

# Delta

Rivista di Informazione sull'HIV

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

n. 8  
Inverno 2002

## IN QUESTO NUMERO

<b>EDITORIALE</b>	1
<b>E=mc<sup>2</sup></b> Mauro Guarinieri	2
<b>ETICA , RICERCA e CONSENSO</b> Gaia Marsico	4
<b>UVEITE DA RICOSTITUZIONE IMMUNITARIA</b> Massimo Accorinti	6
<b>LETTERA ALLA CHIRON</b> Filippo Schloesser	7
<b>VACCINO TAT ISS</b>	7
<b>L'AFFAIRE SILCAAT</b> G. Tambussi	7
<b>I-CAB incontra BOEHRINGER INGELHEIM e SCHERING PLOUGH</b> Alessandra Cerioli	8
<b>I.CO.N.A.</b> Antonella d'Arminio Monforte	11
<b>DRUG THERAPY IN HIV INFECTION</b> <i>Glasgow 17-21 novembre 2002</i> Guarinieri/Marcotullio/Schloesser	13
<b>LIPODISTROFIA</b> Filippo Schloesser	15
<b>PREVENZIONE... L'ITALIA SI FA COMPATIRE ANCORA</b> NADIR	15



## Glasgow 2002 HIV6

## UN 2003 MIGLIORE

Si avvicina il 2003 e la redazione di Delta si impegna, anche per il nuovo anno, a riportare le novità e i problemi legati alle terapie, le situazioni di disagio sociale che derivano dalla patologia e a contribuire al miglioramento dell'informazione su tutti i temi legati all'HIV. Ci impegneremo anche, per l'anno che viene, a migliorare alcuni dei problemi che non hanno ragione di essere in una società moderna di un paese dell'Europa Occidentale che si vanta di essere tra i 5 paesi più sviluppati del mondo.

Ci riferiamo ai problemi che le persone con HIV affrontano nella gestione della propria salute quali ad esempio:

- ottenere risultati dei test di carica virale entro 10 giorni dal prelievo e non entro i venti della routine ormai prevalente a causa delle scarse risorse umane e finanziarie allocate ai centri AIDS
- ottenere l'utilizzo di test ultrasensibili per la diagnostica dell'HIV-RNA (capaci di quantificare fino a 50 copie/ml)
- ottenere test delle altre MST effettuati come routine almeno due volte all'anno
- ottenere test di genotipizzazione e fenotipizzazione (almeno virtuale) effettuati come suggerisce la logica e cioè all'apertura della cartella clinica e ad ogni cambio di terapia effettuato con HIV-RNA > 1000 copie/mml
- all'applicazione della metodica del monitoraggio dei livelli ematici (TDM) in tutti i centri clinici AIDS ed ogni qualvolta vi sia un dubbio sulla necessità di aggiustamento del dosaggio dei farmaci o di non aderenza della persona in trattamento
- la disponibilità di vaccini per le persone con HIV da parte del centro clinico di riferimento, per tutte le persone che possono essere vaccinate (influenza, HBV, HAV...)
- prescrizione nel centro clinico di tutti i farmaci per tutte le patologie collegate, quali trigliceridi e colesterolo anomali a causa della terapia o dell'HIV ed inoltre le visite specialistiche di dermatologia, ginecologia, oftalmologia, neurologia, gastroenterologia, dietologia, da effettuare nel centro clinico stesso,
- che la CUF negozi ed autorizzi la commercializzazione di nuovi farmaci per l'HIV in tempi analoghi agli altri paesi europei e non oltre 6 mesi dopo l'approvazione dell'EMEA,
- che tutti i comitati etici dei centri clinici inseriscano una persona HIV+ nella propria struttura
- che la Commissione Nazionale AIDS includa una più ampia rappresentanza di persone con HIV tra i propri membri.

Sono questi alcuni dei grandi aggiustamenti di cui vi è bisogno e che possono contribuire ad un migliore successo terapeutico e ad una migliore qualità della vita sia delle persone affette da HIV, sia dei medici che le seguono. Ci aiuteranno la Commissione Nazionale AIDS e la CUF? Ci aiuterà la buona volontà dei medici che debbono applicare le regole della buona pratica clinica?

Nadir

## Negli anni 80 in America

L'AIDS è stato probabilmente uno dei momenti più significativi della nostra storia. Negli Stati Uniti e nell'Europa del nord la lezione del movimento dei diritti civili e l'esperienza del movimento delle donne trovò una sintesi in un gruppo di persone giovanissime, che non avevano alcuna formazione scientifica. Gli attivisti si riversarono nelle strade perché in quel momento erano le strade l'unico posto in cui fosse importante essere presenti. L'FDA sconsigliava ad alcune persone l'uso dei farmaci, senza spiegarne la ragione. Nessuno capiva

il migliore compromesso tra aspetti differenti: etica dello studio, razionale scientifico, obiettivi, velocità. Un mucchio di domande per le quali trovare le migliori risposte. Alla fine ci si rese conto che non era così semplice come sembrava. Tuttavia gli attivisti si resero conto che era possibile ottenere gli stessi risultati di una mobilitazione di piazza con una telefonata, oppure partecipando ad una conferenza scientifica: una nuova via! Quello che conta non erano i "farmaci dentro i nostri corpi" ma le "informazioni dentro alle nostre menti".



Luigi Cecere

per quale ragione alcune persone malate di AIDS - come ad esempio le donne in età fertile - non potessero essere arruolate negli studi clinici. Visto che l'unico modo per ricevere i farmaci era entrare in uno studio la sensazione era che si trattasse semplicemente di un'ingiustizia. All'inizio gli attivisti non erano interessati alla ricerca scientifica, né ai risultati degli studi. La manifestazione del 1988 a Washington D.C. rappresentò una novità assoluta in tal senso: 5000 malati di AIDS provenienti da tutti gli Stati Uniti riuscirono a fare in modo che l'FDA attivasse delle procedure speciali per consentire l'accesso ai farmaci sperimentali prima della loro approvazione. In un anno oltre 25.000 persone scesero in strada contro l'FDA. Fu un cambiamento radicale rispetto a qualsiasi cosa si fosse mai vista in precedenza. In un anno gli attivisti erano passati dalla strada agli uffici dell'FDA dove potevano discutere di argomenti scientifici, di leggi e regolamenti, e di come implementare i programmi di accesso parallelo ai farmaci sperimentali. Tutto iniziò con un piccolo gruppo composto da circa venti persone: un comitato dedicato alla ricerca interno ad ACT UP New York, chiamato Treatment&Data. Nessuno aveva una formazione scientifica, ma tutti lavorarono duro per mettersi al passo. Più tardi iniziarono gli incontri con la comunità scientifica. Le proteste nelle strade non si erano fermate, ma gli attivisti iniziavano a negoziare - e discutere - con la comunità scientifica. Lezione numero uno: puoi imparare molto dai tuoi avversari. Lezione numero due: le persone che stavano portando avanti la battaglia contro l'HIV non erano il nemico. Bisognava trasformarli in alleati. Gli attivisti impararono a lavorare con i ricercatori, con le case farmaceutiche, con le università. Nel 1990 fu lo stesso Anthony Fauci - direttore del programma di ricerca sull'AIDS - a dichiarare: "dobbiamo lasciare entrare gli attivisti. In futuro dovremo lavorare con loro, nel nostro stesso interesse". Gli attivisti cercarono di capire quale era il punto di compromesso. Capirono che nessuno studio clinico è perfetto: nella maggior parte dei casi si tratta del

## In Italia

Negli Stati Uniti, interagendo con la comunità scientifica e con il settore privato, sono state le persone sieropositive a fare la differenza. Perché non è avvenuto lo stesso anche in Italia? Per quale motivo - nel nostro paese - il rapporto tra persone sieropositive e comunità scientifica è sempre stato caratterizzato da una profonda conflittualità e da una reciproca diffidenza? Per comprenderne le ragioni va prima di tutto sottolineato che in Italia - sin dai primissimi anni dell'epidemia - la percentuale delle persone tossicodipendenti con HIV è stata assolutamente preponderante rispetto ad ogni altro gruppo sociale. Questo dato ha ristretto gli spazi che le persone direttamente colpite dall'infezione sono riuscite ad occupare sia nel panorama generale sia all'interno delle stesse associazioni di lotta all'AIDS. Non essendo in grado di costruire una propria identità le persone sieropositive sono state costrette a muoversi in un contesto molto diverso rispetto a quello dei gruppi nord europei e nord americani, paesi nei quali i protagonisti assoluti furono soprattutto gli attivisti - nella maggior parte dei casi persone sieropositive già formate nelle battaglie del movimento per i diritti degli omosessuali. In Italia, incapaci di uscire dal circolo vizioso della coazione a ripetere della tossicodipendenza, costretti all'interno di una logica che non prevedeva nessuna alternativa tra "integrazione" e "disintegrazione", le persone sieropositive non riuscirono a fare lo stesso. Né furono aiutati dal movimento Gay, ancora impegnato nella rivendicazione dei diritti di "base", e che non scese mai in campo direttamente considerando l'associazione HIV/Gay una minaccia profonda. Lo stesso dicasi per il movimento delle donne, che non ha mai considerato la lotta contro l'AIDS qualcosa per cui battersi in prima persona. I motivi? Sono diversi, anche se andrebbero indagati a fondo. E' stato detto che l'enfasi sull'utilizzo del preservativo sembrava promuovere una sessualità centrata soprattutto sulla penetrazione, e dunque essenzialmente "maschile". Quali che siano le

## IL RICERCATORE BREVETTATO

"Secondo la legge e il buon senso, un farmaco utile all'umanità e il suo sfruttamento esclusivo a vantaggio di un solo individuo sono incompatibili". Lo annunciò Felix Barthe, alla Camera dei Pari il 25 marzo 1843. Si discuteva il divieto della brevettabilità dei farmaci in Francia, rimasto in vigore fino al 1959. Chi promuoveva i brevetti allora lo faceva con gli stessi slogan di oggi. Il chimico Gay-Lussac, ad esempio, nella seduta del giorno prima, aveva affermato che "Nel 1843, i farmaci costituiscono un articolo di commercio interno e di esportazione, e noi vorremmo vietarli?" La battaglia sulla proprietà privata della conoscenza, quindi, non inizia oggi. È incoraggiante sapere che, più di un secolo e mezzo fa, in Francia, una simile battaglia era stata vinta. Ma se da un lato le multinazionali non erano ancora così potenti, oggi è disponibile un potente mezzo di cooperazione dal basso come Internet. I termini dello scontro vanno riesaminati: la brevettabilità poneva ieri un problema soprattutto etico, mentre oggi scatena una battaglia per un diritto sociale fondamentale: la libera circolazione del sapere. Allora come oggi, il brevetto viene dipinto come uno stimolo necessario al progresso scientifico e tecnologico. Vendere una propria invenzione permette di ammortizzare l'investimento richiesto dall'attività di ricerca. Sembra ragionevole, ma nel mondo reale le cose vanno diversamente. Chi conosce l'informatica sa che il settore più innovativo è proprio il "free software", il software "libero" da copyright, che ognuno può copiare liberamente, modificare e regalare ad altri. Internet è nato così, libero da dazi e dogane. Così nasce e si sviluppa Linux, il principale concorrente di Bill Gates e di Microsoft Windows, il sistema operativo più diffuso. Il fatto è che brevetto e sapere non vanno d'accordo. A parte gli scienziati-manager (quelli che vanno in Borsa a vendere microchip, biotecnologie o programmi informatici) il normale ricercatore scientifico, precario e sottopagato, dal brevetto ha tutto da perdere. Per definizione, il brevetto limita la circolazione del sapere. Al contrario, la ricerca scientifica ha bisogno che la conoscenza si diffonda, perché ci sia confronto, discussione, collaborazione. Quando uno scienziato annuncia una scoperta, la comunità deve poterla controllare, disponendo liberamente dell'informazione scientifica. Se la sequenza genetica di un organismo viene annunciata su una rivista, ma i dati sono serrati in un database a pagamento (come è avvenuto quando la Syngenta ha mappato il genoma della varietà japónica del riso) si annulla il potenziale che proviene dalla cooperazione di una comunità. D'altronde anche i costi stanno diventando proibitivi. La Myriad Genetics è proprietaria di un test genetico diagnostico per il tumore al seno, in una situazione di effettivo monopolio: il suo test viene venduto a 2500 euro, mentre potrebbe costare 30. Secondo un'inchiesta svolta nel 1999 in California e Pennsylvania, la metà dei laboratori avrebbero dovuto chiudere se l'oggetto delle loro ricerche fosse stato coperto da brevetto. Si va anche incontro a aspetti paradossali. Negli Stati Uniti la maggior parte della ricerca per farmaci anti-AIDS, svolta dalle case farmaceutiche, è finanziata dallo Stato. Ma fatta la scoperta, sono solo le multinazionali che incassano i soldi dai brevetti. A tempo perso, hanno avuto anche il coraggio di denunciare il Sudafrica per la decisione di importare farmaci generici. Per non parlare della febbre da brevetto che ha colpito i novelli scienziati imprenditori, che hanno deciso di brevettare tutto per far salire le azioni in borsa e prendere soldi dal mercato sulla promessa di una futura commercializzazione di qualche prodotto. Il brevetto, dunque, schiaccia la ricerca scientifica sull'innovazione tecnologica e sulle

ragioni mancò in Italia quel passaggio che David Voinavorich - morto di Aids nel '92 a 38 anni - definiva in questo modo: "Trasformare il privato in qualcosa di pubblico è un'azione che ha ripercussioni formidabili sul mondo preconfezionato. Il lavoro del governo consiste nel mantenere viva l'illusione quotidiana di una nazione tribù. Qualsiasi pubblico svelamento di una realtà privata diventa una specie di magnete capace di attrarre altre persone fornite di una cornice di riferimento simile. Ogni svelamento pubblico di un frammento della realtà privata solleva il sipario per un breve istante e rivela l'esistenza probabile di milioni di tribù".

Mancando gli elementi di novità e di partecipazione che trasformarono una catastrofe come l'AIDS in una formidabile occasione per ridefinire le categorie generali della malattia, rivendicando spazi di partecipazione attiva presso il mondo politico e la comunità scientifica, la comparsa dell'AIDS, in Italia, si limitò ad un tuffo nel passato, alla ridefinizione dell'altro come potenziale minaccia da cui difendersi aggressivamente, negando alle persone con HIV/AIDS ogni spazio per costruire identità e rivendicare diritti. Come dice Andrei Gluxman ne "La failure du monde": "Ci sono epoche in cui non si segue il processo naturale delle cose, che i figli seppellissero i genitori. Poi ci sono dei momenti diversi in cui sono i genitori a seppellire i figli, e questo è lo stato di guerra. Oggi l'AIDS nel mondo ha creato uno stato di guerra. C'è questo paradosso incredibile che sempre più spesso capita che siano i genitori a seppellire i figli, maschi, femmine, i bambini. Questa è guerra".

## L'Associazionismo

Nonostante la guerra in atto, e sebbene le prime associazioni di lotta all'AIDS si basassero, nella maggior parte dei casi, su concetti che non avevano nulla a che vedere con l'attivismo ed il protagonismo delle persone sieropositive alcuni gruppi iniziarono comunque a sviluppare forme di identità e partecipazione basate sul conflitto sociale, dando a tali esperienze un senso fortemente politico ed "antisistema". La stessa comunità scientifica, ed il sistema privato industriale, erano parte del problema. Non esisteva alcuno spazio per il dialogo ed il confronto, ed uno scarso interesse per ogni approccio scientifico, la cui negazione era in alcuni casi elemento di identificazione collettiva.

L'occupazione della sede di Farminindustria a Milano fu la prima vera azione che vide la mobilitazione di un gruppo di soli attivisti sieropositivi. Il Manifesto del 19 luglio scriveva "La provocatoria manifestazione è stata organizzata per protestare contro la 'sfrenata cupidigia' delle multinazionali farmaceutiche che hanno intenzione di speculare sulle nuove terapie per la lotta contro l'HIV di cui si è parlato alla recente conferenza mondiale di Vancouver". Alla base della protesta la richiesta che Farminindustria, e le sue associate Abbott e Merck, rendessero disponibili gratuitamente gli inibitori della proteasi durante la fase di sperimentazione dei farmaci. Al momento della protesta solamente 127 pazienti in tutta Italia erano trattati con gli inibitori della Proteasi in "uso compassionevole", ed altri 150 erano arruolati a fini di sperimentazione.

L'occupazione di Farminindustria paradossalmente coincide con una crisi profonda dell'attivismo e "soprattutto" degli attivisti italiani. Liberato dalla logica stringente dell'emergenza hiv/aids/morte, messo finalmente di fronte alla possibilità di liberare l'energia fino ad allora impiegata in una lotta che era soprattutto lotta per la sopravvivenza, ad una ricomposizione del gruppo come luogo di elaborazione politica e non più come contesto pseudo-tribale all'interno del quale elaborare rabbia e lutto, il movimento si disintegra, incapace di rileggere il proprio percorso in una prospettiva storica. L'introduzione delle terapie di combinazione fece da spartiacque: la necessità di mobilitare tutte le risorse all'interno di un modello di rete che andasse oltre il mutuo soccorso, superando forme di organizzazione basate sul principio di delega portò rapidamente alla crisi del movimento.

## I nostri giorni

Solamente nel 1999 nasce in Italia il primo Community Advisory Board, un gruppo che si propone di sorvegliare e salvaguardare l'eticità delle sperimentazioni cliniche, reclamando il diritto all'informazione ed alla libera scelta delle persone arruolate nelle sperimentazioni, il coinvolgimento diretto dei pazienti nella valutazione e nello sviluppo delle stesse sperimentazioni ed il libero accesso ai saperi. Tale organismo, unico nel suo genere, ha reso possibile la mediazione ed il dialogo tra settore privato, comunità scientifica e consumatori finali, partendo dal presupposto che il sapere sia patrimonio collettivo, e che i risultati della ricerca biomedica debbano essere liberamente accessibili.

Il tentativo di costruire alleanze e strategie comuni con i clinici e con i ricercatori è stato vissuto come elemento di forte contraddizione all'interno di un movimento che aveva costruito la sua ragion d'essere sul conflitto e sulla battaglia per i diritti civili. Senza accorgersi che nel frattempo lo scenario era profondamente cambiato. Non riuscendo a comprendere che temi sociali e riappropriazione del sapere scientifico sono due facce della stessa medaglia molti attivisti ritengono ancora che non valga la pena di mettersi in gioco in una partita nuova e difficile da comprendere. Molte delle persone che hanno costruito la propria identità all'interno di un percorso tanto difficile e doloroso si sono certamente emancipate dalla discriminazione e dalla solitudine partendo dalla consapevolezza di sé. Sono tuttavia mancati pezzi importanti di attivismo: la relazione con la comunità scientifica e con il settore privato è senza dubbio uno di questi. Per proseguire nel nostro ragionamento è necessario capire cosa stesse succedendo nella stessa comunità scientifica. Quello che possiamo definire il "modello standard" della comunicazione pubblica della scienza, è andato nascendo nella seconda metà del XIX secolo. In prima approssimazione, tale modello tende a dare una descrizione pittorica della scienza come corpus sociale compatto, separato dal resto della società da una sorta di membrana semipermeabile che permette un flusso di informazioni, e azioni, dalla scienza verso il resto della società, ma molto meno il flusso opposto. Si tratta di un modello che basa le azioni comunicative non sulle competenze, le credenze, i bisogni del pubblico quanto, al contrario, sulle sue lacune. Negli ultimi vent'anni tale modello è stato sottoposto ad una critica puntuale, dettagliata, e radicale. A un'idea di scienza che spiega a coloro che non sanno o non capiscono, si affianca ora la proposta di una scienza che ascolti. 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 azione 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 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. 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. Da un lato, emerge evidente il rischio che le istituzioni scientifiche si trovino schiacciate da esigenze di marketing puntando su una scienza "populista", basata sull'audience, e quindi a non rivendicare il ruolo, assolutamente cruciale, della ricerca di base, non-strumentale, 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 necessità di costruire gruppi allargati e nuove coalizioni in grado di interfacciarsi alla comunità scientifica rappresenta la principale risorsa da mettere in campo da parte degli attivisti e delle persone sieropositive. Questo il nostro progetto. Questo l'obiettivo sui cui Nadir HIV Treatment Group sta investendo ogni risorsa.

idiosincrasie del mercato. In questo modo, si elimina anche quel processo fondamentale che è il controllo incrociato della comunità scientifica, possibile solo se l'accesso al sapere è libero. Inoltre, premiando un teorico "inventore individuale" il brevetto distorce la natura collettiva della ricerca scientifica. Una scoperta è il frutto del lavoro collettivo di tutta la comunità dei ricercatori, e colui che la brevetta non dà mai un contributo più importante degli altri ricercatori: le sue ricerche sono il frutto di idee altrui ben miscelate, di chiacchierate informali, di consigli e correzioni dei colleghi. Ricostruire la rete di relazioni che sfocia in un'invenzione è impossibile. Il brevetto crea dunque un paradosso stridente: un ricercatore può aver contribuito ad una scoperta scientifica, e pagare per utilizzarne i risultati! Egli viene così messo in una situazione di continua precarietà, dato che i risultati degli altri sono la materia prima che permette ad un ricercatore di dare il suo contributo: una sorta di reddito non monetario del ricercatore e di ogni lavoratore immateriale. La lotta contro il brevetto, dunque, rivendica un diritto sociale dei lavoratori, come il diritto alla casa o alla pensione: abolire il brevetto equivale ad assicurare un "reddito di cittadinanza" al lavoratore immateriale. Come hanno mostrato le recenti battaglie contro la privatizzazione del CNR, il reddito dei lavoratori immateriali non può essere garantito dagli Stati, che sempre più delegano al mercato globale il sistema di innovazione tecnologica. I lavoratori immateriali precari, però, si stanno auto-organizzando per sfuggire alla tagliola del brevetto. In settori diversi, dall'informatica alla genetica alla creazione artistica, proliferano i cosiddetti "copyleft": brevetti che, invece di garantire lo sfruttamento commerciale di una scoperta, ne garantiscono la libertà e la gratuità. Il più famoso contro-brevetto è la General Public License (GPL) ([www.freesoftware.org](http://www.freesoftware.org)). Chi protegge la propria invenzione con la GPL autorizza chiunque a riutilizzarla, migliorarla e scambiarla a piacimento, ma proibisce di brevettare le eventuali modifiche, garantendo che la scoperta rimanga sempre a disposizione di tutti. Può sembrare una pratica un po' ingenua e marginale, ma un numero crescente di invenzioni sono coperte da GPL, tra cui alcuni software utilizzati in ricerche d'avanguardia. Il Progetto Genoma è giunto alla meta grazie ad un software libero per il sequenziamento. E' questo il caso di una comunità di bioinformatici ([www.bioinformatics.org](http://www.bioinformatics.org)) che si scambiano dati, programmi, idee. Tutto in modo rigorosamente free, e cercando di contaminare la comunità biotecnologica, ormai persa da più di 10 anni nella febbre del brevetto. Dispositivi giuridici simili alla GPL sono stati studiati per diversi campi del sapere, dall'editoria alla grafica (<http://www.gnu.org/licenses/license-list.it.html>). Ovviamente, il copyleft crea una separazione netta tra chi adotta il sistema del brevetto, e chi lo rifiuta. Chi condivide le proprie conoscenze, si nutre di sapere copyleft, ed è obbligato anche dal punto di vista legale a lasciare il proprio contributo a disposizione degli altri. Invece, chi paga per accedere al sapere, desidera essere remunerato a sua volta quando pubblica la sua scoperta. Si stanno creando due tribù di lavoratori immateriali. La prima cede le proprie conoscenze solo a pagamento, limitando l'accesso alla comunità scientifica: per far parte di questa tribù occorre comprare le conoscenze necessarie coperte dal brevetto, pagando dunque la tariffa stabilita. L'altra coopera, e accetta volentieri i nuovi membri: essi accedono al sapere senza barriere e possono liberamente dare il loro contributo. La cooperazione, in quest'ultimo caso, non è governata dalle leggi del mercato, ma è basata sulla reciprocità in luogo della ricerca del profitto. In settori strategici come l'informatica la cooperazione libera è una risorsa ormai indispensabile al processo di innovazione. Ciò ha condotto società come la IBM o uomini d'affari come Soros a sostenere la libera circolazione del sapere. Evidentemente, anche nella ricerca scientifica il mercato dipende sempre più dal vampirizzare chi ne è fuori.

# ETICA, RICERCA E CONSENSO

Gaia Marsico

## Problemi etici intorno alla sperimentazione

È noto che una frazione importante della sperimentazione (farmacologica o meno) presenta obiettivi scientificamente e clinicamente poco rilevanti e protocolli tutt'altro che tecnicamente affidabili. Nella prospettiva di un'etica complessiva sarebbe importante cominciare a sostenere, incoraggiare, favorire lo sviluppo di una ricerca sperimentale libera da logiche di mercato e sempre più al servizio del cittadino e del servizio sanitario. I comitati etici potrebbero estendere i loro compiti al di là della analisi "tecnica" di protocolli e moduli informativi, ed entrare nel merito di una valutazione di più ampio respiro, che include: la verifica del contributo delle singole sperimentazioni a) alla più generale "ricerca di senso" dell'innovazione vera o falsa della medicina; b) ai processi di democratizzazione dell'assistenza sanitaria, nella routine quotidiana e nelle situazioni sperimentali; c) alla crescita dei diritti in sanità, con la creazione di aree sempre più ampie di trasparenza, in cui si possano conoscere-verificare le logiche che muovono la ricerca. È stimolante, in questo senso, pensare all'impegno dei comitati in termini di diffusione di una cultura della "responsabilizzazione" e "partecipazione" dei cittadini in ambito sanitario, affinché le metodologie della gestione dell'incertezza (che è tipica della sperimentazione, e che è centrale in medicina) divenga occasione di confronto pluralistico, finalizzato al raggiungimento della autonomia di scelta del singolo nei confronti della propria salute.

I comitati, dopo i decreti ministeriali del marzo 1998, sono cresciuti di numero, e adesso forse si può dire che hanno iniziato a lavorare in modo significativo. Purtroppo però non si può non constatare che, al di là dell'esame, spesso un po' troppo formale, del protocollo e dei moduli di informazione e consenso, nei comitati si fa ben poco.

L'impegno che potremmo-dovremmo assumerci è molto più complesso; i comitati etici possano davvero estendere i loro compiti ben al di là della sola analisi "tecnica" di protocolli e moduli informativi ed entrare realmente a far parte della ricerca assumendo impegni di più ampio respiro, più vicini alla valenza etica del compito cui sono chiamati. I comitati etici, se valorizzati e sostenuti nel loro operare, potrebbero favorire il processo di democratizzazione dell'assistenza sanitaria e della ricerca, la crescita dei diritti in sanità, la creazione di aree sempre più ampie di trasparenza, in cui si possano conoscere-verificare le logiche che muovono la ricerca. Ma forse vale la pena aprire una parentesi per capire meglio questo contesto.

## Comitati etici e bioetica

I comitati etici hanno iniziato a giocare un ruolo significativo nell'assistenza sanitaria dal 1960, in particolare negli Stati Uniti. Nati inizialmente per situazioni limite, come organo di supporto per decisioni difficili, si sono in seguito diversificati in relazione alle diverse funzioni assunte. Università e ospedali hanno creato comitati (poi divenuti Institutional Review Boards) per esaminare protocolli di ricerca e moduli di consenso, ed altri per esaminare problemi relativi a: interruzione di gravidanza, sterilizzazione, allocazione di apparecchi per dialisi, criteri di accertamento della morte. La bioetica certamente si è diffusa così tanto, e con tanto clamore, anche grazie ai comitati etici, ed è grazie a questi che è riuscita ad entrare in ambito sanitario in modo "stabile", con il tentativo di incrinare la tradizionale impermeabilità di medici e medicina. I comitati etici, sia che si occupino di sperimentazione dei farmaci che di bioetica clinica, riflettono una nuova cultura dell'assistenza sanitaria fondata su: informazione, autonomia, democraticità, trasparenza delle strutture sanitarie, qualità nella gestione dei fondi e della ricerca, collaborazione tra le diverse professioni-posizioni sanitarie. Inoltre dovrebbero assumere un ruolo pedagogico finalizzato a valorizzare i soggetti che richiedono l'assistenza sanitaria, e stimolare il personale a ripensare il rapporto con l'assistito. Eppure, se andiamo a verificare i risvolti concreti, ben poco è stato fatto, ben poco la situazione è cambiata. Per questo è urgente riflettere sulle reali possibilità di azione dei comitati, sulle specificità che caratterizzano i singoli membri che ne fanno parte, sulle responsabilità-possibilità di ciascuno, sugli obiettivi che la bioetica si pone nei confronti della sperimentazione farmacologica.



Luigi Cecere

## Sull'autonomia e sul consenso

Dopo trent'anni di dibattito etico è ormai indiscussa la centralità del principio di autonomia in bioetica, e nel campo d'indagine e d'azione dei comitati etici. In realtà, tuttavia, non ci siamo sufficientemente soffermati sulle strategie di promozione e tutela di questo spazio-diritto. Abbiamo evidentemente saltato alcuni passaggi inevitabili, in cui dovevamo affrontare i problemi concreti che circondano la questione. Nella realtà nessuno è pienamente indipendente e pienamente razionale, in particolare nei momenti di vulnerabilità e di debolezza che caratterizzano lo stato di malattia o i momenti in cui dobbiamo compiere scelte importanti in merito alla nostra salute.

Anche con l'introduzione della pratica del consenso informato la situazione non è molto cambiata e molti medici continuano a credere in forme più o meno forti di paternalismo, oppure si attengono formalmente ai dettati giuridico-deontologici senza tuttavia affrontare il più complesso problema della comunicazione.

Perché se da un lato l'autonomia è da considerarsi come una grande conquista sociale, ormai assimilata agli altri diritti, d'altro canto implica una significativa e faticosa assunzione di responsabilità da parte del soggetto nei confronti della propria salute e delle possibili scelte da compiere; inoltre è facilmente compromessa da pressioni più o meno esplicite che possono sorgere in ambito familiare e sociale.

Promuovere l'autonomia non significa rispettare semplicemente la scelta altrui, perché questa si realizza spesso proprio grazie al confronto e attraverso percorsi di relazione. Una grande rivoluzione culturale sta ormai trasformando tutta l'assistenza sanitaria. Il consenso informato ne è segno evidente. Nata in ambito statunitense, questa pratica ha costituito un momento di rottura con i classici schemi di rapporto medico-paziente. L'istituzione del consenso è stata sollecitata infatti dallo squilibrio di potere esistente in medicina tra medico e paziente ed ha assunto il valore non solo deontologico-giuridico, ma anche simbolico, di strumento atto a realizzare una proporzionalità in questa relazione, una reale partecipazione ed autonomia da parte del "soggetto più debole". Purtroppo però il principio del rispetto per l'autonomia del paziente, su cui si fonda il consenso informato, non è ancora stato assunto completamente nel contesto della medicina, soprattutto nel nostro paese. In questi anni qualcosa, (molto forse?), non ha funzionato, perché un consenso che sia realmente informato e libero, evidentemente non è mai eccessivo ripe-

terlo, nasce nell'ambito di una comunicazione efficace. Non possiamo ridurre la questione dell'autonomia alla firma su un modulo di consenso informato; la "modulistica" è il rischio di una medicina che solo apparentemente garantisce l'autonomia decisionale, ma che in realtà non fa altro che burocratizzare la comunicazione ed i rapporti con il personale sanitario. Ma come si fa a stabilire il reale grado di libertà decisionale, di comprensione, di razionalità di una persona? Inoltre siamo proprio sicuri che il consenso informato sia una pratica comprensibile da tutti? Verifichiamo sufficientemente quanto gli assistiti comprendono le informazioni? Qual è la reale percezione dello spazio-strumento della scelta? Queste sono questioni assai importanti che dobbiamo necessariamente affrontare per ovviare al pericolo di uno svuotamento della pratica del consenso.

## Siamo sicuri che consenso significhi (e comporti) scelta?

Non possiamo nascondere che, anche in presenza di un modulo di consenso, l'utente si trova comunque nella circostanza di dover aderire ad opzioni che probabilmente non avrebbe scelto. Ed è qui che si gioca il grado di autonomia sostanziale o formale che viene garantita dalla pratica del consenso. Ma ancora, è bene ricordare che il concetto di consenso informato prevede soggetti che sono abituati a prendere decisioni e che posseggono le risorse necessarie per comprendere l'ampio spettro di opzioni tra cui scegliere. Sarebbe doveroso andare a verificare se dietro la pratica del consenso effettivamente c'è la promozione dei diritti di cittadinanza imprescindibili anche in ambito sanitario. Purtroppo la sanità è ancora un'area di "linguaggi riservati", di privilegi, e di negazione dei diritti più elementari, non possiamo continuare a nasconderci dietro il paravento del consenso informato. Sedendo-lavorando in un comitato etico si rischia di diventare spettatori e forse protagonisti di una strategia per cui sistematicamente le parole che appartengono alla logica della cittadinanza vengono dichiarate con solennità ma in realtà svuotate di ogni valore e di ogni concretezza; quasi che il dichiarare ci sollevasse dal praticare o offuscasse la realtà, così da impedirci di vederla. Non è sufficiente quindi la diffusione di moduli, come non lo è l'educazione dei medici perché il consenso e l'informazione entrino nella pratica quo-

tidiana in senso pieno. Ogni assistito deve essere messo in condizione di comprendere il dato scientifico, con tutto ciò che comporta, e di accettare la responsabilità della scelta. La maggior parte dei sanitari non è stata formata nella pratica della comunicazione necessaria per assicurare l'autonomia nelle scelte dei pazienti. Come possiamo attuare strategie di rinforzo della capacità di comprensione e gestione dei dilemmi etici in sanità da parte del personale sanitario e degli assistiti? È necessario che la classe medica, abbattendo e superando la gerarchia interna e le logiche di potere, acquisisca abilità di lavoro in equipé con le

diverse professioni sanitarie, perché solo così sarà possibile immaginare e costruire una nuova assistenza. Solo così la pratica del consenso informato, forse, potrà assumere un significato profondo. In molte aree è possibile immaginare scelte e percorsi poco autonomi; l'impegno etico più urgente è quello di promuovere nei cittadini le abilità necessarie a prendere decisioni, liberi da pregiudizi o da pressioni di varia origine. Certamente occorrerebbero studi di monitoraggio in aree diverse per quantificare, dopo circa trent'anni dalla nascita e dall'inizio della diffusione della bioetica, da un lato il grado di consapevolezza di tutta la popo-

lazione, dall'altro l'effettivo rispetto dell'autonomia da parte del personale sanitario.

Sempre più infatti sono il mercato come sistema e l'economia di mercato ad indurre bisogni e ad indirizzare la ricerca in alcuni settori piuttosto che in altri e a creare quei conflitti di interesse che inevitabilmente attraversano assistenza, ricerca, pratica clinica. È evidente che il neo-liberismo economico e la globalizzazione di fatto limitano gli spazi dell'autonomia decisionale, in senso pieno, sia per la cittadinanza che per le politiche sanitarie.

## Letteratura internazionale sul consenso informato e dei comitati etici

**Ciò che emerge in sintesi estrema dalla letteratura internazionale è questo:**

- 1) Tutti sostengono che le persone coinvolte nei trials comprendono poco.
- 2) Se le persone capiscono - ricordano - partecipano - scelgono poco, evidentemente la pratica del consenso informato 'non funziona'.
- 3) Moduli informativi 'semplificati' e più leggibili aiuterebbero la comprensione dei/le pazienti

**Alcuni gruppi di ricerca hanno cercato di:**

- 1) capire quanto la forma dei moduli di consenso-informazione (la forma grafica, l'uso dei caratteri, delle spaziature, di figure esplicative- la struttura - per paragrafi, domande - il linguaggio) possano incidere sulla comprensione;
- 2) evidenziare il fallimento/illusione/l'ambiguità del consenso, come modulo-modello-rito-pratica;
- 3) trovare modi per migliorare la situazione attraverso modelli-modi diversi per comunicare.

Uno degli studi più grandi e recenti è quello condotto dal National Cancer Institute (USA), uscito su Lancet alla fine dello scorso anno, che ha seguito la pubblicazione delle ricerche condotte per la messa a punto di un questionario di valutazione del grado di comprensione dei/delle pazienti di cancro, inclusi nei protocolli sperimentali, e sottoposti a diverse modalità informative, confrontate con un modulo di informazione-consenso 'semplificato', preparato dal National Cancer Institute. Gli autori della ricerca sostengono che la mancanza di semplici metodi standardizzati, per valutare i risultati del processo del consenso, ha reso difficili le ricerche sul consenso informato ed il monitoraggio da parte degli IRB. Per questo è stato realizzato un questionario, (QulC), per valutare se il livello di comprensione ed il processo decisionale dei pazienti, inclusi nelle ricerche cliniche in oncologia, varia in presenza di moduli semplificati e strutturati in modo più chiaro. Oltre a questo, è stato valutata anche la comprensione da parte dei medici del consenso e si è notato che spesso questi condividono con i pazienti le stes-

se 'idee scorrette' circa i protocolli di studio. In letteratura si trovano altri riferimenti - pochi - in cui si avanza l'idea di una realtà in cui il processo del C.I. potrebbe avere lo scopo includere-coinvolgere persone/pazienti in modo più attivo, nel disegno dello studio, nella revisione del protocollo, nella raccolta /revisione dei risultati. In questo senso la pratica del consenso informato potrebbe essere momento-spazio-processo di condivisione di conoscenze-incertezze-possibilità-progetti e non di 'reclutamento'.

Spesso le informazioni consegnate sono molte, detagliate, poco strutturate, poco chiare. Si legge in letteratura, si nota lavorando nei comitati etici.

Le frequenti situazioni di overdose informativa generano confusione e spesso, al di là delle intenzioni apparenti-dichiarate, lasciano immutata la situazione di asimmetria di 'sapere-potere' tra medico e paziente. Una situazione-comunicazione 'sobria' potrebbe lasciare spazio a silenzi, domande, percorsi, alla possibilità di "prendere la parola". Certamente dobbiamo riflettere sull'opportunità-utilità dei metodi di indagine che si sono diffusi in questi anni (i questionari, le tecniche di comunicazione...) e sulle soluzioni immaginate: modelli informativi più semplici, verifiche di comprensione... Eppure non è solo 'curando' il linguaggio che si coinvolgono i/le pazienti, che se ne tutelano i diritti. La soglia di attenzione si è senza dubbio alzata, ma è un'attenzione probabilmente ancora legata agli aspetti formali. Se le due condizioni fondamentali per accertare la validità di un consenso sono l'informazione e la libertà, scegliere in modo informato non sempre è garanzia di 'autonomia'. Ma ridurre la questione dell'autonomia alla firma su un modulo non ci porta molto lontano. Non è difficile immaginare le molte situazioni in cui un consenso informato non significa/comporta affatto una scelta autentica: il consenso può essere un modo per illudere il paziente, che in realtà sceglie ciò che la comunità medica, che ancora si trova in una condizione di forza e di potere, propone. Ci sono scelte, apparentemente razionali e informate, che le circostanze ci portano a compiere, e che dunque non possiamo definire autonome. Di fatto attraverso il lavoro dei C.E., osservatorio da cui monitorare cosa c'è dietro-oltre il C.I., ci si

rende conto che il rito dei moduli serve a ben poco. Non basta verificare la comprensibilità dei moduli/la comprensione dei pazienti e dunque 'semplificare' il linguaggio, cambiare qualche termine qua e là. Costruire-implementare tecniche di comunicazione 'efficace' in un territorio - come quello medico - ancora così caratterizzato da relazioni asimmetriche, così condizionato da fattori esterni, può equivalere a gettare fumo negli occhi, se non a costruire trappole. Il linguaggio è importante ma non deve solo essere semplificato, reso più comprensibile, dovrebbe essere 'diverso' - 'diverso' perché trasparenza di un diverso modo di procedere, che passa anche attraverso il linguaggio. Osservare il linguaggio è un passaggio importante perché i meccanismi quotidiani di potere-esclusione-negazione di vissuti-emozioni-paure-incertezze passano anche attraverso le parole. Può essere quindi un esercizio interessante leggere i modelli informativi attraverso il linguaggio, per capire la logica della proposta di ricerca-partecipazione, renderlo più comprensibile ma anche per mettere in evidenza:

- **ciò che è decisamente troppo:**  
accattivante - fuorviante
- **ciò che appartiene a contesti che dovrebbero essere estranei alla pratica assistenziale ('reclutare'...?)**
- **ciò che non coglie-tocca mai dimensioni che fanno parte del vivere come (es.):**  
il dolore - il rispetto - la paura  
l'incertezza - la morte/fine.

In tutto questo la collaborazione tra i 'cosiddetti esperti' e associazioni di cittadini può essere davvero preziosa. Una volta messe in evidenza le ambiguità/opportunità dei diversi linguaggi è possibile fare un passo in avanti ed immaginare-proporre una 'sperimentazione di linguaggio' per creare, dal processo del consenso, una pratica finalizzata ad una sempre maggiore inclusione della cittadinanza nel mondo dell'assistenza sanitaria (e della ricerca), a migliorare la comunicazione tra medicina e società.

## Problemi e proposte

In questi ultimi tempi un po' ovunque si moltiplicano interventi, dichiarazioni, linee-guida più o meno dettagliati, più o meno originali sui principi etici, conflitti d'interesse, le regole della sperimentazione. Il tema è dunque ad alto rischio di inutili ripetizioni. Vale la pena tuttavia esporre alcune idee e indicazioni per future piste di ricerca.

Le premesse da cui partire per questa breve riflessione sono abbastanza note e possono essere così riassunte:

- Il sistema sanitario, nelle sue diverse aree, nonostante il gran discutere di etica, è area a rischio rispetto ai diritti piuttosto che esserne la situazione di applicazione avanzata e personalizzata sui bisogni.
- la sperimentazione deve essere espressione di un modo di porsi di fronte alle domande di salute e ai bisogni inevasi della popolazione.
- la sperimentazione è un'area modello in grado di offrire sollecitazioni e suggerire-evidenziare modi per conoscere le logiche che muovono ricerca e pratica, i rapporti tra sapere/potere della medicina, diritti dei/delle pazienti/cittadini/le.
- i comitati etici dovrebbero rappresentare gli inte-

ressi della collettività e degli individui nella sperimentazione clinica (ma non solo) e garantire un'etica 'complessiva' del protocollo.

Occorre creare le condizioni per una riflessione disincantata, che faccia trasparenza, che sia un rendiconto per la collettività dei risultati, dei fallimenti, delle aree di incertezza, degli interessi e dei conflitti di interesse reali della ricerca come dell'assistenza, o meglio dell'assistenza-ricerca, della medicina, della nuova assistenza sanitaria. I comitati etici, nella loro eterogeneità e specifica competenza 'locale', possono essere occasione-luogo per verificare la praticabilità di piste di ricerca che abbiano a cuore queste finalità.

Partendo dal lavoro che si svolge all'interno dei comitati è possibile, in sintesi:

- rivedere quali sono, per ciascuno, le responsabilità-possibilità;
- chiederci cosa significa essere responsabili nei confronti del protocollo/del modulo di consenso dei/le pazienti/della cittadinanza;
- chiedersi se si è parte della ricerca e quindi responsabili della ricerca. Nella prospettiva di un'etica

complessiva sarebbe importante cominciare a sostenere- incoraggiare-favorire lo sviluppo di questo modo di procedere.

In questo ruolo di garanzia dei comitati etici certamente il peso più importante è quello del giudizio tecnico (contenuto, metodi, rilevanza), se esercitato appropriatamente. Altri giocano - in modo più eterogeneo- parte di questo ruolo di garanti: bioeticisti, medici legali, laici, cittadini.

La letteratura e la riflessione su questi ruoli sembrano particolarmente carenti, non tanto nelle affermazioni di principio, quanto piuttosto per quanto riguarda i dati empirici. Per questo diventa particolarmente interessante/urgente in questa fase:

- verificare il ruolo di coloro che formalmente sono gli "eticisti", ma nello stesso tempo di tutti/e coloro che sono chiamati/e a tutelare i diritti dei/delle pazienti
- capire concretamente quale può essere il ruolo di pazienti-cittadini/e associazioni

E per tutto questo occorre il contributo di 'tutte/i', secondo le diverse specifiche competenze, gli specifici ruoli.

Gaia Marsico è responsabile di un database e di un sito internet, con un'ampia documentazione internazionale, sviluppato presso il consorzio Mario Negri Sud, ed è disponibile ad organizzare seminari di confronto/studio/lavoro sulle tematiche etiche connesse ai temi trattati e proporre/costruire progetti operativi/collaborativi di ricerca-formazione-informazione.

Docente di Bioetica, Facoltà di Scienze Politiche, Università di Pisa - Commissione Regionale di Bioetica, Regione Toscana  
Responsabile Progetto "Etica e Sperimentazione Clinica" - Centro di Ricerche Farmacologiche e Biomediche - "Consorzio Mario Negri Sud" - (E-mail: [etica@negrisud.it](mailto:etica@negrisud.it)).

# UVEITE DA RICOSTITUZIONE IMMUNITARIA

Massimo Accorinti

L'introduzione dell'HAART nel trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita ha mutato notevolmente lo scenario clinico oftalmologico portando, come già riferito nel III fascicolo di questo anno, alla radicale riduzione d'incidenza delle classiche infezioni opportunistiche oculari (cytomegalovirus, herpes, toxoplasma, ecc.) ed alla comparsa di nuove manifestazioni oculari, come l'uveite da ricostituzione immunitaria ("immune recovery uveitis"). La disponibilità infatti di potenti farmaci antiretrovirali ha consentito, ai pazienti responsivi, di incrementare il numero delle loro cellule CD4+ e di ridurre notevolmente la concentrazione plasmatica di HIV-RNA.

Alcuni anni orsono la retinite da cytomegalovirus era la più frequente infezione opportunistica oculare. Essa era considerata un'infezione terminale, esordendo in pazienti fortemente immunodepressi, tutti con un numero di cellule CD4+ inferiori alle 100

plex che, potendo insorgere in pazienti relativamente meno immunocompromessi, si accompagnavano spesso ad un'intensa essudazione in camera anteriore e vitreale. L'uveite da ricostituzione immunitaria insorge solo nei pazienti con pregressa retinite da cytomegalovirus in fase di quiete clinica e, nei pazienti con interessamento retinico monolaterale, solo nell'occhio precedentemente affetto. Tutti i soggetti che sviluppano questo tipo di uveite presentano un incremento medio del numero di cellule CD4+ di oltre 100 cell/mmc.

La sua prevalenza è variabile, essendo stata descritta nel 18-63% dei pazienti rispondenti alla terapia HAART, mentre l'incidenza stimata nello stesso gruppo di pazienti è pari a 0,109/pazienti/anno.

La sintomatologia soggettiva è caratterizzata dalla comparsa di miodesopsie, in assenza di una reazione pericheratica, e da una riduzione dell'acuità visiva, che può essere variabile. Essa è di solito

mazione di una più estesa vitreoretinopatia proliferante e la recidiva del distacco di retina, soprattutto al momento della rimozione della sostanza tamponante. Un'altra possibile e frequente complicanza a lungo termine dell'uveite da ricostituzione immunitaria è l'insorgenza di una cataratta che, così come avviene nelle uveite dei pazienti immunocompetenti, si localizza prevalentemente a livello sottocapsulare posteriore. Nei pazienti con uveite da ricostituzione immunitaria l'intervento chirurgico di estrazione di cataratta ed impianto di lente intraoculare è generalmente seguito da una grave recrudescenza del processo infiammatorio, sia anteriore che vitreale, che necessita di un'adeguata terapia steroidea topica, peribulbare e sistemica. In alcuni casi tuttavia è stato necessario procedere, a seguito di una grave riacutizzazione dell'uveite, alla rimozione del cristallino artificiale. La patogenesi dell'uveite da ricostituzione immunitaria non è completamente nota. Si ritiene che l'avvenuta ricostituzione immunitaria possa generare una reazione infiammatoria specifica contro antigeni citomegalici espressi su cellule sub clinicamente infettate, probabilmente localizzate al margine delle aree di retinite clinicamente evidenti. È stato postulato che la quantità di replicazione virale del cytomegalovirus possa svolgere un ruolo importante nell'insorgenza di questa flogosi oculare e, pertanto, che le modalità di trattamento della retinite possano modificare l'incidenza dell'uveite. Infatti è stato osservato che l'incidenza dell'uveite da ricostituzione immunitaria è più bassa nei pazienti trattati con farmaci anticitomegalici somministrati per via intravitreale (impianto di ganciclovir). In questi casi si ottiene probabilmente un controllo più adeguato della retinite, rappresentato dalla riduzione della carica antigenica intraoculare e da una ridotta capacità di replicazione subclinica del virus.

Le condizioni necessarie per lo sviluppo di un'uveite da ricostituzione immunitaria sono pertanto:

- la presenza di una pregressa infezione retinica da cytomegalovirus;
- la somministrazione di una terapia antiretrovirale con inibitori delle proteasi e
- l'evidenza di un'avvenuta, anche se parziale, risposta alla terapia somministrata ("ricostituzione immunitaria").

Il motivo per cui solo una parte dei pazienti che presentano i requisiti riportati sviluppa questo particolare tipo di uveite potrebbe essere costituito dalla necessità di osservare nello stesso paziente un aumento della risposta immunitaria e una quantità di carica virale intraoculare sufficiente per suscitare una risposta immune.

La terapia dell'uveite da ricostituzione immunitaria non è codificata. Sono stati segnalati alcuni casi di risoluzione spontanea, specialmente dell'essudazione vitreale. Generalmente tuttavia quando è presente un coinvolgimento papillare e/o maculare è indicata una terapia steroidea, somministrata per via peribulbare o sistemica. Una terapia steroidea topica può coadiuvare la terapia sistemica nel trattamento della flogosi nel segmento oculare anteriore.

La prognosi funzionale a lungo termine è strettamente correlata all'interessamento maculare e del nervo ottico, ed non è infrequente osservare riduzioni permanenti e significative dell'acuità visiva.

cell/mmc e con un'aspettativa di vita post-diagnosi inferiore ai 12 mesi. Clinicamente oltre alle tipiche lesioni retiniche caratterizzate dalla presenza di aree di essudazione bianco-giallastre frammiste ad emorragie che conferivano al quadro un aspetto "a pizza", si poteva osservare una minima reazione vitreale, non sintomatica, e la presenza, anche se non costante, di una blanda reazione in camera anteriore (piccoli precipitati sull'endotelio corneale ed un modesto tyndall).

La sintomatologia soggettiva della retinite da cytomegalovirus era costituita prevalentemente da una riduzione dell'acuità visiva, provocata dal coinvolgimento della macula o del nervo ottico, o dalla comparsa, nei pazienti particolarmente attenti, di miodesopsie ("mosche volanti"). Le caratteristiche della reazione infiammatoria che si riscontrava in camera anteriore e vitreale in questi pazienti erano inoltre un utile criterio di diagnosi differenziale nei confronti di altre infezioni opportunistiche oculari, quali la toxoplasmosi e l'infezione da herpes zoster e sim-

modesta, quando è causata dalla presenza di cellule infiammatorie in camera anteriore e/o vitreale, ma può essere anche grave quando è provocata dall'interessamento infiammatorio della macula (edema maculare cistoide nel 66% dei casi, formazione di membrane epiretinali nel 16,6-30%) e/o del nervo ottico (papillite o papilledema nel 16% dei pazienti). In questi casi la riduzione dell'acuità visiva si accompagna alla comparsa di metamorfopsie e di scotomi. Differenti sono le complicanze a lungo termine di questa affezione, qualora non receda dopo opportuna terapia. Sono stati infatti descritti casi di vitreoretinopatia proliferante, la possibilità di emovitreo, a geni presumibilmente meccanica per retrazione delle membrane infiammatorie vitreali neovascolarizzate e, in ultimo, di distacco di retina. La prognosi funzionale di queste complicanze è particolarmente grave. Infatti anche se i pazienti sono sottoposti a vitrectomia con peeling delle membrane epiretinali e tamponamento con olio di silicone, frequenti sono la ricomparsa delle membrane, la for-



Luigi Cecere

# L'AFFAIRE SILCAAT

G. Tambussi (IRCCS San Raffaele - Comitato Scientifico SILCAAT)

Il giorno 23 ottobre u.s. la Chiron USA ha comunicato attraverso un asciutto comunicato stampa, la decisione unilaterale di chiudere lo studio SILCAAT (Subcutaneous Recombinant, Human Interleukin-2 in HIV-infected Patients with Low CD4+ Counts Under Active Antiretroviral Therapy). I vertici della società hanno affermato che la decisione è stata presa per motivi di bilancio ed è stata definita una "business decision". In questo studio iniziato nel 1999, che si proponeva di portare alla registrazione per HIV l'interleuchina-2 (aldesleukin, Proleukin, IL-2), farmaco già in commercio con altre indicazioni, erano stati arruolati 1934 pazienti in Europa, Nord e Sud America ed Australia. La conclusione del SILCAAT era prevista per il 2005.

La reazione del Comitato Scientifico (del quale faccio parte insieme a Y. Levy, D. Cooper, R. Mituyasu, P. Cahn, G. Levi, B. Clotet, U. Hengge, J-P. Routy, J. Lange con l'apporto esterno di C. Lane) è stata di grande stupore e rabbia, motivate dalla modalità assolutamente inusuale con la quale è stata gestita la comunicazione oltre che dalla logica puramente "economica" sottesa a questa decisione. Infatti, secondo la valutazione del DSMB (Data Safety Monitoring Board, comitato indipendente che valuta l'andamento degli studi,

da un punto di vista della sicurezza e della adeguatezza rispetto i presupposti statistici) lo studio era in linea con le attese e perciò non vi erano motivazioni tecnico-scientifiche che ne richiedessero la chiusura.

La Chiron con una logica di profitto molto americana, ha stabilito che, visto che i costi per la conduzione dello studio (circa 20 milioni US\$/anno) erano troppo elevati, fosse necessario tagliare le risorse allocate per questo studio non tenendo nella benché minima considerazione né le valutazioni etiche né tanto meno quelle scientifiche. Inoltre la società confidava nella possibilità di avere una pre-registrazione da parte di FDA, che invece non è stata approvata (riunione del 14 novembre u.s.).

Ad oggi (25 novembre 2001) la situazione è ancora fluida e può essere riassunta come segue:

1. Chiron garantisce un supporto economico minimo (5 milioni US\$ una tantum, più 1 milione US\$/ anno fino al 2005) e la fornitura del farmaco fino alla fine del 2003;
2. il Comitato Scientifico ha invitato al partecipare alla discussione i rappresentanti delle comunità dei pazienti (per l'Europa, Filippo Schloesser) e un gruppo indipendente di ricercatori (per l'Italia, Stefano Vella) che fungano

da strumento di pressione su Chiron;

3. è stata coinvolta la struttura che sta gestendo un altro grosso studio su IL-2 (ESPRIT) per conto dell'NIH, al fine di definire una strategia gestionale che possa supportare il SILCAAT;

4. si sta studiando un piano di finanziamento adeguato che consenta di portare a termine lo studio, sulla base di 4.5 milioni di US\$/anno;

5. una decisione da parte di Chiron su un pacchetto di proposte formulato da Comitato Scientifico è attesa per la fine di novembre 2002.

Per ciò che riguarda il nostro paese, gli investigatori coinvolti nello studio, che hanno dato dimostrazione a livello internazionale di grandissima capacità, hanno espresso solidarietà e partecipazione soprattutto per ciò che riguarda la possibilità di assicurare ai pazienti un trattamento potenzialmente utile per il miglioramento del quadro immunologico dei soggetti trattati con IL-2.

Personalmente garantisco il massimo impegno per giungere in tempi rapidi alla soluzione di questa intricata vicenda, che è però stata condotta da Chiron, fino a questo momento, con una protervia e arroganza che fanno dubitare ci possano essere spazi per una conclusione positiva della vicenda. Spero di sbagliarmi.

## Lettera alla CHIRON

Filippo Schloesser

L'EATG, dopo aver inviato una prima lettera alla Chiron, ha deciso in questi giorni, in merito alla chiusura dello studio SILCAAT, di inviare un nuovo messaggio, questa volta al Presidente della società.

" Dott. Lance,

Le scriviamo in seguito alla recente lettera inviata a Chiron con riferimento alla decisione di chiudere lo studio SILCAAT. La lettera è firmata da un numero di organizzazioni e persone che Le chiarisce l'importanza che annettiamo a questo problema.

Comprendiamo che Chiron discuterà con FDA la possibilità di ottenere limitate indicazioni per l'IL-2 per uso in "risposte discrepanti" alla HAART. Mentre supportiamo gli sforzi di Chiron per ottenere la prescrivibilità in HIV per l'IL-2, appare chiaro che la popolazione di "risposte discrepanti" è molto limitata e che tale limitazione rappresenterebbe un beneficio finanziario esiguo per la Chiron. Saremmo molto sorpresi di apprendere che l'FDA offra tali indicazioni sulla base dei dati raccolti fino ad oggi.

Siamo inoltre al corrente degli sforzi del Comitato Scientifico per negoziare con Chiron il modo di dare forma allo studio SILCAAT per completarlo nel minor tempo possibile ed in modo definito. Supportiamo caldamente questo sforzo. Riteniamo che porterà a risultati di estrema importanza quali:

- preservare i dati generati fino ad oggi dallo studio SILCAAT
- proteggere gli interessi degli investimenti fatti dai pazienti e dai ricercatori
- massimizzare i potenziali benefici dello studio sia per Chiron, sia per la comunità scientifica.

Chiron potrebbe considerare l'eventualità di aprire i dati in cieco se così richiesto da FDA. Tale azione non ci vedrebbe concordi. Riteniamo che sarebbe gettar via le opportunità di lungo termine per un guadagno molto limitato. Il nostro obiettivo principale è quello di ottenere risposte univoche alla domanda se l'IL-2 offre benefici aggiuntivi ai pazienti con HIV.

Pertanto richiediamo a Chiron di:

- assicurare immediatamente la continuità della cura ai pazienti nello studio SILCAAT, incluso l'accesso all'IL-2
- proteggere subito i siti dello studio SILCAAT ed i ricercatori affinché nessun dato sia disperso durante le discussioni sul completamento dello studio
- negoziare con i membri del comitato scientifico per arrivare ad un programma concordato per lo studio SILCAAT per raggiungere al più presto il suo completamento
- impegnarsi a non aprire i dati in cieco fino al completamento dello studio.

E' evidente che Chiron ha effettuato un investimento nello studio. I pazienti ed i ricercatori hanno fatto anch'essi un investimento significativo nello studio, investimento che va oltre le considerazioni finanziarie. Chiediamo di non sprecare questo investimento affinché possa contribuire alla comprensione dei benefici clinici dell'IL-2."

*Questa lettera è stata firmata, oltre che dall'EATG da altre associazioni europee ed americane.*



## VACCINO TAT ISS

In seguito all'articolo apparso su Delta 7 "Vaccini anti-AIDS: l'Italia si fa compattare", la dottoressa Barbara Ensoli in data 19 novembre 2002 ha convocato le associazioni che partecipano all'I-CAB, tra cui Nadir Onlus, per un incontro presso l'Istituto Superiore di Sanità chiedendo la collaborazione per la formazione di un Community Advisory Board che coadiuvi il gruppo coordinatore della sperimentazione dell'ISS (HIV Vaccine Trial Group, HVTG). La riunione è stata fissata per il 28 novembre con tema: "Trial clinici di fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina TAT: aspetti psicosociali ed etici"

# ICAB incontra BOEHRINGER INGELHEIM e SCHERING PLOUGH

Alessandra Cerioli

Riportiamo i punti principali dell'incontro, invitandovi a consultare il sito dell'I-CAB "<http://icab.bravepages.com>" per i dettagli e/o altri punti trattati.

## BOEHRINGER INGELHEIM - 24 Settembre 2002

**Tipranavir: analisi dello studio di fase III "RESIST" (Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multi-Drug Resistant Patients with Tipranavir).**

**Premessa e studio di fase II/B:** l'inibitore della proteasi Tipranavir, ereditato dalla precedente casa farmaceutica, ha mostrato problemi nella selezione del dosaggio. Usualmente si seleziona il dosaggio di un farmaco nella fase II. BI ha dovuto elaborare uno studio di fase II/B (il 1182.52) selezionando 3 dosaggi (TPV/RTV), a somministrazione due volte al giorno: 500/100;500/200;750/200, che significa che il farmaco nasce già per essere somministrato boosterato da Ritonavir, ossia l'analisi della farmacocinetica di Tipranavir comprende già una parte di RTV secondo i dosaggi descritti.

**BI annuncia che a breve (ottobre-novembre 2002) si saprà il dosaggio ottimale per iniziare la fase III.**

I pazienti arruolati erano HIV+ adulti con esperienza di >2 IP nei regimi terapeutici precedentemente utilizzati e esperienza delle 3 classi antiretrovirali, inoltre con >1 delle principali mutazioni primarie agli IP e <1 delle

RESIST 2, o 1182.48: il trial sarà competitivo per tutta l'Europa. Gli endpoints (obbiettivi) primari sono stabilire la percentuale di pazienti con riduzione di carica virale > 1 log<sub>10</sub> in 48 settimane (con analisi interinale a 16 settimane) e la valutazione del fallimento terapeutico a 48 settimane. Ci saranno due gruppi: TPV/RTV+ OBR e IP/RTV+OBR. Si parla di 808 pazienti, 404 per gruppo, in 12 paesi europei.

Criteri di inclusione: esperienza dei pazienti nelle tre classi antiretrovirali, due IP nella storia farmacologica del paziente (compreso quello in uso); almeno una mutazione da IP compresa tra: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V, 90M. Non più di una mutazione tra 82L, 82T, 84V, 90M. Obiettivi secondari sono: determinazione della sicurezza a lungo termine, il pattern di resistenze associate ai fallimenti; determinazione della QDV (qualità della vita) attraverso il MOS-HIV e HE. Date previste: Inizio in sito: 12/02-01/03; screening dei pazienti: 12/02-04/03; ingresso dei pazienti/randomizzazione: 01/03-05/03.

L'analisi di genotipo e/o fenotipo sarà centralizzata.

1182.51, raccoglie pazienti con >= 2 mutazioni specifiche del TPV ed è previsto ad un dosaggio maggiore di quello che sarà selezionato per lo studio normale di fase III (.48).

Si vogliono valutare le interazioni e la farmacocinetica con 3 IP: AMP, LPV, SQV. Gli obiettivi primari sono il C<sub>min</sub> ratio (concentrazione minima di farmaco che si può raggiungere prima della dose successiva) nelle prime 8 settimane e al baseline e, sempre, la sicurezza. Pazienti nello specifico: HIV+ adulti con >2 IP nella storia farmacologica ed esperienza nelle 3 classi antiretrovirali. Inoltre devono avere un numero >1 delle principali mutazioni da IP (30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V o 90M) e un numero >2 delle mutazioni 1'82L, 1' 82T, 1'84V, la 90M.

Considerazioni fondamentali sussidiarie:

- A tutti questi studi sottostà il Roll-over: 1182.17/57;
- I centri selezionati per la fase III in Italia sono 32;
- Si prevede la registrazione del farmaco all'EMA per fine 2004;
- EAP (accesso allargato) : si profila per fine 2003 - inizio 2004 e si configura come un trial clinico (studio sulla sicurezza allargatissimo).

### COMMENTI I-CAB

- Abbiamo chiesto a BI la possibilità che venga messo a disposizione TPV con altri farmaci sperimentali. La preoccupazione di I-CAB è quella che si profila per i pazienti in fallimento terapeutico

estremo un regime basato su T-20, TPV e Tenofovir (farmaco già approvato). BI riferisce che non ci sono, nel protocollo, preclusioni per il T-20, e che non dovrebbero esserci problemi a dare TPV ai centri in cui, per non coincidenza, ci sarà T-20 e non Tipranavir;

- Abbiamo chiesto di verificare se vi sono già dati sulle possibili interazioni più comuni. I-CAB suggerisce sempre analisi per interazione con metadone, buprenorfina. Nel frattempo si stanno facendo studi di interazione con contraccettivi orali, loperamide, fluconazolo, claritromicina, metadone, rifampicina, rifabutina, e atorvastatina.

- Visto "lo stato dell'arte" sugli effetti tossici legati ai farmaci I-CAB ha chiesto a BI di fare una analisi al baseline con DEXA, e cioè misurazione densitometria ossea, e indice di massa corporea, per compiere gli studi legati alla lipoatrofia e lipodistrofia. BI ci ha informato che è già previsto un accurato monitoraggio: infatti negli studi RESIST verrà effettuato un monitoraggio ad ogni visita dei parametri metabolici nel sangue, l'indice di massa corporea e il questionario del Dr. Andrew Carr per la valutazione della lipodistrofia.

- Nello studio su i pazienti naive alla terapia antiretrovirale verrà effettuata una tomografia computerizzata a livello di L4 al tempo basale e a fine studio.

**Nevirapina:** Uso di NVP nella trasmissione materno-fetale, incidenza della resistenza NVP nelle pazienti trattate con una singola dose.

Vengono illustrati a I-CAB i principi generali della riduzione del rischio della trasmissione verticale del virus dell'HIV. Percentuali di infezione durante l'allattamento: 10%. Terapie per la prevenzione verticale: AZT+3TC oppure NVP.



seguenti mutazioni, che sono l' 82T, la 84V, e la 90M (La mutazione 82 viene determinata dall'esposizione a indinavir e ritonavir, la 84 viene determinata dall'esposizione a amprenavir, lopinavir e ritonavir, mentre la 90 viene determinata dall'esposizione a nelfinavir e saquinavir.

**Durata:** 32 settimane prima del roll-over (studio che inizia alla fine di uno studio clinico e ha come obiettivo il garantire continuità ed il farmaco in aperto alle persone che ne hanno tratto un beneficio). Alla terapia con TPV/RTV si accompagna un optimized background regimen (OBR) ove possibile. Il Trial è iniziato il 29 Aprile 2002 in 9 stati, 406 pazienti valutati; 206 arruolati e ricevuti il trattamento. L'ultimo paziente ha concluso le 4 settimane il 31 Luglio, ora ci sarà l'analisi dei dati. La discussione con le agenzie (FDA - USA e EMEA- Europa) è prevista per la fine del 2002.

**Fase III di TPV:** 48-settimane, open-label (aperto), randomizzato, lo studio paragonerà la sicurezza e l'efficacia di Tipranavir/Ritonavir (TPV/RTV) versus un pre-selezionato regime di IP/RTV, entrambi + OBR, in pazienti con storia farmacologica di più farmaci (multiple drug-experienced subjects). E' prevista una ottimizzazione del regime terapeutico sulla base del genotipo. Il trial di fase III è pianificato per fine dicembre 2002-maggio 2003.

RESIST 1 è per 500 pazienti, con risultati interinali a 24 settimane e comprende il Nord America e l'Australia. RESIST 2 è per 808 pazienti, con risultati interinali a 16 settimane ed è per l'Europa ed il Sud America. Sono previsti anche studi paralleli: 1182.51, raccoglie pazienti con >= 2 mutazioni specifiche del TPV ed è previsto ad un dosaggio maggiore di quello che sarà selezionato per lo studio normale di fase III (3-PI, PK/studio sulla sicurezza - Safety) e in un secondo tempo è previsto RESIST-3 (3-PI, studio sulla efficacia - Efficacy)

## Programma BI per la fornitura di NVP in mono-somministrazione HIV-net 012.

Lo studio di Sullivan dimostra che su 111 donne, la percentuale di formazione della resistenza alla nevirapina è del 19% nelle donne, e non vi è alcuna correlazione nella trasmissione della resistenza al figlio in quanto i pattern di resistenza sono generalmente differenti (181 vs 103). Analisi delle due ipotesi terapeutiche: AZT+3TC, percentuale di infezione del figlio è del 10.3%, con NVP singola dose 14%. Le madri con bassi CD4 e cariche virali alte sviluppano la resistenza alla nevirapina.

**Studio BI 023:** è uno studio on-going, singola dose di NVP alla madre, bambino in allattamento, terapia con NVP al bambino di 4mg/KG nei primi 6 mesi con posologia di 1 volta a settimana, 2 volte a settimana o tutti i giorni.

## SCHERING PLOUGH - 23 Ottobre 2002

### HCV e coinfezione HIV/HCV: dettagli su Peg-Intron ( Peg-IFN alfa-2b).

Strategia del Peg-Intron (molecola "pegilata" affinché rimanga in circolo più a lungo): è una molecola di 12 KDalton, che è accettabile anche dal punto di vista della filtrazione renale (per questa ragione non si può andare oltre i 20 KDalton), si è scelta la pegilazione con l'istidina (isomero posizionale). Il Peg-Intron rimane in circolo per 160-180 ore. La formulazione approvata è di 1.5 g/Kg a somministrazione iniettiva una volta alla settimana + Rebetol (Ribavirina) 800-1200 mg/giorno. Il trattamento approvato per il genotipo 1 è di 48 settimane, per i genotipi 2 e 3 è di 24 settimane, per il genotipo 4 di 48 settimane (L'incidenza del genotipo 4 è molto bassa in Europa e la sua risposta alla terapia si può equiparare a quella del genotipo 1. Tuttavia non è stato fatto uno studio specifico sul genotipo 4 e pertanto non si può affermare con certezza a quanto corrisponda l'ottimale durata del trattamento).

La formulazione di Peg-Intron è tale da dover essere calibrata col peso corporeo: si cerca di ottenere una risposta virologica sostenuta (negativizzazione del virus) a sei mesi dalla fine del trattamento. Peg-Intron sarà disponibile anche in una nuova formulazione (pen-formulation): trattasi di siringhe già preparate di interferone e quindi molto più vantaggiose in termini di praticità per il paziente.

**Dettagli su Rebetol (ribavirina):** Rebetol è un inibitore dell'HCV polimerasi (inibitore di sintesi di RNA-DNA virale), dosaggio medio di 10.6 mg/Kg (da calibrarsi a seconda del peso). Si hanno risultati migliori in merito alla risposta virologica sostenuta nel trattamento dei genotipi 2 e 3 (genotipi meno aggressivi del virus HCV): 48% in media per il genotipo 1 versus 88% per i genotipi 2 e 3 (percentuali con trattamento in co-somministrazione con IFN Peg).

Gli effetti collaterali riscontrati sono quelli tipici della terapia interferonica. I principali sono: infiammazione e reazione del sito dell'iniezione, febbre, perdita di peso, nausea e alopecia.

**Principali criteri immuno-virologici di inizio terapia con PEG-IFN in pazienti coinfezzati:** per HCV: ALT > 1.5 VN, staging sec. Ishak 2, HCV-RNA positivo; per HIV: linfociti T-CD4+ > 350/ L, HIV-RNA < 30.000 copie/mL, terapia antiretrovirale. Principali criteri di interruzione della terapia in pazienti coinfezzati: per HIV: linfociti T-CD4+ < 200/ L (non vi è ancora un consensus internazionale), HIV-RNA > 50.000 copie/mL, lattacidemia > 1,5 VN; per HCV: positivo al 3° mese o nei controlli successivi, insufficienza epatica scompensata.

### COMMENTI I-CAB

" Esistono forti preoccupazioni sullo studio spontaneo della prof. Cargnel Peg-IFN vs Peg-IFN+RBV. I pazienti arruolati nello studio vengono randomizzati per ricevere interferone pegilato in monoterapia oppure una terapia combinata con pegilato e ribavirina. Sebbene non esistano ancora in letteratura studi definitivi sulla superiorità della terapia combinata nella infezione HCV/HIV, la rilevante mole di lavori riguardante l'infezione isolata da HCV ha portato a suggerire l'associazione IFN-Ribavirina anche nei pazienti coinfezzati. Pur essendo a conoscenza del fatto che Schering Plough non è lo sponsor dello studio, abbiamo tuttavia concordato una strategia comune per verificare e monitorare l'eticità di questo studio.

" Non ci sono dati per l'utilizzo di Peg-Intron per la prevenzione del relapse di HCV in pazienti post trapianto epatico.

**Subutex® (Buprenorfina cloridrato sub-linguale):** Subutex® è un farmaco approvato in Italia nel gennaio del 2000, ed indicato nella terapia delle tossicodipendenze da oppiacei nel contesto di un trattamento medico, sociale e psicologico. Il principio attivo di Subutex® è la Buprenorfina cloridrato (già presente in Italia per il trattamento analgesico con il nome commerciale Temgesic®. Temgesic viene utilizzato con dosaggi molto più bassi, 0,2 - 0,4 mg, anche se il principio attivo rimane lo stesso). Subutex® viene utilizzato per via sub-linguale (2 mg e 8 mg), eventualmente a giorni alterni; una volta raggiunta la dose giornaliera di stabilizzazione, si può aumentare la durata dell'azione e proporzionale alla quantità assunta. È una molecola già storicamente conosciuta per i suoi effetti analgesici a bassi dosaggi (0,2 - 0,4 mg). La Buprenorfina ha la caratteristica fondamentale di essere un agonista parziale (effetto sub-massimale) dei recettori e un antagonista dei recettori degli oppiacei, ovvero di quei recettori che sono coinvolti nella tossicodipendenza da eroina.

Obiettivo: Ridurre fino ad annullare l'utilizzo di eroina in pazienti tossicodipendenti permettendo alle strutture pubbliche e private di svolgere un pro-

gramma terapeutico completo e finalizzato. È altresì importante razionalizzare l'impatto del programma terapeutico sulla vita quotidiana del paziente sfruttando, ove possibile in base allo stato psico-fisico del paziente e al livello di raggiungimento degli obiettivi terapeutici stabiliti nel contratto terapeutico, la possibilità di ridurre la frequenza con cui il paziente si reca al servizio nell'arco della settimana. Oltre una certa soglia, a causa della sua caratteristica di essere un agonista parziale, la Buprenorfina non aumenta la sua capacità di stimolare i recettori degli oppiacei (effetto oppiaceo), ma aumenta la sua durata d'azione. Ne consegue che raddoppiando la dose si può somministrare Buprenorfina a giorni alterni così come triplicando il dosaggio si può somministrare ogni tre giorni. Il Subutex®, così come tutti i trattamenti farmacologici per le tossicodipendenze (quindi anche Metadone, Naltrexone, GHB, psicofarmaci, etc.) esplica il massimo della sua efficacia terapeutica se inserito in un programma terapeutico di più ampio respiro che preveda interventi complementari di natura psicologica, sociale e riabilitativa. La terapia sostitutiva si pone come obiettivo l'astinenza dall'uso di sostanze da parte del paziente in trattamento; questo obiettivo lo si raggiunge annullando la sintomatologia astinenziale (somministrando al paziente farmaci in grado di stimolare gli stessi recettori che vengono stimolati dall'eroina/morfina ma facendolo in modo terapeuticamente adeguato (no "rush") e riducendo nel paziente trattato l'appetizione compulsiva verso la/e sostanza/e d'abuso e supportando contemporaneamente e continuativamente il paziente con adeguati ausili psicologici, sociali, comunitari e riabilitativi. Ogni paziente ha un suo livello di tolleranza e di dipendenza agli oppiacei: la tolleranza è rappresentata dalla quantità di sostanza oppiacea necessaria ad indurre una sensazione di piacere ("rewarding", euforia), la dipendenza da quella quantità di sostanza oppiacea necessaria a evitare l'insorgere della sindrome astinenziale. Più alta la tolleranza, più alta la quantità di oppiaceo necessaria a "sentire" l'eroina. Più alta la dipendenza, più alta la quantità di eroina necessaria a evitare l'astinenza. L'eroina determina un innalzamento graduale del livello di tolleranza (effetto della sostanza - euforia) e di dipendenza. Quando il livello di tolleranza è molto alto, l'eroina non è più in grado di determinare euforia ma solo di evitare l'astinenza (nessun effetto della sostanza - non euforia - nessun sintomo di astinenza - livello di dipendenza).

### COMMENTI I-CAB

- I-CAB ha chiesto un chiarimento sulla fase di induzione della NVP e cioè: inizio de farmaco a metà dose nei primi 14ggdi terapia. Esistono studi che evidenziano la necessità di poter contare sulla massima potenza virale del farmaco nelle prime 12 settimane di trattamento; questi studi evidenziano come la riduzione della carica virale nelle prime 12 settimane sia predittiva della risposta al trattamento ad un anno. BI commenta che la fase di induzione con nevirapina è necessaria a causa dei problemi di tossicità epatica e non è programmata la sua eliminazione.

La Buprenorfina ha un'affinità recettoriale elevatissima, più alta di quella delle sostanze oppiacee "da strada" (eroina, morfina, cobret [un tipo di eroina particolarmente impura e tagliata presente soprattutto nell'area del napoletano], speedball) nonché di quella del metadone: la Buprenorfina, una volta legata ai recettori, non è scalzabile da nessuna altra sostanza oppiacea. Vale a dire che i recettori, una volta occupati da Buprenorfina, non sono più "disponibili" all'interazione con altre sostanze oppiacee. Con Buprenorfina si controlla l'astinenza, a dosaggi adeguati si controlla il craving (il dosaggio di mantenimento più efficace, che aiuta a ridurre il consumo di eroina e migliora la permanenza in terapia, si aggira tra i 12 e i 24 mg giornalieri), si ha un basso grado di dipendenza e virtualmente è impossibile l'overdose. L'unico rischio di overdose si ha qualora ad alte dosi di buprenorfina si associno alte dosi di benzodiazepine e alcol. Si ha inoltre un miglioramento del tono dell'umore, poiché la buprenorfina ha un'azione antidepressiva intrinseca (dovuta all'effetto antagonista sui recettori k) e può ridurre l'aggressività.

**Principali vantaggi e limiti dell'utilizzo di buprenorfina:** è efficace nel ridurre e annullare la sintomatologia astinenziale (effetto anti-astinenziale); impedisce di "sentire" l'eroina a dosaggi più bassi vs Metadone (effetto anti-craving); induce un minor grado di dipendenza rispetto al Metadone; può essere somministrato ogni due o tre giorni, non provoca overdose (effetto agonista parziale - antagonista k); migliora il tono dell'umore (effetto antagonista recettori K); ha uno scarso potenziale d'abuso (solo per via endovenosa), il suo agonismo parziale lo rende inadatto a pazienti con grado di dipendenza elevato; richiede un maggiore impegno nella fase iniziale di accordo sul contratto terapeutico tra paziente e operatore; può essere abusato per via endovenosa (scarsamente).

Interazioni farmacologiche: non sono state riscontrate differenze statisticamente rilevabili, in merito all'AUC, in co-somministrazione con ZDV. Non si sono riscontrati aumenti della carica virale in pazienti in HAART. La buprenorfina, come qualsiasi altro trattamento sostitutivo e/o di mantenimento, potrebbe far aumentare l'aderenza terapeutica in pazienti dipendenti da oppiacei.

**Inibitori del CCR5:** Schering Plough sta sviluppando due nuovi farmaci, SCH-C e SCH-D appartenenti alla nuova classe di farmaci antiretrovirali chiamata inibitori di ingresso. I due farmaci non sono né induttori, né inibitori del citocromo P450, e hanno un basso legame proteico (vale a dire che hanno una buona biodisponibilità). Gli studi in vitro su isolati (n=21) sono promettenti; risulta un solo isolato che, pur esprimendo il corecettore CCR5, risulta resistente a SCH-C. Non lo è invece per SCH-D. L'idea è che

to prolungamento dell'intervallo QT, che potrebbe esporre al rischio di aritmie ventricolari (TV, FV) e morte improvvisa (l'intervallo QT è il tempo necessario alla depolarizzazione delle cellule miocardiche; la sincronia nella depolarizzazione di tutte le cellule è essenziale per garantire una contrazione e un'azione di pompa efficaci da parte del muscolo cardiaco). Al momento i due farmaci non hanno mostrato un prolungamento dell'intervallo QT tale da preoccupare. Nelle fasi I e II dei due farmaci SP prevede un attenta

hanno dato esiti poco felici e infausti.

**SCH-C:** è il più avanzato dei due, dovrebbe a breve iniziare la fase II negli USA e anche in Europa. Studio di fase I su 62 volontari sani (a vari dosaggi) e 24 persone HIV+. Il farmaco è stato somministrato per 10 giorni. Si è osservata una riduzione in Log della carica virale in modo proporzionale alla quantità di farmaco. Per ragioni di sicurezza si è somministrato due volte al giorno. Dopo 18 gg. i valori di carica virale erano ritornati quelli dell'inizio (baseline). Dopo 7 gg. non vi era più traccia del farmaco. Sono in corso di studio le interazioni con le classi standard di farmaci antiretrovirali. Il farmaco si lega in mezzo al buco con un legame forte, come risulta dal fatto che dopo il lavaggio del farmaco dal terreno di coltura l'effetto antivirale perdura per molte ore.

**SCH-D:** più indietro rispetto a SCH-C, più potente in vitro, ha iniziato ora la fase I su 24 volontari sani e + 18 volontari sani su dose multipla. Sembra avere un differente pattern di resistenze (sempre in vitro, in particolare appare efficace anche sul ceppo russo resistente a SCH-C) e comunque un'azione di potenza 7-10 volte superiore rispetto a quella di SCH-D e potenzialmente agente contro le resistenze di SCH-C.

**Principali criteri di esclusione per lo studio di fase II di SCH-C:** infezione primaria, mutazione delta-32 (cioè persone senza CCR5), X4-tropic virus, coinfezione con HCV (bloccare i CCR5 nei coinfezti potrebbe portare ad una alta replicazione del virus HCV, come suggerito dai pazienti coinfezti aventi mutazione delta-32), utilizzo di altri farmaci che alterano il QT, utilizzo di farmaci interferenti con SCH-C

#### COMMENTI I-CAB

Si è consigliato il monitoraggio delle interazioni con le altre classi antiretrovirali e in particolare con T-20 e un monitoraggio di tutte le disfunzioni metaboliche classiche dovute all'utilizzo di terapie antiretrovirali.

Sono state sollevate perplessità comuni (condivise da SP) in merito all'utilizzo di questi farmaci in pazienti avanzati (quindi terapia di salvataggio), questo perché dagli studi in merito alla dinamica dei recettori nell'avanzamento dell'infezione da HIV emerge, a livello di densità, uno shift (spostamento) della densità di recettori da R5 a X4. Si sono richiesti maggiori studi per definire quale sia la popolazione che più facilmente beneficerà di tale farmaco. Schering Plough ha già dichiarato di essere disponibile ad un programma di accesso allargato garantendo la disponibilità di 5000/10000 trattamenti su scala mondiale.



Luigi Cecere

la densità di CCR5 sia direttamente proporzionale alla carica virale, che cioè riducendo la densità dei recettori, si riduce la carica virale. Si tratta dunque di due farmaci antiretrovirali che colpiscono l'ospite del virus, non il virus stesso. Il farmaco è selettivo e non influenza la funzionalità della cellula. La strategia dei farmaci è dunque quella legarsi ai CCR5, prevenendo l'ingresso del virus all'interno della cellula. I due farmaci sono a somministrazione orale, vita media circa di 24 ore, anche se SP ha deciso di lavorare sulla formulazione BID per ridurre alcuni potenziali rischi dovuti al trattamento in SCH C.. Effetti collaterali rilevati: mal di testa e soprattutto

monitorizzazione di questo problema attraverso diagnostica specifica, in modo tale da proseguire poi verso la fase III con una buona sicurezza rispetto a questo problema.

Non dovrebbero esserci grossi problemi a bloccare i recettori CCR5, infatti l'assenza di questo tipo di recettore in alcuni soggetti portatori della mutazione genetica -32 (quindi si comprende come per queste persone il farmaco sarebbe inefficace) non comporta alcuna manifestazione patologica. Diverso sarebbe invece se si parlasse dei CXCR4, che sono coinvolti in funzioni chiave del metabolismo cellulare, per cui i vari tentativi di manipolazione su questi recettori

## ITALIAN COMMUNITY ADVISORY BOARD NUOVO SITO WEB

L'Italian Community Advisory Board ha annunciato l'apertura del sito web del gruppo, visibile all'indirizzo <http://icab.bravepages.com>. Il sito si propone di rendere maggiormente visibili le attività di i.cab coerentemente alla missione del gruppo. I.cab si propone infatti di:

1. raccogliere informazioni alla fonte, interagendo con ricercatori e settore privato, rendendo tali informazioni disponibili per la comunità delle persone sieropositive.
2. mantenere relazioni di collaborazione e confronto con ricercatori e settore privato, facendo pressione perché la ricerca sia maggiormente rilevante rispetto ai bisogni delle persone sieropositive.

Nell'area pubblica saranno disponibili tutti i report relativi agli incontri con le aziende farmaceutiche ed altre informazioni rilevanti per la comunità delle persone con HIV/AIDS, mentre un'area protetta da password sarà riservata ai soli membri.

L'Italian Community Advisory Board nasce nel novembre 1999, fondata dai membri italiani dello European Aids Treatment Group <http://www.eatg.org>. Tutte le attività dell'Italian Community Advisory Board sono ad esclusivo beneficio della comunità delle persone sieropositive. Il gruppo si propone infatti di promuovere il coinvolgimento delle persone sieropositive nel disegno e nella valutazione delle sperimentazioni e di promuovere l'attivismo sui trattamenti con il massimo coinvolgimento delle persone sieropositive. Chiunque ritenga di rientrare nei criteri di inclusione individuati da i.cab, e desideri far parte del gruppo, può contattare la coordinatrice per il 2002/2003 all'indirizzo e.mail [debotcha@tiscalinet.it](mailto:debotcha@tiscalinet.it), oppure inviare la sua richiesta a [i.cab@libero.it](mailto:i.cab@libero.it).

**Il progetto I.CO.N.A è uno studio di coorte che coinvolge 67 centri infettivologici italiani, coordinati da un Comitato Scientifico presieduto dal prof M Moroni dell'Università di Milano. Lo studio è nato nel 1997 e in questi primi cinque anni ha ottenuto importanti risultati. Il risultato forse più importante è stato quello di riuscire a fare lavorare insieme così tante strutture di malattie infettive, e di mettere a disposizione di tutti i dati nazionali sull'andamento dell'infezione. Un secondo risultato importante è dato dalla numerosa produzione scientifica ed infine ICONA ha permesso di inserire l'Italia nella collaborazione con altre coorti europee e mondiali.**

## PERCHE' ICONA

Allo stato attuale delle conoscenze sull'AIDS e sull'efficacia delle terapie potenti, è importante costituire osservatori neutrali per poter valutare l'impatto a lungo termine delle terapie, la loro efficacia e gli effetti collaterali nel mondo reale, al di fuori degli studi clinici controllati. Gli studi osservazionali presentano elementi di diversità con gli studi clinici controllati. Gli studi osservazionali si differenziano dagli studi clinici sperimentali e controllati nella metodologia, negli obiettivi ed abitualmente nella durata e nella numerosità dei soggetti arruolati. Negli studi clinici controllati è valutato il raggiungimento di un numero limitato di end points primari o secondari su casistiche rigidamente selezionate ed attribuite secondo un criterio di randomizzazione a diversi trattamenti. La numerosità dei soggetti arruolati e la durata dello studio è pre-calcolata al fine di garantire significato statistico ad eventuali differenze emerse tra i gruppi che compongono lo studio. Le condizioni sperimentali sono pertanto in buona misura precostituite la fine di conferire massima efficacia allo studio. La numerosità della casistica ed il tempo di osservazione sono fortemente limitati. Gli studi osservazionali si pongono invece l'obiettivo di fotografare periodicamente le dimensioni di vari parametri su una coorte di soggetti selezionati in funzione di ampi criteri di inclusione. Questi studi pertanto si fondano su premesse metodologiche assai meno rigorose rispetto agli studi sperimentali ma nel contempo permettono di ottenere informazioni più aderenti a quanto di fatto avviene "sul terreno". La validità statistica dei dati osservazionali, inficiata dal ridotto rigore metodologico e dal numero di variabili praticamente infinite, è recuperata dall'elevata numerosità dei soggetti arruolati. Gli studi osservazionali pertanto non possono sostituire gli studi sperimentali ma li completano verificandone i risultati sul campo utilizzando ampie casistiche e lunghi tempi di osservazione. La varietà di dati raccolti permette inoltre numerose possibilità di aggregazione e la messa in evidenza di varie correlazioni.

## COSE' ICONA

E' uno studio osservazionale condotto su di una ampia coorte di persone HIV-positive, che ha in sé diversi elementi di originalità. Ciascun centro può arruolare pazienti che abbiano le seguenti caratteristiche:

- siano naive da terapia antiretrovirale, cioè non abbiano mai assunto la terapia, indipendentemente dai motivi della non assunzione (non necessità di essere trattati, rifiuto dei trattamenti, mancata diagnosi di sieropositività etc)
- diano il consenso informato scritto a partecipare allo studio. I dati relativi ai pazienti sono criptati e solo il medico che li ha in cura conosce il codice e il fatto di partecipare ad ICONA non deve modificare in maniera assoluta il percorso di cura del paziente, in modo da garantire la possibilità di avere una fotografia reale di quanto si verifica in Italia.

## I NUMERI DI ICONA

Al 1° giugno 2002 sono stati arruolati in ICONA un totale di 5014 pazienti di cui 1507 (30%) donne. Il 34,3% ha acquisito l'infezione da contatti eterosessuali, il 32,5% riferisce pregresso uso di stupefacenti, il 17,8% ha contratto l'infezione per contatti omosessuali, il 10% è tossicodipendente attivo, negli altri casi il fattore di rischio è sconosciuto o altro. E' importante notare che tra le donne l'infezione per via eterosessuale è di gran lunga la principale: infatti il 64% delle donne ha contratto l'infezione per tale via. Considerando solo la popolazione maschile e femminile che ha contratto l'infezione per via eterosessuale emerge che le donne nel 75% dai casi hanno contratto l'infezione dal loro partner abituale di cui sapevano (36%) o non sapevano (39%) lo stato di sieropositività; per contro gli uomini infettatesi per via eterosessuale riferiscono per la maggior parte (63%) rapporti occasionali con partner di cui non era nota la sieropositività. L'età media dei soggetti arruolati in ICONA è relativamente elevata: 34 anni per le donne e 37 per gli uomini e circa il 3% di essi è extracomunitario. E' interessante notare che i soggetti extracomunitari arruolati in ICONA sono socialmente ben inseriti ed hanno un'attività lavorativa e una scolarità simile ai soggetti italiani. Il 12% della popolazione era già con una malattia conclamata all'arruolamento, e non era stata trattata principalmente perché non era noto lo stato di HIVpositività. Inoltre, nel 51% dei casi è presente una infezione con virus C dell'epatite e nel 6,6% dei casi una coinfezione con il virus B.

## ATTIVITÀ SCIENTIFICA

I.CO.N.A si affianca oggi ad altre prestigiose coorti europee ed americane, con le quali collabora in progetti di ricerca internazionali. Il progetto è attivo dal 1 Aprile 1997 ed ha prodotto numerosi contributi scientifici.

In particolare, si segnalano i seguenti studi:

- analisi del decorso dell'infezione da HIV dall'inizio del trattamento con farmaci antiretrovirali prescritto secondo le indicazioni del Centro;
- frequenza e motivazioni della sospensione del primo trattamento con farmaci antiretrovirali;
- modalità di accesso alle terapie antiretrovirali in rapporto a variabili comportamentali e cliniche;
- aderenza alle terapie antiretrovirali in rapporto a variabili demografico-comportamentali e cliniche;
- frequenza di mutanti di HIV resistenti ai farmaci antiretrovirali nella popolazione

## UNO STUDIO DI COORTE

Nel cercare le risposte ad alcune importanti questioni di carattere scientifico, la ricerca dipende molto spesso dagli studi prospettici randomizzati. Tali studi sono generalmente indirizzati ad una popolazione selezionata, che non sempre rispecchia la realtà osservabile nella pratica clinica. Gli studi clinici tendono, infatti, a sopravvalutare i dati consistenti con l'ipotesi che i ricercatori si propongono di dimostrare, sottovalutando i dati contrari all'ipotesi di base. Per tale ragione è necessario ripulire il campo da ogni possibile preconcetto prima di individuare le domande alle quali vale davvero la pena di trovare risposta tramite gli studi clinici randomizzati. Lo scopo degli studi osservazionali di coorte non è quello di definire una relazione tra causa ed effetto, ma piuttosto di raffinare gli obiettivi stessi della ricerca clinica. Il loro fine ultimo è quello di generare ipotesi alle quali trovare risposta tramite la ricerca. Uno studio di coorte è sostanzialmente uno studio all'interno del quale un gruppo di pazienti, che soddisfano una serie di caratteristiche e/o ricevono un determinato trattamento, viene seguito nel tempo senza alcun intervento da parte del ricercatore. Negli studi di coorte, il principale problema è la durata ed il fatto che le cose tendono a cambiare naturalmente nel corso del tempo, complicando ulteriormente la situazione. Sebbene tali studi siano spesso vissuti, dagli stessi ricercatori, come "studi minori", avendo un minore rigore scientifico rispetto agli studi prospettici randomizzati, gli studi di coorte rappresentano un elemento fondamentale per la ricerca, e sono spesso complementari agli stessi studi randomizzati. Gli studi di coorte possono anzi servire a raffinare gli obiettivi della ricerca stessa, offrendo un'immagine più realistica della situazione all'interno della quale i risultati della ricerca scientifica dovranno essere poi trasferiti. Servono a tenere i ricercatori in carreggiata, fornendo un enorme contributo al progresso scientifico, e velocizzando lo sviluppo di nuovi farmaci, che altrimenti potrebbe essere rallentato da studi clinici che si occupano di questioni a volte del tutto irrilevanti. L'infezione da HIV è una delle patologie che traggono maggior beneficio da tali studi. Le questioni concernenti la patogenesi, alla diagnosi, al trattamento, ed all'impatto della terapia antiretrovirale sulle persone sieropositive lasciano, infatti, tuttora aperte una serie di questioni alle quali non è sempre facile trovare una risposta all'interno di uno studio clinico randomizzato. Lo studio ICONA rappresenta senza dubbio uno dei più importanti studi osservazionali di coorte sull'HIV attualmente esistenti. Lo studio, finanziato da Glaxo SmithKline tramite un "unconditional grant", è iniziato nel 1997 e finirà nel 2007. La coorte ICONA è costituita da oltre 5000 persone HIV positive, arruolate tra il 1° aprile 1997 ed il 31 Marzo 1999 e, successivamente, dal 1° gennaio 2000 al 31 marzo 2001 da parte dei 68 centri operanti sull'intero territorio nazionale, coordinati da 6 centri universitari. Gli arruolamenti sono stati riaperti il 1° gennaio 2002 per permettere un continuo monitoraggio delle nuove infezioni da HIV in Italia. La coorte si caratterizza per la numerosità e la tipologia delle persone sieropositive e per la considerazione della persona sieropositiva nella sua globalità. Nella coorte ICONA vengono valutate, infatti, non solo efficacia e tollerabilità dei farmaci, ma anche gli aspetti legati al vissuto della persona sieropositiva ed all'ambiente con il quale interagisce. Si tratta inoltre di un esempio di proficua collaborazione tra settore privato e strutture pubbliche. Invece di sprecare danaro nel far fronte alla crescente competizione commerciale legata al settore HIV Glaxo SmithKline ha infatti il merito di avere investito in un progetto che ha l'obiettivo di promuovere la ricerca scientifica, migliorare la pratica clinica ed identificare i bisogni della persona sieropositiva nel suo complesso dimostrando come il ruolo del settore privato possa, a volte, andare oltre la produzione e la commercializzazione dei farmaci, occupando uno spazio di rilievo tra i soggetti attivi nel supportare, produrre e divulgare le conoscenze scientifiche. ICONA prevede una partecipazione attiva dei rappresentanti delle persone sieropositive tramite un Community Advisory Board di cui fanno attualmente parte Mauro Guarinieri (Italian-Community-Advisory-Board. <http://icab.bravepages.com>) e Rosaria Iardino (GITA). I membri del CAB fanno parte del nucleo operativo, e possono proporre studi clinici accessori al comitato scientifico dello studio. Abbiamo chiesto alla prof.ssa Antonella d'Arminio Monforte, coordinatrice dello studio, di spiegarci nel dettaglio quali siano gli obiettivi e i risultati conseguiti dallo studio ICONA.

Maggiori informazioni sono disponibili sul sito web dello studio ICONA <http://www.icona.org>

ne naive che deve iniziare un trattamento antiretrovirale e predittività delle stesse sull'esito virologico della terapia.

- Collaborazione allo studio DAD, promosso dall'EMA, a cui partecipano altre coorti internazionali, e che ha lo scopo di verificare in una casistica molto ampia, di circa 20000 pazienti, il rischio di eventi cardiovascolari in corso di terapia antiretrovirale.

Oltre alla raccolta di dati epidemiologici e clinici, I.CO.NA ha pure previsto una banca di materiale biologico integrata con la coorte, che permette agli infettivologi italiani di disporre di uno strumento strategico per la ricerca in campo virologico. La metodologia del lavoro in rete offre infine ai singoli centri di aggregarsi in modo flessibile nell'analisi di dati di rilevanza regionale. In Italia, il progetto I.CO.NA rappresenta la prima esperienza di studio multicentrico su larga scala basato sull'utilizzo di una rete informatica alimentata ed a disposizione sia della ricerca di base che della pratica clinica. Ha la caratteristica di essere unica al mondo:

- **per la numerosità e la tipologia delle persone sieropositive**

oltre 4000 persone naive da trattamenti all'inizio dell'osservazione

- **per la considerazione della persona sieropositiva nella sua globalità.**

In tale corte vengono valutate non solo l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci, ma anche gli aspetti legati al vissuto della persona sieropositiva ed all'ambiente con il quale interagisce. E' infine un esempio di proficua collaborazione tra industria privata e strutture pubbliche con l'obiettivo di promuovere la ricerca scientifica, migliorare la pratica clinica e identificare i bisogni della persona sieropositiva nel suo complesso.

I risultati conseguiti nei primi tre anni di funzionamento in termini di pubblicazioni scientifiche, comunicazioni a congressi internazionali e richieste di collaborazione da altri progetti di ricerca, hanno confermato la validità del progetto e le potenzialità scientifiche dell'infettivologia italiana.

## IL RAZIONALE

Gli studi osservazionali, di popolazione, rivestono attualmente un'importanza basilare nell'approfondimento delle conoscenze sull'infezione da HIV. Con l'introduzione in commercio di un numero crescente di molecole attive, è infatti sensibilmente aumentato il numero delle opzioni terapeutiche iniziali e di seconda linea. Gli studi osservazionali si differenziano dagli studi clinici sperimentali e controllati nella metodologia, negli obiettivi ed abitualmente nella durata e nella numerosità dei soggetti arruolati. Negli studi clinici controllati è valutato il raggiungimento di un numero limitato di end points primari o secondari su casistiche rigidamente selezionate ed attribuite secondo un criterio di randomizzazione a diversi trattamenti. La numerosità dei soggetti arruolati e la durata dello studio è pre-calcolata al fine di garantire significato statistico ad eventuali differenze emerse tra i gruppi che compongono lo studio. Le condizioni sperimentali sono pertanto in buona misura precostituite la fine di conferire massima efficacia allo studio. La numerosità della casistica ed il tempo di osservazione sono fortemente limitati. Gli studi osservazionali si pongono invece l'obiettivo di fotografare periodicamente le dimensioni di vari parametri su una coorte di soggetti selezionati in funzione di ampi criteri di inclusione. Questi studi pertanto si fondano su premesse metodologiche assai meno rigorose rispetto agli studi sperimentali ma nel contempo permettono di ottenere informazioni più aderenti a quanto di fatto avviene 'sul terreno'. La validità statistica dei dati osservazionali, inficiata dal ridotto rigore metodologico e dal numero di variabili praticamente infinite, è recuperata dall'elevata numerosità dei soggetti arruolati. Gli studi osservazionali pertanto non possono sostituire gli studi sperimentali ma li completano verificandone i risultati sul campo utilizzando ampie casistiche e lunghi tempi di osservazione. La varietà di dati raccolti permette inoltre numerose possibilità di aggregazione e la messa in evidenza di varie correlazioni. Numerose coorti internazionali (EuroSIDA, Athena, MACS, Swiss Cohort etc) hanno recentemente portato contributi rilevanti alla conoscenza della storia naturale e farmacologica dell'infezione da HIV. Il progetto ICONA nasce con l'obiettivo di dotare i Centri infettivologici italiani di una coorte di persone sieropositive per HIV di dimensioni paragonabili alle altre coorti internazionali e, nel contempo, di differenziarsi da queste per la tipologia dei soggetti arruolati. ICONA, "Italian Cohort of Antiretroviral Naive Patients" è infatti l'unica coorte attualmente operativa nel mondo costituita da soggetti non trattati all'atto dell'arruolamento. E' pertanto l'unica al mondo in grado di fornire dati attendibili sul ruolo dei primi trattamenti su parametri epidemiologici, clinici, biologici e comportamentali. Le potenzialità del progetto sono pertanto estremamente ampie e diversificate e possono essere amplificate ulteriormente inserendo nel progetto la raccolta dei materiali biologici indirizzata a studi mirati.

Ad oggi, il progetto ICONA ha permesso di ottenere informazioni su:

- analisi del decorso dell'infezione da HIV dall'inizio del trattamento con farmaci antiretrovirali prescritti secondo le indicazioni del Centro;
- frequenza e motivazioni della sospensione del primo trattamento con farmaci antiretrovirali;
- modalità di accesso alle terapie antiretrovirali in rapporto a variabili comportamentali e cliniche;
- aderenza alle terapie antiretrovirali in rapporto a variabili demografico-comportamentali e cliniche;
- frequenza di mutanti di HIV resistenti ai farmaci antiretrovirali nella popolazione naive che deve iniziare un trattamento antiretrovirale e predittività delle stesse sull'esito virologico della terapia.

## ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

**Criteri di selezione della casistica:** sono stati arruolati tutti i pazienti "naive" da terapie antiretrovirali consecutivamente afferenti ai Centri partecipanti, fino al raggiungimento del numero prestabilito in ogni Centro. Definizione di "naive": pazienti che non hanno mai assunto terapie antiretrovirali, indipendentemente da stadio clinico, grado di compromissione immunologica, motivazioni della mancata assunzione. Ciascun paziente viene incluso nella coorte solo dopo ottenimento di consenso informato scritto a partecipare allo studio, previa garanzia di anonimato e di non subire, come conseguenza dell'adesione alla coorte, alcuna interferenza nelle scelte terapeutiche che rimangono interamente affidate alla discrezionalità del medico curante del Centro.

**Centri partecipanti:** 67 Centri Universitari e Ospedalieri appartenenti a diverse regioni italiane coordinati da sei Centri coordinatori clinici. **Durata dello studio:** E' prevista una durata di dieci anni, salvo diverse valutazioni da parte del comitato scientifico di I.CO.NA.

**Registrazione dei dati relativi ai pazienti inclusi:** Tutti i centri sono collegati in rete. I dati clinico-epidemiologici vengono registrati su apposito data base in internet ([www.icona.org](http://www.icona.org)).

**Banca di materiale biologico:** Prelievi di plasma (a scadenza semestrale) e cellule (a scadenza annuale) dei pazienti arruolati e raccolta in due Centri coordinatori, presso l'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Milano e presso l'IRCCS L. Spallanzani, Roma.

**Questionario comportamentale:** Questionario autosomministrato ai pazienti da compilarsi all'arruolamento e a scadenza annuale, contenente informazioni su scolarità, attività lavorativa, comportamenti sessuali, stile di vita, vissuto della propria malattia e delle terapie assunte.

## ARTICOLAZIONE DELLO STUDIO

**lo studio si articola in tre principali sottoprogetti:** raccolta dati clinico-epidemiologici - banca biologica - studio comportamentale

**Raccolta dei dati clinico-epidemiologici:** Inserimento in rete dei seguenti parametri: età, sesso, fattori di rischio per infezione da HIV, data di primo test HIV positivo e data di ultimo test negativo dove disponibile, altezza, peso, pressione arteriosa, stadio CDC, patologie opportunistiche maggiori e minori, data di inizio e fine di terapie antiretrovirali, terapie e profilassi per le infezioni opportunistiche e altre terapie, motivazioni di inizio e sospensione dei diversi farmaci, data di ingresso e dimissione e motivazioni della degenza ospedaliera, e i seguenti parametri di laboratorio: emoglobina, leucociti, piastrine, transaminasi, colesterolo, trigliceridi, glicemia, marcatori del virus epatitici, anticorpi IgG anti-T gondii, sottopopolazioni linfocitarie, HIV\_RNA plasmatico, decesso. I dati devono essere raccolti all'arruolamento, alla comparsa di ogni evento clinico, a ogni modifica delle terapie in corso, in caso di degenza ospedaliera e in caso di decesso. In assenza di eventi i dati vanno aggiornati con frequenza almeno semestrale.

**Raccolta di materiali biologici:** la raccolta di plasma, cellule ed altri materiali biologici viene effettuata su base volontaria per ogni Centro partecipante. La raccolta di plasma viene effettuata ogni sei mesi. La raccolta di cellule viene effettuata ogni anno. Altri materiali prelevati da pazienti (biopsie linfonodali, aspirati, biopsie rettali, liquido spermatico etc.) e che possono costituire materiale di estremo interesse sono prelevati su base volontaria per Centro e per paziente, nonché sulla base di specifici studi.

**Centralizzazione del materiale biologico:** il materiale biologico prelevato dai pazienti è centralizzato nelle seguenti sedi:

- Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale L. Sacco, Università di Milano
- IRCCS Lazzaro Spallanzani, Roma

E' previsto un invio del materiale semestrale; sono possibili invii più frequenti sulla base delle singole esigenze. Costituzione di un registro di materiale biologico. E' costituito, unitamente alla Banca, un registro di materiale biologico disponibile a tutti i partecipanti allo studio. Il registro è rigorosamente anonimo.

**Sottoprogetto di epidemiologia comportamentale:** Le modificazioni delle caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da HIV che si sono verificate a partire dagli anni novanta, ed il mutare nella popolazione delle conoscenze relative all'epidemia, rendono oggi più difficile programmare efficaci interventi di prevenzione. E' oggi di particolare rilevanza conoscere le caratteristiche comportamentali prevalenti tra le persone colpite dall'infezione e come tendono ad evolvere e quali sono oggi i bisogni assistenziali e come si modificheranno in seguito all'adozione delle nuove strategie terapeutiche. Il campione della popolazione inclusa in I.CO.NA, composto da pazienti mai sottoposti a terapie, indipendentemente dallo stadio dell'infezione da HIV, permette di usufruire di un osservatorio prezioso per delineare le caratteristiche della popolazione che attualmente viene colpita dall'infezione e per comprendere in tempi quasi reali come evolvano alcune variabili comportamentali che possono influire sulla trasmissione dell'infezione dopo gli interventi terapeutici. Il progetto prevede l'utilizzo di un questionario autosomministrato con ampia garanzia della confidenzialità delle informazioni raccolte, che indaga le seguenti aree: 1) storia personale; 2) profilo dello stato di salute; 3) comportamenti personali; 4) percezione della salute; 5) percezione del rischio; 6) cura della salute; 7) conoscenze sull'infezione da HIV/AIDS; 8) relazioni sociali; 9) qualità di vita. Una ulteriore sezione relativa alle conoscenze ed agli atteggiamenti nei confronti delle terapie antiretrovirali ed alla compliance verrà inclusa nei questionari di follow-up. Il questionario è somministrato, dopo l'arruolamento, con cadenza annuale.



Non è stato il congresso delle grandi scoperte scientifiche (e non ce le aspettavamo). Il Sesto Congresso di Terapia Farmacologia per l'Infezione da HIV ha rappresentato un momento di riflessione. Un momento in cui i ricercatori ed i medici si sono confrontati per ripassare, riflettere, rimettere in discussione e mettere a punto quanto hanno imparato in questi venti anni. Vi è la consapevolezza che con un armamentario di oltre 16 farmaci antiretrovirali si possono costruire svariate decine di combinazioni potenti, mentre solo tre o quattro sono quelle che si possono offrire ad un paziente, sia per ragioni di resistenze crociate, sia per i problemi legati agli effetti collaterali individuali, sia per le difficoltà di aderenza.

## NUOVI APPROCCI

Molte le presentazioni indirizzate ai problemi delle persone con HIV anche se molte domande rimangono ancora senza una risposta scientifica validata. Ian Weller, presidente del Congresso, ha confermato che vi è uno "shift", un adattamento nell'approccio al modello di trattamento. Per la prima volta in una conferenza scientifica internazionale si è espressa la necessità di creare modelli specifici individuali di approccio terapeutico, ovvero l'esigenza di adattare all'individuo il concetto di quando e come iniziare il trattamento. Andrew Phillips, in particolare, ha sottolineato che sono diversi i criteri che debbono guidare un medico che si trova a suggerire la terapia ad un paziente di 25 anni di età, rispetto a quelli che deve applicare se il paziente ne ha 45. Jonathan Shapiro ha dichiarato che l'abilità del paziente nell'assumere la terapia rappresenta l'elemento di maggiore importanza nel successo del trattamento ARV, sollecitando maggiori investimenti nello sviluppo di strategie efficaci in grado di facilitare l'aderenza. Ha anche suggerito di inserire programmi di formazione dedicati agli operatori sanitari su come comunicare e come creare una buona relazione con il paziente (PL5.1). Lo stesso Julio Montaner ha presentato una serie di dati che dimostrano come l'esperienza del medico e la sua capacità di relazionarsi ad altre figure professionali sia direttamente collegata all'esito immuno/virologico (PL1.2). E' evidente da questo tipo di approccio che la persona con HIV assume un ruolo maggiormente attivo nelle scelte terapeutiche che concernono la sua salute ed il suo stile di vita. E' forse definitivamente tramontato il tempo in cui alcuni medici italiani si vedevano come piloti di un aereo in cui il paziente è un passeggero?

## DOSAGGI SEMPLIFICATI

Nei paesi ove vi è accesso alle terapie, gli antivirali stanno facendo progressi. Dalle combinazioni che solo 4-5 anni fa prevedevano l'assunzione di 20-25 pillole al giorno in tre somministrazioni giornaliere, si è passati al BID, due volte al giorno con meno quantità di compresse. Ora si presentano farmaci da assumere una sola volta al giorno (QD già validati come ddI, 3TC, Atazanavir, Tenofovir, Efavirenz, ora in studio anche il GW 908, il lopinavir, il d4T, l'abacavir, la nevirapina), mentre altri farmaci vanno assunti ancora due volte al giorno (BID). Sembra che, secondo lo studio presentato da Graeme Moyle (The APPT-1, Assessing Patients Preferred Treatment), che la maggior parte dei pazienti ritiene che la somministrazione una volta al giorno aiuti a ridurre il rischio di dimenticanze e pertanto fornisca una buona base per una migliore aderenza. Riteniamo comunque che ancora debbono essere fatti studi ad hoc che dimostrino che una volta al giorno è meglio di due volte al giorno, soprattutto in presenza di posologie miste e cioè in presenza di schemi terapeutici in cui alcuni farmaci vanno assunti QD e altri BID.

## IL NUOVO IP GSK

Glaxo Smithkline ha presentato dati a 48 settimane relativi alla nuova formulazione di amprevir (GW908) utilizzabile in mono-somministrazione giornaliera assieme ad una piccola dose di ritonavir come booster. Lo studio è stato elaborato paragonando tale farmaco al nelfinavir. In una popolazione di pazienti avanzati, il 68% dei pazienti trattati con GW908/r ed il 65% dei pazienti trattati con nelfinavir hanno raggiunto carica virale <400 copie dopo 48 settimane. I pazienti con carica virale <50 copie erano il 56% nel braccio trattato con GW908 ed il 52% nel braccio trattato con nelfinavir. I rappresentanti della comunità hanno criticato questo studio in quanto mette a confronto un farmaco come il 908 con il nelfinavir che, come si sa dagli studi e dalla pratica clinica, non è il più potente, pur presentando altri vantaggi.

## EFFETTI COLLATERALI E QDV

Nulla di nuovo è emerso su un tema che richiama particolare attenzione quale quello della lipodistrofia. Abbiamo assistito ad una presentazione in cui si è cercato di definire che cosa sia la lipodistrofia, dopo almeno 5 anni che se ne parla. Di particolare interesse è stata la presentazione del poster sullo studio DAD (Data Collection on Adverse events of Anti-HIV drugs) che, attraverso uno studio multicentrico internazionale su undici coorti per un totale di circa 23.000 pazienti, ha evidenziato notevoli differenze tra i vari IP per quanto concerne le dislipidemie. In particolare il ritonavir appare associato ad alte probabilità di livelli elevati di colesterolo HDL e di trigliceridi, il nelfinavir appare associato a minori probabilità di



abbassamento del colesterolo HDL, il saquinavir è associato ad un minore rischio di elevato rapporto TC-HDL. Ma l'incidenza di eventi cardiovascolari tra i vari IP deve essere ancora determinata. I primi dati relativi a questo tema saranno disponibili nel 2003.

Dunque le preoccupazioni per una migliore qualità della vita delle persone con HIV e gli studi osservazionali hanno guidato una parte consistente della conferenza. La maggior parte degli studi presentati apre a molte nuove domande che saranno poi oggetto di ulteriori studi dedicati.

## I PAESI IN VIA DI SVILUPPO

Altro tema di particolare interesse è stato il trattamento dell'infezione da HIV nel sud del mondo. Sebbene sino ad ora le dimensioni dell'epidemia nell'Africa sub-sahariana sembrassero essere al di fuori della portata della comunità scientifica, uno dei discorsi di apertura (Kazatchkine KL1) ha messo in evidenza il fatto che il punto di svolta è stato ormai raggiunto e che il trattamento antiretrovirale deve essere reso rapidamente disponibile anche ai paesi più svantaggiati. Il dato è stato suffragato da una serie di presentazioni che hanno messo in evidenza come molti paesi in via di sviluppo stiano finalmente disegnando programmi efficaci di intervento sulla popolazione, nella maggior parte grazie all'intervento di farmaci generici. Nel corso della conferenza è stato presentato uno studio che ha messo a confronto Triomune - un farmaco generico che comprende nevirapina, d4T e 3TC prodotto da CIPLA in India - con gli stessi farmaci prodotti da Boehringer Ingelheim e Glaxo Smithkline. Lo studio ha dimostrato la bioequivalenza di Triomune in 26 volontari sani; i livelli di AUC e Cmax erano identici a quelli dei farmaci brand (Gogtay PL8.4). Elly Katabiria, Ernest Ekong e Ernest Darkoh-Ampem hanno illustrato come i propri governi (Uganda, Nigeria e Botswana) stanno finalmente mettendo in atto programmi efficaci di trattamento e prevenzione. Roche è stata criticata per non aver rispettato gli impegni presi in passato di riduzione del prezzo del nelfinavir nei paesi in via di sviluppo il quale rimane a 3,170 dollari/anno. In una lettera aperta a Franz Humer, CEO di Roche, MSF, EATG, Nadir ed altri gruppi hanno denunciato il fatto che in Guatemala il prezzo fissato da Roche sia 1,4 volte superiore a quello applicato in Svizzera e Francia. In Camerun il farmaco costa 4,124 dollari/anno, quasi il doppio che in Brasile. MSF ha dichiarato che, viceversa, Merck ha ridotto il prezzo di Crixivan, un IP con processi di produzione e mercato analoghi a quelli del nelfinavir, a 600 dollari/anno, rispettando gli impegni assunti con la comunità.



## STI-INTERRUZIONE STRUTTURATA DI TERAPIA

Questo tema è ancora molto discusso e controverso: da un lato ci si deve confrontare con il fatto oggettivo che molte persone sieropositive comunemente interrompono la terapia per diverse ragioni, e quindi come sia opportuno, in qualche modo, "strutturarle", dall'altro si deve prendere atto che le linee di pensiero scientifiche su questo punto sono ancora molto controverse. Le STIs possono potenzialmente essere utilizzate in tre situazioni: a) per permettere ai pazienti con una buona ri-sposta immunitaria di "allentare" la tossicità dei farmaci; b) per permettere una sorta di super-risposta del sistema immunitario (chiamata un po' impropriamente "auto-vaccinazione") al fine di mantenere, senza farmaci, una soppressione virale; c) in pazienti che sono in fallimento terapeutico nella speranza che la rimozione dei farmaci permetta ai virus resistenti di ritornare nella forma "wild type" in modo che una successiva terapia di salvataggio possa essere efficace. Il Dott. Patrick Yeni (Hospital Bichat-Claude Bernard, Paris, France) ha espresso un'opinione negativa sulla pratica clinica dell'STIs, specialmente in persone con basso numero di CD4, supportata dal fatto che numerose sono le evidenze di insuccesso in guadagno di CD4 dopo le interruzioni. In infezione acuta non si sono ancora presentati dati convincenti o, comunque, se nel modello animale sembra esserci successo, nulla può essere ancora detto nell'uomo. Nel caso di "wash-out" causa resistenze virali, l'unico dato interessante riferito è l'esperienza della GIGA-HAART francese, dove il periodo di sospensione di 8 settimane ha portato a buoni risultati in 48 settimane. Molti sono gli studi ancora in corso tra cui l'MRC Optima study. Il dott. Yeni ha fortemente raccomandato che le STIs siano utilizzate solo all'interno di studi clinici e non nelle pratica clinica, in modo da concordare con il paziente tutte le modalità in modo chiaro e molto monitorato.

## NUOVI FARMACI E NUOVI TARGETS

Il dott. Roy Gulick (Weill Medical College of Cornell University, New York, USA) ha presentato lo status attuale delle nuove prospettive farmacologiche per il trattamento dell'HIV. Attualmente sono disponibili 16 farmaci antiretrovirali (approvati), ma le combinazioni possibili hanno ancora grosse limitazioni. Si stima che circa il 60% delle persone sieropositive possa avere problemi di fallimento terapeutico causa tossicità, aderenza e/o resistenze. E' dunque necessario migliorare il profilo farmacocinetico dei nuovi farmaci e allo stesso tempo "disegnarli" in modo più specifico per limitare le tossicità. Non sono emerse da Glasgow particolari novità, riportiamo le principali, citate dal dott. Gulick, per classe:

a) NRTIs: Emtricitabina (FTC), della Triangle Pharmaceuticals, tra i più avanzati, dimostra anche attività anti-HBV, 200 mg una volta al giorno, eliminato attraverso le urine, sembra interagire con ZDV. E' in corso uno studio (FTC301) versus il d4T (con ddI e EFV). Altri NRTIs, in fase I e II, sono l'Amdoxovir (DAPD), l'Alovidine (MIV-310, FLT), ACH-126,443 (L-Fd4C), SPD 756 (BCH-13520) SPD 754 (BCH-10618, DOTC).

b) NNRTIs: TMC125, della Tibotec Virco, è il più avanzato, 900mg due volte al giorno. Altri sono la Capravirina, in fase II, il DPC-083 della DuPont Pharmaceuticals Company.

c) IPs: Si è parlato molto di due principali inibitori delle proteasi disponibili già in accesso allargato o che presto lo saranno: Atazanavir (Bristol Myers Squibb), Tipranavir (Boehringer Ingelheim). Presentato anche uno studio a 48 settimane sul GW433908/r (GlaxoSmithKline), una volta al giorno versus Nelfinavir, due volte al giorno. Altri citati sono stati il TMC 114, Tibotec Virco (fase I) e il Mozenavir, fase I/II.

d) Inibitori di Ingresso: i citati sono stati Fuzeon (T-20), per il quale è partito un piccolissimo accesso precoce, T-1249 (Roche), fase I/II. Questi due farmaci appartengono alla sottocategoria "inibitori della fusione". Altri citati in quelle che possono essere considerate ulteriori sottocategorie:

"gli inibitori di attacco che impediscono al virus di attaccarsi alla membrana esterna della cellula (CD4) da colpire, legandosi, per es, alla glicoproteina "gp 120" (farmaci citati PRO 542 e BMS 806);

"gli inibitori dei co-recettori che impediscono l'interazione tra il virus ed i recettori presenti sulla superficie della membrana della cellula: i citati sono stati gli inibitori del CCR5 (SCH-C e SCH-D, PRO140, UK427,857) e gli inibitori del CXCR4 (AMD3100 e AMD070).

e) Inibitori dell'integrasi: L'integrasi, enzima, 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. L'integrazione avviene dunque in due fasi: l'assemblaggio di DNA virale in preparazione per l'integrazione e il trasferimento dei pezzi virali. Farmaci citati l'S-1360 e gli L-870812, L-870810.

f) Altre categorie promettenti: si parla sempre più spesso di altre categorie, sempre con molta speranza e ancora poca concretezza. Le principali sono gli inibitori dell'assemblaggio, gli inibitori delle difensine, e gli inibitori del si-RNA..

## NUOVI VACCINI

L'unica novità sui vaccini anti-AIDS è la presentazione di uno studio pre-clinico (cioè su macachi) di DermaVir, vaccino DNA topico (presentato da Julianna Lisziewski, gruppo dott. Franco Lori). Trattasi di un cerotto da applicarsi sulla schiena (cellule langerherane, precursori delle cellule dendritiche) dopo un'adeguata esfoliazione. L'idea è l'ottenimento del controllo della carica virale attraverso l'utilizzo di questo cerotto con un'adeguata terapia HAART intermittente. Partirà uno studio (ACTG 5176) su 24 persone sieropositive con CD4 > 350 cells/mm3 e HIV-RNA < 50 cp/ml da sei mesi.

## UNO STUDIO SUL LOPINAVIR

Abbott ha presentato lo studio di efficacia del lopinavir/r a 4 anni in pazienti naive (204 settimane). La risposta virologica nello studio che coinvolgeva 100 persone mai trattate è per il 71% e per il 70% rispettivamente con copie <400 e <50/ml. Il raggiungimento di un valore virale inferiore alle 3 copie nelle prime 78 settimane non appare un fattore predittivo di successivo fallimento virologico. Variazioni sul livello di carica virale (blips) potrebbero essere legate a eventi patologici concomitanti. La risposta virologica è stata analoga nei pazienti con valore di carica iniziale >100.000 copie o con CD4 <200 copie. Abbott si è impegnata ad effettuare un follow up prolungato per analizzare possibili fattori virologici o immunologici che possano avere un impatto sulla durata della risposta virologica.

## ECAB A GLASGOW

Durante un incontro ECAB (European Community Advisory Board)/EATG a Glasgow sono emerse due importanti novità:

"Boehringer Ingelheim ha comunicato che per l'anno 2003 saranno disponibili in accesso precoce, definito "emergenza", soltanto 300 trattamenti di Tipranavir in tutto il mondo (150 in America, 150 in Europa) per problemi di scaling-up della produzione (questo numero è da intendersi aggiuntivo rispetto ai programmi di fase III sul farmaco e agli studi di roll-over connessi ad altri precedenti studi). I membri dell'ECAB hanno protestato in modo formale per la scarsità di prodotto da affidare al canale "emergenza". BI ha risposto che per avere una maggior quantità di prodotto disponibile nel 2003 bisognava programmare la produzione nel 1999 (lavandosene le mani in quanto all'epoca il tipranavir era della Pharmacia Upjohn). Tale risposta ha irritato maggiormente i membri dell'ECAB i quali ritengono che BI abbia fatto il passo più lungo della gamba e cioè abbia acquistato una molecola senza avere le necessarie capacità produttive e finanziarie per svilupparla in tempi ragionevoli. La comunità si è riservata azioni precise al riguardo.

Boehringer Ingelheim ha presentato il farmaco BILN 2061, primo inibitore della proteasi serina per HCV. I risultati sembrano molto incoraggianti. Studi di due giorni su pazienti con fibrosi moderata, HCV+, genotipo 1 (a e b). Per il momento è a formulazione liquida, ma in futuro sarà a somministrazione orale. Vari dosaggi testati hanno mostrato una diminuzione di 3 log di HCV-RNA. Si ritorna a valori normali in un intervallo di 1-7 giorni. Non si sono visti particolari effetti collaterali ed il farmaco è stato ben tollerato. Invariate AST e ALT. Buoni anche i risultati in pazienti con fibrosi avanzata. Ora saranno fatti test in pazienti cirrotici.

## LA CONTINUAZIONE DEGLI STUDI DI LUNGO TERMINE.

L'EATG, insieme ad altre 52 associazioni europee ed americane hanno chiesto, per mezzo di un comunicato stampa concordato con la comunità scientifica, la continuazione degli studi di lungo termine sugli effetti collaterali dei farmaci antiretrovirali. **Il Comitato Decisionale sulle Complicazioni della HAART** afferma che è indispensabile poter proseguire gli studi intrapresi per comprendere a fondo le complicate metaboliche della HAART. Tale Comitato comprende rappresentanti di molte industrie farmaceutiche (Abbott, BI, BMS, GSK, Roche, Merck, Pfizer e Gilead intende partecipare), di ricercatori e di persone della comunità ed ha commissionato studi indipendenti su temi di notevole interesse quali la lipodistrofia, le malattie cardiovascolari ecc. Le industrie farmaceutiche hanno già allocato cinque milioni di dollari per supportare tali studi. Vi è il rischio che tale Comitato non ottenga il rinnovo di tale impegno a supportare gli studi. Per la comunità HIV tale situazione è inaccettabile e richiede la continuazione di tale collaborazione che vede insieme ricercatori, persone con HIV, industrie e agenzie regolatorie.

# LIPODISTROFIA

Filippo Schloesser

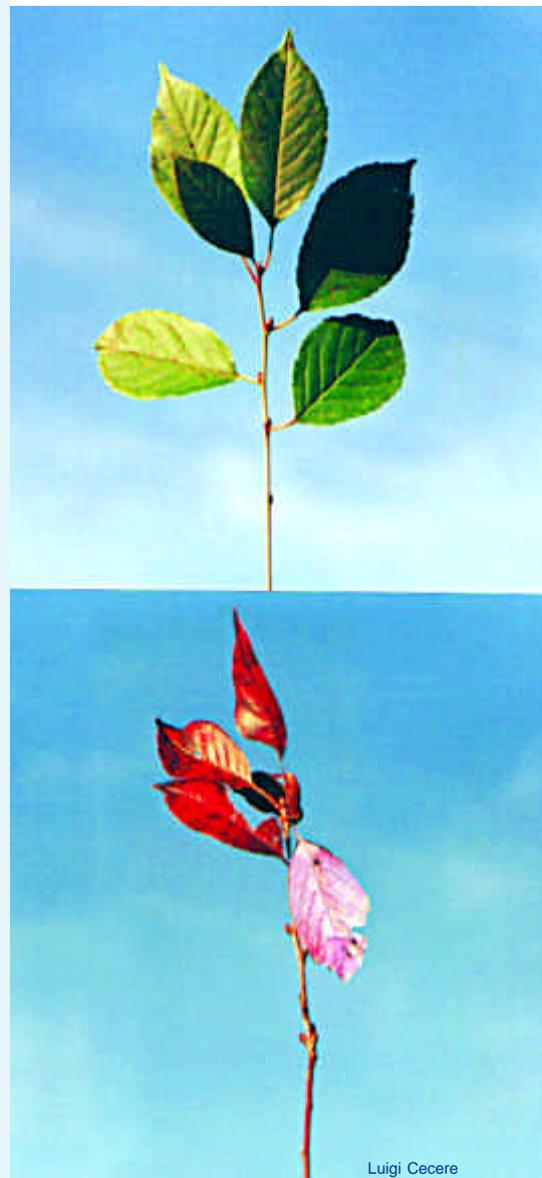
La genesi della lipodistrofia rimane ancora oscura e nonostante cerchiamo nei siti più specializzati le informazioni più aggiornate, non riusciamo ad ottenere delle risposte scientifiche precise, ancor meno riusciamo a identificare ipotesi di terapia per diminuire gli effetti, a volte devastanti, di tale patologia che colpisce l'aspetto fisico e minaccia anche il buon esito di una terapia di lungo termine. Molte persone, infatti, decidono di non curarsi, di scegliere terapie subottimali, di non essere aderenti, per evitare l'evidente segno della lipodistrofia che lo specchio denuncia e che allontana, anche inconsapevolmente dalla disposizione psicologica a sottoporsi ad una terapia farmacologica.

La HAART è stata associata allo sviluppo delle sindromi da lipodistrofia. Si tratta di una condizione clinica caratterizzata da una redistribuzione disomogenea delle cellule grasse e può portare a perdita o ad aumento eccessivo in parti del corpo quali lo stomaco e/o la schiena. La lipodistrofia può comportare anche il diabete ed alti livelli di colesterolo e trigliceridi. Nel prossimo numero di Delta (9), pubblicheremo un articolo del Dr. Guaraldi sugli studi più recenti.

In uno studio pubblicato sulla rivista Mitochondrion nello scorso settembre e riportato anche sulla rivista AIDS Weekly del 28.10.02, alcuni ricercatori dell'Istituto Americano di Studi sul Cancro, dell'Istituto degli Standards e delle Tecnologie e dell'Università Purdue hanno riferito che le componenti della HAART possono produrre tossicità mitocondriale (cfr. Delta n.2). La configurazione clinica della lipodistrofia associata alla HAART è simile a quella riscontrata nelle persone con disfunzione mitocondriale. Come già spiegato in altro articolo di Delta, i mitocondri processano le

proteine e producono energia. Qualsiasi interferenza con le normali attività dei mitocondri può portare ad una distorsione o ad una di-sfunzione di altri processi cellulari.

I ricercatori hanno affermato per anni ormai, che gli NRTI possono produrre tossicità mitocondriale inibendo un enzima mitocondriale chiamato gamma polimerasi del DNA. Ulteriori studi hanno dimostrato che gli inibitori della proteasi possono direttamente influenzare il funzionamento dell'enzima della proteasi mitocondriale, producendo così una disfunzione mitocondriale che può contribuire allo sviluppo della lipodistrofia. Gli effetti combinati sui mitocondri di ambedue le classi di farmaci possono pertanto portare a tale condizione. Inoltre, essendo gli inibitori della proteasi altamente idrofobici (non solubili in acqua), si possono concentrare nei tessuti adiposi. I farmaci pertanto produrrebbero un impatto sui mitocondri nei tessuti esposti per lungo periodo. Il fatto che gli IP colpiscano il processo di proteasi mitocondriale, potrebbe essere utile se si volessero sviluppare inibitori della proteasi mitocondriale per altre patologie quali il cancro, sostiene il Dr. Weiner della Purdue. Ciononostante il gruppo di ricerca non riesce a confermare a quale livello l'inibizione del processo di proteasi mitocondriale si colleghi alla distruzione dei mitocondri. Sostengono comunque, che sia gli NRTI, sia gli IP hanno effetti diretti sulle cellule adipose e le anomalie mitocondriali sono state riscontrate nei tessuti adiposi dei pazienti con lipodistrofia. I ricercatori, come le associazioni di pazienti, sollecitano i ricercatori che sviluppano nuove molecole per l'HIV di indirizzarsi in modo preciso sulla minimizzazione degli eventi avversi sui mitocondri derivanti dai farmaci disponibili attualmente.



## PREVENZIONE ... L'ITALIA SI FA COMPATIRE ANCORA

NADIR

Tra i punti programmatici del governo delle libertà è comparso anche il proposito di liberare le giovani generazioni dal desiderio sessuale al fine di combattere la diffusione dell'Aids. I ministeri della salute e dell'istruzione hanno infatti pubblicato un opuscolo informativo, stampato in un milione e trecentomila copie e destinato ai ragazzi delle scuole, che spiega che "l'unico modo per proteggersi davvero" dal virus Hiv "è non avere rapporti sessuali". Peccato che i più autorevoli esperti in materia di prevenzione dell'Aids considerino inefficace e controproducente questa strategia. La Caritas Internazionale, un'organizzazione che rappresenta circa 150 agenzie umanitarie legate alla chiesa cattolica, ha pubblicato a sua volta un documento in cui si sostiene che la chiesa cattolica romana ha accettato in silenzio la discriminazione contro le persone sieropositive.

Sebbene il documento non affronti il tema della contraccezione, pochi giorni prima della giornata mondiale contro l'AIDS, l'Istituto Cattolico per le Relazioni Internazionali si è unito ad un appello rivolto alla chiesa cattolica per fare in

modo che il vaticano autorizzi l'uso del preservativo per combattere l'epidemia di HIV/AIDS. Mentre la stessa chiesa cattolica diffonde in tutto il mondo un documento di scuse in cui ammette la collusione della chiesa cattolica romana nella persecuzione delle vittime dell'AIDS nei paesi in via di sviluppo il "governo delle libertà" si fa portavoce della più retriva morale cattolica muovendosi in controtendenza rispetto a paesi come il Brasile dove, grazie ad una coraggiosa campagna di prevenzione, i casi di contagio sono diminuiti del 50%, risparmiando circa 1,1 miliardi di dollari alla Sanità Pubblica. Uno studio dell'"US Centers for Disease Control and Prevention" fa sapere che negli Stati Uniti, grazie alle politiche di prevenzione mirate, almeno un milione e mezzo di persone sono state salvate dal contagio.

Contro i messaggi contenuti nell'opuscolo è intervenuto con toni molto polemici Mauro Moroni. "Dire ai giovani che il modo migliore per evitare l'Aids è la castità - ha dichiarato Moroni durante una conferenza stampa - è come dire stai a casa a chi, prima di un viaggio, mi chie-

de come fare per evitare la malaria". Un modo, insomma, non molto costruttivo di affrontare il problema, che rappresenta "uno sconcertante passo indietro rispetto alla laicità che, almeno negli ultimi anni, ha caratterizzato l'informazione sull'Aids. L'opuscolo ministeriale si guarda bene dal dare queste informazioni e contiene invece indicazioni fuorvianti, come la frase "il profilattico non serve per le ferite dell'anima", consiglio di utilità più che dubbia per prevenire una malattia infettiva. Mentre secondo i dati dell'Istituto superiore di sanità la curva delle nuove infezioni ha ripreso a salire, in mancanza di battenti campagne di prevenzione e per la falsa convinzione che le terapie attualmente esistenti siano in grado di risolvere il problema dell'Aids, il governo riduce i fondi per la ricerca e sforna messaggi bacchettoni. Il ministro della salute Sirchia ha debolmente replicato (non intendo replicato da un punto di vista virologico, ovviamente) che l'opuscolo non si rivolge ai malati "... ma a ragazzi che non vogliamo che incontrino questo virus". Sarà un buon motivo per evitare di offrire un'informazione corretta sotto il profilo scientifico?



Simone Marcotullio

Filippo Schloesser

Mauro Guarinieri

David Osorio

Alessandra Cerioli & Tino

Gianluca Longo

Valentina Biagini

Roberto Biondi

Simone Marchi

# Buone Feste

dalla Redazione di Delta



RIVISTA DI INFORMAZIONE SULL'HIV  
n.8 Inverno 2002

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

Direttore Responsabile Filippo Schloesser  
 Redazione Mauro Guarinieri - Simone Marcotullio - David Osorio  
 Comitato scientifico: Dr. Ovidio Brignoli - Dr. Raffaele Bruno - Dr. Claudio Cricelli - Francois Houyez (F)  
 Dr. Martin Markowitz (USA) - Simone Marcotullio - Dr. Filippo Schloesser  
 Prof. Fabrizio Starace - Dr. Stefano Vella

Grafica Gianluca Longo  
 Collaboratori di redazione: Roberto Biondi, Valentina Biagini, Simone Marchi  
 Stampa Arte della Stampa - Roma  
 Editore NADIR ONLUS via Panama 88 - 00198 Roma

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

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

Le fotografie dove descritto sono di Luigi Cecere.  
 Le foto presenti in questo numero di Delta non sono sotto soggette a royalties.  
 La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali dell'associazione NADIR ONLUS, attività di utilità sociale non a fini di lucro.  
 Le opinioni espresse all'interno della presente pubblicazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei relativi articoli e sono comunque soggette all'approvazione del comitato scientifico e redazionale della rivista.

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