

XIV INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE Barcellona 2002



Rabbia e Frustrazione

I membri di Nadir ONLUS, dopo l'esperienza vissuta alla XIV Conferenza Internazionale sull'AIDS, esprimono la propria frustrazione in quanto tra la Conferenza di Durban (luglio 2000) e questa di Barcellona (7 - 12 luglio 2002), non è stato fatto abbastanza per affrontare il diffondersi dell'epidemia.

Ci riferiamo non solo all'impegno economico dei paesi colpiti severamente, ma soprattutto all'impegno politico dei paesi ricchi ed in particolare a quello del G8. I dati dell'OMS e di UNAIDS ammoniscono che circa 70 milioni di persone moriranno nei prossimi decenni men-

tre l'appello del Segretario Generale dell'ONU emanato nel giugno del 2001 all'UNGASS, di fatto, rimane ancora una dichiarazione d'intenti. L'indifferenza e la riluttanza con cui i politici dei paesi ricchi affrontano la minaccia dell'HIV e dell'AIDS non è accettabile da noi cittadini del terzo millennio, mentre l'Unione Europea nega tuttora un ruolo di partner alle organizzazioni non-profit che lavorano quotidianamente nel settore dell'HIV.

La Conferenza di Barcellona è stata la conferenza della rabbia e della frustrazione: la rab-

bia espressa dagli attivisti che hanno distrutto tutti gli stand istituzionali e farmaceutici; la frustrazione espressa nella voce che scandiva nel viale di tale congresso i nomi di milioni di morti e dei partecipanti alla marcia il cui passo era marcato da un funebre ritmo di tamburi.

A Barcellona non si è visto alcun politico italiano, mentre la maggior parte dei paesi europei è stata rappresentata dai propri ministri della salute. Il Portogallo è stato rappresentato dal presidente della Repubblica Sampaio e gli USA hanno inviato l'ex presidente W.J.

IN QUESTO NUMERO:

XIV INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE 1 - 14

I-CAB: INCONTRO CON BMS

Alessandra Cerioli

15

I MICROBICIDI

Paola Nasta

16

EPATITE B: Adefovir Dipivoxil

Simone Marcotullio

18

Donne e HAART

David Osorio

18

Comunicato stampa

19

Clinton oltre al Segretario di Stato alla Salute. La maggior parte degli stati africani è stata rappresentata dai propri ministri ed il Sudafrica ha chiuso la Conferenza con le parole dell'ex presidente Nelson Mandela.

Il Sud, l'Est, la maggior parte dell'Europa stanno vivendo un'epidemia senza strumenti di prevenzione, né trattamenti, né informazioni, né strutture, mentre l'Occidente necessita sempre di più lo sviluppo di farmaci di seconda e terza generazione per combattere l'emergenza di ceppi resistenti e di eventi avversi.

A Barcellona qualcuno ha detto che nel 2005 sarà disponibile un vaccino per l'HIV. Niente di più falso e fuorviante. Potrebbe essere disponibile un vaccino efficace solo in parte che potrebbe abbassare la guardia da parte delle persone convinte erroneamente di essere in salvo.

Non è etico creare aspettative false nelle persone che combattono per la propria sopravvivenza o per quella dei propri familiari. Non è etico candidare a studi clinici popolazioni che, in caso di fallimento di un ipotetico vaccino, non avranno altre opzioni terapeutiche.

Knowledge and Commitment for action (Conoscenza e impegno all'azione), motto della Conferenza di Barcellona, debbono crescere insieme ad un approccio politico ed etico necessari per combattere un'epidemia di queste dimensioni.

I farmaci, nonostante la diminuzione dei prezzi applicata dalle grandi industrie farmaceutiche, sono ancora cari, troppo cari per paesi che non hanno le risorse finanziarie, sanitarie e infrastrutturali per affrontare l'epidemia e per i paesi che non intendono ammettere l'emergenza di un dramma.

Nadir conferma il proprio impegno all'accesso ai sistemi sanitari ed ai trattamenti quali diritti umani fondamentali e non negoziabili ed il proprio impegno per promuovere lo sviluppo di nuovi antiretrovirali di facile assunzione ed efficaci.

Nelle precedenti conferenze mondiali sull'AIDS non si è mai dato uno spazio così ampio ai temi sociali, comportamentali ed epidemiologici come a Barcellona, privilegiando l'essere umano come entità e non come consumatore di farmaci. Nadir si rispecchia in questa linea e conferma il proprio impegno a rinforzare le alleanze con la comunità scientifica che ha mostrato maggior impegno etico e sociale del mondo politico che ancora non ha elaborato una chiara strategia per affrontare l'HIV nel presente e nel futuro.

PRONTI AL PEGGIO ... MA CON QUALCHE SPERANZA IN PIÙ!

Mauro Guarinieri

La conferenza mondiale sull'AIDS non è una conferenza come tutte le altre. Difficile immaginare un'altra conferenza in cui siano le persone direttamente colpite dalla malattia a dettare l'agenda scientifica per i prossimi due anni. Va detto che, d'altra parte, questa malattia non è certamente una malattia come tutte le altre. Da quando è stata identificata ha ucciso oltre 20 milioni di persone. Parliamo di quaranta milioni di persone sieropositive al mondo, di 18.000 nuove infezioni al giorno, del 94% delle infezioni concentrate nel sud del mondo. Se le cose non cambieranno rapidamente, entro il 2020 la malattia ucciderà sessantotto milioni di persone in quarantacinque paesi, un numero tredici volte maggiore rispetto al ventennio precedente.

Il dato più preoccupante è che l'epidemia non accenna a fermarsi. Per ora la regione del pianeta più colpita rimane l'Africa: il continente in cui il virus dell'HIV ha fatto il salto di specie, circa 70 anni fa. Ma il numero delle infezioni sta aumentando rapidamente in molti paesi asiatici e nell'ex Unione Sovietica; sebbene il paese con il maggior numero di infezioni sia ancora il Sud Africa, l'India e la Cina potrebbero essere le prossime nazioni ad aggiudicarsi il triste primato.

Non è difficile capire per quale ragione le conferenze sull'AIDS assomiglino ogni anno di più ad un consiglio di guerra. La conferenza mondiale offre l'opportunità di stringere accordi, valutare i progressi e pianificare le prossime battaglie. Si tratta della migliore occasione in cui le comunità, gli attivisti, gli scienziati, gli operatori sanitari e i politici possono finalmente guardarsi in faccia per fare il punto della situazione. Pur tra mille contraddizioni, la conferenza di Barcellona ha tuttavia fornito un'immagine positiva del fronte in marcia contro la peggiore epidemia che abbia mai colpito l'umanità.

Durban: prevenzione e accesso

Due anni fa, a Durban, si era stabilito che sapevamo ormai abbastanza per definire quel che doveva essere fatto per fermare il disastro: diffondere ovunque l'uso del preservativo, estendere la prevenzione della trasmissione materno-fetale ai paesi più colpiti dall'epidemia, promuovere l'emancipazione delle donne, facendo in modo che fossero loro a decidere liberamente con chi, e come, avere rapporti sessuali, educare le persone sieropositive, favorire il coinvolgimento delle comunità e della società civile, facendo in modo che una maggiore percezione del rischio favorisse i cambiamenti comportamentali che hanno fatto la differenza in Europa e negli Stati Uniti. Il dato incoraggiante, emerso dalla conferenza di Barcellona, è che un gruppo di paesi ha dimostrato al mondo intero che lavorare in tal senso è possibile. I migliori esempi sono Uganda, Senegal, Tailandia e Brasile.

Uno dei dati emersi dalla conferenza di due anni fa era la sensazione che la parte più ricca del pianeta, che aveva smesso di occuparsi di AIDS nel momento in cui si erano finalmente resi disponibili nuovi trattamenti, in grado di controllare la malattia, stesse finalmente accorgendosi di nuovo del problema, ponendo nuovamente la questione, su scala globale. Una delle parole d'ordine di Durban fu "accesso ai trattamenti per tutto il mondo". Sino a due anni fa la prevenzione era considerata l'unica soluzione possibile per i paesi in via di sviluppo. Alla base vi erano almeno due considerazioni: che di fronte ad una crescita

esponenziale delle infezioni la prevenzione sia migliore della cura, e che il trattamento antiretrovirale fosse troppo costoso per poter essere considerato un'opzione realistica. Una terza ragione era la paura che, utilizzando trattamenti complessi in paesi poveri e scarsamente alfabetizzati, si favorisse un'esplosione della trasmissione delle varianti resistenti del virus.

Le cose sono rapidamente, e radicalmente, cambiate. Prima di tutto vi è un generale consenso rispetto al fatto che, qualora persone sieropositive non abbiano alcuna possibilità di curarsi, non abbiano neppure ragioni per sottoporsi volontariamente al test. Di conseguenza non sanno di essere portatrici del virus, e non possono modificare il loro comportamento. Secondo, il prezzo dei farmaci si è considerevolmente ridotto. Ciò è avvenuto per l'ingresso sul mercato globale dei farmaci generici e, solo successivamente, grazie alle riduzioni offerte dalle multinazionali farmaceutiche. In terzo luogo, l'esperienza sul campo ha dimostrato che le persone che vivono nei paesi in via di sviluppo sono in grado di assumere correttamente i farmaci tanto quanto i loro colleghi più ricchi e fortunati. Uno dei risultati della conferenza di Barcellona è stato quello di riconciliare, speriamo definitivamente, le posizioni di chi metteva in primo piano la prevenzione con chi si batteva per il diritto al trattamento per le persone già infettate.

Il non-modello brasiliano

Sebbene P. Teixeira, direttore del programma EST/SIDA, abbia affermato che "non esiste un modello brasiliano" e che il Brasile ha semplicemente messo in pratica le raccomandazioni della comunità internazionale per combattere e prevenire l'AIDS: utilizzando campagne chiare, mirate ed esplicite sull'uso del preservativo; distribuendo gratuitamente 250 milioni di preservativi su un totale di 600 milioni consumati ogni anno nel paese; mettendo in atto campagne di informazione e sensibilizzazione indirizzate ai lavoratori e alle lavoratrici del sesso ed implementando programmi coraggiosi di riduzione del danno la realtà è che abbiamo ora di fronte l'esempio del Brasile, un paese che ha dimostrato al mondo intero come sia possibile conciliare un'efficace campagna di prevenzione con una campagna altrettanto efficace per l'accesso ai trattamenti antiretrovirali, in un paese che non può certo considerarsi membro del club dei paesi ricchi.

Nel 1992 un modello matematico della Banca Mondiale aveva previsto che, entro il 2002, il Brasile avrebbe dovuto fare i conti con 1,2 milioni di persone sieropositive. La cifra presentata dal governo brasiliano alla comunità internazionale è esattamente la metà. Ciò è dovuto al fatto che 150.000 persone sono attualmente in trattamento: la terapia è disponibile gratuitamente in Brasile dal 1996. Considerato che la terapia HAART riduce la replicazione virale a livelli trascurabili è logico pensare che ciò possa ridurre la trasmissione del virus: un altro argomento a favore della teoria secondo la quale trattamento e prevenzione sono due lati della stessa medaglia, e che lo stesso trattamento possa tramutarsi in un efficace strumento di prevenzione. Il risultato è che le infezioni si sono ridotte, e che il numero delle morti per AIDS è diminuito del 50%, da 11.024 a 4.136 morti l'anno. La decisione di rendere disponibile il trattamento è stata vantaggiosa anche in termini economici. Il risparmio garantito dall'accesso ai

trattamenti è, infatti, superiore al costo dei farmaci. Ciò è stato possibile solo grazie alla riduzione dei prezzi dei farmaci antiretrovirali, prodotti localmente in forma generica, grazie ad una legge che autorizza il governo ad infrangere il monopolio delle multinazionali farmaceutiche. La stessa legge che ha permesso al governo brasiliano di strappare ulteriori riduzioni dei prezzi, dimostrando di essere uno strumento di pressione formidabile nelle trattative con le multinazionali farmaceutiche. D'altra parte, nel corso della cerimonia di chiusura, lo stesso Bill Clinton ha dichiarato alle migliaia di persone presenti: "Il mio consiglio è di fare ogni tipo di pressione sulle case farmaceutiche. Nel caso non fosse possibile rivolgetevi all'India oppure al Brasile". Teixeira ha dichiarato che il Brasile è pronto ad esportare il proprio know-how e a finanziare progetti pilota nei paesi più poveri pur non intendendo esportare i propri farmaci al di fuori del paese.

Il Fondo Globale

Sebbene i prezzi rimangano ancora alti va tuttavia riconosciuto che negli ultimi due anni il prezzo dei farmaci è drammaticamente calato in tutto il mondo: ciò grazie ad una maggiore disponibilità di farmaci generici, reso possibile da un'interpretazione delle eccezioni agli accordi TRIPS appoggiata dalla stessa Organizzazione Mondiale per il Commercio, ed alla cosiddetta "accelerating access initiative": un accordo tra UNAIDS ed alcune delle maggiori aziende pro-

dottrici di farmaci antiretrovirali. Tuttavia, anche al prezzo di un dollaro il giorno, il prezzo rimane troppo alto per la maggior parte dei paesi africani. Solo 30.000 pazienti hanno attualmente accesso alla terapia HAART in tutto il continente africano. Chi debba farsi carico delle spese necessarie ad estendere il trattamento ai paesi più duramente colpiti dall'epidemia rimane ovviamente una delle questioni centrali. Quando il fondo globale per la lotta all'AIDS venne ufficialmente annunciato, Kofi Annan dichiarò che sarebbero stati necessari almeno 10 miliardi di dollari l'anno. Purtroppo il fondo ha sino ad ora raccolto meno di 2 miliardi di dollari. Qualcuno dice che due miliardi di dollari non sono male, e che i potenziali donatori aspettano di capire come verranno spesi i soldi prima di aprire il portafoglio. La realtà è che paesi come gli Stati Uniti e l'Italia si stanno coprendo di vergogna di fronte al mondo intero. Stati Uniti ed Italia occupano rispettivamente l'ultimo ed il penultimo posto nella classifica dei paesi che finanziano il fondo globale sulla base della percentuale del prodotto interno lordo. La questione della volontà politica da parte dei paesi ricchi è stato uno degli argomenti centrali dei lavori della XIV Conferenza Mondiale sull'AIDS. Il dato positivo è che la denuncia non è venuta solo dalle migliaia di attivisti presenti a Barcellona: la stessa comunità scientifica ha dato voce all'indignazione della società civile, che non riesce a trovare altra espressione per descrivere il vergognoso silenzio del nord del mondo se non quello di crimine con-

tro l'umanità. Non si era mai vista una tale mobilitazione da parte della comunità scientifica. Gli scienziati ed i ricercatori si trovano di fronte ad uno dei nodi cruciali dello sviluppo globale: l'ineguaglianza tra nord e sud del mondo. Un punto ripreso con forza da Joep Lange nel corso della cerimonia di chiusura. Lang ha dichiarato che "il malgoverno globale e la mancanza di iniziativa politica hanno contribuito alla morte di milioni di persone più di qualsiasi altro fattore" ricordando che dalla conferenza di Durban sono già morte sei milioni di persone concludendo che "La riduzione delle ineguaglianze tra nord e sud del mondo deve bruciare come una fiamma nel cuore di noi tutti".

L'Alleanza

Un'alleanza tra comunità scientifica ed attivisti potrebbe convincere i governi e le multinazionali farmaceutiche a fare di più? Questa la domanda centrale sulla quale dovrà svilupparsi l'azione politica dei prossimi anni. Qualora tra due anni non fosse possibile mostrare al mondo i risultati, sarà difficile spiegare ai nostri figli quale sia la ragione per la quale decine di milioni di persone saranno morte di una malattia per la quale esistono le cure.

Se a Durban il silenzio è stato finalmente rotto, Barcellona ha offerto una nuova occasione per mettersi in marcia. Una nuova occasione per sciogliere il nodo dell'ineguaglianza. Forse l'ultima.

Scienziati in piazza?

Una delle migliori sorprese della XIV Conferenza Mondiale sull'AIDS di Barcellona è stato assistere ad una crescente responsabilizzazione della comunità scientifica, in toni e forme che hanno poco a che vedere con l'immagine classica dello scienziato. Tale modello corrisponde ad una descrizione "pittorica" della scienza come corpo sociale separato dal resto della società. Negli ultimi vent'anni tale modello è andato ridefinendosi radicalmente. Scorrere gli archivi di Science e Nature degli ultimi cinque anni ci permette di trovare dozzine di singoli eventi, grandi e piccoli, che dimostrano la volontà degli scienziati di fare politica attiva, esplicita, ufficiale. Di fronte ai tagli alla ricerca pubblica gli scienziati si sono riuniti in gruppi di pressione a carattere nazionale o internazionale. In Gran Bretagna, l'organizzazione Save British Science si è incaricata di "migliorare la salute scientifica del regno unito". Nella primavera del 1999 alcuni membri del Parlamento Europeo invitano esplicitamente gli scienziati a fare opera di lobbying. E a farla sulla falsa riga delle industrie "che fanno lobbying in maniera forte ed efficiente", o di "gruppi di pressione come Greenpeace". La lobbying scientifica, dunque, è una realtà. E in forte crescita. Ma è proprio negli ultimi 5 anni che all'opera di pressione tradizionale comincia ad affiancarsi in maniera importante la scelta consapevole, da parte di alcuni scienziati e istituzioni scientifiche, di cercare una visibilità mediatica, e il contatto con il cittadino comune. Alla consapevolezza della necessità crescente di fare lobbying si comincia ad associare l'idea che tale opera di lobbying non debba essere rivolta solo ai politici o alle industrie, ma anche, e forse soprattutto, al grande pubblico, e debba quindi basarsi su una concreta opera di comunicazione della scienza. Di più: molti intuiscono che comunicare con la società, oltre che una necessità, è un agire che non può basarsi più soltanto sulla divulgazione classica, alfabetizzante, ma che deve comprendere meccanismi bidirezionali, basati sull'ascolto e sul dibattito. In una parola, si pone anche in campo scientifico, la questione del pubblico accesso al decision-making. Jane Lubchenco, eletta nel 1997 presidente della American Association for the Advancement of Science, inaugurava così la sua carica: "gli scienziati devono comunicare ampiamente la propria conoscenza e comprensione del mondo, al fine di informare le decisioni dei singoli e delle istituzioni". Nello stesso periodo Harold Varmus, direttore degli NIH, ammetteva la necessità di ascoltare di più gli input provenienti dal pubblico, come suggerito da un rapporto commissionato dal Congresso USA. Dall'altro lato dell'Atlantico la Royal Institution andava oltre. L'istituto, che sin dalla nascita (1799) fa ricerca

e divulgazione, aveva anch'esso una nuova direttrice, per la prima volta una donna. Susan Greenfield, farmacologa ad Oxford, dichiarava di voler cambiare la tradizionale forma divulgativa "con lo scienziato in camice bianco che parla dall'alto verso il basso alla gente". E proponeva di creare un centro dove politici, scienziati, umanisti, artisti, rappresentanti delle comunità religiose, potessero incontrarsi e dibattere: "La gente non vuole più solo vedersi raccontare i fatti scientifici. Ha bisogno di un posto dove le loro preoccupazioni possano aver voce e aprire un dibattito". La scienza ha bisogno dunque di farsi capire dalla gente. Ma non solo. Ha anche bisogno di capire la gente, rispettarne le opinioni, dare spazio ai dubbi e alle preoccupazioni. Ne ha bisogno non soltanto per democratizzare il sapere o per favorire una scelta informata da parte dei cittadini, ma perché a un canale tradizionale si comincia a profilare anche una forma di public advocacy of science: gruppi di ricercatori o istituzioni scientifiche che decidono di appellarsi direttamente all'opinione pubblica. Per chiedere fondi alle charities o per rivendicare la legittimità e l'utilità del proprio operato. Non solo, dunque, c'è bisogno di pressioni dirette al mondo politico, ma anche la capacità di uscire allo scoperto, con l'opinione pubblica, cercarne attivamente il sostegno. Gli scienziati sono pronti a scendere in piazza? Difficile valutare la forma e le conseguenze che le nuove forme di interazione fra scienza, politica e pubblico avranno nel prossimo decennio. Da un lato, emerge evidente il rischio che le istituzioni scientifiche si trovino schiacciate da esigenze di marketing a puntare su una scienza "populista", basata sull'audience, e quindi a non rivendicare il ruolo, assolutamente cruciale, della ricerca di base, non-strutturale, e della scienza come motore di conoscenze, prima che di tecnologie, merci, benefici immediati reali o apparenti. D'altro canto, un accresciuto dialogo fra istituzioni scientifiche e società civile è non solo necessario ma inevitabile per le democrazie del futuro. La consapevolezza che la comunicazione pubblica della scienza stia diventando cruciale non solo per il pubblico ma per l'istituzione stessa, è un dato importante. La consapevolezza che tale comunicazione pubblica non possa prendere solo la forma semplice della trasmissione di informazioni a scopo pedagogico, ma debba prevedere anche l'accettazione, da parte degli scienziati, di un dialogo vero e attivo, a volte conflittuale, lo è forse anche di più.

T - 20, IL BENEFICIO DEL DUBBIO

Il primo stand ad essere stato occupato dagli attivisti (ACT UP Parigi) è stato quello della Roche. La protesta era rivolta al ritardo nel fornire alle persone senza opzioni terapeutiche il T-20, promesso per la fine del 2001. Che il ritardo ci sta stato è una realtà. Che di tale ritardo sia colpevole la Trimeris, piccola società americana che ha scoperto la molecola senza programmare tempestivamente una quantità di farmaci sufficiente ad un accesso allargato per i casi più gravi, è altrettanto vero. Ma è vero anche che la molecola è molto complessa, necessita di materie prime di difficile reperimento e che debbono essere prodotte ad hoc nelle quantità necessarie. E' anche vero che se Roche non ne avesse acquistato i diritti di sviluppo, tale farmaco non sarebbe mai stato sviluppato in quanto Trimeris non ha la capacità finanziaria, manageriale ed industriale per un'impresa così complessa. Ci resta il dubbio sull'opportunità di tale occupazione in quanto siamo certi che è nell'interesse dell'industria rendere disponibile il prima possibile un farmaco, se non per ragioni umanitarie, certamente per opportunità di mercato. Riteniamo inoltre che dal dialogo, piuttosto che dalla rottura, possano prodursi proficue opportunità di comprensione delle reciproche problematiche. Fare casino è facile, discutere, cercare di capire, presentare le proprie esigenze in maniera adeguata è più difficile, ma produce migliori risultati per i portatori di patologie gravi come l'AIDS. Inoltre, la manifestazione ha permesso alla CNN ed al TG di intervistare un dirigente della Roche offrendo l'opportunità di una facile operazione di marketing, mentre Roche continua a proporre il test AMPLICOR ed il NELFINAVIR sul mercato dei PVS ad un prezzo inaccessibile ed ha già brevettato il T-1249 in Sud Africa.



IL CASO GILEAD

Il GITA (Gruppo Italiano Terapie Antiretrovirali, associazione composta da soci ANLAIDS) ha inscenato una manifestazione allo stand della Gilead Science distribuendo un comunicato stampa in qualità di The Group of Italian HIV Activists. Il GITA ha accusato l'azienda di non aver rispettato la comunità HIV + italiana per non aver discusso con un "diretto ed onesto dialogo" gli studi clinici e per non aver permesso l'accesso al Tenofovir in Sud America, Africa ed Asia. Tale documento era firmato da associazioni straniere. A tale proposito, l'I-CAB, coalizione di attivisti sui trattamenti che comprende membri della LILA, associazione P24, Nadir ONLUS, Positiifs ONLUS, ha risposto con un comunicato intitolato **Italiani, ma non a nome di tutti** ove, precisando di non voler rappresentare la posizione dell'intera comunità italiana, ha chiarito che l'uso strumentale di un tema delicato come l'accesso ai trattamenti, utilizzato con lo scopo di dare maggiore visibilità a rivendicazioni di carattere locale, sia gravemente offensivo per le popolazioni a cui è tuttora negato l'accesso ai trattamenti antiretrovirali. Pur riconoscendo al GITA il diritto di mettere in atto qualsiasi tipo di iniziativa, l'I-CAB che con il comunicato non intende sostenere l'azienda farmaceutica in oggetto, non riconosce al GITA il diritto di agire in nome e per conto della comunità delle persone con HIV/AIDS italiane. Il Presidente dell'ANLAIDS Prof. Aiuti si è dissociato dalla manifestazione del GITA confermando che tale forma di protesta non fa parte delle strategie ANLAIDS.

La redazione di Delta, inoltre, ritiene che l'accesso al Tenofovir per i paesi che ancora non hanno accesso ai farmaci di prima generazione non sia prioritario. Il Tenofovir, infatti, non essendo cross resistente con altri nucleosidici, può essere considerato un'opzione di seconda linea e, come tale è stato approvato da EMEA. Inoltre, Gilead Science è l'unica società farmaceutica impegnata nella ricerca di microbicidi. Viceversa, richiamiamo l'attenzione dei nostri lettori sul fatto che il prezzo dei farmaci Glaxo SmithKline rimane il più alto nei paesi in via di sviluppo, anche per farmaci composti quali il Combivir ed il Trizivir che godono in questo modo doppiamente dei ritorni economici sugli investimenti già forniti dalle singole molecole.

IL BOICOTTAGGIO DELLE ISTITUZIONI

Alla cerimonia di apertura, Stefano Vella, in qualità di presidente dell'International AIDS Society, aveva rivolto il benvenuto agli scienziati i quali, come in nessun altro campo della medicina, sono diventati "attivisti" per l'accesso alle cure sanitarie di tutti gli essere umani "a tutti coloro che hanno globalizzato il diritto alla salute". Ha poi dato il benvenuto alle persone che vivono con HIV ed alle associazioni che sono state il punto di riferimento della lotta all'AIDS in questi anni. Vella, invece, ha stigmatizzato l'atteggiamento dei governi G8 i quali, in vent'anni di storia dell'AIDS, non sono stati capaci di tradurre le proprie dichiarazioni in azioni. La cerimonia è stata interrotta dai fischi che hanno imposto il silenzio al discorso del Ministro spagnolo della Salute. Il governo spagnolo infatti si è rifiutato di fornire i visti a centinaia di persone di paesi in via di sviluppo che avevano vinto la borsa di studio per partecipare alla Conferenza: fulgido esempio di discriminazione e marginalizzazione delle persone con HIV dato da un paese dell'Europa occidentale. L'Infanta di Spagna ha dovuto in seguito lasciare la sala nel caos generale, senza poter indirizzare il proprio messaggio di benvenuto. Durante i cinque giorni della Conferenza, gli stand di tutte le industrie farmaceutiche sono stati boicottati e danneggiati dagli attivisti in segno di protesta per il prezzo dei farmaci coperti da brevetto nei paesi in via di sviluppo.

Pur non essendo d'accordo con l'aggressione come strumento di protesta, abbiamo appoggiato l'invasione degli stand del Ministero della Salute Spagnolo, del Dipartimento della Salute Catalano, della Commissione Europea e di USAIDS (organismo federale di aiuti allo sviluppo) perché riteniamo disumana la proibizione di fornire siringhe sterili ai tossicodipendenti nelle carceri catalane, perché, come già detto, la Commissione Europea nega ruoli e fondi alle ONG che operano nel settore dell'AIDS e perché quelli approvati da USAIDS sono limitati rispetto alla gravità del problema.

Prendiamo le distanze dall'invasione dello stand UNAIDS in quanto tale organizzazione internazionale riceve fondi da parte dei governi delle Nazioni Unite: se i fondi sono limitati e ancora non disponibili è colpa dei singoli governi che non ne hanno forniti a sufficienza e non di UNAIDS.

David Osorio - Filippo Von Schloesser



NOVITÀ SUI FARMACI ARV

Mauro Guarinieri

UN AVVERSARIO TEMIBILE

Una delle ragioni per le quali l'HIV è un avversario così temibile è la sua capacità di mutare rapidamente. Ogni volta che il virus replica si verifica in media almeno una mutazione nella sua struttura genetica. Considerato che una persona sieropositiva può "ospitare" sino a 100 miliardi di copie di virus non è difficile comprendere la ragione per cui l'emergenza di ceppi resistenti sia motivo di enorme preoccupazione. Prevenire l'emergenza delle resistenze virali è una delle ragioni per le quali sono necessari combinazioni di farmaci sempre più potenti, in grado di attaccare il virus da più lati. La terapia HAART combina farmaci in grado di agire su due degli enzimi

ingresso: una classe di farmaci il cui scopo è di bloccare il virus prima che penetri le cellule CD4, entro la quale si riproduce, agendo su una fase della replicazione virale completamente diversa rispetto quella dei farmaci attualmente disponibili. Sono attualmente in sperimentazione tre categorie di inibitori d'ingresso: gli inibitori di attacco che impediscono al virus di attaccarsi alla membrana esterna della cellula ospite (CD4); gli inibitori dei co-recettori che impediscono l'interazione tra il virus ed i recettori presenti sulla superficie della membrana della cellula ospite; gli inibitori della fusione che impediscono la fusione del virus con la membrana della cellula ospite. Le compagnie al lavoro sono molte. Bristol Myers Squibb ha annunciato il piano di sviluppo relativo alla

III della sperimentazione clinica, quella che precede la registrazione del farmaco ed il suo ingresso sul mercato. È stato finalmente inaugurato il sito produttivo in Colorado ed il farmaco viene ora prodotto su scala commerciale. La casa farmaceutica ha dichiarato che non appena i primi lotti saranno valicati dalle autorità il farmaco sarà disponibile per un programma di accesso allargato che inizierà entro la fine di quest'anno. L'ingresso su mercato è previsto per il 2003: tutta la documentazione per l'approvazione al commercio è già stata presentata all'FDA. Il risultato degli studi in corso, presentati nel corso della conferenza, sembrano indicare che il farmaco funziona – perlomeno sui pazienti plurifaliti e pesantemente trattati, altrimenti destinati alla morte non essendo più in grado di costruire una combinazione efficace con i farmaci attualmente disponibili. Il problema è che il farmaco deve essere iniettato due volte il giorno: gli studi clinici hanno tuttavia dimostrato che la maggior parte dei pazienti arruolati è in grado di tollerare le iniezioni, e che la reazione nel sito dell'iniezione sembrerebbe essere l'unico effetto collaterale significativo associato a T-20.

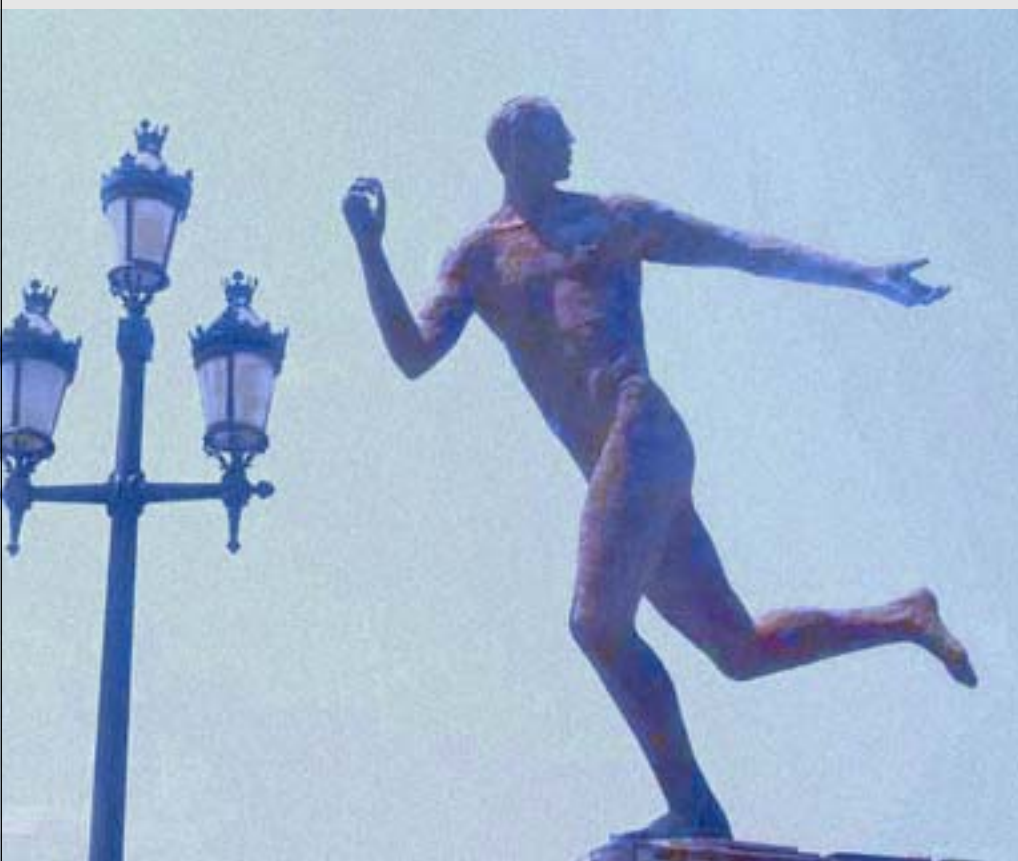
INIBITORI DI INTEGRASI

Un'altra possibile soluzione è quella di agire su un altro enzima: l'integrasi. L'integrasi incorpora il codice genetico del virus nei cromosomi della cellula ospite. Una volta integrato nel codice genetico della cellula ospite il codice genetico del virus codifica l'assemblaggio delle nuove particelle virali. Sino ad ora gli inibitori dell'integrasi sono stati poco più che un sogno per molti ricercatori. Sono iniziati gli studi di fase I in volontari sani della molecola scoperta da Merck, 878-810. La molecola non è metabolizzata dal citocromo P450 e non può essere boosterata. Dopo una lunga attesa sono stati finalmente annunciati i primi risultati relativi alla molecola S-1360 sui primati: il programma di sperimentazione clinica su pazienti sieropositivi dovrebbe iniziare nell'autunno del 2002. S-1360 è un inibitore dell'integrasi sviluppato in collaborazione tra Shionogi e GlaxoSmithKline. Il farmaco sembra essere molto potente (EC50 of 63 ng/mL) in vitro. Nel corso della conferenza sono stati presentati i dati relativi ad uno studio che prevedeva la somministrazione orale del farmaco su un gruppo di volontari sani. S-1360 è bene assorbito e sembra essere ben tollerato fino alla dose di 2000 mg. La compagnia sta ora programmando gli studi clinici su persone sieropositive.

I CO-RECETTORI

Il terzo approccio riguarda le proteine presenti sulla superficie della cellula. Il tentativo di interferire nell'aggancio tra CD4 e gp120 non ha prodotto risultati degni di nota. Ha tuttavia aperto la strada ad una nuova linea di ricerca che si è indirizzata sulle proteine chiamate co-recettori. Nella maggior parte dei casi il virus utilizza un co-recettore chiamato CXCR5; più raramente il co-recettore CXCR4. Diverse case farmaceutiche si stanno muovendo in questa direzione. I farmaci appartenenti a questa classe si legano al CXCR5 impedendo il legame con la proteina gp120: la speranza è quella di bloccare in tal modo l'infezione. Alcune di queste nuove molecole, tra cui una sviluppata da Schering Plough, stanno entrando nelle prime fasi della sperimentazione clinica.

Nessuno di questi farmaci, eccetto T-20, sarà disponibile in tempi brevi. Ognuna di queste nuove linee di ricerca offre tuttavia nuove speranze rispetto alla possibilità di risolvere la terribile minaccia delle varianti resistenti al trattamento.



coinvolti nel ciclo di replicazione virale: la proteasi che sintetizza le proteine che verranno poi assemblate in una nuova particella virale, e la trascrittasi inversa che trascrive il materiale genetico del virus in una forma tale da poter essere "letta" dalla cellula ospite. Utilizzando i 16 farmaci registrati è possibile costruire oltre 100 combinazioni. Ciò non ha tuttavia impedito l'emergenza delle resistenze virali in una larga parte della minoranza in trattamento. Negli Stati Uniti, paese in cui la terapia HAART è disponibile dal 1996, quasi l'80% delle persone in trattamento da più di due anni è resistente ad almeno una classe di farmaci. Il dato più allarmante è che il 20% delle persone che si infettano è resistente ad uno o più farmaci, pur non essendo mai state trattate.

INIBITORI DI INGRESSO

Una delle possibili soluzioni è aggiungere alla combinazione nuovi farmaci, che utilizzino nuovi meccanismi d'azione. Sono molte le aziende farmaceutiche ad investire negli inibitori di

molecola BMS-806. Sulla base dei primi dati in vitro non vi sarebbe resistenza crociata tra 806 e T-20.

IL T-20

Il farmaco più promettente della categoria è T-20 – un inibitore della fusione sviluppato da Trimeris e Roche Pharmaceuticals. Gli inibitori della fusione impediscono al virus di agganciarsi alla cellula ospite. Facile comprendere che qualora il virus non sia in grado di agganciarsi alla cellula l'infezione non può avere luogo. Il processo di fusione avviene in due passaggi distinti e separati: prima di tutto una proteina chiamata gp120 si aggancia a due proteine sulla superficie della cellula bersaglio; successivamente un'altra proteina, chiamata gp41, permette alla membrana del virus di aderire alla superficie della cellula bersaglio, favorendone l'ingresso. T-20 interferisce con la proteina gp41, interrompendo la seconda fase del processo. Trimeris, in collaborazione con Roche, ha portato T-20 sino alla fase

200 - 350... Quando iniziare la terapia?

David Osorio

XIV INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE - Barcellona 2002

Tema ricorrente di tutte le conferenze è il problema di quale sia il momento più appropriato per iniziare la terapia ARV. Abbiamo già riportato lo stato dell'arte in Delta 3, riferendo quanto emerso dalla CROI di Seattle. Non vi sono molte novità, ma la cosa importante è che si confermano i dati in base a studi effettuati su un numero sempre più elevato di persone ed è stato sottolineato che il dato di riferimento non è tanto quello della carica virale, ma quello dei CD4 ed in particolare tra un numero di 200 e 350. Ci riferiamo agli studi presentati da G. Chene, da J.T. Brooks, da R.S. Hogg e da A. Muñoz.

La D.ssa Chene dell'ART Cohort Collaboration francese, ha collazionato 13 studi di coorte su 12.574 persone con un'età media di 40 anni, di cui il 21% erano donne. La media dei CD4 iniziale era di 250 e la carica virale di 4,9 log. Durante il follow up vi sono stati 870 casi di AIDS e di questi, 344 sono morti. La Chene sostiene che fattori predittivi degli endpoint negativi erano l'età superiore ai 50 anni e il passato di IDU. Si è analizzato che a 3 anni la percentuale di casi AIDS andava dal 3,3% al 41,7% e la percentuale di morti andava dallo 0,8% al 36,2%. Nei pazienti con carica virale minore di 5 log, la prognosi era simile nei gruppi con CD4 maggiori di 350 e quelli tra 200 e 349. Nei pazienti con età inferiore ai 50 anni e senza passato di IDU, l'incidenza dei casi di AIDS o morte erano del 3,3% e del 4,5%, rispettivamente, e quindi molto contenuta.

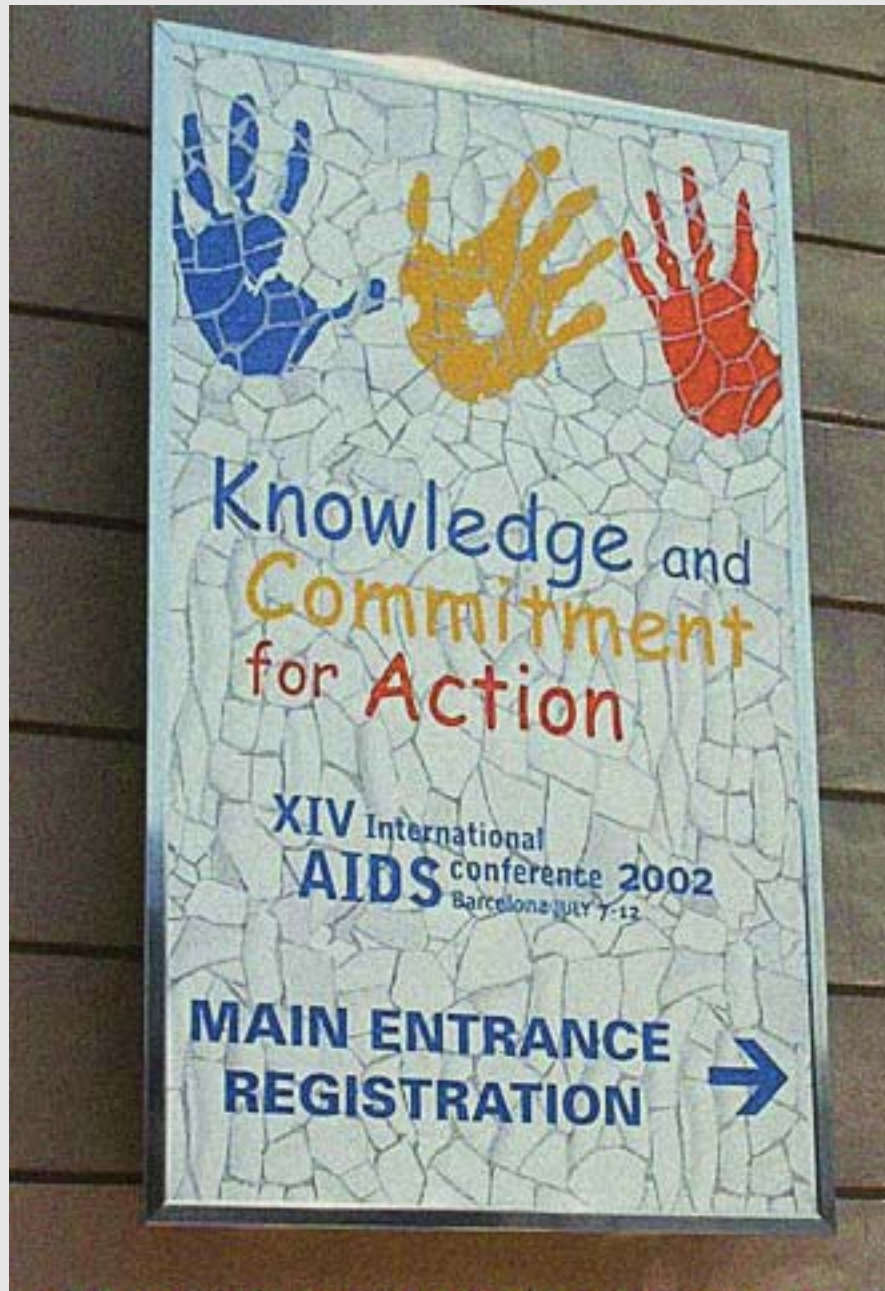
La Chene conclude che dopo l'inizio della HAART la prognosi varia ampiamente nei primi 6 mesi a seconda del numero dei CD4 iniziali. La carica virale iniziale non fornisce alcun dato di stima a meno che sia superiore a 5 log. Dopo i 6 mesi, comunque, la carica virale iniziale incide a tutti i livelli.

Il numero basso di CD4 (< 350) è pronostico di una risposta virologica meno durevole alla HAART, sostiene J.T. Brooks, del Centro di Prevenzione e Controllo di Atlanta. Brooks ha esaminato la relazione tra il numero di CD4 all'inizio della HAART e la risposta virologica in persone non pre-trattate che hanno iniziato la terapia dopo il 1996. 470 persone sono state seguite per 176 giorni dopo aver iniziato la HAART. 31 di esse hanno avuto fallimento virologico. La stima delle probabilità di fallimento virologico a 6 mesi era pertanto di 10,7%, di 5,1% e di 0,3% nei pazienti rispettivamente da 0 a 199, da 200 a 349 e oltre 350 CD4. Gli effetti del numero di CD4 rispetto al tempo di fallimento virologico erano un fattore indipendente rispetto all'effetto della massima discesa di carica virale dopo l'inizio di HAART. Brooks conclude che le persone che iniziano l'ARV con un numero inferiore a 350 CD4 mostrano una risposta virologica meno durevole. Dato che il numero di pazienti osservati può creare confusione negli effetti della resistenza virale e dell'aderenza, la scoperta è molto limitata e necessita pertanto di ulteriori conferme.

L'impatto di sopravvivenza tra pazienti sottoposti a combinazione triplice con NNRTI o con IP è l'obiettivo dello studio presentato da R.S.Hogg di Vancouver. L'analisi si è basata su 1.416 persone che avevano iniziato con NNRTI o con vari IP tra agosto del '96 e luglio del 2000. La mortalità totale è stata del 3,8% a 12 mesi dopo la fine dello studio, che prevedeva di analizzare l'uso intermittente di terapia, l'età, l'inclusione di NNRTI nel regime iniziale come elementi predittivi di sopravvivenza. Nell'analisi del modello differenziato, l'uso nel regime iniziale di NNRTI non è stato associato alla mortalità, mentre solo l'età, l'uso intermittente di antiretrovirali ed il numero di CD4 (< 50 vs 200) sono stati gli elementi di rischio associati alla mortalità, anche se tali dati, afferma lo stesso Hogg, sono in contrasto con molte analisi osservazionali.

A. Muñoz, del Johns Hopkins di Baltimora, ha effettuato uno studio su 739 persone (312 uomini e 427 donne) che hanno iniziato la HAART tra il '96 ed il 2000 senza definizione di AIDS e con CD4 inferiori a 500. La media dei CD4 all'inizio della HAART era di 269. Il 12% degli uomini e il 15% delle donne ha sviluppato AIDS durante il periodo di follow up. Il tempo medio di paragone delle persone con CD4 inferiori a 200 vs 201 - 350 era di 1,7 anni. I pazienti che avevano iniziato tra 201 e 350 vs quelli con 351 - 500 CD4, mostrava un numero simile di non progressors (95%). Muñoz conclude che i dati di tale studio indicano che ritardare l'inizio della HAART a quando i CD4 sono inferiori a 201 rappresenta un fattore di rischio. Viceversa, iniziare la HAART con un numero di CD4 tra 201 e 350 sembra preferibile rispetto ad un inizio di terapia tra 351 e 500 CD4.

Anche se oggi il problema di quando iniziare la terapia ARV, alla luce delle conoscenze e degli studi recenti, è più chiaro, rimane sempre il fatto che tra 200 e 350 CD4 la variabile è molto ampia. Pertanto, suggeriamo a chiunque debba affrontare questo problema di impostare un rapporto chiaro con il proprio medico e di chiedere sempre una conferma dei propri valori dei CD4.



LA QUESTIONE DELL'ACCESSO AI FARMACI ANTIRETROVIRALI

Valentina Biagini

Da "Break the Silence" a "Knowledge and Commitment for Action".

Mentre a Durban si è prezzato sull'importanza di affrontare il tema dell'AIDS più apertamente, la questione dell'accesso alle terapie è stata al centro della International AIDS Conference 2002 di Barcellona. Ma nonostante i buoni propositi, le promesse di Durban non sono state mantenute. La negazione del problema AIDS e delle sue dimensioni erano ancora presenti ben oltre la conferenza del 2000, per non parlare dello stigma che ancora oggi affligge i sieropositivi e i centri d'assistenza HIV. Anche se Durban ha gettato le basi per la realizzazione di un Fondo Globale, solo una minima parte del denaro promesso è stato stanziato - 800 milioni di dollari rispetto ai 20 miliardi richiesti - a causa della mancanza di un reale impegno da parte dei governi e ad una sproporzione tra le possibilità dei singoli paesi e i fondi che promettono di evolvere. Inoltre, anche il Global Fund rischia di diventare un'istituzione burocratica, troppo lenta rispetto all'emergenza AIDS nel mondo.

Impegno politico

Il vero ostacolo all'accesso nei PVS è la mancanza di impegno politico, sia da parte dei governi del nord che da parte dei governi del sud, ma anche da parte delle strutture internazionali quali la Banca Mondiale.

Al Fondo Globale dei paesi più ricchi solo la Svezia e l'Italia hanno contribuito per il 15% o più della loro quota per il 2002, mentre i tre paesi più ricchi - gli Stati Uniti, il Giappone e la Germania - hanno contribuito per il 7% o meno della loro parte. [18 Attaran A, Sachs J. Defining and refining international donor support for combating the AIDS pandemic (Definire e migliorare il sostegno dei donatori internazionali per la lotta contro la pandemia di AIDS). 6 gennaio 2001, Lancet 357, 9249.

Si è però anche capito che la responsabilità di questa mancanza di impegno dipende sempre di più dalla società civile. L'importanza dell'impegno politico da parte della Comunità e degli attivisti è stata più volte sottolineata sin dall'International Community Treatment Scientific Workshop tenutosi sempre a Barcellona il 5 e il 6 luglio.

Per quanto riguarda i governi locali dei PVS, bisogna fare pressione affinché i ministeri della salute e della finanza locali distribuiscano le risorse in maniera equa e appropriata ai più bisognosi. Inoltre, per far sì che i governi dei PVS siano indipendenti dai paesi industrializzati, i primi devono impadronirsi della conoscenza e dell'esperienza nel campo HIV/AIDS. Per garantire un accesso continuo e sostenibile alle terapie, i governi dei PVS devono includere sia i farmaci arv sia quelli per le IO nei loro bilanci di sanità nazionale. Inoltre, le popolazioni devono far pressione affinché i governi investano direttamente negli arv, al fine di assicurare i trattamenti in maniera permanente.

Questione di prezzo?

Naturalmente, più bassi sono i prezzi degli antiretrovirali e più persone vengono trattate. Per quanto riguarda le grandi compagnie farmaceutiche, eccetto la Merck che ha prezzi uguali in tutto il mondo, le altre ditte trattano il prezzo

paese per paese. Laddove vi è una produzione locale di generici, i farmaci brevettati costano di meno per evitare che il paese in questione produca i composti da sé.

Per quanto riguarda l'acquisto dei farmaci, è meglio che ci sia un compratore centralizzato o più compratori in diversi paesi? Mentre un solo compratore centralizzato avrebbe più potere d'acquisto rispetto a più compratori minori sparsi nel mondo, è anche vero che più compratori ci sono più si incoraggia la competizione e si riducono i prezzi.

"I governi con elevati tassi di infezione devono ricalcolare i propri bilanci sanitari, pagare quello che devono pagare acquistando i generici, valutare di quanti soldi hanno bisogno e come richiedere i fondi, in modo da affrontare la crisi. Gli Stati Uniti e il Canada devono donare i soldi ai Caraibi...", ha affermato Bill Clinton.

"I nostri governi devono sviluppare delle strategie per ottenere il denaro dai paesi più ricchi e per ottenere gli investimenti necessari nei PVS al fine di assicurare una risposta continuativa e sostenuta", ha affermato l'ex presidente Sudafricano Nelson Mandela.

Esempi di accesso ai farmaci antiretrovirali nei PVS

Tailandia:

Nel paese vi è un Programma Nazionale HIV sin dal 2000 e la terapia HAART è uno standard. Grazie alla ditta di farmaci generici GPO - ditta governativa che ricava il denaro necessario dalle tasse dei contribuenti - da un costo iniziale di poco meno di 600 dollari al mese per persona, si è arrivati ad un costo medio di 120 dollari al mese per persona, fino alla più recente meta di 27 dollari per persona al mese (o circa un dollaro al giorno) grazie alla GPO-VIR, la combinazione meno cara al mondo costituita da stavudina, lamiduvina e nevirapina.

Malawi

E' uno dei paesi più poveri e afflitti dall'AIDS in Africa e nel mondo. Pochissime persone ricevono i farmaci antiretrovirali gratuitamente grazie ad un progetto dell'UNICEF che si è rivelato sostenibile e di successo.

Cile

Nonostante sia il paese più ricco dell'America Latina, non ha farmaci antiretrovirali. Ultimamente però, nonostante faccia parte dei paesi di reddito medio, è riuscito ad ottenere un accordo per avere i farmaci allo stesso prezzo del continente africano.

Brasile

Per quanto sia povero rispetto ad altri paesi Latino Americani, ha accesso universale ai farmaci antiretrovirali.

Tra il 1995 e il 1999, l'accesso universale al trattamento per l'AIDS ne ha ridotto i decessi del 54%. (Politica nazionale di lotta all'AIDS, Ministero della Salute del Brasile, Programma nazionale di lotta alle malattie sessualmente trasmissibili e all'AIDS, Brasilia, 2001. http://www.aids.gov.br/assistencia/aids_drugs_policy.htm)

Europa dell'Est:

E' un esempio classico della mancanza di impegno politico da parte dei governi locali. Nonostante tutti i paesi dell'Europa dell'Est abbiano il "diritto al trattamento" nel proprio sistema legale e per quanto tutte le grandi compagnie farmaceutiche abbiano sedi nella regione, non ci

sono i farmaci ARV, a parte qualche progetto pilota di Medici Senza Frontiere.

Europa Centrale

In paesi come la Macedonia e la Lituania, anche se vi è una legge HIV/AIDS, non vi è accesso ai farmaci.

Il caso Botswana

Il Botswana è la prima nazione africana a permettere terapie antiretrovirali a vita e a tutti coloro che le necessitano. Grazie ad uno sforzo concertato da parte dell'Harvard AIDS Institute, della Merck e della Bill and Melinda Gates Foundation in Botswana ha avuto inizio la Comprehensive HIV/AIDS Partnership destinata alla promozione della prevenzione HIV e al primo studio ufficiale sulla combinazione di antiretrovirali in Africa al fine di dimostrare l'abilità di gestire l'infezione HIV e i trattamenti anche nelle zone più colpite e povere di risorse al mondo. La Merck e la Gates Foundation mettono a disposizione i fondi necessari per sviluppare il progetto. Inoltre la Merck fornisce i suoi farmaci-Crixivan e Stocrin - gratuitamente. Al progetto si è anche associata la Boehringer-Ingelheim la quale dona la nevirapina contro la trasmissione materno-fetale. Il governo invece provvederà a promuovere la prevenzione, l'accesso ai farmaci ed il sistema di assistenza. Tale esperimento è la dimostrazione che grazie alla collaborazione tra pubblico e privato, un impegno reale da parte del governo locale e a livello internazionale, e una partecipazione della società, è possibile affrontare la questione HIV in modo serio e continuativo anche nei paesi più poveri.

Obiezioni all'accesso dei farmaci antiretrovirali nei PVS

- "I farmaci sono troppo cari e mancano le risorse": scusa usata sia dai governi dei PVS che dalle case farmaceutiche. Benché alcuni governi dichiarino di non avere le risorse per acquistare e garantire l'accesso ai farmaci, in realtà le risorse ci sono, ma sono mal distribuite. Il Brasile ha dimostrato che anche nei paesi poveri l'accesso agli antiretrovirali è fattibile e sostenibile. Adesso tocca ai paesi africani e alle altre nazioni fare lo stesso. Infine, altre malattie croniche non sono meno costose dell'HIV e sono anche coperte dalle assicurazioni.

- "Non ci sono le infrastrutture e i tests diagnostici per monitorare": Non c'è tempo di creare nuove infrastrutture. Si possono utilizzare quelle esistenti. Se alcuni test non sono disponibili sia per la mancanza di macchinari sia per l'elevato costo, si possono usare diversi indicatori per monitorare lo stadio della malattia e le terapie. Dove il test della carica virale non è accessibile, si può utilizzare il conteggio dei CD4. Qualora non fosse nemmeno possibile quest'ultimo, allora si può utilizzare il TLC -conteggio totale dei linfociti. In mancanza anche di quest'ultimo si possono utilizzare fattori clinici, quali l'apparizione o la diminuzione di IO e la perdita o accumulo di peso per esempio. Paesi quali l'India, la Thailandia e il Brasile potrebbero trasferire le proprie capacità tecnologiche in modo che altri PVS siano indipendenti dal nord.

- "Problemi di sostenibilità delle terapie e aderenza": Oltre alle linee-guida internazionali, ogni paese dovrebbe creare le proprie linee-guida in base alle proprie necessità e realtà. In attesa che in futuro i farmaci delle grandi case farmaceutiche siano meno complessi, è importante che le somministrazioni siano semplificate e che i far-

maci più complessi non vengano utilizzati sin da ora. Attraverso l'uso dei generici, sin da oggi si può ottenere una semplificazione delle terapie grazie alle single-dose combinations (le combinazioni in dose singola). Progetti come quello dell'UNICEF in Malawi hanno dimostrato che le terapie contro l'HIV nei paesi più poveri possono funzionare e che l'aderenza è possibile.

- La scusa delle resistenze: Il problema delle resistenze è un lusso che i PVS non si possono permettere. Grazie alle terapie semplificate offerte dai farmaci generici, le terapie possono essere più continuative e sostenibili.

- "I vaccini terapeutici sono l'unica soluzione del problema per i PVS": E' ancora lontano il giorno in cui sarà disponibile un vaccino efficace. Non si può aspettare fino ad allora. Inoltre, nonostante Gallo nella sua Senior Lecture abbia affermato l'importanza dei trial sulle popolazioni del sud, queste non devono essere sfruttate.

- Rapporto costo-beneficio: Gli studi sul rapporto costo-beneficio degli antiretrovirali è limitato e statico in quanto mantiene lo status quo rispetto alla realtà del problema AIDS nei PVS. Sono un'ulteriore scusa per nascondere la mancanza di impegno e di volontà da parte di tutti. Intanto, è stato provato che una volta che i pazienti hanno accesso alle terapie, sono in grado di tornare ad

nostri bambini, per le persone già sieropositive è troppo tardi pensare alla prevenzione. Tra l'altro, anche se in alcuni è stato riscontrato un comportamento meno controllato nei pazienti in HAART, la terapia anti-hiv riduce anche la trasmissione dell'infezione.

- "E' meglio trattare le IO": Con la terapia antiretrovirale diminuiscono le IO insieme ai costi che si incorrono per affrontare le infezioni opportuniste stesse.

Generici vs Brand. Pro e contro dei generici:

I farmaci generici favoriscono la competizione e ciò riduce i costi. E' stato provato che grazie alla produzione locale dei generici, anche i farmaci brevettati vengono offerti ad un prezzo minore per paura che il paese in questione riproduca il farmaco da sé. Secondo molti esperti è essenziale che i paesi più bisognosi richiedano il Compulsory Licensing o che comunque facciano riferimento alla più recente dichiarazione di DOHA per produrre i generici localmente in modo che siano indipendenti da tutti.

Il costo finale dei farmaci generici è decisamente inferiore rispetto a quelli di marca in quanto non vi sono spese di ricerca o di test di laboratorio e trials che ne accertino l'efficacia. Ciononostante,

è importante che anche essi vengano sottoposti a controlli di qualità e che ricevano l'accertamento o prequalifica dall' Organizzazione Mondiale della Sanità. La fiducia nella qualità dei generici è essenziale per promuoverne l'utilizzo.

Per adesso i farmaci generici sono gli unici a permettere le single-dose combinations anche di classi diverse originariamente prodotte da diverse case farmaceutiche, favorendo una semplificazione delle terapie, facilitando l'accesso allargato e migliorando l'aderenza. Basta pensare al thailandese GPO-VIR.

Inoltre, i generici favoriscono la produzione nei PVS e l'acquisizione delle tecnologie a livello locale, risparmiando nell'importazione e rafforzando le infrastrutture. Ciò nonostante, anche produttori dei farmaci generici pensano al mercato potenziale. E' quindi essenziale che venga fatta pressione sia a livello locale che internazionale

affinché sia promosso un utilizzo ampio e corretto dei farmaci generici, affinché aumenti ulteriormente la competizione, diminuiscano ulteriormente i costi, e aumenti il volume della produzione. Per rendere tutto ciò possibile, le compagnie produttrici di generici devono estendere le proprie capacità tecniche ai paesi circostanti.

Conclusioni

Le promesse presentate durante i vari G8 sono in realtà solo parole. Anche l'Unione Europea ha affermato che avrebbe accelerato azioni per le più importanti malattie trasmissibili nel contesto della riduzione della povertà mentre in realtà anche la più vicina Europa dell'Est e Centrale ha grandi problemi di accesso alle terapie essenziali.

Mentre si deve lavorare sull'accesso e sulla cre-

azione di nuovi composti più sostenibili e mentre i governi più ricchi devono aiutare i più poveri fornendo loro il denaro per gli antiretrovirali e le terapie necessarie, la ricerca di una cura definitiva e di un vaccino deve continuare, "indipendentemente" (Clinton, discorso di chiusura del 12 luglio). Inoltre, l'HIV è stato riconosciuto come un problema di difesa pubblica. Se si spende per la difesa si può spendere anche per l'HIV.

I vari progetti pilota hanno dimostrato che la terapia antiretrovirale è fattibile anche nelle zone povere di risorse. Non ci sono più scusanti. Adesso bisogna passare agli accessi allargati.

Dopotutto, "a life is a life, is a life" (Hans Biswanger, Advisor AIDS per la World Bank e Presidente di AIDSETI): una vita è sempre una vita, anche se se ne salva una alla volta e la salute non è un favore ma "un diritto umano basilare" (Stefano Vella, discorso di apertura, Barcellona 7 luglio 2002). Quindi, sia la vita dei bambini, sia quella dei genitori sieropositivi deve essere salvaguardata.

Molte sono state le scuse che hanno rallentato l'accesso ai farmaci antiretrovirali nei PVS e il problema del pregiudizio che affligge sia i sieropositivi che i centri HIV è un vero deterrente soprattutto nei paesi più poveri. L'impegno politico dei governi e della Comunità deve essere evidente anche nella riduzione del pregiudizio.



Stima globale dell'epidemia di HIV/AIDS alla fine del 2001		
Bambini e adulti viventi con HIV/AIDS: 40 milioni		
Nuove casi di infezioni da HIV nel 2001		
Totale	5 milioni	
Adulti	4.2 milioni	
Donne	2 milioni	
Bambini < 15 anni	800.000	
Numero di persone viventi con HIV/AIDS		
Totale	40 milioni	
Adulti	37.3 milioni	
Donne	18.5 milioni	
Bambini < 15 anni	2 milioni	
Morti per AIDS nel 2001		
Totale	3 milioni	
Adulti	2.4 milioni	
Donne	1.1 milioni	
Bambini < 15 anni	800.000	
Bambini viventi ma rimasti orfani** per AIDS alla fine del 2001		
	1.4 milioni	

fonte UNAIDS

una vita produttiva. E' stato anche dimostrato che riducendo le IO e i ricoveri grazie ad HAART, il sistema sanitario è stato alleggerito. Inoltre, con l'accesso ai generici i costi sono decisamente ridotti. Il caso Brasiliano ha dimostrato che è cost-effective fornire i farmaci. Infine, come si fa ad attribuire un valore economico ad una vita umana?

- "L'Africa rappresenta solo l'1% del mercato delle case farmaceutiche": Se si abbassano i costi, data la prevalenza dell'infezione nel continente, il mercato aumenterebbe notevolmente.

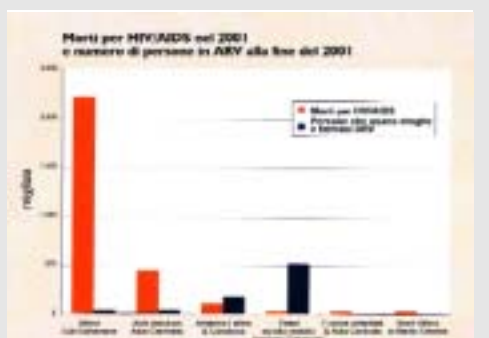
- "La prevenzione è più importante dei trattamenti ed è l'unica soluzione per PVS": La prevenzione è ugualmente importante rispetto all'accesso alle terapie. Benché sia essenziale per coloro che non sono affetti da AIDS e per il futuro dei



fonte UNAIDS



fonte UNAIDS



fonte UNAIDS

IL SIMPOSIO SATELLITE DELL'EATG, RED 2002 E AAI

Caterina Zorzi

Nell'ambito delle iniziative satellite della XIV Conferenza Mondiale sull'AIDS a Barcellona si è tenuto l'I.C.T.S.W. (International Community Treatment and Science Workshop). Questo meeting, che precedeva l'inizio della conferenza mondiale di due giorni, a detta dei partecipanti e degli organizzatori, non ha avuto precedenti. Organizzato dall'E.A.T.G. (European Aids Treatment Group), nell'ambito della promozione di incontri formativi per gli stati del sud Europa (Southern State Conference), da Red 2002 (insieme di organizzazioni non governative spagnole volte a coordinare le iniziative della community per conferenza mondiale) e da African American AIDS Policy and Training Institute, questo seminario residenziale di due giorni aveva due principali obiettivi: preparare attivisti da un punto di vista scientifico, orientativo e cognitivo a seguire i lavori della conferenza mondiale e formare i partecipanti, con una serie di presentazioni su vari argomenti, in modo tale da permettere "un riscontro" (feedback) presso le proprie organizzazioni dei singoli paesi di provenienza. Nadir ONLUS (progetto Undetectables 2002) si è inserita in questo progetto tramite l'E.A.T.G. e, per l'Italia, ha portato a Barcellona venti attivisti. Otto i partecipanti di Nadir e i rimanenti, tramite precedente indagine, per lo più di LILA (varie provenienze geografiche). A parte il programma del seminario, completo e diversificato, che variava tramite tracce parallele su tutti i temi connessi con l'HIV (quindi ognuno poteva seguire ciò a cui era interessato maggiormente), quali prevenzione, diagnostica, trattamenti, infezioni opportunistiche, educazione, nuove strategie, accesso nei paesi in via di sviluppo... e, veramente, si rischia di fare un elenco interminabile, l'esperienza è stata importante anche da un punto di vista umano e culturale. Tante persone e tanti attivisti (più di 300) di tanti stati di tutto il mondo che si scambiano esperienze, opinioni, idee. Di seguito un mini-report dell'esperienza di una partecipante, Caterina Zorzi, presidente Lila - Trieste, che ringrazia mo per questo contributo:

Dopo il benvenuto di M Guarinieri (EATG), P. Wilson (African American AIDS Policy and Training Institute) e J. Tallada (RED2002), quest'ultimo fa vedere una copia del EL PAIS in cui viene riportata la notizia dei visti negati; auspicando che simili situazioni non vengano più a crearsi, si passa all'illustrazione del programma, diviso in 7 sessioni; ogni sessione era suddivisa in 4 tracks: Scienza di base, Clinica e cure, Epidemiologia, Advocacy.

Ci è stato consigliato di definire le nostre priorità in quanto non si può conoscere/seguire tutto (la conferenza comprende lavori in plenaria, sessioni tematiche, workshop ecc.). Bob Munk, attraverso una presentazione molto divertente, ci fa notare che quando gli studi vengono presentati sono tutti "i migliori", ma sono poi le persone sieropositive ad assumere i farmaci e che quindi possono scontrarsi con eventuali effetti collaterali non descritti. La strada è ancora lunga, negli studi clinici esistono ancora forme di esclusione, gli endpoints spesso sono riferiti solo alla Viral Load e ai CD4, dimenticando la QoL (Qualità della Vita) ed è proprio negli stati (non più solo

Africa ma anche Russia ed Europa dell'Est, come pure America Latina) dove esiste la maggiore pandemia che ci sono le carenze maggiori.

Nella prima sessione, Mark Harrington (TAG) illustra la storia dell'attivismo rispetto all'AIDS e i suoi principi prima dell'era HAART, l'importante ruolo che dall'87 gli attivisti hanno avuto nel determinare un cambiamento (negli studi cominciano ad entrare anche le persone TD, con pro-



blemi di HCV e le donne) e dopo l'ingresso dei nuovi farmaci. In quest'epoca l'attivismo continua il suo lavoro espandendo l'accesso ai farmaci, ponendo il problema degli effetti collaterali piuttosto che l'interruzione dei farmaci o l'interruzione strutturata degli stessi.

Nella seconda sessione, F. Rodenbourg (TRT-5 Francia), S. Hosein (CATIE, Canada) e J. Davis (Act Up, Philadelphia) hanno illustrato come le loro rispettive comunità si sono organizzate, ponendo l'accento su come i diversi contesti, le diverse culture o interventi di cura debbano essere considerati rispetto alla tattica di azione.

Nella terza sessione L.Villarosa e O.Falobi raccontano di come nel tempo gli attivisti hanno dovuto cambiare tattica rispetto ai media, all'importanza di identificare una figura, all'importanza della novità (il giornalista sarà più interessato ad incontrarti). "Fotocopia quello che gli dai e chiedi quando verrà pubblicato. Non sempre i giornalisti si preoccupano di capire l'informazione che gli stai dando; accertati di essere stato chiaro e preciso".

Nella sessione dei Workshops ho partecipato ai lavori relativi ai diversi approcci complementari; per noi del sud dell'Europa, niente di nuovo a parte uno studio sul Bosso che è stato interrotto per problemi di tossicità e diversi siti in materia. Nella seconda giornata c'è stata l'apertura dei lavori con P.Piot (UNAIDS), il quale ha affermato che l'Africa (ad esclusione del Sudafrica), non è importante per le case farmaceutiche in quanto incrementerebbe "solo dell'1%" i loro fatturati.

E' seguito poi il dibattito con l'intervento di P. Marques (Portogallo) e molti altri che hanno sottolineato quanto la comunità ignori l'importanza del Fondo Globale, della procedura per l'accesso accelerato al trattamento o di come in Africa non solo non hanno i trattamenti, ma nemmeno infrastrutture e poi, ancora, la formazione, che per le persone sieropositive è importante quanto i trattamenti ed anche questa ha un costo. F. V. Schloesser, presidente dell'EATG, ha lamentato che le organizzazioni non-profit soffrono della mancanza di un ruolo di partner nel quadro istituzionale.

Nel secondo intervento della plenaria, K. Lezhentsev (Ucraina), D. Williamson (USA), R. Pascal hanno raccontato dell'esperienza dei loro stati. Lezhentsev ci ha spiegato che in Europa dell'Est è molto difficile vivere, non c'è assistenza, poca informazione, il prezzo della HAART (non disponibile) è inaccessibile; secondo lui non danno i farmaci perché non hanno i laboratori diagnostici (che "costano" più dei farmaci). D. Williamson ha raccontato l'esperienza americana (N.Y; California; New Jersey) dove i più colpiti sono le persone di etnia Ispano/Africana. Il maggior fattore di rischio è la povertà, seguono rapporti sessuali e tossicodipendenza; molti bambini non arrivano ai 15 anni; spesso le persone escono dalle carceri con HIV e TBC. R. Pascal (America Latina e Carabi) dice che il sistema sanitario è pubblico o privato, e chiaramente quello pubblico non dispone del test per la carica virale!

La quinta sessione ha cercato di chiarire, per voce di J. Koskinen e L. Power, come ci si deve destreggiare all'interno del labirinto istituzionale, attraverso simulazioni, non aspettandosi comunque effetti immediati.

Nella sesta sessione, R. Camp (Spagna) e G. Gonsalves (USA) ci hanno chiarito sul come riportare le informazioni alla comunità di appartenenza.

Alla settima sessione, ho partecipato al gruppo sulle Terapie Complementari, relazionate da S. Klavins (EATG) e F. Rodenbourg (Francia). Ci hanno illustrato di come siano molto utili per le persone sieropositive, per quelle che usano terapia HAART, che fortunatamente la morte si è ridotta dell'80 - 90%, e per chi, avendo una buona situazione clinica, sceglie di ritardare la terapia o di fare un'interruzione del farmaco. I membri EATG hanno informato che gli approcci più usati sono l'Omeopatia, la Nutrizione e gli Antiossidanti, e hanno anche sottolineato le poche e incomplete informazioni, i pochi studi fatti (volontà politica?), la scarsa legislazione in materia e sui molti siti internet esistenti.

E' stato molto commovente il saluto di P. Wilson e J. Davis che hanno chiuso i lavori, dandoci appuntamento a Bangkok, ove si terrà il prossimo congresso mondiale AIDS.

ORMONE DELLA CRESCITA: Una speranza o un farmaco orfano?

Filippo von Schloesser

Ad un simposio satellite organizzato da Serono sono stati presentati i risultati di studi sull'ormone della crescita per la HARS e per la wasting.

Che cos'è?

L'ormone della crescita (somatotropina umana da rDNA, ovvero GH, growth hormon, molecola composta da 191 aminoacidi in sequenza e struttura identiche a quelle dell'ormone della crescita pituitario dell'essere umano) inizialmente fu studiato e somministrato nei casi di insufficienza della ghiandola pituitaria e cioè nei casi di nanismo. Ha ottenuto nel 1991 lo status di "orphan drug" dall'FDA, status riconosciuto solo nel 2000 anche dall'EMA. Di recente sono state studiate nuove applicazioni per questo farmaco (HARS e wasting).

Definizione di HARS

La HARS (HIV associated adipose redistribution syndrome) è caratterizzata da una accumulazione patologica di tessuto adiposo che può essere presente con o senza perdita di grasso corporeo e/o anomalie metaboliche quali livelli elevati di colesterolo e di resistenza all'insulina.

Lo studio STARS

Di recente è stato terminato uno studio elaborato dal Prof. D. Kotler, del St. Luke's-Roosevelt di New York, sulla somatotropina umana da rDNA su 228 pazienti con HARS. Lo studio, denominato STARS, ha mostrato dati positivi in un numero notevole di parametri tra i quali la riduzione di tessuto adiposo anomalo a livello viscerale dopo 12 settimane di trattamento (iniezioni

con HIV e lipodistrofia, 20 con HIV senza lipodistrofia e 20 controlli. Il grasso addominale ed il rapporto tra grasso viscerale e sottocutaneo erano superiori alla norma nei soggetti con lipodistrofia. La concentrazione notturna di ormone della crescita diminuiva nei pazienti con lipodistrofia mentre restava costante nelle persone senza lipodistrofia e nei controlli. La massa corporea grassa ed il grasso viscerale si correlavano in maniera inversa con le concentrazioni di GH nei pazienti con HIV. Tale studio ha dimostrato che con dosaggio normale di GH, le concentrazioni basali e medie sono ridotte nei pazienti con lipodistrofia da HIV. L'aumento di adiposità viscerale predice in modo chiaro la riduzione di concentrazioni di GH nella sindrome da lipodistrofia. Naturalmente il ricercatore ha confermato la necessità di studi approfonditi per verificare le implicazioni cliniche ed i meccanismi che producono la riduzione di GH nei pazienti con lipodistrofia. Questo studio e lo Stars sono di particolare rilevanza in quanto associano per la prima volta il GH con la lipodistrofia, mentre finora il farmaco era stato studiato esclusivamente per la wasting.

La somatotropina e la wasting

Il Dr. Graeme Moyle, del Chelsea and Westminster Hospital di Londra, ha riferito i risultati dello studio 9037 in cui si è ricercato il ruolo della terapia con GH nella gestione della perdita di peso corporeo durante HAART. Lo studio, a 24 settimane, su 570 pazienti affetti da

ni alterni. Moyle ha concluso affermando che l'rhGH riesce a gestire con efficacia la perdita di massa corporea magra associata a HIV e migliora il peso a 12 settimane. L'effetto del trattamento appare legato al dosaggio. L'aumento dei livelli di qualità della vita indica che tale effetto comporta benefici clinici diretti ai pazienti sottoposti a tale trattamento.

La somatotropina e l'atrofia timica

La D.ssa L. Napolitano, ricercatore dell'Università di San Francisco, California, ha presentato un piccolo studio su 5 pazienti sottoposti a rhGH in terapia ARV nei quali ha riscontrato con TAC l'aumento della densità e del volume timico. Tali risultati sono interessanti in quanto tutti e 5 i pazienti hanno presentato effetti analoghi. La Napolitano ha concluso che il trattamento con GH è stato associato alla reversibilità della atrofia timica ed all'aumento di CD4 naive e ciò suggerisce che il GH rinforza la funzione timica. Tale scoperta potrebbe offrire evidenze promettenti che la produzione di nuove cellule T può essere indotta in adulti immunodepressi, ma ulteriori ricerche sono necessarie per confermarne l'efficacia.

Uno studio sulla qualità della vita

Il simposio è stato concluso dalla D.ssa M. Thompson, ricercatrice dell'AIDS Research

sottocutanea). In particolare, Kotler ha riferito di aver riscontrato: 1) una riduzione significativa del tessuto adiposo viscerale associata all'aumento di massa magra ed ad un aumento netto nel peso corporeo; 2) la diminuzione di grasso periferico a livello del tronco e addominale; 3) una riduzione significativa nel colesterolo totale e in quello non-HDL; 4) un significativo miglioramento nella qualità della vita. Gli eventi avversi riscontrati da Kotler sono: artralgia, brividi, dolori addominali, parestesia, aumento del glucosio. Tutti gli eventi avversi erano leggeri e nessuno ha implicato l'interruzione della terapia. Kotler ha dichiarato che ulteriori ricerche in corso forniranno dati sulla capacità a lungo termine di sostenere gli effetti benefici di un dosaggio basso di GH, cosiddetto di manutenzione.

Uno studio sulla dinamica del GH

Il Dr. S Grinspoon, del Harvard Medical School di Boston, ha presentato uno studio sulla dinamica del GH nella lipodistrofia da HIV. In totale il ricercatore ha studiato 61 persone, 21 delle quali

wasting maggiore del 10% di perdita del peso corporeo, era designato a 3 braccia in cieco: un braccio a 6 mg (dose giornaliera), il secondo braccio a 6 mg (giorni alterni) e il terzo con placebo. A 12 settimane i pazienti sono stati portati al primo braccio e lo studio è stato elaborato in aperto. Gli eventi avversi più comuni sono stati: artralgia, mialgia, edema, nausea. La percentuale di pazienti a cui è stato ridotto il dosaggio a causa degli eventi avversi è simile nei bracci con placebo e con dose a giorni alterni, mentre era del 23% nella dose giornaliera. Anche Moyle ha notato una diminuzione del livello dei trigliceridi e del colesterolo totale nel braccio con dose giornaliera. Il 58% dei pazienti a 12 settimane nel braccio a dose giornaliera presentava un aumento della massa corporea magra sia con DEXA sia con BIA. Con le stesse metodiche, si riscontrava che la massa grassa non aumentava in nessuno dei due bracci con GH. In maniera analoga Moyle ha riferito che il beneficio di qualità della vita secondo i criteri BACRI (Bristol-Myers Anorexia/Cachexia Recovery Instrument) era migliorato per 198 pazienti a dose giornaliera e per 216 pazienti a dose a gior-

Consortium di Atlanta, Georgia, che mostra interessanti dati sul miglioramento della qualità della vita associata all'uso di GH in presenza di HARS. Apprezziamo in modo particolare questi studi che tengono in conto gli importanti parametri di qualità della vita, che noi (EATG e Nadir) riteniamo vadano considerati endpoint primari.

Effetti collaterali e controindicazioni

Attualmente sono poco conosciuti gli effetti collaterali di lungo termine della somatotropina, che viene definita ben tollerata. Si sono notati gonfiore agli arti superiori ed inferiori, dolore a livello osseo di livello leggero o moderato. Si sono notati anche aumenti dei livelli del glucosio ematico per cui i ricercatori hanno monitorato attentamente i pazienti che presentavano fattori di rischio di intolleranza al glucosio.

E' fortemente controindicata in caso di lesioni o tumori a qualsiasi livello. Pertanto chiunque è sottoposto a somatotropina deve effettuare i test dei marker tumorali. La somatotropina deve essere somministrata in associazione alla terapia antiretrovirale.

XIV INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE - Barcellona 2002



VACCINI: “fumata” nera... ma almeno si è in conclave!

Simone Marcotullio

Un candidato vaccino ideale contro l'AIDS deve indurre una doppia risposta, sia degli anticorpi specifici sia delle cellule T, in quanto, nelle secrezioni di fluidi corporei e nel sangue, il virus dell'HIV si trova sia sotto forma di virus libero (virioni) sia sotto forma di cellule infette. Il “mantenimento” della memoria da parte delle cellule T è un punto cruciale e non trascurabile.

Questi semplici concetti, in tante salse e in tanti toni, venivano ripetuti in tutte le sessioni di candidati vaccini. Oltre che la classica frase fatta e introduttiva, dobbiamo sinceramente metterci nell'ottica di come, visto quello che è stato presentato, la strada per il raggiungimento degli obiettivi sopra descritti sia ancora lunga e sicuramente piena di interruzioni. La sfida assomiglia dunque più ad una maratona che ad una corsa veloce.

Ogni studio, ricercatore, laboratorio di ricerca, casa farmaceutica, propone dati in fasi più o meno avanzate. Le diverse strategie fino ad ora adottate non consentono previsioni a breve termine per un vaccino preventivo. Verosimilmente si dovrà cercare la modalità di unire differenti strategie. I criteri di universalità richiesti, causa diversi ceppi e diversi antigeni, e la percentuale di protezione richiesta per dare una definizione “vera” di vaccino preventivo sono ancora molto lontani dall'essere raggiunti. Si avvicinano, invece, sempre più i cosiddetti vaccini terapeutici, nuova classe farmacologica, meno tossica della HAART (terapia antiretrovirale), più maneggevole, che dovrebbe in qualche modo affiancarsi alle terapie tradizionali o sostituirsi alternativamente a loro. L'uso

dei condizionali è d'obbligo, in quanto la maggior parte di ciò che seguirà è in uno stadio talmente precoce (fasi I e II) di ricerca che nemmeno si sa bene l'uso che se ne farà, figuriamoci la posologia! In generale si sperimenta o si programma la sperimentazione sia su persone sieropositive che su persone sieronegative. Si è oramai compresa la dinamica dell'infezione, ossia la modalità di espansione del virus dopo l'infezione: 1-3 giorni nelle mucose colpite dal virus, 3-5 giorni nelle regioni del sistema linfatico vicino alla zona di esposizione, 6-9 giorni per una disseminazione sistemica ed una rapida replicazione. Un vaccino che debba indurre un'immunità sterilizzante o che colpisca la latenza dell'infezione precoce deve tenere conto di questi processi.

Ma perché tante difficoltà?

La risposta più banale è probabilmente questa: non è purtroppo ancora Lemero nessun marker protettivo universale (da qui lo studio ossessivo sui non-progressors, attualmente senza conclusioni) ed inoltre il virus è in grado di mettere a compimento varie “manovre evasive”, quali il mascheramento dei suoi punti di superficie e la diversità antigenica che è causa, appunto, di scappatoie dalla neutralizzazione e dalla risposta delle cellule T citotossiche e dei T-helper.

Ci sono anche ragioni economiche che hanno pesantemente influenzato lo sviluppo di un vaccino anti-AIDS. L'avventura è molto rischiosa per le compagnie farmaceutiche e deve necessariamente confrontarsi con interessi spropositati derivanti dall'indiscutibile successo della HAART. Inoltre “storicamente” un vaccino non può, come invece può un farmaco, essere parzialmente funzionante per essere vincente. Esso deve essere non costoso e non tossico. Negli ultimi cinque anni le cose stanno un po' cambiando: paradossalmente la tossicità della HAART sta aiutando i vaccini terapeutici (diversa concezione del concetto di vaccino) in modo quasi scandaloso tanto è naturale. C'è bisogno di una nuova classe di farmaci, e quella dei vaccini terapeutici sembra proprio quella che serve a tutti: prodotti meno tossici per i pazienti, non definitivi, non competitivi con la HAART se non solo parzialmente. Però chiamiamoli con il loro nome: immunomodulatori. Anche i finanziamenti pubblici sembrano ingenti per i nostri candidati vaccini. In fondo, fa più comodo la non chiarezza che la chiarezza: investiamo su cose che non si sa ancora come saranno utilizzate, ma comunque, in qualche maniera, lo saranno ed inoltre, anche politicamente, è così gratificante e “socialmente rilevante” il poter dire che questo o quel governo di questo o quello stato investe molti soldi per cercare una “soluzione al problema”.

Fasi storiche del vaccino anti-AIDS

La prima fase storica dei vaccini anti-AIDS la possiamo ricondurre agli anni 1987-2000, ha coinvolto circa una ventina di differenti tipologie di vaccini, quasi tutti riguardanti sub unità di superficie. Si parla di circa 5000 volontari entrati nei vari studi in tutto il mondo. L'importanza principale di questi vaccini di prima generazione sta nel fatto che sono innocui, anche se la risposta immunitaria che inducono è molto piccola sia nel valore assoluto (magnitudine) sia nello spettro di universalità (limite degli antigeni di superficie). Nessuno di questi ha prodotto risposte considerevoli per quel che riguarda CTL e CD8.

La seconda fase storica è tra gli anni 1995-2000: l'indagine si sposta finalmente sulla risposta dei CTL. Vaccini che utilizzano vettori virali per trasportare i geni dell'HIV per la produzione degli antigeni specifici (esempi: vettori di pox virus come canarypox, adenovirus, MVA). Gli anni 1999-2000, vedono la dimostrazione che la risposta dei CD8 alle cellule infettate dall'HIV è rilevabile e apprezzabile dopo la vaccinazione con questi vettori virali.

La terza fase (2000-2002) ci coinvolge dal vivo e riguarda vari eventi molto differenti: assistiamo al completamento dei trials di vaccini gp-120 negli USA e in Thailandia (per intenderci quelli della prima fase storica), che, anche se non abbastanza efficaci, provano la fattibilità di uno studio di fase III sui vaccini ed assistiamo all'annuncio di un programma in Thailandia per la combinazione di ALVAC (canarypox vettore) in combinazione con gp-120. Inoltre questa terza fase storica vede finalmente la combinazione di due strategie molto importanti (si parla di vaccini di terza generazione): vaccini DNA utilizzati come “priming” e i vaccini “viral vectors” utilizzati come



boosting, questo per indurre una risposta ragionevole delle cellule T sia in termini assoluti che in termini di tempo. L'obiettivo, ambizioso, è il contenimento della carica virale per un periodo di tempo considerevole.

I vaccini di terza generazione, sebbene concettualmente facili da capire per quel che riguarda gli end-points (contenimento a lungo termine della carica virale) lasciano aperti i seguenti quesiti: quale deve essere il livello del contenimento della carica virale e per quanto tempo? Se il vaccino è parzialmente efficace, potrebbe portare a delle repliche pericolose, con eventuali mutazioni, ed incontrollabili (di recente è successo in primati)? Questi vaccini possono ridurre la trasmissibilità del virus? I dati che abbiamo (Rakai) mostrano una correlazione abbastanza lineare tra la carica virale e la trasmissione del virus, inoltre questo è vero anche nella trasmissione

materno-fetale: più le copie del virus sono basse, più il rischio di trasmissione è minore. Ci sono quindi ragioni teoriche per pensare che questi vaccini di contenimento possano avere anche un impatto sulla trasmissione del virus. Le fasi III dello sviluppo di un vaccino (3-4 anni) mirano anche a valutare questi aspetti, una volta stabilita l'efficacia.

Ma non è ancora finita, perché c'è un altro fattore importante da tenere in considerazione per tutte le diverse tipologie di vaccini: i differenti ceppi (clades). E' necessario sviluppare un vaccino ceppo-specifico? O si devono cercare, se ci sono, delle risposte-CTL incrociate per ceppi (cross clade CTL resp.)?

Studi sui componenti di un vaccino

Varie sono state le presentazioni e i poster di quelli che sono i componenti primari dei vaccini: vari tipi di vettori (virali e batterici), glicoproteine, sequenze peptidiche. Lo scopo è chiaramente quello di trovare i "regoli" ottimali da utilizzare secondo le diverse strategie. Questi studi sono svolti su primati o altri tipi di animali. Si mira ad una più ampia risposta dei CTL, sia per spettro che per grandezza ed ad una più efficace risposta degli anticorpi neutralizzanti. L'ingegneria genetica ha permesso grandi miglioramenti nella precisione e nelle valutazioni specifiche anche della dinamica vaccinale.

Dal pre-clinico al clinico

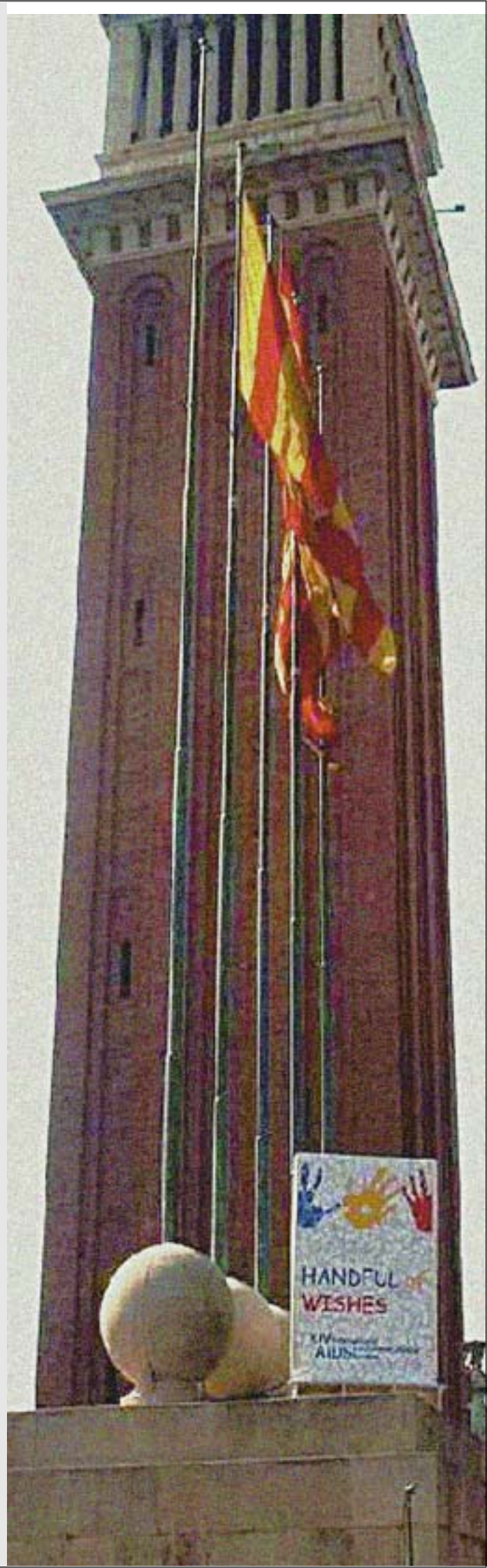
E' ormai assodata la diversità, ma sempre necessaria per confronto, tra i simil-virus HIV degli animali e l'animale stesso da un lato, il virus dell'HIV e l'uomo dall'altro. Si cerca in modo sempre più preciso di creare virus e modelli animali simili all'uomo con buoni risultati, ma senza, per il momento, essere arrivati a qualche cosa di soddisfacente. Questo concetto è uno dei motivi oggettivi per cui, spesso e volentieri, molti candidati vaccini, validi sul modello animale, crollano drammaticamente in efficacia nell'uomo. In sintesi possiamo riportare ciò che sembra più importante degli studi presentati con eventuali commenti:

1. paragoni tra gag e tat, DNA come "prime" + Sendai, vettore virale, come booster (Y. Nagai) che conferma la validità della scelta del gene gag rispetto al tat;
2. sviluppo di vaccini DNA specifici per clade (vari);
3. immunogenicità di vaccini a multiproteina DNA/MVA (H. L. Robinson et al), promettenti nel modello animale;
4. ALVAC come priming (VCP1521)+ gp 160 oligomerico come booster (A.E.B. Brown et al), discutibile risposta specifica;
5. valutazione della risposta CTL in volontari vaccinati con HIV-ALVAC vCP 205 fase I, studio 007 (R. Mugerwa et al.), bassa risposta specifica;
6. vaccini DNA topici (tra cui DermaVir), sperimentati su macachi, in vari regimi terapeutici, sembrano essere promettenti nella risposta immunitaria e nel contenimento della carica virale (F. Lori et al).

Studi clinici sull'uomo

Non ci sono molte novità rispetto al CROI o rispetto a precedenti eventi scientifici internazionali. Probabilmente il prossimo anno ci darà qualche risposta in più. Sono stati presentati i seguenti studi:

1. **VAXGEN (AIDSVAX B/B)** studio di fase III (randomizzato e doppio cieco) in corso che coinvolge 5400 persone tra Usa, Canada, Paesi Bassi, Porto Rico, specifico per il sottotipo B. Volontari reclutati su popolazione ad alto rischio di infezione. Si intende misurare l'efficacia della strategia dell'anticorpo neutralizzante (gp 120) su vasta scala. Si sono somministrate 7 iniezioni (0, 1, 6, 12, 18, 24, 30), Risultati fine 2002. Al momento il vaccino si è mostrato sicuro.
2. **VAXGEN (AIDSVAX B/E)** studio di fase III, 2500 persone in Thailandia, tutti drug-users, negativi, randomizzato e in doppio cieco, permetterà di dare dati sull'efficacia nel sottotipo E e nella trasmissione attraverso vie non sessuali. Risultati fine 2003.
3. Presentazione del più grosso studio di fase III (USA-THAI): 1) PRIMING: ALVAC-HIV B gag/pro e env-TM e sottotipo E env R5 (VCP 1521, Aventis Pasteur) 2) BOOSTING: monomero gp120s B(X4) + E (R5) (AIDSVAX B/E). La combinazione è specifica per i ceppi circolanti in Thailandia. Coinvolte 16000 persone dai 20 ai 30 anni, lo studio è randomizzato (1:1), placebo controlled, doppio cieco, 3 - 5 anni di durata. Risultati: 2004-2006. Si sono messe insieme due strategie, il canarypox ricombinante (basato su sub unità di superficie) + gp 120. Ci si aspetta una riduzione dell'infezione del 50%, riduzione e contenimento della carica virale ed aumento del livello medio dei CD4 per coloro che si infettano. Ma quanto sarà efficace questa strategia basata sui vaccini di prima generazione? Per quanto durerà la protezione? VAXGEN si aspetta un a protezione dal 50%, ma verosimilmente la percentuale sarà molto più bassa. La strategia degli anticorpi neutralizzanti da sola non ha i requisiti di universalità richiesti ad un vaccino ed inoltre la risposta CTL è rara. Ricordiamo che in riferimento a ALVAC + AIDSVAX, la risposta CTL in fase II era stata molto bassa (18-20%) ed è per questa ragione che, dei due grossi studi di fase III progettati uno negli USA e uno in Thailandia, se ne farà solo uno in Thailandia (il NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (USA), ha detto no negli Stati Uniti).
4. **DNA/MVA** prime/boost per un vaccino di ceppo A, all'interno degli studi dello IAVI. A. McMichael (UK) ha evidenziato come la risposta ai vaccini DNA sia lenta e non sufficiente (solo CD4). Con l'ausilio del boosting con MVA dovrebbe esserci una stimolazione dei CD8 specifici. Ci si concentra sull'antigene gag. Studi in corso.
5. **Merck & Co.** : DNA (salino) + ADV5 espressor di gag: non sono stati presentati risultati nuovi rispetto al CROI. Vi rimandiamo a Delta n.3 per le specifiche di questa strategia. Ottimi presupposti. Buone risposte sulle singole strategie su persone HIV- (rispettivamente 42% e 78%). Buona la durata della risposta (52 settimane). Aspettiamo dati sulla combinazione delle due strategie e su sieropositivi



Spunti di politica, economia e di azione internazionale sui vaccini

Francamente questo è l'aspetto che ha colpito di più: come mai un coinvolgimento così strutturato, a tutti i livelli, per qualche cosa che ancora non c'è? E come mai in Italia, al solito, il problema non è minimamente sentito? Di seguito, sinteticamente, alcuni spunti per cercare di fare capire il "commitment" internazionale che c'è sul tema.

- Uno studio presentato da Marie-Louise Chang (WHO-UNAIDS Vaccine Initiative) ha preso in considerazione gli effetti politici che potrebbero scaturire dall'introduzione di un vaccino sul mercato stimandone la richiesta. La popolazione interessata per un vaccino a bassa efficacia potrebbe essere quella ad alto rischio di infezione (IDUs, CSWs, MSM e coloro che hanno già contratto altre malattie sessualmente trasmissibili). Se si parla invece di un vaccino ad alta efficacia il target potrebbe essere ben maggiore, considerando anche coloro che effettuano lavori a rischio infezione ed i giovani. La necessità mondiale per un vaccino a bassa efficacia sarebbe di 260 milioni di dosi per la piena immunizzazione, mentre per quello ad alta efficacia sarebbe di 690 milioni. La vaccinazione negli adolescenti poi richiederebbe informazione pesantemente calibrata. Vi è inoltre la concreta possibilità di un aumento di infezioni da HIV causa vaccini basso-efficaci. Emerge la necessità di studi sociali e comportamentali ad hoc. Bisogna dunque prepararsi con adeguate politiche sociali e di informazione per un possibile mercato di vaccini parzialmente efficaci. Come definire i criteri di individuazione delle popolazioni a rischio (domanda aperta)?

- Possibili problemi di ritardi tra lo sviluppo di un vaccino e il suo effettivo utilizzo nel mondo in via di sviluppo. Queste alcune delle problematiche in cui è coinvolto lo IAVI (International Aids Vaccine Initiative), oltre, chiaramente, la sponsorizzazione di studi (8 candidati vaccini DNA - vettori virali, di cui 3 in fase II). Questi ritardi, prevedibili e quindi da fronteggiare, sarebbero dovuti alle differenti normative vigenti nei singoli paesi. Lo IAVI ha iniziato una consultazione di esperti in campo sanitario, politico, sociale per cercare di identificare e prevenire, risolvendoli e/o riducendoli, questa tipologia di problemi. Ecco alcune raccomandazioni dello IAVI (Michael Isbell): incontri globali e internazionali per promuovere regolamenti comuni e tracce generali e universali di consenso informato a seconda delle tipologie di paese; licenze esportabili per essere visionate da paesi riceventi per permetterne una valutazione propria ed autonoma sui vaccini; incremento dell'armonizzazione dei regolamenti e collaborazioni più specifiche tra paesi con simili dati demografici ed epidemiologici;

- Ecco due esempi di Network internazionali. 1) Hiv Vaccine Trial Network, nato nel 1999, fondato da NIAID (Dipartimento Nazionale di malattie infettive USA) con 10 centri, 9 negli Stati Uniti e uno in Sud Africa. Oggi conta 27 centri in 12 paesi in tutto il mondo (Africa, Asia, Caraibi e Sud America). Collabora con Eurovac, IAVI, UNAIDS, CDC ed altri. Lo scopo è massimizzare le risorse, aumentare il coordinamento globale e le collaborazioni effettive ed efficaci nella scienza del vaccino. Chiedono alla comunità coinvolta nell'epidemia dell'HIV di partecipare ai loro trials velocemente, in quanto redono nel dibattito etico e scientifico sui trials e nel diretto coinvolgimento della comunità. La comunità deve svolgere un ruolo fondamentale nella prevenzione. La HAART dovrebbe essere garantita alle persone che partecipano nei trials per i vaccini. 2) IAVI (International Aids Vaccine Initiative) è un'organizzazione globale no-profit che lavora per accelerare lo sviluppo di un vaccino. Ottenendo fondi da fondazioni, governi e soggetti privati, IAVI crea partnership di ricerca in ambito pubblico con lo scopo di garantirne l'accesso a tutti, a giusto prezzo, rapidamente e in quantità sufficienti, attraverso accordi preventivi sulla proprietà intellettuale.

Conclusioni

Questo è un momento storico per i vaccini anti-AIDS: tanti differenti approcci combinabili, tanta esperienza così differente e diversificata, ma non esclusiva l'una dell'altra. Le risposte specifiche delle cellule T che si vedono negli studi di fase I si stanno avvicinando a quelle di vaccini per altre patologie già sviluppati. Ci sono risposte promettenti per grandezza, per tempo e per immunogenicità. Se la strategia degli anticorpi neutralizzanti non è sufficiente e da sola non basta, ci sono dati promettenti, invece, sui vaccini basati sulle cellule T, che possono utilizzare anche risposte cross-clade. Non si può infatti pensare, per ragioni demografiche, per ragioni di difficoltà di produzione e per ragioni economiche, di sviluppare vaccini per clades (ceppo). La ricerca deve andare sempre nella direzione dell'universalità.

E' dunque necessario un impegno internazionale sia da parte degli scienziati sia da parte della comunità. Il futuro è necessariamente la combinazione di strategie differenti. La comunità delle persone deve sentirsi coinvolta per ragioni di eticità, per ragioni politiche. Il dibattito sull'opportunità o meno di iniziare uno studio su un candidato vaccino deve coinvolgere le comunità nazionali ed internazionali. Il ruolo della comunità delle persone sieropositive è inoltre fondamentale anche per continuare a ricordare che, al momento, l'unico vero vaccino è la prevenzione.

Lo sviluppo di un vaccino, di qualunque genere si parli, deve essere considerato complementare e non competitivo rispetto alla HAART. Il ruolo della comunità è fondamentale per la garanzia della terapia tradizionale alle persone che saranno coinvolti nei trials, se dovesse fallire lo studio. La comunità, a tutti i livelli, deve fare pressioni per studi etici e di garanzia e per lo snellimento di regolamenti burocratici spesso obsoleti e ritardanti: non si devono rifare gli stessi errori compiuti per la HAART, quando ci sarà qualche cosa di efficace e sicuro, deve essere disponibile per tutti e subito, perché, dopo tutto, il virus riconosce l'uguaglianza di tutti su questo pianeta.

previsti per inizio 2003. Da notare che Merck (la direzione scientifica è del Dr. Emilio Emini) ha fatto uno studio preliminare sulla frequenza delle risposte delle cellule T per clade e cross-clade ed è arrivata a conclusione che gag sia il più universale. In progetto anche altri geni, nef e pol per il potenziamento.

6. **VACCINO ANTI-TAT**, Dr. Barbara Ensoli. Vi rimandiamo a Delta n.4 per l'approfondimento del vaccino "targato" Istituto Superiore di Sanità - Italia. Non sono comunque stati presentati studi sull'uomo.

7. **DNA/rMVA** a cura di H. Robinson (NIAID). Propone una strategia DNA priming (saline injection) + Boosting MVA. Evidenzia la necessità di prendere in considerazione gli antigeni gag, pol, e anche env per ottenere un cross-clade efficace per A, B e C. Non sono comunque stati presentati risultati sull'uomo.

8. **REPLICON**, basati su DNA e RNA, a cura di P. Liljestrom (Eurovac), ALPHAVAX. L'idea è fare crescere materiale genetico neutralizzante nelle cellule target del virus dell'HIV, in modo tale che quando il virus attacca la cellula, questa sia potenzialmente pronta a respingerlo, non facendolo nemmeno entrare, attraverso la creazione di una barriera specifica di superficie. Non sono stati presentati risultati nuovi, tanto meno sull'uomo, rispetto a quelli in letteratura su topi.

9. **GSK**: ha in studio vaccini DNA con sub unità proteiche adjuvanted-recombinant (AS02A) che induce anticorpi e una risposta cellulare Th1-like. Gli antigeni presi in considerazione sono nef e tat espressi come proteina fusa e gp120. E' in corso uno studio di fase I (HIV-001, HVTN 041) in cui sono state arruolate 10 persone sieronegative in febbraio 2002. Inizierà studi anche su persone HIV+. Qui si è cercato di unire due tipi di tecniche: DNA (particle mediated immune delivery) + recombinant adjuvanted protein vax.

10. **Agenzia ANRS** (Agence Nationale de Recherches sur le Sida, Francia). Ha instaurato una partnership con Aventis- Pasteur, GSK, Transgene, Biovector Therapeutics. La strategia seguita è quella dei vettori virali (tipo ALVAC) + Lipopeptide (che fa assimilare nef, gag e env). Questo consorzio ha in corso 3 trials di fase I/II per i vaccini preventivi e 1 trial di fase II/III per i vaccini terapeutici. Deludenti i risultati nel mantenimento della risposta nei vaccini ALVAC (2/3 settimane).

Considerazioni riassuntive

Non sono emersi dati nuovi particolarmente entusiasmanti. Deludente, purtroppo, la breve risposta dei vaccini ALVAC - ANRS (nota già qualche settimana prima della conferenza). Emerge la necessità di accelerare il più possibile, con possibilità oggettiva di scarto, gli studi di fase I e ottimizzare quelli di fase II. In questo modo si previene e si pianifica meglio l'eventuale fase III. Si è colto chiaramente il limite della "strategia gp" da sola. E' necessario studiare meglio la risposta CTL e ottimizzarla al massimo, alcuni propongono l'indagine della matrice p17 (gag) e del capsid p24 (gag), altri l'ausilio di vettori ricombinanti virali e batterici (rAAV, recombinant adeno-associated virus) più efficaci. La direzione naturale da seguire è comunque l'espressione di più geni possibili (gag, nef, pol, rev env, tat, ...). Emergono, visto il prossimo panorama terapeutico, le seguenti necessità di indagine per avvicinarsi all'ambito obiettivo della sterilizzazione:

1. puntare su un vaccino che conferisca una buona immunità delle cellule T, anche in termini di tempo, ed una reattività cross-clade, secondo i criteri precedentemente evidenziati;
2. considerare ancora la strategia degli anticorpi neutralizzanti, ma non esclusivamente.

Bisogna infine compiere studi specifici che mirino a dare risposte più chiare e precise, scientificamente parlando, a questa domanda: i vaccini che prevengono la malattia piuttosto che l'infezione, in quale misura possono prevenire la trasmissibilità?

Robert Gallo: una voce solitaria

Robert Gallo, che non ha bisogno di presentazione, chiamato a fare un intervento su "prospettive e vaccini", ha provocatoriamente proposto la tesi del "Tri-complex", unendo la strategia degli anticorpi neutralizzanti (gp 120) con quella dei co-recettori CCR5 e dei CD4 bersaglio. "I giorni della protease sono contati a causa della tossicità" ha tuonato. Non sapendo bene come introdurre il tema, ha tenuto a specificare che le vie da lui indagate in precedenza (tat, Rif. Dr. Barbara Ensoli) sono sbagliate, in quanto la tat è presente principalmente in fase di infezione acuta. Quindi: anticorpi neutralizzanti (non da soli però e per singoli ceppi) + inibitori di ingresso CCR5.

Un'altra notizia, un po' in contro tendenza, è la creazione del più grande consorzio sugli anticorpi neutralizzanti anti-HIV mai concepito, fatto da IAVI e VRC (Vaccine Research Center, NIAID, USA, Dipartimento di Sanità). E' stata lanciata infatti una iniziativa internazionale di 5 anni. Lo IAVI dichiara di sentire l'esigenza di investigare ancora sugli anticorpi neutralizzanti e di aver messo insieme i più grandi esperti nel settore per risolvere questo problema. La fondazione Gates è chiaramente in prima linea. Nomi importanti spiccano quali i Dott. Gary Nabel, Richard Wyatt, and Peter Kwong (NIAID).

LE MANI DI BARCELLONA

Cristian Davi

Ho accettato molto volentieri di scrivere un articolo "leggero" sulla XIV Aids International Conference, che si è svolta a Barcellona dal 7 al 12 luglio scorso. La mia prima esperienza internazionale da quando sono in Nadir.

Basta scendere dall'aereo e ci si trova subito in mezzo a tanti volontari che ci chiedono, in un inglese "catalano", di seguirli verso i pullman. È notte.

L'organizzazione della Conferenza ha scelto di alloggiare la maggior parte delle Delegazioni presso il Campus dell'Università Autonoma di Barcellona. Primo inconveniente: la distanza. Di giorno scopriamo che il campus sorge su una verde collina a solo trenta minuti di treno dal centro cittadino, una distanza da poco se non si considera il tempo per arrivare alla stazione, quello per aspettare il treno e una volta in città, nell'affollatissima "Placa de la Catalogna", rimane solo da prendere la metropolitana e il gioco è fatto. Eccoci arrivati: fuori, la Fiera di Barcellona.

Lo spazio destinato alla Conferenza è grandissimo e spesso inutilizzato. È una piazza assoluta dove, quasi piacevolmente, tanta gente di tutto il mondo si è data appuntamento. Nei loro sguardi veloci si può scorgere un'ombra legata purtroppo al ricordo e alla speranza. È impressionante il numero di partecipanti africani e dell'Est Europeo ma la loro presenza qui è purtroppo inevitabile. Si deve tornare a casa con delle risposte.

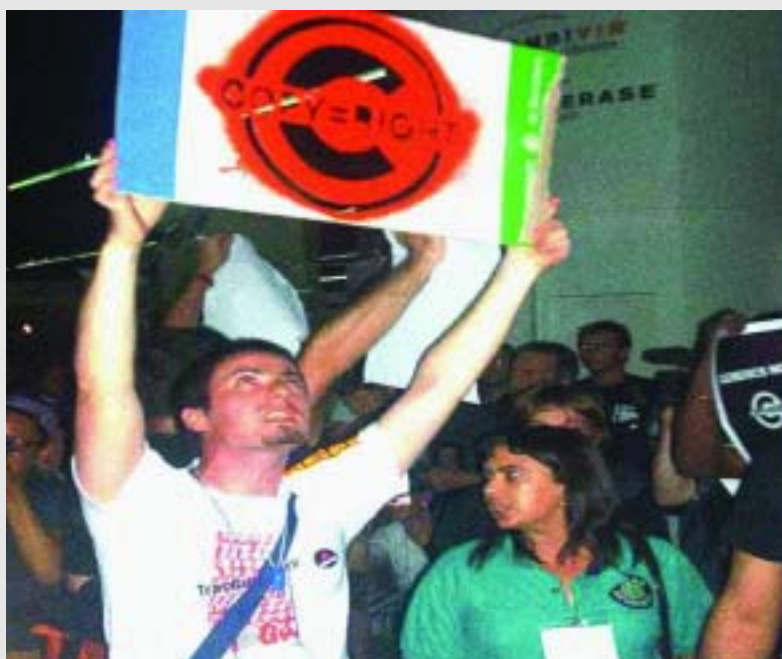
Ogni angolo ombroso è un luogo giusto per discutere, raccontarsi e conoscersi. Si smettono i vestiti da partecipante e si indossano quelli della stessa grande famiglia. Spariscono le differenze linguistiche, le razze, le religioni e le idee politiche. C'è feeling. C'è sempre un sorriso di fratellanza per tutti. Ci si abbraccia e ci si saluta con quelle stesse mani che sono anche il simbolo di questo evento internazionale. Dietro a tutto, un programma giornaliero di Simposi, Tavole rotonde, dibattiti, conferenze stampa e Workshop degni della migliore organizzazione militare. L'unico inconveniente sono i tempi, forse troppo serrati, che ti fanno volteggiare da un padiglione ad un altro fino a fine giornata. Il caldo fa alzare la temperatura e scalda, forse troppo, le teste d'alcuni attivisti - estremisti - francesi che reclamano il loro diritto all'accesso, costi quel che costi, fino all'eccesso. Come in tutte le grandi famiglie c'è sempre chi alza la voce.

Al contrario, invece, le case farmaceutiche, bersaglio di questi sbalzi d'umore, si presentano con il loro vestito migliore e sfoggiano sorrisi rassicuranti. C'è spazio per tutti dai "Grandi della Terra" ai delegati dei paesi più poveri e più colpiti dalla malattia, che hanno la possibilità di prendere la parola e farsi coinvolgere in una lotta che unisce creando un'energia senza confini, né politici né geografici. Ho conosciuto tante persone in questi giorni - Svizzeri, Indiani, Polacchi, Rumeni, Tedeschi, Sudafricani, Americani, Africani etc - ed ogni incontro è stato un piacevole scambio d'esperienze personali, di punti di vista, opinioni e obiettivi da raggiungere. Non ci sono barriere né si può essere qui senza lasciarsi coinvolgere.

La grande corsa dura una settimana e a fare da sfondo c'è una delle città europee più vivaci ed ospitali. Barcellona ha saputo offrire il meglio di sé ed ha accolto egregiamente più di dodicimila persone, niente di più facile per un popolo altruista e bisogno di relazionarsi costantemente.

Una città invasa da tante manine colorate a ricordarci che per una settimana qui vive e cresce la speranza perché le cose cambino realmente. Tante mani colorate che si sono strette per la prima volta, si sono rinviate o hanno siglato accordi per il futuro. Mani tese verso il prossimo e verso la ricerca. Mani che ci salutano alla nostra partenza e ci ringraziano dandoci appuntamento al prossimo incontro internazionale. Ciao e grazie a Barcellona, ai volontari, ai paesi che hanno partecipato e a tutte le persone che ho incontrato durante questi giorni. È stata un'esperienza unica.

Arrivederci a tutti a Bangkok alla prossima conferenza internazionale.



XIV INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE - Barcellona 2002

L'Italian Community Advisory Board si è recentemente incontrato con Bristol Myers Squibb Italia per discutere il programma di accesso allargato relativo al nuovo inibitore della proteasi atazanavir (BMS322632, Zivada®). Obiettivo del protocollo (AI424900) è rendere disponibile atazanavir a pazienti HIV+ che non siano in grado di costruire una combinazione efficace, utilizzando i farmaci attualmente disponibili. Secondariamente, il protocollo permetterà di raccogliere dati di tollerabilità su una popolazione pesantemente pretrattata. Bristol Myers Squibb Italia ha definito le quote relative al programma di accesso allargato, il cui inizio è previsto per il mese di settembre 2002. All'Italia saranno destinati circa 1000 trattamenti. Saranno inizialmente disponibili 200 trattamenti; altri 400 saranno disponibili entro i primi tre mesi del 2003 e infine gli ultimi 300, saranno disponibili nella seconda metà dell'anno 2003. Il farmaco sarà amministrato alla dose di 400 mg (una volta al giorno) in combinazione con due o più agenti antiretrovirali. Visto che atazanavir non deve essere aggiunto come singolo agente ad un regime che sta fallendo, sarà necessario individuare almeno un altro farmaco efficace. Sebbene vi sia una forte raccomandazione da parte della casa farmaceutica all'utilizzo del test di resistenza, sarà possibile individuare la nuova combinazione anche sulla base della storia terapeutica del paziente.

Atazanavir è un azapeptide, una molecola sostanzialmente diversa rispetto agli IP attualmente

esistenti. Si tratta di un farmaco molto potente in vitro (da 2 a 19 volte più potente degli IP attuali). Il farmaco sembra avere un profilo di resistenze del tutto unico: la resistenza sarebbe, infatti, associata alla mutazione 88S, che non è comune agli altri IP. L'emivita è di 4-7 ore e la biodisponibilità è del 57-80% dopo un pasto leggero. Potrà essere somministrato in monodose quotidiana. L'effetto avverso principale negli studi di fase I e II è stato l'iperbilirubinemia indiretta, osservata nei primi due mesi di terapia. Tale effetto, che non compromette la funzionalità epatica, tende a scomparire dopo un primo periodo di adattamento. Sino ad ora il dato più significativo è che non sono stati osservati incrementi significativi dei valori di trigliceridi e colesterolo, un effetto collaterale tipicamente associato agli inibitori della proteasi, e che l'incidenza della diarrea è risultata sensibilmente inferiore rispetto alla media (17% contro 51%). Purtroppo il programma di accesso allargato ha subito un ritardo di alcuni mesi, a causa di alcune preoccupazioni, relative ad un nuovo effetto collaterale associato agli analoghi nucleosidici.

Il 28 settembre BMS aveva inviato una "Dear Doctor letter", indirizzata a tutti gli infettivologi, per richiamare l'attenzione su questo nuovo sintomo, mai riportato in precedenza, chiaramente associato all'acidosi lattica (LA), all'iperlatticemia (HL) e all'uso degli analoghi nucleosidici. Un'analisi retrospettiva condotta dall'EMEA aveva messo in evidenza sette casi di danno muscolare a rapida progressione, con sintomi

simili a quelli associati alla sindrome di Guillain-Barré, ed altri sette casi analoghi la cui comparsa è risultata anteriore ai sintomi di LA e HL. L'eziologia dell'improvvisa comparsa della progressiva debolezza muscolare, che si presenta nell'arco di pochissimi giorni, e la successiva paralisi, associata alla sindrome di Guillain-Barré, non è ancora chiara.

L'EMEA ha richiesto a tutti i produttori di modificare la scheda tecnica ed il foglietto illustrativo, che dovrà includere le indicazioni relative al nuovo effetto collaterale, visto che gli effetti collaterali a carico del sistema neuromuscolare potrebbero essere associati ad LA e HA, a loro volta associati all'uso di analoghi nucleosidici. Alle complicazioni gravi, che attualmente includono pancreatite e fallimento epatico, sarà aggiunta anche la paralisi motoria. I 14 casi sono stati riportati tra il gennaio 1998 ed il giugno 2001 in Europa, America meridionale e Stati Uniti. Cinque di questi casi si sono risolti con la morte dei pazienti.

I sintomi associati ad LA e HL variano da grado lieve alla morte del paziente. L'iperlatticemia è definita come elevazione del lattato serico >2.5-5 mmol/L, mentre l'acidosi lattica definita come riduzione del lattato arterioso pH <7.35, o elevazione del lattato venoso >5 mmol/L. Alcuni piccoli studi hanno riferito che in questi casi, tiamina, riboflavina, coenzima Q e carnitina, possono essere utili, visto che tali componenti favoriscono la respirazione mitocondriale.

Protocollo AI424900 Criteri di inclusione:

Almeno due fallimenti ad una terapia HAART, di cui una con inibitori della proteasi:

- Definita come HIV RNA > 10.000 c/ml
- CD4 < 200 cellule/mm³
- Pazienti che non siano in grado di costruire una combinazione efficace per fallimento o intolleranza

Oppure:

- Pazienti con severa intolleranza ai farmaci ARV ancora disponibili:
- Iperlipidemia/ipertrigliceridemia (TG > 1250 o sensibile aumento del colesterolo definito secondo NCEP).

Criteri di esclusione:

- Uso concomitante di ritonavir, lopinavir/r (Kaletra®)
- Virus fenotipicamente resistenti a più di 3 IP, o con sei o più mutazioni genotipiche agli IP.
- ALT/AST > 5 volte i limiti superiori alla norma
- Bilirubina e creatinina > 1.5 volte i limiti superiori alla norma.

Criteri di esclusione cardiaci:

- Storia clinica di significative malattie cardiovascolari, o prolungamento dell'intervallo QTc
- Ogni sintomo clinico potenzialmente correlato ad un blocco cardiaco.
- ECG consistente con un blocco AV

Nelle prossime settimane Bristol Myers Squibb sottoporrà il protocollo a tutti i centri clinici che ne faranno richiesta. Il protocollo dovrà essere

poi approvato dal comitato etico locale. L'Italian Community Advisory Board sarà periodicamente informato su quali siano i centri presso i quali

il protocollo sarà disponibile. Per contattare l'Italian Community Advisory Board scrivete a i.cab@libero.it

COS'È L'ITALIAN COMMUNITY ADVISORY BOARD

L'Italian Community Advisory Board nasce nel novembre 1999, fondato dai membri italiani dello European Aids Treatment Group. Il gruppo si propone di promuovere il coinvolgimento delle persone sieropositive nel disegno e nella valutazione delle sperimentazioni cliniche controllate. Pur contando sul sostegno e sull'attiva partecipazione della maggior parte delle associazioni di lotta all'AIDS italiane, il gruppo non si propone di rappresentare nella sua complessità la comunità delle persone con HIV/AIDS, né di sviluppare un'azione politica alternativa a quella già messa in atto dalle associazioni dei pazienti. I.CAB si propone inoltre di stabilire alleanze e collaborazioni con gli istituti di ricerca, e con i singoli ricercatori ponendo, in tal modo, le basi per una maggiore collaborazione tra la comunità scientifica e le associazioni dei pazienti. Fanno attualmente parte dell'Italian Community Advisory Board la Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS (LILA), Nadir HIV Treatment Group, Positifs Onlus, p24 Livorno, il Circolo di cultura omosessuale Mario Mieli e l'ASA di Milano.

COME FERMARE LA CONTAGIOSITÀ DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE. I MICROBICIDI.

Paola Nasta



Un abito di latex visto alla Conferenza:
"STRAPPARE IN CASO DI EMERGENZA!"

Delta

Le Malattie Sessualmente Trasmesse (MST) rappresentano un enorme problema mondiale. L'OMS e l'AIDS Global Fund hanno messo, tra i criteri fondamentali per la distribuzione di risorse economiche, la prevenzione di Tubercolosi, Malaria e Malattie Sessualmente Trasmissibili quali HIV ed altre forme di infezione, capaci di aumentare la trasmissibilità di HIV da parte dei portatori e la suscettibilità di soggetti non ancora infetti che hanno rapporti sessuali con partner positivi.

Le infezioni sessualmente trasmesse sono, nella maggior parte, curabili e gestibili attraverso rapide terapie antibiotiche che la persona affetta, ed il suo partner, devono seguire per evitare la reinfezione.

I microrganismi coinvolti sono in grado di dare sindromi ulcerative, essudative e proliferative.

La sindrome ulcerativa è sostenuta, nella maggior parte dei casi, da virus quali Herpes genitalis o infezioni batteriche.

Sifide, Ulcera molle e Granuloma venereo sono le affezioni batteriche capaci di ulcerare la mucosa genitale ed aumentare di 14 volte il rischio di infettarsi con il virus dell' HIV.

Infezioni sostenute da Chlamidia Trachomatis, Gonococco, Mycoplasma, Ureaplasma e Trichomonas Vaginalis sono capaci di sostenere infezioni vaginali ed uretrali di tipo essudativo.

Secrezioni e perdite biancastre accompagnate da bruciore, prurito, disuria sono le sindromi più comunemente riscontrate ed anch'esse in grado di aumentare la contagiosità di HIV, se già presente nell'organismo di chi ne è affetto, o in grado di facilitarne l'accesso. La ricchezza di linfociti e polimorfonucleati, cellule bersaglio per HIV, all'interno delle secrezioni sono la causa della maggior trasferibilità o suscettibilità di virus linfocitotropici come HIV nelle mucose genitali infiammate.

Una delle armi più interessanti per cercare di rispondere all'emergenza HIV ed MST emergenti e riemergenti è da sempre stato lo sviluppo di microbicidi, sostanze da utilizzare localmente durante e subito dopo i rapporti sessuali capaci, idealmente di uccidere batteri e virus in grado di sostenere infezioni.

Approssimativamente sono stati studiati 60 microbicidi vaginali per prevenire HIV ed altri patogeni sessualmente trasmissibili.

La discussione sulle tecniche di ricerca per studiare l'efficacia in vitro e sugli animali di tali sostanze è particolarmente accesa. L'FDA si è preoccupata di stabilire alcune considerazioni base per lo sviluppo di tali sostanze la cui efficacia sulla trasmissione di virus come HIV sugli uomini potrebbe avere enormi portati di carattere etico.

Lo sviluppo dei microbicidi si è sviluppato circa 15 anni fa quando è stata dimostrata l'efficacia del Nonoxynolo-9 (N-9), il principio attivo degli spermicidi da banco. Da allora i progressi nello sviluppo dei microbicidi per il controllo di infezioni sessualmente trasmissibili ed HIV è stato importante sebbene l'interesse fosse soprattutto accademico e di piccole industrie di biotecnologie. Lentamente anche i colossi dell'industria farmaceutica si sono interessati a tali prodotti che, se ben costruiti, potrebbero rappresentare un importantissimo traguardo nella prevenzione di tutte le MST.

I ricercatori hanno seguito due strade per studiare parallelamente quali spermicidi da banco fossero anche microbicidi e quindi, sviluppare il candidato migliore. Il nome microbicida nasce dall'effetto dei detergenti contenuti negli spermicidi. Il microbicida agisce rompendo l'envelope dei virus o le membrane cellulari di batteri e spermatozoi. Tuttavia la maggior parte dei microbicidi in pipe line ha meccanismi d'azione molto diversi.

La ricerca per prodotti microbicidi sta incontrando molti ostacoli. Uno dei problemi più importanti è rappresentato dai meccanismi di trasmissione di HIV non ancora completamente chiariti. Inoltre un altro ostacolo allo sviluppo di tali sostanze è rappresentato dalla metodologia per la valutazione della loro efficacia e tollerabilità. Infine problematiche di produzione di una nuova classe farmaceutica fino ad ora non ancora valutata dall'FDA e dall'EMEA.

A queste tre categorie di problemi si aggiunge l'ostacolo più importante: quello etico. Per tutto ciò la ricerca sui microbicidi è attualmente non particolarmente avanzata.

Quali spermicidi da banco sono microbicidi?

Nonoxynolo-9 è il detergente maggiormente usato all'interno degli spermicidi negli USA ed il prodotto che per primo si è candidato come microbicida, il grande vantaggio era che N-9 è già classificato come prodotto farmacologicamente attivo da parte dell'FDA. Per tale motivo N-9 è stato considerato il candidato ideale da studiare partendo direttamente con un trial di Fase III senza dovere passare attraverso ricerche di fase precedenti.

Sfortunatamente la speranza su questo prodotto non ha dato i risultati voluti. Numerosi trial di fase III con N-9 sono stati sviluppati con risultati scoraggianti. I primi due trial condotti non prevedevano un braccio placebo. Il primo dei due trial concludeva che N-9 aveva una certa efficacia nel proteggere dall'infezione da HIV; il secondo studio, al contrario, è stato interrotto prima del termine perché le spugne contraccettive, impregnate di N-9, aumentavano significativamente il rischio in infezione.

Dopo questi sono stati eseguiti altri tre trial, tutti controllati con placebo, in doppio cieco, anche questi studi non hanno dato i risultati sperati.

Il primo trial ha dimostrato che la frequenza di infezioni da HIV era simile nel braccio con N-9 rispetto al braccio placebo, il secondo trial ha evidenziato un numero più elevato di sieroconversioni nel braccio con N-9 rispetto al braccio senza N-9. Il terzo trial è stato interrotto precocemente perché vi era un aumento delle infiammazioni vaginali, criterio tale da interrompere lo studio. La conclusione negativa di questi studi era dovuta ad una gravissima conseguenza dell'uso di N-9: questo detergente aumenta la suscettibilità alle infezioni dell'apparato genitourinario femminile. Come descritto in precedenza le infezioni genitali ed urinarie aumentano la suscettibilità ad HIV.

Ricerca di nuovi candidati.

La ricerca di nuove sostanze da usare come microbicidi dopo la perdita di fiducia in N-9 è stata rallentata dalla mancanza di conoscenza sulla modalità di trasmissione di HIV.

I meccanismi di trasmissione sessuale del virus

Le domande a cui rispondere erano e sono:

- 1) Quali cellule veicolano il virus durante il contatto iniziale?
- 2) Quali recettori cellulari sono coinvolti?
- 3) Quali molecole veicolano l'entrata del virus?
- 4) Quali prodotti possono bloccare l'entrata del virus?

La primitiva considerazione che HIV possa entrare nell'organismo ospite attraverso microlesioni della mucosa genitale è supportata ancora da molte indicazioni scientifiche tra cui la valutazione di come le infezioni genitali possano aumentare la permeabilità dell'epitelio e quindi la suscettibilità all'entrata di HIV e come la cura delle MST possa diminuire enormemente la frequenza di infezione di HIV. Tuttavia sembra che possano esserci altre vie di trasmissione messe in evidenza dagli studi su macachi che hanno dimostrato come HIV possa passare attraverso la mucosa vaginale o la cervice uterina la mucosa dell'uretra del pene o la mucosa orale senza apparenti abrasioni. Altri studi sugli chimpanze hanno messo in evidenza come mettendo delle cellule polimorfonucleate (PBMNC) infette vicino alla mucosa cervicale delle cavie, gli animali si infettavano senza necessità di microabrasioni correlate eventualmente con i rapporti sessuali.

Vi sono quindi varie teorie sulle modalità attraverso le quali il virus riesca a penetrare nelle cellule della mucosa genitale.

È stato teorizzato che il virus riesca a penetrare attraverso le cellule dell'epitelio della mucosa genitale oppure la possibilità che siano le PBMNC o linfociti a veicolare attraverso l'epitelio genitale il virus. Un'altra teoria prevede che il virus possa passare attraverso l'epitelio tramite una transcitosi (fagocitosi dalle cellule), oppure che possa essere trasportato attraverso gli spermatozoi. Ad accendere il dibattito sulle modalità di trasmissione vi è quindi la discussione su quali possano essere le cellule target del virus nella donna: le cellule della mucosa vaginale o cervicale? E se il virus possa entrare da solo nelle cellule epiteliali o debba essere veicolato da cellule del sistema immunitario.

Attualmente la teoria più accettata è che il virus penetri all'interno delle propaggini delle cellule dendritiche. Si tratta di cellule del sistema immunitario, il cui corpo cellulare si trova nella sottomucosa della vagina e della parte esterna della cervice uterina, e che fa emergere i propri dendriti tra le cellule dell'epitelio genitale ed uretrale.

Le cellule dendritiche sono cellule specializzate per difendere le mucose e presentano sulla loro membrana il recettore CD4 ed altri recettori adatti

alla penetrazione dell'HIV. Attraverso le cellule dendritiche il virus viene quindi veicolato ai linfociti e macrofagi che si trovano nella sottomucosa, oppure veicolato ai linfonodi dove avviene l'infezione massiva dei linfociti CD4.

Come testare la capacità dei microbicidi di fermare la penetrazione dell'HIV?

La prima tappa, come detto precedentemente, è stata la valutazione della funzione antivirale di N-9 in vitro. N-9 è stato quindi modificato per cercare il candidato migliore da sviluppare. Uno dei problemi più importanti nel testare queste molecole era la tossicità per le culture cellulari che impediva la possibilità di aggiungere il microbicida direttamente alle cellule se non previa diluizione. Una delle priorità nella ricerca sui microbicidi era quindi creare sostanze meno tossiche per le cellule sia per sperimentarle meglio in cultura cellulare, senza necessità di diluizione, sia per evitare i problemi di infiammazione delle mucose viste con N-9.

Sulla base delle indicazioni della ricerca di base sulla trasmissione del virus, le cellule target per i microbicidi sono oggi linfociti e PBMNC e virus isolati dal paziente o virus M tropici (capaci di entrare nei macrofagi) che sembrano i virus più facilmente trasmessi attraverso i rapporti sessuali. Oggi grazie al consensus raggiunto sul ruolo delle cellule dendritiche il target dei nuovi microbicidi sono proprio loro.

Come sperimentare l'efficacia dei microbicidi?

I modelli animali più adatti per mimare l'infezione attraverso le mucose genitali sono le scimmie. Tuttavia per la difficoltà a reperire questi animali e per gli alti costi, i laboratori di ricerca interessati, hanno rivolto l'attenzione verso i topi, ottimo modello usato per l'Herpes genitale. Attualmente sono in corso studi per creare topi transgenici che possano essere adatti allo studio dei microbicidi.

Uno degli obiettivi è cercare di sviluppare prodotti adatti non solo a fermare l'infezione da HIV, ma anche altri patogeni sessualmente trasmissibili in modo da diminuire la trasmissibilità di HIV anche prevenendo altre MST. Per ottenere prodotti simili si è reso necessario creare dei "cocktail" di microbicidi compatibili in modo da formulare un prodotto a largo spettro. HSV 2 (Herpes genitale), Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus ducreyi (agente eziologico del cancroide), il Treponema pallidum, sono i target del prodotto a spettro allargato in studio.

I microbicidi in studio attualmente stanno seguendo l'iter previsto per la valutazione clinica dei farmaci secondo le indicazioni dell'FDA. La fase I sta per essere affrontata per valutare la sicurezza dei prodotti selezionati. L'end point primario è la tollerabilità. I microbicidi non devono danneggiare la flora saprofitica delle mucose genitali. Alterare la normale flora lattobacillare potrebbe significare aumentare il rischio di vaginosi batteriche correlate con aumentata colonizzazione da parte di Trichomonas vaginalis e quindi aumentare la suscettibilità all'infezione da HIV.

Uno dei requisiti inoltre sarà che i microbicidi abbiano o meno una componente spermicida contraccettiva per garantire prodotti protettivi anche a persone che non vogliono usare anticoncezionali. A tale proposito la tollerabilità del prodotto dovrà prevedere l'assoluta sicurezza sul prodotto del concepimento.

L'assorbimento e l'eliminazione del farmaco sono oggetto della sperimentazione di fase I.

Quanto tempo deve rimanere efficace un microbicida?

Un microbicida ideale dovrebbe essere efficace dal momento del rapporto sessuale fino a molte ore più tardi per impedire ai microrganismi, adesi alla mucosa genitale, di penetrare all'interno.

La sostanza dovrebbe essere usata un'ora prima del rapporto sessuale. Tuttavia questo tempo è stato definito arbitrariamente e fino ad ora ha forse contribuito al fallimento di alcuni prodotti testati.

Idealmente il prodotto microbicida contenuto nella sostanza non dovrebbe essere assorbito, ma esplicare la sua attività a livello di parete quindi superficialmente. Un eccessivo assorbimento da parte delle cellule epiteliali, potrebbe essere alla base delle irritazioni notate con N-9 e con altri prodotti. Purtroppo si conosce molto poco sulla capacità di assorbimento della mucosa genitale femminile e tale mancanza rallenta notevolmente la scelta del candidato migliore da sviluppare.

Un altro importante ostacolo da superare per creare un microbicida ideale è la stabilità. Un prodotto ideale dovrebbe essere, prima di tutto, un prodotto da banco, a basso costo, facilmente utilizzabile e soprattutto, senza particolari necessità di conservazione. La stabilità di un prodotto del genere quindi deve essere quindi ottimale.

Il prodotto inoltre dovrà rispondere ad un altro requisito fondamentale: la non lesività nei confronti del latex del preservativo.

Conclusioni.

La produzione di microbicidi da banco sta incontrando notevoli difficoltà.

La prima è di ordine etico, studiare l'efficacia di un microbicida che blocchi la penetrazione di HIV dovrebbe essere fatta contro placebo e soprattutto dovrebbe avvelarsi di popolazioni che in cui la trasmissione di HIV ed altre MST è molto elevata, quindi persone in via di sviluppo.

Il placebo in questo tipo di sperimentazioni è sempre discutibile a causa di una falsa protezione che i candidati alla sperimentazione potrebbero percepire non premunendosi quindi con contraccettivi di barriera, sempre fondamentali. La necessità di un corretto counselling per evitare che l'uso di tali prodotti sperimentali possa rassicurare erroneamente le persone ad avere rapporti non protetti, dovrà essere praticato con grande attenzione.

Un altro grande ostacolo è la mancanza di profitto da parte di case farmaceutiche nello sviluppare un prodotto da banco a basso prezzo, indirizzato soprattutto ai paesi poveri.

I problemi di ordine pratico sono inoltre: la creazione di prodotti ideali capaci di non ledere la mucosa genitale e quindi di aumentare il rischio di infezioni invece di diminuirne e la stabilità del prodotto che per sua natura dovrà essere un farmaco da banco facilmente utilizzabile e conservabile.

Epatite B: Adefovir Dipivoxil, parte l'accesso allargato in Italia.

Simone Marcotullio

Sono 350 milioni nel mondo le persone con infezione cronica dal virus dell'HBV. Ogni anno ne muoiono circa 1 milione per complicanze epatiche. L'Adefovir Dipivoxil è un potente farmaco nucleotidico che blocca l'HBV-DNA polimerase. Ha mostrato la sua efficacia anche in pazienti lamivudina-resistenti. Sta per partire anche in Italia il programma di accesso allargato al farmaco, in mono-somministrazione giornaliera di 10 mg. per via orale. I centri coinvolti sono 35 per circa 700 trattamenti, principalmente reparti di Malattie Infettive, gastro-entereologia, medicina interna. Il centro coordinatore è il Policlinico di Palermo, reparto di gastro-entereologia diretto dal Prof. Antonio Craxì. Si pensa che si otterrà l'approvazione del comitato etico entro la fine dell'estate. Alcuni dati sul farmaco derivanti dagli ultimi studi di fase III:

- studio 438: 48 settimane, 185 pt. cronici nell'HBV resistenti alla lamivudina, studio doppio cieco, placebo-controlled, multicentrico e internazionale. Riduzione dell'HBV-DNA < 400 cp/ml nel 51% dei pazienti versus 0% del placebo. Pazienti definiti "precore mutant", ossia HBeAg-, mutazione spesso legata a problemi nel decorso dell'infezione. Riduzione delle ALT del 72% con ADV versus 29% del placebo e HBV-DNA ridotto di 3.91 log₁₀ cp/ml versus 1.35log₁₀ cp/ml del placebo. Indice di knodell-HAI ridotto di più di 2 punti nel 64% dei casi versus 33% del placebo;
- studio 437: 515 pazienti, stessa costruzione del precedente, HbeAg+, dosi 10 mg. e 30 mg. Oltre a dati simili ai precedenti nei parametri classici, da notare che non si sono osservate resistenze. E' importante osservare una riduzione dell'HBV-cccDNA dell'89%, chiave intermedia di replicazione virale. Il cccDNA è la riserva intracellulare responsabile dell'infezione cronica.

Il farmaco risulta dunque molto efficace e, a dosaggi descritti, non da effetti collaterali rilevabili rispetto al placebo (dolori addominali e mal di testa in percentuale di circa 2% sia nel farmaco sia nel placebo).

Donne più sensibili alla HAART

David Osorio

Alcuni studi indicano che i pazienti spesso debbono interrompere o cambiare terapia HAART ed in alcuni di essi si è specificato che tale interruzione avviene entro i primi 4 mesi. La principale ragione è dovuta alla tossicità della terapia ed in un recente studio pubblicato dal Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (Kirstein LM, Greenblatt RM, Anastos Ket al, aprile 2002), le donne risultano sensibili almeno due volte in più degli uomini alla tossicità dei farmaci. I ricercatori hanno descritto la variabilità dei regimi HAART tra il 94 e il 2000 in 1.506 persone HIV+ e la prevalenza e il tempo associati ai cambiamenti dei regimi HAART valutandone i fattori associati al primo cambiamento. E' stato riscontrato che il secondo e il terzo regime sono stati cambiati o interrotti mediamente 8 mesi dopo l'inizio della terapia.

Un anno dopo l'inizio della HAART, la percentuale di donne che aveva cambiato il regime iniziale era del 65%. La percentuale di donne che cambia regime un anno dopo l'inizio è uguale (62%), ed è costante anche al terzo (62%).

Nell'analisi multivariata, i fattori associati al cambio di terapia dopo l'inizio di HAART erano collegati con una maggiore carica virale pre-HAART e con l'etnicità (maggiore tra le ispaniche e le afroamericane, minore tra le caucasiche). Inoltre, le donne che hanno cambiato terapia avevano un numero più basso di CD4 e una carica virale di maggiore di 400 copie. In totale, la percentuale di donne che ha cambiato terapia diminuiva durante il corso dello studio (al 37% nel settembre 2000), e la percentuale di interruzione di terapia aumentava del doppio.

Gli autori concludono "la nostra scoperta sull'alta percentuale di cambiamenti di regime terapeutico sottolinea la complessità della gestione e della valutazione di queste terapie. I medici debbono affrontare il numero limitato di opzioni terapeutiche ed il problema delle potenziali resistenze crociate della classe di farmaci. Gli effetti collaterali, la mancanza di aderenza ed il fallimento virologico possono produrre maggiori cambiamenti di terapia, ma vi è bisogno di ulteriori studi... Inoltre, tali studi osservazionali hanno un ruolo chiave per valutare le strategie ottimali di cambiamento e gli effetti di lungo termine del cambiamento come elemento complementare degli studi clinici".



Salvador Dalí "Giraffa In Fiamme" 1936

COMUNICATO STAMPA

(in applicazione di delibera del Consiglio Direttivo del 26/06/2002)

ISTITUZIONE NELL'AMBITO DELLA LOTTA CONTRO L'HIV/AIDS DI UN FONDO PER IL SOSTEGNO:

- DELLA RICERCA SCIENTIFICA E DEL PROGRESSO CLINICO E DIAGNOSTICO;

- DI INIZIATIVE PER LA RIDUZIONE DELLE DISCRIMINAZIONI IN AMBITO TERAPEUTICO;

- DI SERVIZI RITENUTI ESSENZIALI PER IL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' DELLA VITA DELLE PERSONE SIEROPOSITIVE.

L'istituzione di questo fondo ha la prerogativa di finanziare, con modalità assolutamente trasparenti e riscontrabili:

- 1. La ricerca scientifica ed il progresso clinico e diagnostico;**
- 2. Iniziative per la riduzione delle discriminazioni in ambito terapeutico;**
- 3. Servizi ritenuti essenziali per il miglioramento della qualità della vita delle persone sieropositive.**

Razionale:

Anche nei paesi occidentali si è spesso costretti a riscontrare una sistematica discriminazione delle persone sieropositive dovuta alla mancanza di alcuni interventi in ambito clinico e diagnostico. Sussiste infatti una forte discrepanza tra il progresso scientifico ed una presa di coscienza, sociale e strutturale, da parte dello Stato, dei Servizi Sanitari e da tutti gli attori del caso.

Il fondo si propone di contribuire ad una maggiore congruenza tra il progresso scientifico nella lotta contro l'HIV/AIDS e ciò che è effettivamente disponibile per le persone sieropositive.

L'associazione, si specifica, prende atto delle differenze e delle discrepanze oggettivamente esistenti e non ne fa nessuna questione se non quella di intervento a favore delle persone sieropositive.

S'individuano strutture sanitarie all'avanguardia che operino per competenza ed eccellenza nell'ambito della lotta all'HIV/AIDS e/o patologie correlate, secondo modalità che, a giudizio insindacabile del Consiglio Direttivo dell'Associazione NADIR O.N.L.U.S., possano contribuire alla realizzazione degli obiettivi di cui sopra. Il fondo sarà gestito, in via esclusiva, dall'associazione NADIR O.N.L.U.S. Ogni decisione riguardante la gestione del fondo non sarà soggetta ad alcun controllo esterno. La gestione del fondo è soggetta allo statuto dell'associazione Nadir O.N.L.U.S. e risponde pienamente agli indirizzi statutari dell'associazione e alle direttive dell'assemblea generale e/o degli organi competenti.

Il rendiconto dei finanziamenti ricevuti e delle iniziative oggetto di sponsorizzazione sarà disponibile presso la sede dell'associazione, e verrà pubblicato sul sito internet dell'associazione Nadir, in corrispondenza della chiusura dell'esercizio fiscale di ogni anno.

Prima iniziativa destinataria del fondo:

TRATTAMENTO DELLA SINDROME DA LIPODISTROFIA PER PERSONE HIV+.

(In applicazione del Progetto "Interventi diretti alla persona nell'ambito medico, terapeutico e umanitario" dell'associazione NADIR O.N.L.U.S.) In considerazione della recente definizione della Sindrome da Lipodistrofia da parte dell'E.M.E.A. (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), della mancanza di dati conclusivi sulla sua patogenesi, degli effetti devastanti e spesso invalidanti per le persone sieropositive, considerato che il Sistema Sanitario Nazionale non riconosce né alcun trattamento né alcuna cura palliativa, l'associazione NADIR O.N.L.U.S., in ottemperanza alle decisioni del consiglio direttivo del 26/06/2002, ritenendo oramai maturi i tempi per un intervento diretto a sostegno della ricerca clinica, in applicazione del progetto "Interventi diretti alla persona nell'ambito medico, terapeutico e umanitario", istituisce un fondo a favore della ricerca scientifica per la Sindrome da Lipodistrofia.

Collaborando con una struttura pubblica all'avanguardia, l'associazione provvederà, attraverso il fondo, all'acquisto dei farmaci necessari, e non rimborsabili, per il completamento di un protocollo di ricerca che si propone, tra i vari obiettivi, di mettere a confronto differenti metodi di intervento per il trattamento della Sindrome da Lipodistrofia.

L'associazione si propone di ottenere il duplice scopo di aiutare concretamente le persone sieropositive, e di contribuire, attraverso l'acquisto di farmaci non rimborsabili, al progetto di ricerca già esistente.

PER CONTRIBUIRE CONCRETAMENTE AL FONDO E ALLE SUE ATTUALI E FUTURE INIZIATIVE POTETE:

- EFFETTUARE UN BONIFICO BANCARIO A NADIR O.N.L.U.S. SULLE SEGUENTI COORDINATE:

Deutsche Bank c/c N. 171654 CAB 03203 ABI 03104, CAUSALE: "FONDO PRO RICERCA";

- INVIARE UN ASSEGNO BANCARIO O CIRCOLARE INTESTATO A NADIR O.N.L.U.S., NON TRASFERIBILE, ALLEGANDO UNA LETTERA CHE SPECIFICA CHE L'OFFERTA È "PRO RICERCA".



RIVISTA DI INFORMAZIONE SULL'HIV
n.6 Estate 2002

Spedizione in A.P. - art.2 comma 20/c
legge 662/96 - Reg.Trib. Roma n.373 del 16.08.2001

nome	_____
cognome	_____
indirizzo	_____
cap	_____
città	_____
pr	_____
desidero ricevere copia del n° _____ del _____	

Direttore Responsabile Filippo Schloesser

Redazione Mauro Guarinieri - Paola Nasta - David Osorio

Comitato scientifico Dr. Ovidio Brignoli - Dr. Raffaele Bruno
Dr. Claudio Cricelli - Francois Houyez (F) - Dr. Martin Markowitz
(USA) - D.ssa Paola Nasta - Dr. Filippo Schloesser - Prof. Fabrizio
Starace - Dr. Stefano Vella

Grafica Studio G. Longo

Reportage fotografico Barcellona David Osorio

Stampa Arte della Stampa - Roma

Editore NADIR ONLUS via Panama 88 - 00198 Roma
nadir-onlus@libero.com

Hanno collaborato: Roberto Biondi, Valentina Biagini

È possibile iscriversi alla mailing list inviando una e-mail a:
nadirnotizie-subscribe@egroups.com
È inoltre possibile inviare qualsiasi notizia alla redazione utilizzando l'indirizzo e-mail:
nadironlus@libero.it
WorldWideWeb <http://nadir.freeurl.com>

Per ricevere una copia della rivista scrivere, ritagliare il riquadro, compilarlo in ogni voce e spedirlo al seguente indirizzo:
Nadir Onlus, via Panama 88
00198 Roma



Delta

In Memoriam
delle persone scomparse per l'HIV