che rappresenta con uno o più ATI e l'incertezza dei periodi tra somministrazioni. Ming Lee, sul tema bNABs con altri ricercatori RIO ha voluto esaminare le risposte effettive della carica virale insieme al tempo di reazione ART in altri studi e ha scoperto che questi dati non venivano raccolti o segnalati.
Aumentarne la consapevolezza aiuterà a coordinare collaborazioni più strette tra diversi gruppi di ricerca relativi alla cura e rapporti più completi. C'è anche la speranza che sia i registri retrospettivi e quelli di sicurezza futuri saranno presto istituiti per gli studi che coinvolgono un'ATI.

Meccanismi diversi, risultati inattesi, criteri di concentrazione nuovi per tutti.

Questi risultati iniziali sono i primi dati randomizzati controllati con placebo e mostrano un impatto significativo dei bNAbs sul mantenimento della carica virale per oltre un anno in alcuni partecipanti e l'ipotesi che questo effetto simile o superiore a quello di un vaccino potrebbe generare la remissione dell'HIV.

Il prossimo passo nelle analisi in corso è cercare di capire perché solo alcuni partecipanti mostrano risposte così potenti e durature.

Visto il vento di bolina troppo stretto, avremmo evitato un parallelismo tra questa terapia e il concetto di vaccino. Oggi, molto rischioso.

10-1074 e 3BNC-117

Sono stati sviluppati da Nussenzweig, della Rockefeller University, e sono ora autorizzati per l'ulteriore sviluppo come teropavimab e zinlirvimab **(TAB e ZAB).**

Sebbene i bNAbs siano generalmente sviluppati come farmaci ad alto prezzo per i paesi ad alto reddito, Nussenzweig ha affermato che con economie di scala e alta domanda globale, il prezzo potrebbe potenzialmente essere inferiore a $ 200-300 e i bNAbs futuri potrebbero essere ancora più potenti ed efficaci. Ma non siamo certi che al signor Presidente piaccia la parola “Vaccine” già in fuori gioco col senatore K.

Doravirina e Islatravir non inferiori alla ART QD

Torna Islatravir con il ritardo dei nobili decaduti. Se, inizialmente si trattava di un farmaco da somministrare ogni 6 mesi, è stato poi ridimensionato per problemi immunologici legati alla concentrazione di farmaco. Ora si è sposato con doravirina (Pifeltro) e si assume una volta al giorno, secondo lo studio di fase 3 presentato a CROI.

Da 6 mesi a una volta al giorno

Matrimonio di due farmaci di cui si potrà, forse, confermare l’alta barriera genetica. Anche nella vita reale?

Alla CROI 2024 si sperava ottenere una formulazione da assumere una volta alla settimana, ma ora, dopo lo studio di fase III, si è passati a una volta al giorno.

Studiata in paragone a **Bictarvy**, non si sono viste differenze nel sistema immunitario tra le due diverse terapie a 48 settimane. Sarà presentato alle autorità regolatorie, con calma, nel corso dell’anno.

I ricercatori hanno ammesso si tratti di uno studio di non inferiorità con risultati virologici sovrapponibili a quelli del braccio di paragone. Potrebbe quindi essere adottato solo in persone con HIV non quantificabile. Ma dopo anni in balia delle onde, la scelta chiederebbe fare uno studio di superiorità, ma sarebbe stato rischiare troppo.

Lo studio ha arruolato persone in terapia stabile che provenivano da altri schemi. Vi poteva essere anche il rischio che il sistema immunitario non rispondesse adeguatamente, come di fatto è successo al 30%.

Gli sperimentatori hanno dovuto sospendere la terapia **ISL/DOR** in questo gruppo di persone che almeno avevano conservato la viremia plasmatica non quantificabile.

NOTA:
Abbiamo perplessità a riportare uno studio disegnato, gestito e sviluppato dalla stessa casa farmaceutica. Anni fa, anche in assenza di altre opzioni, gli studi mono sponsor si definivano “incestuosi". Ma non è solo l’incesto ciò che caratterizza lo studio a due farmaci.

Abbiamo imparato dalla scienza, dai dati sulla pratica clinica, dagli Opinion Leaders, che il principio fondamentale che giustifica lo switch di terapia è quello della soppressione virale, dopodiché vengono prese in considerazione altre motivazioni quali l'insorgenza di comorbidità, di effetti collaterali importanti, di esigenze individuali o di stili di vita che compromettono l’aderenza e, di conseguenza, il successo terapeutico. Appare, quindi, piuttosto curioso che lo studio arruolasse persone con viremia plasmatica non quantificabile.

Affascinante come la relatrice dello studio ha concluso la propria relazione sottolineando il successo di una QD dual.

Ref:

1. Colson A et al. Switch to DOR/ISL QD from BIC/FTC/TAF: a blinded Phase 3 Study in Adults with HIV-1.” Oral abstract. CROI 2025. March 9-12, 2025.

2. Orkin C et al.Switch to DOR/ISL (100/0.25 mg) QD from Oral ART: an Open-Label Phase 3 Study in Adults with HIV- Oral abstract CROI 2025. March 9-12, 2025.

La farmacocinetica di Lenacapavir adatta anche per la PrEP LA

Non possiamo fare a meno di citare le curve di farmacocinetica della formulazione di lenacapavir per la somministrazione una volta all’anno.

È credibile che manchino alcuni parametri di diagnostica per un farmaco che possiede doti di concentrazione e durata uniche che vanno oltre i 12 mesi al dosaggio di 500 mg?

Lo studio di PK è stato effettuato su 20 campioni di plasma (numero alto in quanto la PK in genere ha comportamenti analoghi da campione a campione) e, dopo un periodo di induzione breve (una, massimo due settimane) la curva di concentrazione ematica resta piatta fino alla settimana 56, molto al di sopra della IC 90.

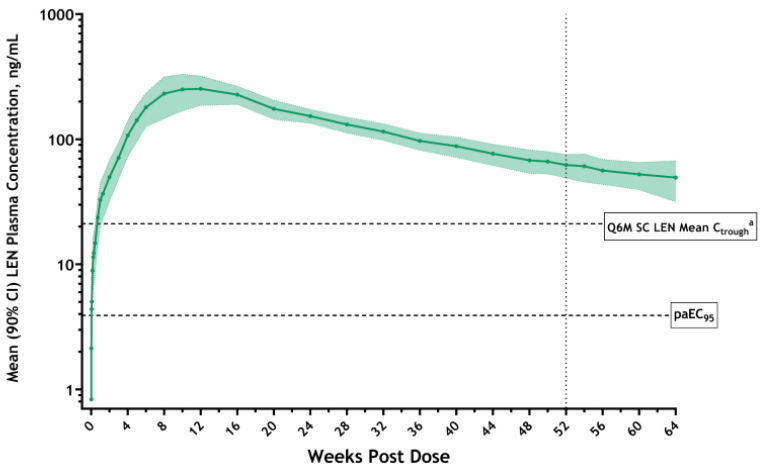
Ancora più rilevante, lo studio **Pharmacokinetics and Safety of Once-Yearly Lenacapavir** (LB-abstract #5538), che offre la possibilità di avere una PrEP iniettabile con somministrazione una volta all’anno.

LEN intramuscolare una volta all'anno ha mantenuto concentrazioni plasmatiche sueriori a quelle associate a LEN ogni sei mesi.

Entrambe le formulazioni erano state ben tollerate e l'evento avverso più comunemente riportato è stato il dolore nel sito di iniezione, generalmente lieve, risolto dopo pochi giorni mediante trattamento con ghiaccio.

Il problema di altri eventuali eventuali affetti collaterali resta sempre quello che, una volta immesso in circolo il farmaco, ci resta un anno con tutti i problemi che potrebbe comportare.

Figure. Mean (90% CI) LEN Plasma Concentrations Following IM Administration of LEN 5000 mg (2×5 mL of 500 mg/mL LEN formulation 1); n=20



*The mean C_{trough} (at the end of 26W) of Q6M SC LEN evaluated in a Phase 1 study in participants without HIV was 21.1 ng/mL (GS-US-200-5709; Jogiraju et al, 2022 PESUB22).
C_{trough}, trough concentration; IM, intramuscular; LEN, lenacapavir; $paEC_{95}$, protein binding-adjusted 95% effective concentration; Q6M, twice yearly; SC, subcutaneous; W, Weeks.

La **Trio Health Cohort** ha raccolto i dati di vita reale raccolti negli USA nelle persone che assumevano **Cabenuva ogni due mesi dal 2021 al 2024** partendo da una situazione di non quantificabilità del virus. In totale 1.198 persone. Alla fine del periodo di osservazione, 1000 di esse avevano viremia non quantificabile (**Sax abs 675**))

Malgrado la soppressione virale, 944 di esse sono rimaste nello studio fino alla fine. Solo il 2% ha mostrato fallimento virologico (15 in totale e tre di esse avevano resistenza alla rilpivirina. Per una coorte grande e un tipo di somministrazione innovativo, consideriamo molto buono il risultato osservazionale ottenuto.

H184: A Long-Acting Integrase Inhibitor

È un inibitore dell'integrasi a lunga durata di azione attualmente in fase di valutazione per persone che non hanno l'HIV.

VH499: A Potent Capsid Inhibitor with Low Drug Interaction Liability

Inibitore del capside potrebbe essere somministrato per via orale. Attualmente gli studi hanno mostrato come sia sensibile ai diversi dosaggi.

REPRIEVE

The Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV

ACTG, rete globale di studi clinici focalizzata sull'HIV e altre malattie infettive, ha presentato dati di switch a un regime ARV inibitori dell'integrasi come causa di rischio di aumento di peso e complicazioni cardiometaboliche nei seguenti cinque anni rispetto al mantenimento di un regime senza inibitore dell'integrasi. Non sono stati riscontrati l'aumento del rischio di eventi cardiovascolari, come infarto o ictus.

Questi risultati sono stati lo spunto di una sessione per commentare il primo studio clinico su larga scala volto a testare una strategia di prevenzione primaria per ridurre l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari tra le persone che vivono con l'HIV.

Si è scoperto che i 2700 partecipanti che hanno assunto pitavastatina calcio (una statina giornaliera che abbassa il colesterolo) hanno ridotto il rischio di MACE del 36% rispetto a chi ha ricevuto placebo per una durata media di cinque anni di follow-up.

REPRIEVE è stato il primo grande studio per comprendere quali fossero le strategie migliori per ridurre l'aumento di rischio CV con l'assunzione di pitavastatina, che aveva dimostrato una diminuzione del rischio intorno al 36% in caso di switch a INSTI. Dr Grinspoon sostiene con fermezza la necessità di includere la statina nella routine clinica, più per il forte effetto antinfiammatorio costante che per diminuire i rischi CV.

LA PREVENZIONE IST - DoxyPEP

Vari sono gli studi presentati alla Conferenza e tutti gli sperimentatori sono concordi nell'affermare che grazie a questa strategia preventiva, negli USA, si sono risparmiate almeno decine di migliaia di casi di IST.

Molte città degli USA hanno creato studi clinici ad hoc per la popolazione locale e, visti i risultati, I ricercatori concordano anche sulla necessità di implementare la DoxyPEP malgrado rappresenti un potenziale di inquinamento delle acque.

SALUTE MENTALE

Di nuovo il faro sulla salute mentale, sull'importanza di individuare e trattare gli ostacoli al benessere psicosociale, quali solitudine, ansia e depressione nello specifico, in quanto fattori correlati al raggiungimento della carica virale stabilmente non rilevabile, condizione di svolta per la qualità della vita delle PLWH, come insegna U=U, e per raggiungere davvero l'obiettivo di un mondo senza AIDS.

Fragilità e comorbidità rischiano di creare ed alimentare solitudine e isolamento; prevenirle è possibile, deve essere possibile per tutt* anche avere accesso alle cure e vedere rispettato il diritto alla salute.

AIDS SENZA FINE

Porre fine all'AIDS non è solo un obiettivo scientifico, ma è anche una questione di giustizia. Senza il rispetto dei diritti umani a livello globale, l'obiettivo di un mondo libero dall'AIDS entro il 2030 sarà un sogno irrealizzabile.

L'OMS ha dichiarato di recente che i movimenti contro i diritti umani e anti-genere minacciano direttamente le persone che vivono con HIV (PLWH) e la salute pubblica, ancor più adesso con i cambiamenti al vertice del Governo degli Stati Uniti.
Questa situazione politica aumenta lo stigma, alimenterà le discriminazioni e ridurrà l'accesso ai servizi essenziali, ribaltando decenni di progresso. Per invertire questa tendenza e rimanere nel programma per eliminare l'AIDS entro il 2030 è necessario:

- Che i Governi abroghino le leggi discriminatorie che criminalizzano lo stato di sieropositività, riducono i diritti in ambito riproduttivo e impediscono l'accesso ai sistemi sanitari alle persone LGBTIQ+;
- Una leadership politica maggiormente orientataalla protezione dei diritti umani ed al finanziamento sostenibile alla lotta all'HIV;
- Che finanziatori e donatori diano priorità al finanziamento di iniziative condotte dalla community in risposta alle politiche anti-diritti e di supporto all'erogazione di servizi;
- Un reinvestimento in strategie basate sui diritti umani, che assicurino equità nel diritto alla salute, accesso ai sistemi sanitari ed alla protezione legale per i gruppi vulnerabili.

GIORNATA MONDIALE CONTRO LA DISCRIMINAZIONE 2025

In occasione della Giornata Mondiale contro la discriminazione dell'anno in corso, lanciamo l'allarme sulla crescente ondata di movimenti anti-diritti e anti-genere che ora minacciano di annullare quanto conquistato negli ultimi decenni, mettendo a rischio milioni di vite.

I movimenti anti-genere si riferiscono a sforzi organizzati volti a contrastare la parità di genere e i diritti dei gruppi emarginati, in particolare quelli che sostengono i diritti alla salute sessuale e riproduttiva e i diritti delle comunità LGBTIQ+.

Questi movimenti spesso prendono di mira politiche e programmi che promuovono l'inclusività di genere, l'educazione sessuale e la parità di accesso al sistema sanitario, utilizzando narrazioni che rifiutano l'evoluzione delle norme di genere e dei diritti umani.

Il 2024 è stato segnato da una violenza spietata su tali diritti. I Governi conservatori di tutto il mondo rappresentano sempre più una minaccia per i diritti umani, con la soppressione dei difensori dei diritti umani e l'attacco e la cancellazione dei principi e delle leggi universali sui diritti umani.

Le più preoccupanti di queste tendenze sono l'aumento della criminalizzazione e dell'esclusione delle persone LGBTIQ+ dai servizi sanitari (principalmente per quanto riguarda i centri di accoglienza guidati da MSM) e l'interruzione delle iniziative di sensibilizzazione verso le comunità chiave della popolazione.

Queste leggi non solo hanno legittimato la discriminazione, alimentato lo stigma e allontanato intere comunità dai servizi per l'HIV, ma hanno anche aumentato la loro vulnerabilità alla violenza, scoraggiato il test per l'HIV e bloccato l'accesso alle cure, rendendo di fatto l'obiettivo di porre fine all'AIDS entro il 2030 molto meno raggiungibile a livello mondiale.

Oltre agli attacchi ai diritti LGBTIQ+, i movimenti anti-diritti stanno anche cancellando le politiche sulla salute riproduttiva, minacciando ulteriormente i progressi nella prevenzione dell'HIV.

World Health Organization

Il rilancio della politica USA che blocca i finanziamenti alle organizzazioni straniere che forniscono servizi di aborto o addirittura fanno divulgazione scientifica è un'altra grave battuta d'arresto.

La politica indebolisce i sistemi di salute riproduttiva, poiché le organizzazioni che ricevono finanziamenti dal governo degli Stati Uniti troveranno più difficile offrire servizi sanitari completi, in particolare quelli incentrati sull'accesso all'aborto sicuro. L'impatto sarà particolarmente catastrofico nei Paesi a basso reddito, dove molti sistemi sanitari si affidano ai finanziamenti internazionali per sostenere le infrastrutture sanitarie essenziali.

Oltre alla discriminazione **LGBTIQ+** e ai diritti riproduttivi, una questione urgente è la continua criminalizzazione della divulgazione delle informazioni e della ricerca scientifica sull'HIV. Nonostante le prove schiaccianti dimostrino che tali leggi non considerano i rischi effettivi di trasmissione, specialmente con l'efficacia della terapia antiretrovirale, molti Paesi continuano a perseguire gli individui anche quando non hanno inflitto alcun danno.

Sono leggi che non solo alimentano lo stigma, ma scoraggiano anche le persone dal sottoporsi al test, per paura di conseguenze negative, come stigma, discriminazione e perfino criminalizzazione, in caso di esito positivo all'HIV.

Risultato? Più persone non sapranno di vivere con l'HIV, più persone non saranno curate e più persone acquisiranno l'HIV. Esattamente al contrario di quanto previsto dagli obiettivi ONU per il 2025, che avevano programmato il 95% delle persone con HIV diagnosticate, il 95% di queste in terapia antiretrovirale, il 95% di queste con carica virale soppressa e dunque incapaci di trasmettere il virus.

CONVIVERE A LUNGO CON LE COMORBIDITÀ

L'Accademia delle Scienze Mediche definisce **Multiple Long Term Conditions** (MLTC) come la coesistenza di due o più condizioni croniche, ognuna delle quali è una malattia fisica non trasmissibile di lunga durata, come un disturbo cardiovascolare o oncologico; una condizione di salute mentale di lunga durata, come il disturbo dell'umore o la demenza;una malattia infettiva di lunga durata, come l'HIV o l'epatite.

Le **MLTC** sono una sfida sanitaria in rapida crescita a causa dell'aumento della longevità e di una crescente prevalenza di condizioni di salute croniche, richiedono supporto medico, infermieristico a domicilio.

Una persona con una o più patologie croniche potrebbe aver bisogno di assistenza domiciliare a lungo termine ache se non è in grado di gestire l'igiene personale e della casa, le medicazioni o l'aderenza alle terapie farmacologiche.

Il focus sulle MLTC mira al miglioramento della cura e della salute individuale, alla riduzione delle disuguaglianze in ambito sanitario e di salute, al miglioramento della qualità della vita, al contrasto dell'aspettativa di vita minore che affligge le popolazioni vulnerabili. In altre parole, le iniziative sensibili all'assistenza delle persone con MLTC è una sfida che punta ai principi basilari emanati dall'OMS come salute per tutti e lotta contro la disuguaglianza della salute.

In Italia, dove non esiste di fatto una cultura sulla salute basata sull'assicurazione privata, ma sul Sistema Sanitario sostenuto dalle tasse dei cittadini, la possibilità di beneficiare dell'assistenza a lungo termine si sta sgretolando. Iniziative, campagne, dichiarazioni di principi, programmi ampiamente descritti e mai applicati oppure interrotti dopo il folgore di cui aveva bisogno qualche politico di turno, il panorama è straziante.

La pandemia da **COVID-19** ha messo a fuoco il bisogno di supporto e cura della salute mentale, la necessità di implementare l'offerta di assistenza psicologica, e sembrava che finalmente fosse stata riconosciuta la necessità di includerla nella routine della cura e della salute.

Così è stato approvato e finanziato il "Bonus psicologo" a partire dal 2022; successivamente però le leggi finanziarie hanno posto condizioni di accesso al bonus sempre più limitate, vincolandone l'erogazione in modo proporzionale all'ISEE e restringendo le finestre annuali per poter fare domanda all'INPS.

Tra il 2023 e il 2024 alcune Regioni Italiane hanno approvato il finanziamento annuale dello Psicologo delle Cure Primarie: attraverso il Medico di Medicina Generale si poteva ottenere un ciclo di supporto psicologico di 8 colloqui al massimo.

(https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/348/601/VOLPE.pdf)

In alcuni Ospedali, Centri Clinici, Ambulatori e Centri di Salute Mentale, in modo molto disomogeneo sul territorio nazionale, è possibile ricevere supporto psicologico e psicoterapie brevi, arrivando spesso ad un professionista ancora in formazione (specializzando dopo aver aspettato il proprio turno molti mesi.
È nota e misurabile la fatica di aderire costantemente alle indicazioni di cura (farmaci, esami, controlli, treatment burden e qualità della vita relativa allasalute, per le persone con patologie croniche e con MLTC.

Proprio queste persone dunque beneficerebbero di supporto psicologico al bisogno negli anni, per continuare a prendersi cura di sé al meglio e magari prevenire l'insorgere di sintomi o ulteriori disturbi della sfera psichica (come depressione o insonnia).

Il Sistema Sanitario Nazionale italiano è stato un'eccellenza mondiale. Poi le scelte politiche hanno cominciato a sgretolarlo, trasformandolo di fatto in Regionale e diminuendo costantemente i finanziamenti, rendendoli in parte a discrezione delle Regioni.

Con la pandemia da COVID-19 è stata evidente a tutti l'importanza di un Sistema Sanitario pubblico e nazionale, dell'universalità del diritto alle cure e alla salute, della ricerca scientifica. Purtroppo, parte dei Governi attualmente in carica nel mondo sta andando nella direzione opposta e contraria.

IL RUOLO DELLA SOLITUDINE

Riportiamo tre studi che raccontano le correlazioni tra HIV e fragilità, invecchiamento, comorbidità, salute mentale e solitudine.

Rispetto ai loro coetanei sieronegativi, le persone che vivono con HIV sono più inclini a problemi di salute con l'avanzare dell'età.

Indipendentemente dallo stato dell'HIV, la fragilità è una sindrome comune tra gli anziani che comporta un aumento del rischio di esiti negativi per la salute, tra cui cadute, deterioramento fisico e cognitivo, disabilità, ospedalizzazione e mortalità.

I segni di fragilità includono affaticamento, bassa energia, debolezza e ridotta attività. Si tratta di un processo dinamico, con transizioni tra stati di progressione e di adattamento reattivo, questo suggerisce l'opportunità di interventi di prevenzione e reversibilità.

La fragilità gioca un ruolo significativo nella salute e nel benessere delle PLWH, che ora, grazie ai progressi delle terapie antiretrovirali, invecchiano; tuttavia, generalmente sviluppano comorbidità legate all'età e sindromi geriatriche prima rispetto alla popolazione generale; questo mostrano i dati di studi di coorte in persone che usano droghe per via iniettiva, maschi che fanno sesso con maschi e donne.

Le persone che vivono con due o più condizioni a lungo termine hanno una prevalenza elevata e crescente a livello globale, con l'età di insorgenza più precoce nelle persone che vivono in comunità svantaggiate.

IL PESO DELLE CURE NEL TEMPO

Lo studio, *The impact of living with multiple long-term conditions on everyday life -a qualitative evidence synthesis,* conclude che l'impatto della convivenza con le MLTC è vissuto come un carico di lavoro multiforme e complesso, gran parte del quale potrebbe non essere evidente al personale sanitario.

Gli attuali sistemi e politiche sanitarie sono scarsamente attrezzati per soddisfare le esigenze di questa popolazione in crescita. Mancano dati dai paesi a basso e medio reddito e risultano insufficienti le informazioni su come le caratteristiche del paziente potessero influenzare le esperienze. La ricerca futura dovrebbe coinvolgere i pazienti come partner e concentrarsi su queste lacune.

FRAGILITÀ E SOLITUDINE

Lo studio canadese *Prevalence and Correlates of Frailty Among Older Adults Living With HIV In the Change HIV Cohort"*, pubblicato sulla rivista AIDS, ha rilevato che una persona anziana su cinque che vive con HIV mostra segni di fragilità, ed essere single o soli, più che non avere una precedente soppressione immunitaria avanzata, aumenta le probabilità di sviluppare fragilità.

Alice Zhabokritsky, (University Health Network di Toronto) e colleghi, hanno valutato la prevalenza della fragilità e dei fattori di rischio associati tra gli anziani che vivono con HIV in Canada. 439 persone, delle quali 73 (16.6%) fragili, il 62.4% pre-fragili e il 21% robusti; età mediana 69 anni (IQR 67–73), la maggior parte uomini (90%) caucasici (76%). La maggior parte non ha un partner (65%) e vive da solo (57%).

La fragilità non risulta associata al numero di CD4 al Nadir, bensì correla col non avere una relazione sentimentale e con un maggior grado di solitudine.

"Purtroppo, molti sopravvissuti all'HIV a lungo termine, in particolare gli uomini più anziani che hanno rapporti sessuali con uomini, hanno perso i loro partner all'inizio dell'epidemia di HIV, lutto che ha avuto un impatto duraturo per tutto il corso della loro vita", hanno scritto. "Con l'aumento dell'invecchiamento della popolazione sieropositiva, gli studi su dove e come le persone invecchieranno con l'HIV stanno diventando sempre più importanti.

Riconoscendo che un'ampia percentuale di anziani che vivono con l'HIV sono single, divorziati o vedovi (65% della nostra coorte), **è fondamentale sviluppare supporti che affrontino la solitudine in questa popolazione.**

Ciò consentirebbe alle persone di invecchiare in sicurezza nelle proprie case e creerebbe l'opportunità di rendere disponibili alloggi di supporto e strutture di assistenza a lungo termine per le PLWH.

ANSIA E SOPPRESSIONE VIRALE

Oltre a rilevare una forte associazione tra ansia non trattata e non soppressione virale, lo studio *The anxiety care continuum and its association with viral suppression among persons with HIV* conclude anche che lo screening dell'ansia permette identificare le persone con esigenze di assistenza sanitaria mentale insoddisfatte che incontrano ostacoli al mantenimento della soppressione virale.

Sulla base di questa conclusione, si conferma l'importanza della valutazione della salute mentale in generale per la personalizzazione della terapia e del proprio valore predittivo del sucesso terapeutico a lungo termine

Questo studio di coorte osservazionale ha studiato l'ansia, il suo trattamento e la soppressione virale in 1.967 persone che vivono con l'HIV a Baltimora, nel Maryland, dal 2014 al 2023. Tutti i partecipanti erano in cura presso un'unica clinica per l'HIV con assistenza psichiatrica co-localizzata. La maggior parte dei partecipanti erano uomini neri (il 64% dei partecipanti è stato assegnato come maschio alla nascita e l'82% dei partecipanti neri). La sieroconversione dell'HIV era probabilmente dovuta all'uso di droghe per via endovenosa nel 31% dei partecipanti.

I partecipanti hanno completato più sondaggi, per un totale di 7.395 sondaggi analizzati. Il 76% di questi ha indicato un'ansia minima e l'8% dei sondaggi ha riportato sintomi di ansia lievi, moderati o gravi. Le donne bianche (3% di tutti i partecipanti) avevano maggiori probabilità di riportare ansia da moderata a grave e gli uomini neri (51% di tutti i partecipanti) avevano maggiori probabilità di non riportare alcuna ansia.

Il 48% dei 567 sondaggi che indicano una grave ansia ha riportato anche sintomi depressivi, rispetto al 2% dei sondaggi che hanno notato un'ansia minima che riporta sintomi depressivi. Tra i partecipanti con sintomi gravi, al 28% era stato diagnosticato un disturbo d'ansia e al 54% era stata diagnosticata la depressione.

I tassi di soppressione virale, definiti come una misurazione della carica virale <200 copie/ml, erano simili tra i partecipanti senza ansia e quelli che hanno ricevuto un trattamento di salute mentale per l'ansia (tra l'87% e l'89% dei partecipanti).

Tuttavia, in quelli con ansia da moderata a grave non trattata, solo l'81% era viralmente soppresso. Questo tasso è sceso all'80% tra gli uomini neri e al 77% tra le donne nere a cui non sono stati prescritti farmaci ansiolitici.

I limiti dello studio riportati includevano la natura osservazionale e a sito singolo, la mancanza di informazioni sulle traiettorie di salute mentale a lungo termine rispetto al loro trattamento e la mancata considerazione dei cambiamenti nella soppressione virale.

I ricercatori hanno notato che questi risultati hanno indicato una "robusta associazione tra ansia moderata-grave non trattata e non soppressione virale". Hanno anche detto che i loro risultati mostrano che lo screening per l'ansia potrebbe identificare le barriere alla soppressione virale. Data la sovrapposizione tra ansia e depressione, entrambe le condizioni devono essere affrontate insieme.

Le disparità razziali osservate sono probabilmente esperienze correlate di discriminazione, esposizione alla violenza e determinanti sociali simili, hanno affermato gli autori. Hanno affermato che affrontare questi fattori potrebbe ridurre le disparità.

Attività e discipline che comportano la riduzione dello stress tendono a rinforzare la capacità di resilienza agli ostacoli che provengono dall'ambiente esterno. Aiutano, quindi, a dimensionare i pensieri creati dalla nostra fragilità e, quindi, a recuperare il nostro equilibrio mentale.

"Togetherness", metodologia nata nel Regno Unito e consolidata nel tempo, raccomanda svolgere attività non soltanto quelle sportive, insieme ad altre persone, per evitare l'isolamento.

Fonti:

The impact of living with multiple long-term conditions on everyday life -a qualitative evidence synthesis, BMC Public Health. 2024 Dec 18;24(1):3446. doi: 10.1186/s12889-024-20763-8. PMID: 39696210

https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2024/11010/prevalence_and_correlates_of_frailty_among_older.4.aspx

Loneliness Linked to Frailty in Older People With HIV, Liz Highelman, POZ, 25/11

GIORNATE DI NADIR 2025

Conclusa di recente l'edizione di Giornate di Nadir 2025, proponiamo una sintesi dei lavori presentati.

PRIMA SESSIONE
LA SCIENZA DEL JOURNEY TO U

La sessione prende spunto dal principio che rivendica il ruolo chiave della soppressione virale nel controllo e la gestione dell'infezione da HIV per approfondire sulla scelta degli approcci terapeutici ottimali a lungo termine, discorso che avevamo iniziato nell'edizione precedente. E rimane il fattore di base per il successo terapeutico

L'ottimizzazione della terapia si avvale anche di strumenti non farmacologici, scenario nel quale **dialogo e salute mentale acquisiscono un ruolo fondamentale.**

L'edizione di Giornate di Nadir, organizzata subito dopo la CROI, è stata oggetto della prima relazione da parte della **Prof. Marta Boffito**, dell'**Imperial College di Londra** e primario di HIV al **Chelsea and Westminster di Londra,** che ha riaffermato il concetto centrale della sua ricerca e pratica clinica quale elemento direttamente collegato alla Salute Mentale, aspetto centrale che coordina e supervisiona l'impegno individuale che ci si deve imporre nel controllo e nella disciplina volontaria, base inevitabile per rispettare con coerenza la terapia in modo corretto a lungo termine.

Ciascuno opera le scelte che corrispondono al proprio stile di vita, ma è necessario essere ancorati ai criteri equilibrati che derivano dal rispetto di se stessi e degli altri per essere aderenti alla terapia che porta costante innovazione e ottimizzazione.

"Sappiamo che la salute mentale si associa a conseguenze peggiori di quelle della carica virale", afferma la prof. Boffito durante la sua relazione.

"E sappiamo anche che se la salute mentale non è buona, i comportamenti a rischio sono più alti, le presentazioni tardive aumentano, l'aderenza diminuisce tra quelli che sono in terapia e le probabilità di fallimento terapeutico e di malattia sono maggiori.

"**Integrare lo screening per la salute mentale è fondamentale nel percorso di cura HIV**. Comunicare con la persona, sapere se fa uso di sostanze, quanto pesa lo stress sulla sua vita, quanto pesa la presenza stessa del virus, la solitudine e altre mille cose in modo da ridurre i comportamenti a rischio".

Outline

- Terapie a lunga durata di stabilità
- Il dialogo medico-paziente
- Cardiovascular Risk Score
- Aggiornamenti dalla CROI
- Cura funzionale: quali prospettive?

PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA

Il prof. Andrea Calcagno, dell'Università di Torino, ha confermato che l'innovazione emersa dagli studi degli ultimi mesi non è sufficiente a giustificare cambiamenti di terapia se non sulla base di comorbidità che appaiono, sempre senza mettere a rischio la stabilità della PWH.

Terapie a lunga durata di stabilità
Aggiornamenti dalla CROI

Calcagno riferisce lo studio **Lenacapavir, Teropavimab and Zinlirvimab** (Ogbuagu. CROI 2025. Abs 151), che si prospetta come regime ARV a sei mesi completo e che permetterebbe recarsi all'ospedale due volte all'anno. Entrambi i bracci di trattamento avevano un aumento della conta delle cellule CD4 senza differenze tra i bracci (P = 0,2)

Concetto questo, che con studi mirati, fa intravedere la somministrazione di una PrEP una volta all'anno. Infatti, dallo studio **Pharmacokinetics and Safety of Once-Yearly Lenacapavir** (LB-abstract 538), appare evidente la presenza del farmaco in profilassi pre esposizione anche con la somministrazione una volta all'anno.

LEN intramuscolare una volta all'anno nello studio di farmacocinetica ha mantenuto concentrazioni plasmatiche superiori a quelle associate all'efficacia per **LEN sottocutaneo due volte all'anno**

"Se poniamo a confronto il fiume e la roccia, il fiume vince sempre non grazie alla sua forza ma alla sua perseveranza

Cit. Buddha

L'ostacolo, al momento, per lo sviluppo di **una strategia preventiva con LEN**, è quello di individuare un altro farmaco da associare con una durata simile.

Nella **strategia di terapia**, invece, LEN associato con 2 anticorpi monoclonali, al momento sembra favorevole e non produce effetti negativi sul sistema immunitario com'era successo con Islatravir.

Entrambe le formulazioni di LEN sono state ben tollerate e l'evento avverso più comunemente riportato è stato il dolore nel sito di iniezione, generalmente lieve, risolto dopo pochi giorni mediante trattamento con ghiaccio.

Resta sempre il problema di altri eventuali effetti collaterali data la durata del farmaco che, una volta somministrato, rimane nel corpo per un periodo che può superare i 12 mesi.

Lo studio **Semaglutide in People Living With HIV: Neurocognition** aveva come endpoint primario valutare le variazioni della quantità di tessuto adiposo a 32 settimane, mentre gli endpoint secondari chiave erano valutare la funzione neurocognitiva, i mediatori degli effetti sulla funzione neurocognitiva (es. adiposità totale/ viscerale, peso, marcatori infiammatori).

Lo studio ha dimostrato discreti miglioramenti della funzione neurocognitiva, lieve diminuzione dell'infiammazione. Il miglioramento cognitivo ottenuto dimostra una discreta efficacia. Secondo i ricercatori, non è legata a un miglioramento del grasso viscerale ma al miglioramento di tipo infiammatorio, dato ancora da confermare nel tempo.

Il dialogo medico – paziente

Il motore che aiuta a definire la necessità e la soluzione ottimale deve essere frutto di un questionario che abbraccia diversi domini per ottenere, in modo più semplice e breve dei PRO, dati più dettagliati della persona, sullo stile di vita, che guidano la scelta della terapia ottimale. Ha anche un valore predittivo e utile nell'andamento del percorso di cura. L'idea del questionario nasce, in principio, dalla necessità di andare oltre il tempo limitato della visita.

Alcuni schemi di terapia a giorni alterni o di approccio che lascia fino a quattro giorni senza soppressione antiretrovirale non risultano vincenti anche se la PWH riesce a dialogare e spiegarsi senza essere vittima di turnazioni che frustrano la comprensione dei contenuti di un dialogo già in atto.

Uno degli obiettivi identificati attraverso il dialogo è quello di ridurre l'impatto del trattamento e del monitoraggio clinico sulla persona.

I fattori correlati al trattamento e le visite cliniche eccessive sono stati identificati come il peso più notevole della convivenza con l'HIV.

Stigma e Discriminazione sono stati identificati come gli ostacoli più diffusi tra le PWH, che impediscono la possibilità di risultati sanitari ottimali. indipendentemente dei valori del colesterolo.

Cardiovascular Risk Score - CVRS

La valutazione del rischio cardiovascolare è uno strumento con valore predittivo che si basa sui data base delle grandi banche dati. È affidabile finché i criteri predittivi non cambieranno i modelli attuali.

Citato lo studio **(A Machine Learning-Derived Cardiovascular Risk Score in People with HIV: The ML-ICONA Score,** che prevede lo sviluppo di un algoritmo per la predizione dei rischi cardiovascolari per un periodo di 10 anni. Sempre che i parametri usati siano quelli più aggiornato. Affrontato il problema dell'assenza de pitavastatina, ancora non commercializzata in Italia.

Di fatto, con i risultati dello studio Reprieve, su 2700 persone, che hanno dimostrato la grande diminuzione dei marcatori di infiammazione.

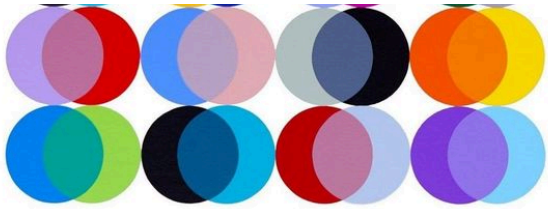
Ma non sappiamo ancora se il dato più importante sia quello della diminuzione dei marcatori stessi oppure quello della diminuzione della placca sclerotica.

Le statine, in presenza di HIV, dovrebbero essere sempre prescritte almeno dopo i 40 anni di età, indipendentemente dei valori del colesterolo.

Cura funzionale

Ancora molto preliminari i concetti che guidano la cura funzionale. Il punto centrale rimane quello di sviluppare strategie che spingano al massimo il sistema immunitario per attaccare le cellule infette che si trovano nei serbatoi di latenza. La sessione si è focalizzata sulla ricerca di una cura globale dell'HIV/ AIDS. (**Ole Sogaard, Monday Plenary Session, CROI 2025**).

La novità cardine emersa alla CROI conferma il Prof. Calcagno, rimane quella dello studio che ha valutato l'uso di anticorpi monoclonali in persone con CD4 >600, cioè, prima di avere un danno immunologico.



SECONDA SESSIONE
LE ISTITUZIONI NEL JOURNEY TO U

Nadir ha ricordato la scomparsa di **Massimo Oldrini**, presidente LILA e pioniere dell'attivismo HIV nei decenni.

Il filmato realizzato dalla LILA raccoglie aspetti biogrfici di Massimo collegati ad alcuni dei suoi interventi come attivista: incisivo, lucido, determinato, ma sempre gentile.

È stata un'occasione per rendere omaggio alla sua vita, alla sua carriera; un momento di sincera commozione per i partecipanti che sentivano la sua voce come relatore alle GdN solo un paio di anni fa.

Abbiamo potuto imparare ancora da lui e confermare i concetti e gli obiettivi che vanno difesi nella lotta di ognuno e come gruppi di persone con HIV per migliorare la propria qualità della vita e quella della popolazione generale.

Abbiamo poi invitato la Prof. Barbara Suligoi a ricordare i disastrosi dati di nuove diagnosi in crescita del 2024. Sul testo COA-ISS apparivano quelle dell'HIV con un'alta percentuale di presentazioni tardive, evidenze di malattie dovute al danno immunologico avanzato, casistiche di IST tra giovani entro i 20 anni, diagnosticate e non.

L'Italia aveva raggiunto il primo posto nella classifica europea delle IST. In modo inequivocabile ha indicato a GdN due misure disponibili per rallentare le nuove diagnosi:

- raccomandare l'**urgente applicazione di corsi scolastici sulla salute**, misura che darà risultati a lungo termine;

- l'inserimento nella **PdL D'Attis** di un emendamento che anni fa si chiamava "OPT OUT", ovvero permettere alle strutture mediche di effettuare il test HIV senza chiedere il "consenso informato", salvo parere difforme da parte del candidato e in presenza di situazioni di rischio.

Alla sessione è intervenuto l'estensore stesso della proposta di legge, **Onorevole Mauro D' Attis**, il quale ci ha dato l'incarico di inserire il concetto tra gli emendamenti che lui stesso avrebbe poi presentato in sede referente.

Assente la d.ssa Campitiello, Capo Dipartimento ex Prevenzione Ministero della Salute. Sarebbe stata importante la sua presenza in quanto dipenderà dal suo incarico applicare i criteri e le procedure che il legislatore delega al ministero.

Inoltre, l'Onorevole, che è membro della Commissione Bilancio, ci ha dato conferma del fatto che la legge di Bilancio 2025-2027, approvata in Parlamento, ha approvato l'uso di fondi strutturali, auspicabilmente 5 milioni dal 2026 per l'utilizzo di assistenza strutturale e di risorse umane per le patologie infettive oggetto della legge abrogativa della 135/90. A tale proposito, riportiamo le parole della legge di Bilancio che si riferiscono alle coperture finanziarie.

LEGGE DI BILANCIO 2025 - 2027

Pubblicata nella Gazz. Uff. 31 dicembre 2024, n. 305, S.O. Art. 1 - Comma 380.

In vigore dal 1° gennaio 2025

380. Nello stato di previsione del Ministero della Salute è istituito un fondo con una dotazione pari a 5 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2026 per il finanziamento di future iniziative normative volte a realizzare interventi per la prevenzione e la lotta contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), il papilloma virus umano (HPV) e le infezioni e malattie a trasmissione sessuale. Con appositi provvedimenti normativi, nei limiti delle risorse di cui al primo periodo, che costituiscono il relativo limite di spesa, si provvede a dare attuazione agli interventi ivi previsti.

Nicoletta Frattini, presidente Milano Check Point, ha preso la parola per ricordare che a conti fatti, l'epidemia da HIV si sta spostando sui comportamenti eterosessuali che iniziano a mostrare percentuali che superano quelle dei MSM.

A tale proposito, Nicoletta vede con difficoltà il fatto di poter contrastare un'epidemia che non ha più i confini che eravamo abituati a considerare.

Ne è sorto inevitabilmente un dialogo animato sui troppi punti non risolti dei servizi per l'HIV e le patologie associate.li caos generato dalla gestione del Servizio Sanitario e aggravato da una pandemia e mai risolto, colpisce le persone e le strutture dedicate alla patologia da HIV e tutti coloro che devono ricorrere ai servizi ospedalieri in modo improrogabile.

In particolare, **Alessandra Cerioli**, ex-presidente di LILA, osserva amaramente che il gioco a cui sono sottoposte le persone con HIV è davvero

"perverso: anni fa si moriva e ci siamo depressi, abbiamo lottato e ci hanno detto che se si prendevano le pillole si viveva, poi prese le pillole e bloccata la replicazione virale, oggi ci dicono che anche con la ARV può venire il cancro e comunque resta sempre l'infiammazione cronica."

TERZA SESSIONE

PRESENTE E FUTURO DELLE INIETTABILI

Presentati i primi dati raccolti nei tre anni dall'approvazione delle iniettabili a lunga durata d'azione. La **Dr.ssa Alessandra Vergori** (INMI, L. Spallanzani IRCCS, Roma) ha confermato il successo viro-immunologico nelle 5 coorti internazionali osservate dall'inizio della distribuzione delle LA e i criteri molto rigidi per la definizione di fallimento.

Nello **studio Combine C 2C** il 98% dei partecipanti ha rispettato i criteri di aderenza mantenendo la viremia soppressa.

Delle 504 persone che hanno partecipato allo **studio italiano SCholoLART,** solo 48 delle persone in terapia ha interrotto per fallimento o per intolleranza al sito delle iniezioni e sono stati riportati a regimi orali con un altro regime, mentre continua il periodo di osservazione delle coorti.

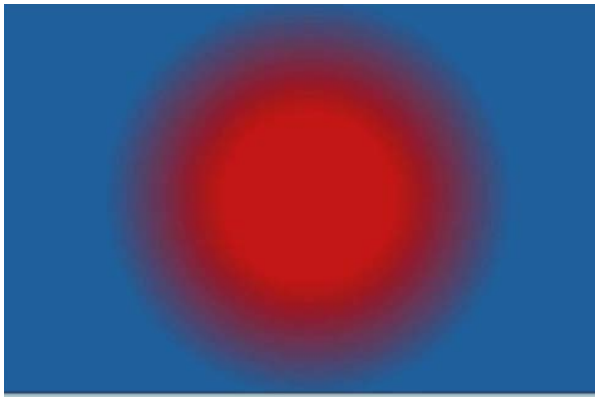
In particolare, lo studio SCholoLART mostra che il 10% dei partecipanti preferisce interrompere la terapia iniettabile per dolore al sito dell'iniezione piuttosto che per effetti collaterali e solo 4 di esse debbono interrompere per fallimento alla terapia.

La comunicazione

La dr.ssa Vergori dedica un'ampia parte della sua relazione all'importanza della comunicazione e del supporto personalizzato, aspetti che si collegano all'aderenza e che motivano il paziente. Riferisce dalla sua esperienza che il regime iniettabile ha un impatto positivo sull'accettazione dell'infezione, sullo stigma e sull'isolamento.

Il regime ARV iniettabile LA ha dimostrato efficacia, sicurezza e tollerabilità, ma gli effetti collaterali, la paura dell'ago e il rischio di fallimento virologico restano barriere che ne ostacolano l'accesso. Come approccio terapeutico, il regime iniettabile richiede maggior supporto personalizzato sia per l'aderenza che per il benessere psicologico.

La Dr.ssa Vergori ha riportato anche gli aspetti positivi sulla salute mentale e sull'aderenza al trattamento



Linee guida IAS-USA

Anche negli Stati Uniti è stato rilevato che la terapia LA è raccomandata dalle linee guida DHHS come strategia efficace per migliorare la qualità della vita delle PLWH che rifiutano la terapia orale quotidiana, che hanno bisogno di maggiore riservatezza riguardo il proprio stato sierologico o temono lo stigma che deriva dall'assunzione quotidiana di farmaci orali.

.

COME RISPONDERE AI BISOGNI DI PREVENZIONE?

Il problema dell'accesso alla PrEP

Il Dott. Roberto Rossotti, (Ospedale Niguarda, Milano) sottolinea che l'uso della PrEP a livello globale è ancora scarso.

La stima della quantità di persone che ne fa uso al momento è considerevolmente più bassa (24 milioni) di quanto si dovrebbe raggiungere (40 milioni) per avere un impatto consistente sull'epidemia.

I numeri diminuiranno maggiormente in seguito all'applicazione delle politiche di Trump perché dei 24 milioni di persone che fino a gennaio hanno avuto accesso alla terapia ARV, più di 20 milioni ricevono gli aiuti dal fondo PEPFAR, nato e voluto dal Presidente Bush e rinnovato dai Presidenti degli Stati Uniti che lo hanno seguito.

Ottenere risultati di diminuzione dell'epidemia con la prospettiva che milioni di persone non avranno accesso alla terapia o alla PrEP iniettabile, diventa un obiettivo difficile da raggiungere e, osserva Rossotti, aumenterà in breve il rischio di trasmissione che emerge con l'uso di CAB in profilassi.

Il Dott. Rossotti ha anche elencato le criticità e necessità di riorganizzazione ambulatoriale e delle attività infermieristiche dei centri clinici italiani, molto eterogenei da regione a regione, per essere in grado di offrire l'accesso corretto alle terapie iniettabili con il personale specializzato.

Anche il tempo che la persona con HIV impiega per completare il percorso fino all'applicazione delle iniezioni e a un accesso alla PrEP semplificato, quindi, rappresenta una sfida alla sostenibilità del SSN.

DoxyPEP
Strumento di prevenzione o pericolo di AMC?

Rossotti dedica la seconda parte della relazione alla DoxyPEP, che è uno degli strumenti di profilassi in uso, anche se ancora non regolamentato omogeneamente nel Paese.

Pur elencando gli aspetti negativi di questo strumento, tra cui il rischio di resistenza antimicrobica che deriva da un farmaco valido per varie infezioni, anche rispetto ad altri antibiotici; la bassa efficacia nelle donne e il profilo di tossicità, dimostra che potrebbe essere più conveniente se usato per prevenire sifilide e clamidia (ma non per la gonorrea).

Ad ogni modo, si augura che nel lungo periodo l'uso di profilassi pre-esposizione resti sempre un caposaldo per evitare nuove infezioni.

QUARTA SESSIONE
HIV E ONCOLOGIA - parte II

La **Prof. Vaccher**, insieme alla **dr.ssa Angioletto Lasagna** (Ospedale San Matteo, Pavia) ci hanno offerto una descrizione dettagliata degli aspetti che girano intorno al problema delle displasie in presenza di HIV, che sono molto complesse.

Sorgono proprio a seconda delle variabili che condizionano il rischio di malattia, la risposta individuale, le patologie pre-esistenti, le terapie assunte e le condizioni cliniche e di salute, anche se attualmente la persona è in remissione.

La terapia ARV è riuscita a controllare gli effetti devastanti del virus. Diverse classi di farmaci in associazione e più recentemente con diverse modalità di somministrazione, hanno reso più agevole la convivenza con l'infezione da quando il virus è comparso sulla scena. Tant'è vero che l'HIV viene considerato un'infezione che, se trattata opportunamente, tende a cronicizzare. È un'affermazione che sentivamo ripetere fino a poco tempo fa. Oggi sembra sia usata con maggiore discrezione.

Il tema delle neoplasie è di fondamentale importanza per la salute delle PWH dato il progressivo aumento dell'incidenza dei tumori non AIDS correlati.

Malgrado una marcata diminuzione dell'incidenza di tumori AIDS correlati (sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin), i casi di morte sono più frequenti rispetto alla popolazione generale

Le cause sono molte: la diagnosi tardiva di HIV, quando ormai il sistema immunitario è danneggiato; la familiarità, le condizioni ambientali e collegati ai diversi stili di vita, la disparità di accesso alla terapia ARV, la diagnosi in fase di neoplasia avanzata. Ma il fattore più preoccupante è quello dell'immuno-attivazione cronica provocata dal virus, che si traduce in uno stato di infiammazione persistente e favorisce la comparsa di diverse patologie gravi, tra cui le neoplasie.

Il dato allarmante è che la terapia antiretrovirale annulla la deplezione linfocitaria, ma non ha nessun effetto sull'infiammazione cronica. Soprattutto quando la scoperta di essere HIV positivi porta all'inizio tardivo della terapia e, di conseguenza, al recupero tardivo del patrimonio delle proprie difese.
Se invece, attraverso controlli periodici, si scopre di avere l'HIV precocemente, la terapia iniziata velocemente permette effetti molto più modesti sull'immuno-attivazione cronica.
Le PWH, se sono in terapia antiretrovirale efficace, devono ricevere la terapia antitumorale integrale in concomitanza e non dopo: senza eccezioni. Devono anche essere inclusi nei trial clinici che studiano i farmaci innovativi per la terapia oncologica. Se oggi come oggi l' HIV è un criterio di esclusione da tutti i farmaci in studio, significa che i armaci innovativi che cambiano la storia naturale della malattia, arrivano in oncologia, dopo dieci, vent'anni. Questo non è più ammissibile sulla base della positività al virus per tutti i pazienti che rispondono alla terapia antiretrovirale.

Raccomandazioni sulla gestione delle persone che vivono con HIV oncologiche, è il testo che SIMIT ha concordato con la Fondazione AIOM, la Società SITA, la Fondazione the Bridge.

Una guida fondamentale per affrontare un tema che necessita consapevolezza per non delegare tutti gli aspetti della salute al proprio medico e mantenere un occhio vigile sulla propria salute..

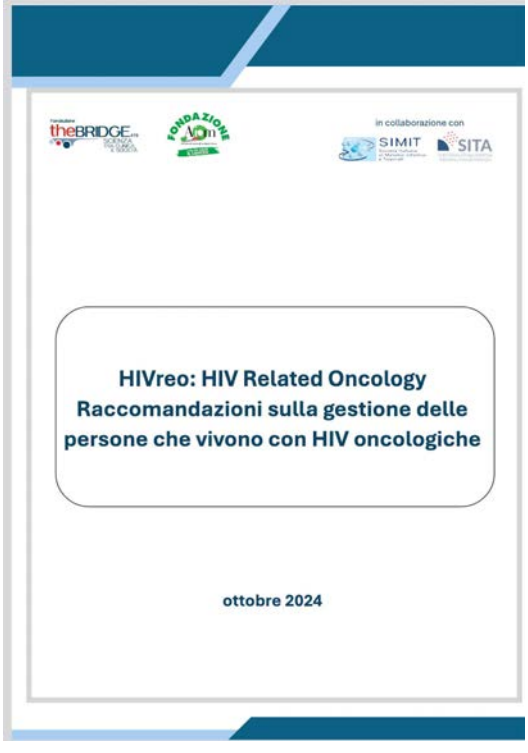
L'allungamento della vita delle persone con HIV, ottenuto con la terapia antiretrovirale, l'aumento delle diagnosi tardive, oltre ai fattori tipici nello sviluppo di tumori hanno causato un costante aumento di tumori non-AIDS definenti rispetto all'incidenza di queste patologie nella popolazione generale.

In particolare, la stimolazione antigenica che si collega all'infiammazione cronica nella continua produzione di citochine legata alla presenza del virus residuale, l'esposizione a infezioni trasmissibili da onco-virus per via ematica o sessuale, oltre ai fattori tipici di rischio oncologico legati agli stili di vita, hanno portato tassi di neoplasie elevati e particolari tra le persone con HIV, anche a causa delle diagnosi tardive.

Questa situazione ha obbligato a prestare particolare attenzione all'alta qualità e specificità del percorso oncologico che deve tenere in conto due patologie che necessitano di "percorsi diagnostici, terapeutici, assistenziali (PDTA)" atti a far fronte alla complessità multidisciplinare delle due patologie.

Da questa realtà nasce l'esigenza di creare un testo condiviso tra infettivologi e oncologi i quali debbono agire in modo collaborativo per evitare dal momento della diagnosi e presa in carico, una gestione a rischio di interazioni tra le terapie, o con esiti che possono essere molto gravi.

Il testo, dunque, tiene in conto e raccomanda molti aspetti delle complessità delle differenti co-patologie che i medici si trovano a dover affrontare con e per il proprio paziente. E' quindi utile anche per la persona con HIV per comprendere quali siano gli stili di vita che in una prospettiva di salute possono creare rischi, la complessità del percorso da compiere, soprattutto in vista del periodo di recupero psico sociale cui la ricerca e la buona pratica clinica ci porteranno.



https://www.fondazioneaiom.it/wp-content/uploads/2024/10/2024-10_Raccomandazioni_HIVREO.pdf