

# NadirPonte

CONOSCERE  APPLICARE

Strumento per trasmettere in modo semplice gli aggiornamenti della ricerca e stabilire un raccordo tra essi e la loro applicabilità nella gestione dell'HIV quale chiave del successo clinico a lungo termine.

## IL DOPPIO RUOLO DELLA TERAPIA

nadir 

# TERAPIA SULLE PERSONE CON HIV

## INIZIARE PRESTO È IMPORTANTE PER TUTTI

### INTRODUZIONE

Le ultime **“Linee Guida Italiane sull’utilizzo degli antiretrovirali nelle persone con infezione da HIV-1”** (ottobre 2011) confermano l’importanza dell’inizio precoce della **terapia**.

*“Dati recenti indicano come gli obiettivi della HA-ART (terapia antiretrovirale altamente efficace)*

*non debbano essere unicamente ricondotti **al controllo clinico e immuno-virologico** dell’infezione nel paziente in trattamento, ma anche alla **riduzione della trasmissibilità dell’infezione** e, quindi, al contenimento dell’epidemia e ad un miglioramento del costo-efficacia del trattamento”.*

### PERCHÈ?

Risultati degli studi sui quali si basa la posizione delle Linee Guida Italiane.

Studi *Randomizzati*:

- Uno studio randomizzato prospettico (Sacker T, Ann Intern Med. 1996) ha confermato l’indicazione al trattamento quando i CD4 sono > 200;
- Un altro randomizzato prospettico (HPTN052) è stato condotto su 1763 pazienti (coppie) con l’obiettivo primario di dimostrare se la precocità del trattamento (iniziato a valori di CD4 compresi tra 350 e 550) potesse ridurre il rischio di trasmissione dell’infezione al partner sessuale rispetto al braccio di controllo (inizio del trattamento a CD4 < 250). In tale studio, l’entità di riduzione del rischio è risultata essere del 96%. Inoltre, si è registrata una riduzione nell’incidenza di eventi clinici correlati all’infezione da HIV e morte nel braccio in trattamento precoce (40 eventi nel braccio di trattamento precoce versus 65 eventi nel braccio di controllo; hazard ratio = 0,59; P = 0.001).

Studi *Osservazionali di coorte*:

Vari studi hanno dimostrato un rischio di mortalità e di eventi AIDS inferiore in pazienti che avevano iniziato la HAART in presenza di conte linfocitarie CD4 più elevate.

Anche se è impossibile definire un preciso valore di CD4, tutti i dati sono favorevoli ad una *precocità di inizio della terapia*.

In particolare:

- NA-ACCORD ha valutato coloro che avevano iniziato la terapia con CD4  $\geq 500$  osservando, anche in questo gruppo di pazienti, una mortalità (per qualsiasi causa) ulteriormente ridotta rispetto a coloro che avevano iniziato la terapia più tardivamente. Tuttavia, è probabile che coloro che avevano iniziato più precocemente fossero più motivati e, di conseguenza, più aderenti alla terapia; pertanto, è verosimile pensare come il beneficio potrebbe non intendersi solo come conseguenza dell’assunzione più precoce di farmaci, ma anche come effetto di una migliore

risposta al trattamento visto questo aspetto;

- HIV-CAUSAL ha valutato pazienti che avevano iniziato la terapia quando i CD4 erano scesi sotto la soglia dei 500 rispetto a pazienti che avevano iniziato sotto la soglia dei 350 e dei 200 CD4, evidenziando come il rischio di AIDS o morte fosse significativamente aumentato nei soggetti in trattamento più tardivo (HR - hazard ratio, rispettivamente, di 1,38 e di 1,90). Inoltre, il rischio di AIDS o morte è risultato ridotto del 23% in pazienti che avevano iniziato la HAART con CD4 maggiore o uguale a 500;
- ART-CC ha valutato pazienti non tossicodipendenti (attivi o progressi) che avevano iniziato la terapia con CD4 minore o uguale a 550. Un ritardato inizio della HAART nello strato di CD4 tra 251 e 350 è stato associato con un hazard ratio di AIDS o morte pari a 1,28 rispetto a pazienti che avevano iniziato la terapia con CD4 compresi tra 450 e 351;
- CASCADE ha valutato pazienti con data di sieroconversione nota. Si è osservato un minore

rischio di AIDS o morte per una terapia iniziata entro 1 mese dalla riduzione dei CD4 entro uno specifico intervallo (0-49, 50-199, 200-349, 350-499 CD4) rispetto alla HAART ulteriormente dilazionata. I corrispondenti hazard ratio (aggiustati per possibili confondenti) sono stati: 0,32, 0,48, 0,59, 0,75.

Invece, per lo strato di CD4 compreso tra 500 e 799 non è apparsa alcuna significatività in coloro che hanno iniziato la terapia rispetto ai controlli non in terapia, anche se il limitato follow-up e il basso numero di eventi (15 versus 19 per 1000 anni-persona) possono avere pregiudicato la possibilità di dimostrare differenze esistenti;

- Un recente modello matematico ha stimato invece come la terapia dovrebbe essere iniziata quando i CD4 scendono a valori < 319 per ottenere il massimo beneficio sul rischio di progressione ad AIDS e morte, mentre, per quanto riguarda la qualità di vita e la conta CD4, i valori per l'inizio della terapia dovrebbero salire rispettivamente a 397 e 500.

## ALTRI ARGOMENTI, ALTRI STUDI

In merito al *recupero immunologico*: dimostrato che è condizionato dalla conta di CD4 di partenza.

In particolare:

- La coorte EuroSida evidenzia come il recupero immunologico è evidente anche dopo anni dall'inizio della terapia nei pazienti con viremia soppressa. Tuttavia, con bassi CD4 al nadir (CD4 prima dell'inizio della terapia), le conte non raggiungono mai i valori osservati rispetto a chi inizia la terapia più precocemente;
- Uno studio multicentrico svolto in USA mostra come, dopo più di 4 anni di soppressione virologica e nonostante recuperi annuali maggiori, in coloro che iniziano la terapia a più bassi livelli di CD4 la probabilità di raggiungere la soglia

di buon recupero (oltre le 500) è minore in chi inizia il trattamento con CD4 < 350 rispetto a chi lo inizia a livelli superiori;

- Un altro studio randomizzato (Koegl C, Eur J Med Res. 2009) riafferma quanto detto al precedente punto: le curve di incremento dei CD4 in relazione ai valori al basale risultavano parallele, e quindi soggetti con basse conte all'inizio non raggiungevano mai un numero di CD4 sovrapponibile a chi partiva con valori superiori (verificato per tutte le stratificazioni di CD4, da < 200 a > 500).

In merito alla *riduzione della trasmissione e all'impatto sui costi*:

- Uno studio condotto in British Columbia (Ca-

nada, Montaner et al.) tra il 1996 e il 2009 ha evidenziato il possibile impatto positivo di una prescrizione estesa della HAART e il conseguente controllo di HIV RNA a livello di popolazione ("community viral load") sull'andamento della epidemia. In particolare, ad un incremento della prescrizione della terapia pari al 547% è corrisposto un decremento del tasso di nuove diagnosi pari al 52%. Inoltre, per ogni decremento di "community viral load" pari a 1  $\text{Log}_{10}$ , il numero di nuovi casi di infezione da HIV si è ridotto significativamente di un fattore pari a 0,86;

- Un altro studio degli stessi autori (Montaner et al.) ha dimostrato una significativa riduzione dei costi totali in pazienti che avevano iniziato la terapia con CD4 compresi tra 350 e 500 rispetto a chi aveva iniziato a valori di CD4 < 200;
- Uno studio italiano (Capiluppi B, J Biol Regul Homeost Agents. 2000) ha dimostrato stime di costo-efficacia (costo per QALY) più favorevoli in pazienti che avevano iniziato la terapia a va-

lori di CD4 > 200 rispetto a chi aveva iniziato al di sotto di tale valore (indipendentemente dai regimi di HAART prescritti).

In merito alla *tossicità*:

I regimi di prima linea hanno mostrato, negli ultimi anni, una maggiore tollerabilità nel breve-medio termine rispetto a quelli dei primi anni. Va però evidenziato che a tutt'oggi non vi sono dati sulla tossicità a lungo termine né sulle nuove tossicità in corso di terapia con nuovi farmaci/regimi. E' stato invece dimostrato che le persone con HIV che hanno iniziato la terapia più tardivamente (con conte di CD4 < 200) hanno riportato un rischio, tra cui insufficienza renale o neuropatia periferica, superiore nel breve termine.

In merito al *rischio di fallimento*:

La maggior potenza degli attuali regimi è associata a un minor rischio di selezionare mutazioni virali collegate a farmacoresistenza e tale selezione si è osservata più frequentemente in chi aveva iniziato la terapia con conte di CD4 più basse.

## RACCOMANDAZIONI

Pertanto, anche in relazione alle caratteristiche del singolo, sono in vigore le seguenti raccomandazioni guidate dalla conta dei CD4:

- *Per pazienti con conta CD4  $\leq 500$*  è fortemente raccomandato l'inizio immediato della terapia. Per quanto detto in precedenza, se i CD4 sono compresi tra 500 e 350, l'evidenza proviene da studi di coorte, se i CD4 sono < 350, l'evidenza proviene da studi prospettici randomizzati.
- *Per pazienti con conta CD4 > 500* è fortemente raccomandato l'inizio della terapia se si riscontra o una diminuzione di CD4 > 100 ogni anno, o vi è carica virale > 100.000 copie, o l'età è > 50 anni o vi è epatite cronica da HCV.

È invece moderatamente raccomandato l'inizio della terapia, ossia può essere presa

in considerazione, in presenza di una solida motivazione da parte del paziente e anche in considerazione della riduzione del rischio di trasmissione oppure se vi è rischio cardiovascolare elevato (presenza diabete mellito, pregressi accidenti cardiovascolari, rischio stimato secondo l'algoritmo di *Framingham* > 20% nei successivi 10 anni).

Vi sono poi specifiche raccomandazioni guidate da condizioni concomitanti che impongono un inizio immediato della terapia, indipendentemente dalla situazione immunovirologica: gravidanza, nefropatia HIV-correlata (HIVAN), patologie correlabili all'infezione da HIV (gruppo B della classificazione CDC 1993), tumori non-AIDS defnenti, disturbi neurocognitivi sintomatici (HAND), epatite cronica B in cui vi sia indicazione al trattamento, con forte rischio di trasmissibilità secondaria dell'infezione.

# TERAPIA SULLE PERSONE SENZA HIV

## UN NUOVO RUOLO DEI FARMACI

### ANTIRETROVIRALI

## PER PREVENIRE IL CONTAGIO

### CHE COS'È LA PrEP?

E' la *Profilassi pre Esposizione*: significa l'assunzione di farmaci antiretrovirali da parte di persone sane.

Potrebbe essere parte di più interventi messi in campo al fine di prevenire la diffusione dell'HIV.

Infatti, l'approccio generale più accreditato oggi al fine di 'fermare' il virus riguarda l'utilizzo di più armi a disposizione già esistenti: preservativo, test HIV, terapia per le persone con HIV, comportamenti responsabili, interventi biomedicali e, a seconda del contesto epidemiologico, la PrEP. In particolare, può aver senso prendere in considerazione la PrEP per persone ad alto

rischio di infezione e/o in particolari contesti dove l'epidemia raggiunge livelli di incidenza alti.

Di fatto, la persona (non sieropositiva) che assume farmaci antiretrovirali riduce la probabilità di infettarsi, qualora venga a contatto con il virus.

Ad oggi, la PrEP si è dimostrata efficace negli MSM (uomini che hanno sesso con uomini) e negli eterosessuali (uomini e donne).

Al momento, è in corso uno studio americano per valutarne l'efficacia e la sicurezza anche tra i fruitori di droghe iniettive.

### GLI STUDI PRINCIPALI

A tutti i partecipanti dei seguenti studi è stato fatto adeguato counselling in merito alla prevenzione dell'infezione e per tutti sono stati messi a disposizione preservativi (per uomini e donne).

**Studio TDF2** (Botswana Prevention Study)  
1219 uomini e donne sieronegativi di età compresa tra i 18 e i 39 anni sono stati randomizzati

a ricevere TDF/FTC (Truvada®) o placebo e sono stati seguiti per 12 mesi. L'efficacia protettiva di chi ha assunto i farmaci è stata del 62.6% durante il periodo delle avvenute sierone conversioni (9 si sono verificate nel braccio TDF/FTC e 19 nel braccio con placebo, 95% CI 21.5 to 83.4, p 0.0133). L'efficacia si alza al 77.9% se si considerano solo i sierone convertiti che sono riusciti a garantirsi una fornitura costante del farmaco.

Minimi gli eventi avversi riscontrati. In conclusione, TDF/FTC si è dimostrato efficace e sicuro per la prevenzione dell'infezione da HIV tra giovani uomini e donne eterosessuali.

### **Studio Partners**

in 4758 coppie eterosessuali sierodiscordanti, il partner sieronegativo è stato assegnato ad uno dei seguenti 3 bracci: TDF (Viread®), TDF/FTC o placebo.

TDF e TDF/FTC hanno ridotto il rischio di acquisire l'HIV rispettivamente del 63% e del 72% in uomini e donne africane rispetto al placebo. I farmaci sono stati ben tollerati: riscontrati solo eventi avversi gastrointestinali nel primo mese di assunzione della terapia. 1 persona ha avuto un innalzamento della creatinina durante il primo mese.

Di conseguenza, il trattamento si è dimostrato sicuro.

### **Studio IPREx**

2499 MSM sieronegativi (uomini che hanno sesso con uomini) sono stati randomizzati ad assumere TDF/FTC o placebo. La riduzione del rischio di infezione in chi ha assunto i farmaci è stata del 43,8% rispetto al placebo (131 casi di HIV, di cui 48 nel gruppo che ha effettuato la profilassi e 83 nel gruppo placebo, con una differenza significativa  $P = 0,002$ ).

L'aderenza al trattamento si è rivelata un fattore cruciale per la protezione. Infatti, nei partecipanti con un'aderenza inferiore al 50%, l'efficacia preventiva è risultata del 19%, mentre in quelli con un'aderenza compresa tra il 50 e il

90%, l'efficacia è stata del 34%.

In coloro con un'aderenza almeno del 90%, l'efficacia è stata del 68%. Tutte le infezioni registrate nel braccio trattato con la profilassi sono risultate associate a livelli ematici di farmaco bassi o addirittura non rilevabili e non si è avuta soppressione virale né la comparsa di resistenze nei pazienti con nuove infezioni, a suggerire che i pazienti non stavano assumendo il trattamento.

E' poi emersa una forte correlazione tra livelli di farmaco rilevabili e la protezione contro il virus. Il trattamento ha inoltre confermato il suo profilo di sicurezza e tollerabilità, mostrando una riduzione della densità minerale ossea compresa tra lo 0,5 e l'1% dopo 24 mesi di trattamento che non sembra tradursi in un danno clinico, tanto che non si è osservata alcuna differenza nella percentuale di fratture.

Rimangono ancora aperti alcuni quesiti scientifici.

Ricordiamo sinteticamente la tossicità a lungo termine, l'attenzione necessaria a non fare iniziare un trattamento PrEP a persone infette e inconsapevoli, l'efficacia di un eventuale utilizzo intermittente - o calibrato - di questa strategia, l'impatto sui comportamenti a rischio e sulle altre misure di prevenzione che la diffusione di questa strategia, nella vita reale, può comportare.

Questi ed altri aspetti sono oggi oggetto di valutazione.

## **CONSIDERAZIONI GENERALI**

Il dibattito sulla PrEP va oltre le considerazioni strettamente scientifiche. Citiamo alcuni aspetti:

- La PrEP è scientificamente provata: questa affermazione non appare retorica e priva

di sostanza. E' necessario, invece, iniziare a pensare ai farmaci antiretrovirali non solo come terapia per persone con HIV, ma anche come prevenzione (pre e post infezione). L'unione di questi concetti aumenta le numerose evidenze che, se la terapia fosse

disponibile per tutte le persone sieropositive, se venisse utilizzata (assieme agli altri interventi di prevenzione) anche come strumento preventivo per i sieronegativi ad alto/altissimo rischio e se le nuove infezioni venissero rapidamente intercettate in modo da iniziare la cura precocemente e ridurre la catena del rischio di nuove infezioni, probabilmente si chiuderebbe il 'cerchio' e l'epidemia si potrebbe concretamente arrestare. Come iniziare ad essere operativi è la vera sfida del futuro.

- L'utilizzo della PrEP rientra nel concetto più generale che i farmaci non sono forniti solo per curare, ma anche per prevenire danni più gravi. L'esempio delle statine è illuminante: non si prescrivono statine solo dopo l'infarto, ma anche e soprattutto per prevenirlo.
- Sicuramente non ci sarà bisogno di dare la PrEP a milioni di persone: sarà necessario riflettere per chi sarebbe "strettamente necessario" prescrivere. E' dunque fondamentale iniziare a pensare "in termini dimensionati e calibrati", non "in grande", ma su programmi specifici, riguardanti singole comunità, emanando delle apposite linee guida tagliate per un preciso contesto.
- I costi di una operazione di questo tipo, anche nei paesi in cui la terapia è disponibile, sarebbero sostenibili dai sistemi sanitari? Prevenire un'infezione "ad alto costo di gestione" porterebbe a propendere verso il sì se si ha in mente l'obiettivo finale di azzerare l'epidemia, ma sappiamo bene come sia impossibile "pensare a lungo termine" nei sistemi sanitari, partendo poi da una situazione oramai critica per la cura delle persone con HIV, già in difficoltà anche nei paesi sviluppati.
- Sarebbe etico iniziare a prescrivere farmaci salvavita per chi non ne ha "urgente" bisogno, a fronte della necessità mondiale per chi ne ha invece necessità? Questa è certamente una questione di non facile soluzione, che richiederebbe un cambiamento considerevole dell'attuale scenario.

Inquadrare questa strategia nel modo corretto soprattutto in merito alla sostenibilità e all'applicazione pratica, non cadere in facili pregiudizi scientifici (pro e contro) e, quindi, non perdere un'opportunità per debellare l'epidemia, non sarà una sfida semplice. Auspichiamo un dialogo ragionato sulla questione con tutti gli attori da coinvolgere.

#### **"TERAPIA SULLE PERSONE CON HIV - Iniziare presto è importante per tutti"**

##### **Fonti:**

*"Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1"*  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1301\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf)



Data di pubblicazione aprile 2012  
Ringraziamo Gilead Sciences per il supporto a questa iniziativa

Progetto grafico e supervisione: David Osorio  
Disegno grafico e illustrazioni: Simona Reniè  
Stampa: Tipografia Messere Giordana - Roma

**nadir**

**[www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org)**

Associazione Nadir Onlus  
Via Panama n. 88 - 00198 Roma  
C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002  
[redazione@nadironlus.org](mailto:redazione@nadironlus.org)