

Delta

Rivista di Informazione sull'HIV

Spedizione in A.P. - art.2 comma 20/c
legge 662/96
così come modificata da artt.1E2
del D.P.C.M. del 27.11.2002 n.294
(G.U. n.1 del 2.1.2003)
Reg.Trib. Roma n.373 del 16.08.2001

n. 12
Estate 2003

IN QUESTO NUMERO

AVETE IDEA DELLA SICUREZZA?

Nadir 1

QUELLO CHE ALLE DONNE NON DICONO

Mauro Guarinieri 2

AMICI DELL'HIV; NEMICI NOSTRI

a cura di David Ososrio 5

IL DANNO NEUROLOGICO NELL'INFEZIONE DA HIV-1

Grimaldi/Merelli 7

ACCESSO GLOBALE: DOVE SIAMO?

Mauro Guarinieri 9

TABELLA DELLE MUTAZIONI DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

Osorio/Schloesser 10

VERSO IL FUTURO: DAL 12° SEMINARIO SULLE RESISTENZE

Marcotullio/Schloesser 11

II CONFERENZA IAS, Parigi - luglio 2003

Guarinieri/Marcotullio/Schloesser 13

TIPRANAVIR: LO STUDIO RESIST 2

16

POLICLINICO UMBERTO I: PAZIENTI HIV SENZA DIAGNOSTICA

Nadir 16



AVETE IDEA DELLA SICUREZZA?

La settima Campagna di Informazione sull'AIDS, lanciata a fine giugno, non affronta nessun aspetto di informazione. Lo slogan recita: **Avete Idea Della Sofferenza?**

Qual è l'informazione che se ne deduce? Che l'AIDS comporta sofferenza? Che chi è infetto da AIDS soffre? Lo sapevano tutti. Dunque, una campagna di solidarietà e non di informazione.

Perché il ministero non lancia, invece, una seria campagna di informazione? Abbiamo più volte scritto in Delta che l'unica forma di prevenzione al dilagare dell'infezione da HIV è la corretta informazione e non siamo i soli a sostenerlo. La corretta informazione, che spetta al Ministero della Salute, obbliga a parlare del preservativo. Ma questa parola non piace al ministero: forse per ordini di oltre Tevere (ove si invita alla castità, come se tale invito potesse convincere tutta la popolazione italiana...), forse per puritanesimo conservatore in linea con gli amici transatlantici, o forse per una decisione "illuminata": promuovere l'uso del preservativo, infatti, potrebbe fomentare fornicazioni e copulazioni promiscue (orrore!). Poco, quindi, è cambiato dai tempi di Donat Cattin, che nel 1987 decise di non associare il concetto di prevenzione all'uso del preservativo.

Nadir rifiuta questo invito alla compassione emanato dalla campagna di questi giorni e ricorda ai propri lettori che la sicurezza nei rapporti può prevenire anche la sofferenza e la compassione. Dunque, il nostro slogan di informazione è: **Avete Idea Della Sicurezza?**

Nadir

QUELLO CHE ALLE DONNE NON DICONO:

IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA HIV/AIDS NELLE DONNE.

Mauro Guarinieri

Sebbene negli uomini e nelle donne l'AIDS sia sostanzialmente la stessa malattia, una combinazione di fattori sociali, psicologici, e fisiologici, caratterizzano l'infezione da HIV/AIDS nelle donne, suggerendo la necessità di un approccio particolare nelle donne sieropositive. La probabilità che una donna sieropositiva riceva, sia in grado di aderire, e risponda al trattamento, è differente rispetto agli uomini. Esistono inoltre una serie di fattori che complicano l'accesso e l'aderenza al trattamento nelle donne. Le differenze di genere rispetto al numero di CD4+ ed alla carica virale potrebbero inoltre rappresentare il razionale per una revisione delle linee guida, originariamente disegnate pensando ad una popolazione prevalentemente maschile. I medici dovrebbero essere maggiormente consapevoli delle implicazioni relative alle differenze di genere rispetto all'evoluzione verso la malattia, la risposta al trattamento, e l'efficacia dei nuovi farmaci antiretrovirali. La diagnosi precoce dell'infezione da HIV e dell'AIDS potrebbe addirittura portare ad una definizione specifica di AIDS in base al genere, mentre lo sviluppo di farmaci da assumere una volta al giorno, farmacologicamente sicuri, tollerabili, e con un profilo di resistenza specifico potrebbe migliorare l'aderenza, sia negli uomini sia nelle donne.

All'inizio, si pensava che l'epidemia di AIDS colpisse soprattutto gli uomini. Durante i primi anni '80, quando la malattia colpiva soprattutto le grandi metropoli, erano emerse, infatti, alcune costanti generali, e l'AIDS era descritta come una condizione specifica degli omosessuali.^[1] In seguito, la trasmissione dovuta agli emoderivati utilizzati dagli emofilici, e allo scambio di siringhe tra i consumatori di sostanze illegali per via iniettiva, portò ad un aumento dei casi di AIDS. Più tardi, fu osservato un aumento dei casi di AIDS nelle donne che avevano relazioni stabili con tossicodipendenti e/o uomini bisessuali.^[2] Adesso, le stime dello United Nations Program on HIV/AIDS e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, dicono che la maggioranza delle trasmissioni

avviene tramite rapporti sessuali non protetti, e che, nel 70% dei casi, si parla di rapporti eterosessuali. (Tabola 1).^[3] Attualmente le donne sono considerate la popolazione a maggior rischio di infezione, e la trasmissione eterosessuale è considerata la principale fonte di trasmissione del virus HIV nelle

rischio.^[5,7] Tuttavia, le donne sieropositive e le donne a rischio d'infezione dichiarano di avere una maggiore necessità di servizi sociali, come ad esempio i centri di igiene mentale, per far fronte agli effetti negativi dell'HIV sulla vita di tutti i giorni, all'isolamento sociale, e alla depressione.^[9]

L'AIDS colpisce principalmente i neri, globalmente e negli Stati Uniti.^[9] Tale tendenza rimane invariata nelle donne. Negli Stati Uniti le afro-americane rendono conto della maggioranza dei casi di AIDS tra le donne^[4] ed il maggior numero di casi riguarda le adolescenti.^[4,10] Le giovani donne tendono inoltre ad avere relazioni con uomini più grandi, come dimostrato, ad esempio, da uno studio brasiliano.^[5] L'aumento delle infezioni da HIV nelle giovani donne porta ad una maggiore riduzione dell'attesa di vita nelle donne rispetto ai maschi.^[11] Inoltre, la mortalità per AIDS è maggiore nelle donne rispetto agli uomini.^[12] Sebbene gli studi non diano risposte univoche in tal senso, ^[12] sembra che le donne abbiano una maggiore propensione a progredire verso la malattia, e muoiano prima degli uomini. Il ritardo nella diagnosi HIV+ potrebbe spiegare per quale

ragione le donne progrediscono più rapidamente degli uomini verso l'AIDS. Un numero sempre maggiore di donne contrae l'infezione, e il risultato è un aumento della morbilità e della mortalità, dovuta al ritardo della diagnosi e/o del trattamento.^[12] Identificare quali siano le donne "a rischio" è un passaggio cruciale per garantire un trattamento adeguato. Uno studio condotto a Baltimora ha dimostrato che le donne che usano crack e/o cocaina, indipendentemente dal fatto che la sostanza venga iniettata, potrebbero correre maggiori rischi, vista la tendenza ad ingaggiare pratiche sessuali ad alto rischio e ad avere molti partners.^[13] Ciò dimostrerebbe che il numero di donne a rischio sarebbe molto superiore a quanto non si pensasse un tempo.

(Tabola 1) Statistiche regionali sulla diffusione dell'HIV/AIDS*

Regione	% Donne con HIV	Modalità di trasmissione
Africa Sub-Sahariana	58	Eterosessuale
Nord Africa, Medio Oriente	55	Eterosessuale, IDU
Sud, e Sud Est Asiatico	36	Eterosessuale, IDU
Asia Orientale, Pacifico	24	IDU, eterosessuale, MSM
America Latina	30	MSM, IDU, eterosessuale
Carabi	50	Eterosessuale, MSM
Europa Orientale, Asia Centrale	27	IDU
Europa Occidentale	25	MSM, IDU
Nord America	20	MSM, IDU, eterosessuale
Australia, Nuova Zelanda	7	MSM
Totale	50	

IDU, consumatori di droga per via iniettiva; MSM, uomini che fanno sesso con uomini. *Al Dicembre 2002. Tratto da UNAIDS, World Health Organization, AIDS Epidemic Update: Dicembre 2002. [45]

donne!^[4] Contemporaneamente all'aumento dei casi d'infezione tra le donne si osserva una tendenza alla dispersione geografica dei nuovi casi nei piccoli centri^[2,5], dove il livello dell'offerta sanitaria è significativamente inferiore. Uno studio sulle donne sieropositive nel Midwest rurale degli Stati Uniti concludeva che solo 167 (60%) delle 279 donne oggetto dello studio ricevevano una visita medica ogni sei mesi.^[6] A causa della distribuzione della malattia nei primi anni dell'epidemia, gli uomini, le persone che vivono nelle città, e le persone ad alto rischio, hanno maggiori probabilità di accedere ai servizi sanitari e/o di supporto rispetto alle donne, alle persone che vivono nei centri rurali, ed alle persone a basso

Infezione da HIV e AIDS nelle donne

Esistono differenze significative rispetto alla progressione verso l'AIDS e al decorso della malattia tra uomini e donne. In generale, al momento della sierconversione, le donne hanno un numero di cellule CD4+ maggiore.^[14] Tale differenza rimane costante nel corso dell'infezione e al momento della morte per AIDS.^[15,16] Ciò potrebbe significare che le donne potrebbero progredire più facilmente degli uomini verso la malattia.^[17]

Le donne tendono ad avere una carica virale inferiore a quella degli uomini, in particolare nelle prime fasi dell'infezione da HIV, ^[18,19] anche se tale differenza tende a scomparire nel corso del tempo.^[20] Inoltre, la concentrazione plasmatica di HIV RNA potrebbe essere inferiore nelle donne, indipendentemente dalla durata dell'infezione (Tabola 2).^[18,20-24] Il significato clinico delle differenze di genere rispetto alla carica virale rimane tuttora da chiarire. Purtroppo sono stati condotti pochissimi studi per determinare quale sia il momento migliore per iniziare il trattamento nelle donne, ^[19] e le linee guida attualmente disponibili non prevedono un approccio differenziato in funzione del sesso.^[21] Tuttavia, a causa delle evidenti differenze tra i sessi, dovrebbero essere messi a punto meccanismi tali da favorire l'arruolamento delle donne negli studi sui vaccini - e sul trattamento antiretrovirale - per fare in modo che la medesima efficacia sia garantita sia negli uomini sia nelle donne.^[25]

(Tabola 2). Carica virale al basale negli uomini e nelle donne

Studio	Numero	HIV RNA	Valore
ACTG 175[22]			
Uomini	298	4270	
Donne	68	3920	< .001
ALIVE 1998[18]			
Uomini	421	8907	
Donne	106	3365	< .001
ALIVE 2001[24]			
Uomini	156	50,766	
Donne	46	15,103	< .001
Chicago Cohort[20]			
Uomini	14	148,354	
Donne	10	14,918	< .001
Italian Cohort[21]			
Uomini	1299	28,078	
Donne	712	15,950	< .001
Antiretroviral-Native Italian Cohort (ICONA)[21]			
Uomini	245	14,000	
Donne	170	8066	< .001

ACTG, AIDS Clinical Trials Group

Uno dei pochi studi condotti su una popolazione di sole donne, ha considerato il rischio di progressione verso l'AIDS o verso la morte, in base al numero di cellule CD4+ e al numero di copie HIV-RNA per millilitro di sangue, prima dell'inizio della terapia HAART (Figura 1).^[26] Al termine dello studio i ricercatori raccomandavano di aspettare fino a che il numero di cellule CD4+ fosse compreso tra le 200 e le 350/μL prima di iniziare la terapia HAART nelle donne.

Differenze di sesso nelle malattie associate all'infezione da HIV/AIDS

Le malattie definenti-AIDS genere-specifiche stanno diventando sempre più comuni. Di conseguenza, è fondamentale che le donne sieropositive ricevano una visita ginecologica almeno una volta (oppure due volte) l'anno e si sottopongano ad uno striscio vaginale per tenere sotto controllo l'eventuale comparsa di condizioni associate all'HIV. E' stato inoltre segnalato un sensibile aumento dei tumori alla cervice dovuti a papillomavirus (HPV) nelle donne sieropositive ^[27,28], anche se non è ancora del tutto chiaro quale sia il ruolo dell'infezione da HPV nell'oncogenesi cervicale.^[27-29] HIV e immunosoppressione potrebbero facilitare l'infezione da HPV e la sua persistenza; viceversa, l'immuno-ricostituzione associata al trattamento antiretrovirale potrebbe tenere a freno i tumori cervicali associati all'HIV ^[27], e la ricomparsa di neoplasie cervicali potrebbe

essere minore nelle donne che ricevono la terapia HAART.^[29] Tuttavia, poiché la concentrazione dei farmaci antiretrovirali nel tratto genitale potrebbe essere sub-ottimale, la combinazione dovrebbe essere selezionata con particolare attenzione per evitare l'emergenza di ceppi resistenti.^[30] Sulla base di uno studio il cui scopo era definire le caratteristiche cliniche

della progressione verso la malattia nelle donne sieropositive, la candida esofagea e la *Pneumocystis carinii* (PCP) sarebbero le condizioni definenti AIDS più frequenti nelle donne.^[31] La ricomparsa dell'infezione da *Candida* potrebbe essere perciò un marcatore precoce dell'immuno-soppressione.^[19] Gli aspetti fisiologici del tratto genitale femminile, oltre ai fat-

tori ormonali, potrebbero spiegare per quale ragione vi sia una maggiore frequenza di *Candida* vaginale nelle donne sieropositive.^[31] Prima che fossero disponibili la terapia HAART e i trattamenti specifici per il trattamento della PCP, la *Pneumocystis carinii* era meno frequente nelle donne sieropositive rispetto agli uomini HIV+.^[32]



Hedward Hopper - "Soleil du Matin" 1952

Trattamento

L'efficacia della terapia antiretrovirale potrebbe essere differente nelle donne. In uno studio sugli analoghi nucleosidici che prevedeva l'uso di zidovudina (AZT), le donne avevano minori probabilità di raggiungere uno degli endpoint dello studio (riduzione delle cellule CD4+ del 50%, AIDS, o morte) rispetto agli uomini.^[33] Una sottoanalisi dimostrò che le donne mai trattate in precedenza rispondevano peggio alla mono-terapia.^[33]

I fattori di genere potrebbero giocare un ruolo rispetto alla stessa probabilità di ricevere il trattamento antiretrovirale. Uno studio condotto su un campione di pazienti nordamericani ha dimostrato che le donne hanno minori probabilità degli uomini di ricevere una terapia HAART.^[34] Sulla base dei dati diffuse dal programma Medicaid della Florida circa il 57% degli uomini (ma solo il 27% delle donne) HIV+ o con AIDS ricevono due analoghi nucleosidici, e il 30% degli uomini (ma solo il 12% delle donne) ricevevano una combinazione contenente un inibitore della proteasi.^[34] Tali differenze non sembravano associate ad alcuna variabile di genere rispetto alla presentazione della malattia nel campione esaminato, alla riluttanza del medico nel prescrivere il trattamento antiretrovirale durante la gravidanza, alla scolarità delle pazienti o al costo del trattamento.^[34] Viceversa, erano i fattori socioeconomici (come il costo dei trasporti, oppure i problemi legati all'allevamento della prole) a giocare un ruolo centrale nel limitare l'accesso a cure appropriate da parte delle donne, oppure alla loro decisione di intraprendere il trattamento.^[35] Inutile dire che qualora il numero delle donne in trattamento aumentasse vi sarebbe una riduzione della mortalità ed un generale aumento dell'aspettativa di vita tra le donne sieropositive.^[34]

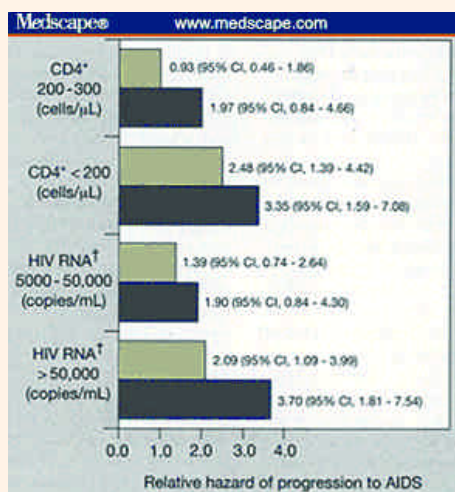
Le donne che iniziano la terapia HAART sembrano aderire meglio al trattamento. Sulla base di uno studio condotto su un campione di persone in trattamento solo il 38% degli uomini era aderente al trattamento dopo 3, 6, 9, e 12 mesi di terapia, rispetto al 67% delle donne.^[34,36] Nello spiegare i motivi di non-aderenza le donne riportano le seguenti ragioni: effetti collaterali, relazioni sociali, mancanza di fiducia nell'efficacia dei farmaci, una vita caotica, e la comparsa di alterazioni dell'immagine corporea (come ad esempio l'ingrossamento del seno) associate, in modo particolare, agli inibitori della proteasi.^[37] Uno studio recente su un gruppo di donne con HIV/AIDS che stavano allevando i propri figli,

osservò percentuali di aderenza particolarmente basse, comprese tra il 43% ed il 56%.^[38] Le ragioni riportate dalle donne arruolate, oltre a quelle già elencate in precedenza, includevano l'uso di alcool, lo stress eccessivo, le responsabilità associate alla cura dei figli, e la mancanza di fiducia nel risultato della terapia. E' evidente come alcuni fattori, come l'effetto del trattamento sull'aspetto esteriore e le difficoltà nell'armonizzare la terapia con la cura dei figli, potrebbero avere un maggiore impatto nelle donne rispetto a quanto avvenga negli uomini, e potrebbero rappresentare un fattore determinante, in grado di interferire con l'aderenza al trattamento.^[37] La terapia HAART potrebbe essere associata alla comparsa di effetti collaterali differenti nelle donne. Le donne sembrano essere più esposte agli effetti collaterali gravi e/o alle manifestazioni associate alla tossicità dei farmaci.^[39] Ad esempio, l'acidosi lattica e l'ingrossamento del fegato si manifestano più comunemente nelle donne in trattamento con analoghi nucleosidici, sia che gli NRTI vengano assunti da soli oppure in combinazione con altre classi di farmaci. Per meglio comprendere quali siano le ragioni, e i fattori associati a tali differenze sarebbero tuttavia necessari ulteriori studi.^[39] Sono state inoltre riportate differenze di genere nella redistribuzione dei grassi (lipodistrofia), associate all'infezione da HIV o all'uso di inibitori della proteasi.^[40,41] Per esempio, la redistribuzione dei grassi, come ad esempio l'ingrossamento del seno oppure della vita, potrebbe essere più frequente nelle donne, indipendentemente dalla presenza degli inibitori della proteasi nella combinazione.^[42] Inoltre, l'alterazione del livello dei lipidi, associato all'uso degli inibitori della proteasi, è più pronunciato nelle donne rispetto agli uomini. Di conseguenza, in corso di terapia antiretrovirale, le donne sieropositive sembrano perdere parte della naturale protezione, tipica del sesso femminile, rispetto all'arteriosclerosi.^[43]

La ricerca sulle terapie innovative - ultima tra tutte la ricerca sui farmaci antiretrovirali - non considera la possibilità che esistano differenze di sesso rispetto alla risposta alla malattia e al trattamento. Ad esempio, tali studi si sono occupati raramente delle differenze di sesso rispetto alla farmacocinetica, sebbene studi recenti, ed in particolare gli studi sul nuovo inibitore della proteasi atazanavir, avessero arruolato un numero di donne sufficienti per condurre studi di farmacocinetica sesso-speci-

fici. Tali studi indicano che l'esposizione al farmaco sarebbe uguale sia negli uomini sia nelle donne.^[44] Se utilizzato con altri farmaci once-a-day, l'effetto positivo di atazanavir sul livello dei lipidi, assieme al numero ridotto di compresse, potrebbe contribuire ad alleviare alcuni degli ostacoli associati al trattamento, che nelle donne rendono più difficile aderire al trattamento.

Nella maggior parte dei casi le donne sono soggette alle stesse limitazioni dei maschi. Specificamente, negli uomini e nelle donne, il fallimento al primo regime, vista la possibile emergenza di resistenze virali, limita seriamente le opzioni successive. Nuovi farmaci, che abbiano un profilo di resistenza favorevole, ed un impatto ridotto sui lipidi, sono quantomai necessari. Oltre ad avere una maggiore sicurezza ed efficacia, i nuovi farmaci prevedono un minor numero di assunzioni ed un minor numero di compresse, favorendo una maggiore aderenza ed una maggiore probabilità che il trattamento abbia successo.



AIDS Read © 2003 Cliggett Publishing, Division of SCP Communications

Aspetti psicosociali nelle donne

Nelle donne sieropositive, che generalmente riportano con maggiore frequenza sensazioni di malessere, una minore capacità di affrontare razionalmente il problema, e minori opportunità di contatti sociali e di supporto, l'analisi dei fattori psicosociali è particolarmente importante.[45] Una possibile spiegazione potrebbe essere che gli uomini sono stati maggiormente coinvolti nel trattamento, e a tutti i livelli, rispetto a quanto sia avvenuto per le donne, che solo da poco considerano l'epidemia di AIDS come un fatto che le riguarda.[45] Uno studio condotto in Australia concludeva che le donne sieropositive sono più scettiche degli uomini rispetto all'efficacia del trattamento.[46] Ciò potrebbe influire sia sulla decisione di iniziare un trattamento antiretrovirale, sia la probabilità (e la capacità) di aderire al trattamento.[37,46]

Nelle donne sieropositive i fattori psicosociali giocano un ruolo fondamentale, sia rispetto alla qualità della vita, sia rispetto alle opportunità di trattamento. Condizioni di povertà potrebbero limitare l'accesso alle cure primarie, la partecipazione agli studi clinici e l'accesso alla terapia.[47] La mancata diagnosi dell'infezione da HIV nelle donne potrebbe essere il risultato delle aspettative di genere o addirittura di forme discriminatorie.[47,48] Una gestione appropriata dell'infezione da HIV nelle donne dovrebbe includere il supporto psicologico e sociale, con l'obiettivo di aumentare l'autostima, favorire le relazioni sociali, le scelte associate alla riproduzione e alla famiglia.[48] La ricerca sociale ha dimostrato che le donne che hanno accesso all'assistenza domiciliare, ad informazioni accurate sui farmaci che stanno assumendo, e al supporto psicologico e sociale, aderiscono meglio al trattamento.[6]

Le donne sieropositive esprimono il bisogno di programmi di supporto, e il desiderio di ricevere mag-

giori informazioni. In particolare, le donne sieropositive sembrano avere un maggiore bisogno di partecipare a gruppi di auto-aiuto, composti da altre persone sieropositive.[49] Tali programmi dovrebbero essere disegnati come i corsi di empowerment già utilizzati con successo per le donne in gravidanza. Uno studio ha dimostrato che le donne in gravidanza che ricevono corsi di empowerment basati sul supporto professionale e tra pari, informazioni sulla cura di figli, ed un training specifico per imparare ad affrontare e gestire lo stress, riportano una migliore qualità della vita, una maggiore capacità di affrontare i problemi, ed un maggiore adattamento al ruolo di madre, rispetto al gruppo di controllo, che non riceveva tale supporto.[50] Inoltre, la qualità dell'assistenza nel corso dell'infezione da HIV potrebbe avere un effetto diretto sul trattamento e sulla sopravvivenza. Le donne sieropositive in cura presso centri clinici che trattano molti pazienti HIV+ e che hanno maggiore esperienza di trattamento, vivono più a lungo dopo la diagnosi di AIDS rispetto alle donne sieropositive in cura presso centri con una modesta esperienza.[51]

Sebbene il supporto sociale e l'intervento medico potrebbero sembrare due strategie separate, si tratta in realtà di due approcci strettamente correlati. La capacità di adattamento e l'abilità nel far fronte ai problemi sono direttamente associate ad un migliore risultato clinico e ad una significativa riduzione dello stress e dell'angoscia.[52] Lo stress emotivo e sociale potrebbe essere direttamente associato al decorso dell'infezione e alla malattia. Uno studio recente, conclude che i pazienti caratterizzati da un livello di stress elevato, un atteggiamento passivo rispetto alla soluzione dei problemi, livelli elevati di cortisolo, e rapporti sociali insoddisfacenti, tendono a progredire più rapidamente

verso l'AIDS. Tali fattori erano fortemente predittivi della progressione verso la malattia, più di quanto non lo fossero i rapporti sessuali ad alto rischio o l'uso di tabacco.[53]

I pazienti hanno bisogno di ricevere supporto psicosociale non solo dagli psicologi e dagli assistenti sociali, ma anche dal personale sanitario. La disponibilità dei servizi di supporto psicosociale, e l'accesso ad informazioni accurate, possono giocare un ruolo chiave rispetto al trattamento. Uno studio che prendeva in esame la relazione di un gruppo di donne sieropositive con il medico di riferimento conclude che l'aderenza al trattamento antiretrovirale è direttamente correlata alle credenze del medico rispetto all'efficacia del regime terapeutico utilizzato.[47] Il medico gioca di conseguenza un ruolo cruciale nell'educare i pazienti, e nell'aiutarli a prendere le decisioni relative alla cura. Nelle donne, una condizione socioeconomica disagiata, l'abuso di sostanze, l'abitudine ad accompagnarsi a partners che fanno uso di sostanze per via iniettiva, sono fattori di rischio molto maggiori di quanto non si creda, rispetto alla possibilità di contrarre l'infezione da HIV. Ciò nonostante esistono pochissimi materiali informativi indirizzati specificamente alle donne. Sebbene alcune ricerche abbiano chiaramente indicato la scarsa efficacia degli interventi informativi sulla popolazione generale nel ridurre i comportamenti sessuali ad alto rischio, uno studio condotto su un gruppo di donne che utilizzavano crack e/o cocaina, e praticavano sesso ad alto rischio, arrivava alla conclusione che strategie educative strategiche e mirate potrebbero essere viceversa efficaci.[13] Vale a dire che programmi educativi mirati potrebbero ridurre il rischio di trasmissione, mettendo le donne in condizione di proteggersi attivamente dalle situazioni ad alto rischio.

La prevenzione dell'HIV nelle donne e nella prole

La prevenzione, uno dei fattori chiave nel far fronte alla diffusione dell'HIV/AIDS, ha già ridotto significativamente sia la prevalenza sia l'incidenza nelle comunità e nei gruppi sociali all'interno dei quali il numero di trasmissioni era inizialmente maggiore.[54] Per esempio, il Senegal, ed alcuni altri paesi africani con poche risorse, e senza accesso ai farmaci, continuano ad avere un numero di infezioni significativamente inferiore rispetto a quello dei paesi vicini. In tali paesi le campagne di prevenzione, tra cui campagne educative sulla malattia rivolte alla popolazione generale, e campagne per l'uso del preservativo, sono iniziate nei primi anni '80, contribuendo al raggiungimento di tale obiettivo.[11] Quando non è possibile prevenire l'infezione iniziale, qualora le persone già infettate ricevano un trattamento appropriato, si possono limitare le infezioni secondarie. Sebbene valutare l'efficacia dei diversi tipi d'intervento nelle donne sarebbe assolutamente necessario, esistono pochissime ricerche del genere.[55] Le donne sieropositive dovrebbero ricevere un'educazione specifica rispetto all'inizio della cura e all'importanza dell'adesione al trattamento. Dovrebbero inoltre ricevere informazioni accurate sulla riproduzione e sulla vita sessuale.

Le donne si trovano ad affrontare problemi specifici relative alla gravidanza, al parto, e all'allattamento al seno. Sebbene le gravidanze problematiche non siano necessariamente associate alla sieropositività, favorire la salute della madre e del feto tramite la terapia antiretrovirale, e cure prenatali appropria-

te, può ridurre significativamente il rischio di trasmissione.[56] L'aumento del numero delle donne sieropositive in età fertile richiede un'attenta valutazione delle misure di prevenzione della trasmissione materno-fetale.[57] Diversi studi clinici, condotti in tutto il mondo, hanno preso in esame una varietà di interventi, tra cui il trattamento antiretrovirale.[57] Una quantità di studi ha ormai dimostrato che gli antiretrovirali, come zidovudina e nevirapina, possono ridurre il rischio di trasmissione verticale del 50% circa.[58-61] Per tale ragione, un maggiore uso della terapia antiretrovirale in corso di gravidanza potrebbe essere uno degli elementi cruciali per ridurre l'incidenza dei casi di trasmissione materno-fetale.[59]

Uno studio epidemiologico condotto nello stato di New York è giunto alla conclusione che, qualora le madri avessero ricevuto zidovudina per via endovenosa, al momento del travaglio e del parto, e al neonato fosse stata somministrata la zidovudina per via orale nelle sei settimane successive alla nascita, la trasmissione materno-fetale si riduceva del 62%.[61] Qualora non venisse utilizzata zidovudina per via endovenosa al momento del travaglio e del parto, la trasmissione si riduceva in ogni caso del 48-65%, qualora la zidovudina venisse somministrata al neonato entro le prime 24 ore. La nevirapina, somministrata durante le prime 14-16 settimane di vita riduce il rischio di trasmissione materno-fetale del 50%.[58]

Linee guida specifiche per la gestione delle donne

sieropositive in gravidanza sono disponibili su Internet.[62] Il rischio di trasmissione materno-fetale è minimizzato dal trattamento antiretrovirale, qualora il trattamento riduca la carica virale nel plasma materno al di sotto dei limiti rilevabili. Tale strategia è ovviamente possibile solamente in quelle aree del pianeta in cui i pazienti hanno accesso a tutto l'armamentario terapeutico disponibile.

I ceppi resistenti possono essere trasmessi dalla madre al figlio.[63] Per tale ragione si raccomanda che la donna in gravidanza riceva, ove disponibile, un test di resistenza. Ciò garantirebbe, infatti, l'efficacia della cura prescritta alla madre, e la massima prevenzione della trasmissione verticale.[63]

L'infezione da HIV può essere trasmessa tramite l'allattamento al seno.[57,60,64] Raccomandare o no alle donne sieropositive di evitare l'allattamento al seno è un tema particolarmente controverso, poiché ciò priverebbe il neonato dei fattori immunoprotettivi e nutritivi contenuti nel latte materno. Tuttavia l'allattamento al seno espone il neonato ad un rischio doppio di contrarre l'infezione da HIV.[64, 60] In Africa, dove l'allattamento al seno è ancora il sistema migliore per garantire un nutrimento adeguato ai neonati, in particolar modo nelle comunità svantaggiate, qualora si eliminasse l'allattamento al seno, molti neonati potrebbero non essere nutriti adeguatamente. In alternativa, la "sterilizzazione", o altre tecnologie per la rimozione del virus dal latte materno, potrebbe contribuire alla riduzione della trasmissione verticale.[64]

Conclusioni

Il decorso dell'infezione da HIV e l'efficacia della terapia HAART potrebbero essere differenti nelle donne rispetto agli uomini. Per fare in modo che uomini e donne sieropositivi vivano in salute, e a lungo, sono necessarie maggiori ricerche, una maggiore consapevolezza, e programmi educativi appropriati. Prima di tutto, il criterio per l'inizio del trattamento antiretrovirale, e la dose efficace, dovrebbero essere determinati considerando eventuali differenze tra uomini e donne. Per fare in modo che ciò avvenga, il numero delle donne arruolate negli studi clinici dovrebbe aumentare. Per garantire una diagnosi di HIV precoce anche nelle donne, è necessario riconoscere l'esistenza di eventi definitivi-AIDS genere-specifici. I clinici dovrebbero avere accesso a maggiori informazioni sull'efficacia di nuovi e più potenti antivirali, su un campione di uomini e di donne statisticamente significativo, in grado di mettere in evi-

denza eventuali differenze di genere. I medici giocano un ruolo cruciale rispetto alla percezione dell'efficacia del trattamento nelle donne. I bisogni medici e socio-sanitari espressi dalle donne dovrebbero essere meglio compresi. Una tale conoscenza potrebbe essere efficacemente applicata a programmi di prevenzione specificamente mirati alle donne, e alla valutazione di strategie di gestione della malattia specifiche.

L'infezione da HIV colpisce uomini e donne in maniera differente. Visto il continuo aumento delle infezioni da HIV nelle donne, una maggiore ricerca sulle differenze di genere associate all'infezione da HIV/AIDS fornirà ai clinici il materiale necessario per sviluppare linee guida specifiche per le donne, che potrebbero alla fine risultare assai diverse dalle linee guida correnti, basate su studi condotti, quasi esclusivamente, su uomini.

AMICI DELL'HIV, NEMICI NOSTRI

LE MALATTIE OPPORTUNISTICHE MINACCIANO SOPRATTUTTO LE PERSONE SIEROPOSITIVE CON MENO DI 200 CD4

a cura di David Osorio

Il problema colpisce principalmente le persone che non sono seguite dal medico (spesso perché ignare di essere sieropositive) o quelle in fallimento terapeutico (quelle a cui i trattamenti anti-HIV non sono più efficaci) in quanto il rischio, in generale, dipende dal danno immunologico, ovvero dall'abbassamento del numero dei CD4. Questo articolo espone, in

ordine alfabetico, le infezioni opportunistiche più frequenti. Le informazioni riportate di seguito non intendono sostituire l'intervento del medico, ma solo allertare le persone soggette a tali infezioni. Si suggerisce, ovviamente, di ricorrere al parere del medico per meglio identificare i sintomi e ottenere diagnosi, trattamento e profilassi adeguati.

CANDIDIASI

E' un'infezione dovuta ad un fungo microscopico (della specie *Candida*, generalmente *Candida albicans*). La candidiasi della bocca (mughetto) o della vagina sono molto frequenti, anche nelle persone sieronegative. Nelle persone sieropositive, dato l'indebolimento del sistema immunologico, la candidiasi può colpire diversi organi, principalmente l'esofago.

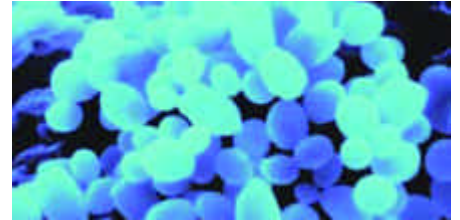
Sintomi

- Candidiasi della bocca: presenza di macchie bianche o di rossori sopra o sotto la lingua, all'interno delle guance, in gola.
- Candidiasi della vagina: perdite biancastre, spesse e senza odore; desquamazioni; a volte dolore in occasione dei rapporti sessuali.
- Candidiasi dell'esofago: difficoltà ad ingoiare; dolore, in particolare allo stomaco, bruciore.

Trattamento

- Candidiasi della bocca: sciacqui orali con nistatina o con miconazolo o con amfotericina B. Bisogna aspettare il modo d'impiego di queste cure orali perché possano essere efficaci. Nel caso di recidive frequenti: fluconazolo (Diflucan) in compresse o in sospensione oppure itraconazolo (Sporanox) in sospensione.
- Candidiasi della vagina: ovuli ginecologici (Mycostatina, Gyno-Daktarin, ecc.)
- Candidiasi dell'esofago: fluconazolo in compresse o sospensione, a forti dosaggi se necessario. Nel caso di resistenza al fluconazolo, usare itraconazolo (Sporanox) in sospensione.
- Candidiasi invasiva (generalizzata) in persone con pochi CD4: infusioni di fluconazolo.
- Candidiasi resistente ai trattamenti abituali: infusioni di amfotericina B (Fungizone; nel caso di problemi renali si usa l'amfotericina B). Se non è consigliato l'uso dell'amfotericina B, vi sono altri farmaci che possono essere usati quali la caspofungina o il voriconazolo.

Trattamento di mantenimento Viene proposto alle persone con CD4 bassi e con recidive frequenti di candidiasi: fluconazolo in compresse o, nel caso di inefficacia o di intolleranza, itraconazolo in sospensione.



CITOMEGALOVIRUS (CMV)

E' un'infezione dovuta a un virus, il citomegalovirus. Colpisce principalmente l'occhio (retinite), l'apparato digestivo ed altri organi. Questa infezione concerne esclusivamente alle persone portatrici del CMV. E' possibile sapere se è questo il tuo caso tramite un prelievo del sangue (ricerca di anticorpi anti-CMV). La maggior parte della popolazione è portatrice di questo virus che si trasmette facilmente (con la saliva, le secrezioni sessuali, il sangue, ecc.).

Quando? Il rischio di malattia dovuta al CMV si manifesta sotto i 100 e soprattutto sotto i 50 CD4.

Sintomi più frequenti Nel caso che l'organo colpito sia l'occhio (retinite), si ha la sensazione di un velo nero che maschera una parte del campo visivo o la comparsa di macchie sul campo visivo. Bisogna consultare urgentemente il medico e l'oculista. La mancanza di un trattamento adeguato e tempestivo può comportare la perdita della vista.

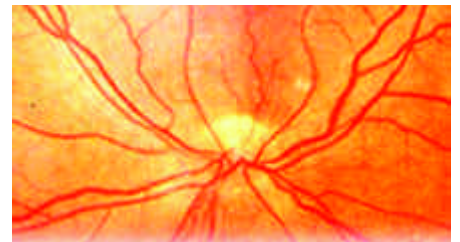
Prevenzione Se hai meno di 100 CD4 e sei portatore del CMV, devi:

- Visita oculistica una volta al mese perché ti sia fatto un test chiamato "fondo dell'occhio"
- Informarti tramite il medico sui centri che puoi consultare in caso di emergenza
- Sottoporsi a test del sangue regolarmente che permettono di identificare se vi è la presenza di CMV prima che essa colpisca l'occhio o altri organi.

Trattamento curativo

- Ormai il valganciclovir in compresse ha dimostrato di avere un'efficacia equivalente a quella del ganciclovir in infusioni che si usava in precedenza
- Le infusioni di ganciclovir o di foscarnet sono utilizzate nei casi non sia possibile usare il valganciclovir (ad esempio, problemi digestivi o intolleranza grave a questo farmaco).
- Nei casi di retinite CMV si usano a volte dei trattamenti locali: iniezioni di ganciclovir (una volta alla settimana all'inizio e poi ogni due settimane) o trattamento con un piccolo dispositivo che si piazza nell'occhio e che permette il rilascio del ganciclovir.
- Nel caso di intolleranza o inefficacia dei trattamenti elencati, si usano le infusioni di cidofovir una volta alla settimana.

Trattamento di mantenimento Valganciclovir in compresse. Il trattamento di mantenimento può essere interrotto una volta che i CD4 siano aumentati a più di 100 dopo almeno sei mesi. Comunque, bisogna continuare a fare l'analisi del fondo dell'occhio ed i test del sangue appositi per identificare l'infezione da CMV.



MAC (Mycobatteri atipici)

Si tratta di un'infezione dovuta a batteri atipici, in genere *Mycobacterium avium*. Quest'infezione è con frequenza generalizzata e può colpire molti organi con la presenza di batteri nel sangue.

Quando? Compare normalmente sotto i 50 CD4.

Sintomi più frequenti Fatica; febbre (spesso moderata); traspirazione, soprattutto durante la notte; perdita dell'appetito e di peso. Si possono manifestare altri sintomi, secondo gli organi colpiti.

Trattamento preventivo Raccomandazioni sotto i 75 CD4: azitromicina o, in caso d'intolleranza, rifabutina.

Trattamento curativo Da tre a sei mesi, tre antibiotici attivi contro i MAC: claritromicina + rifabutina + etambutolo.

Interazioni: il medico dovrà prendere le precauzioni necessarie ai rischi d'interazioni della rifabutina con la terapia antiretrovirale.

Trattamento di mantenimento Claritromicina + etambutolo. Questo trattamento può essere interrotto se si ha fatto un trattamento anti-MAC di almeno un anno e se i CD4 sono aumentati a oltre 100 da almeno sei mesi.

PNEUMOCISTOSI

E' un'infezione che colpisce generalmente i polmoni. E' dovuta ad un parassita: Pneumocystis carinii.

Quando? Al di sotto dei 200 CD4 (oppure quando i CD4 sono inferiori al 15% dei linfociti totali).

Sintomi più frequenti Febbre, tosse secca, affaticamento. In assenza di trattamento, peggioramento veloce e rischio di morte.

Trattamento preventivo Cotrimoxazolo (Bactrim forte), una compressa al giorno. Possono comparire dei rossori sulla pelle, spesso dopo la seconda settimana di trattamento. Bisogna avvertire subito il medico: lui dovrà decidere se bisogna continuare o meno con questo farmaco. In alcuni casi bisogna interrompere, ma si può riprendere subito il Bactrim con dosaggi molto leggeri.

Vi sono altri trattamenti in caso d'intolleranza grave al Bactrim quali aerosol con la pentamidina, il dapsone e l'atovaquone.

Trattamento curativo Cotrimoxazolo (Bactrim) a forti dosaggi, spesso per infusione. Saranno usati altri trattamenti nel caso d'intolleranza grave.

Trattamento di mantenimento Uguaile al trattamento preventivo (può essere interrotto se i CD4 aumentano a più di 200).

TOXOPLASMOSI

Una patologia del cervello (a volte anche di altri organi) dovuta ad un parassita microscopico, Toxoplasma gondii.

Quando? La toxoplasmosi concerne unicamente alle persone già portatrici di Toxoplasma condii.

Un prelievo del sangue (ricerca degli anticorpi) permette di sapere se è questo il tuo caso. Il rischio di Toxoplasmosi esiste soprattutto sotto i 100 CD4.

Sintomi più frequenti Febbre, mal di testa intenso e ripetuto; più raramente: nausea, vomito, crisi di epilessia, paralisi, problemi neuro-psichiatrici.

Prevenzione Se non sei portatore di Toxoplasma condii:

- Non mangiare carne cruda o poco cucinata
- Lavare attentamente i cibi da consumare crudi o che hanno avuto contatto con la terra
- Lavarsi bene le mani dopo il giardinaggio o dopo aver cambiato la lettiera del gatto (si consiglia usare i guanti in questi casi).

Trattamento preventivo Se sei portatore di Toxoplasma condii e hai meno di 100 CD4: cotrimoxazolo (Bactrim Forte), una compressa al giorno. In caso di intolleranza grave al Bactrim, sono disponibili altri trattamenti con pirimetamina + dapsone + acido folinico.

Trattamento curativo Pirimetamina + sulfadiazina + acido folinico. In caso di intolleranza alla sulfadiazina, questa sarà sostituita dalla clindamicina.

Trattamento di mantenimento Uguaile al trattamento curativo. Questo trattamento può essere interrotto se i CD4 sono aumentati a 200 da almeno sei mesi.



TUBERCOLOSI

E' un'infezione causata da un batterio, il Mycobacterium tuberculosis (o bacillo di Koch). In genere colpisce i polmoni. Può colpire anche altri organi, soprattutto quando i CD4 sono molto bassi. La tubercolosi polmonare è contagiosa, a differenza delle altre forme di tubercolosi che in genere non lo sono (tubercolosi disseminata o in altri organi).

Sintomi più frequenti Fatica; febbre; traspirazione, soprattutto durante la notte; perdita di peso e dell'appetito; la tubercolosi polmonare comporta a volte dispnea, tosse e dolori al petto.

Quando? Vi è rischio a tutti i livelli dei CD4, ma diventa ancora più pericoloso quando questi sono troppo bassi.

Prevenzione Il vaccino è controindicato per le persone sieropositive: rischio di malattia dovuta al vaccino. Il trattamento preventivo della tubercolosi è usato soltanto in alcuni casi nelle persone esposte ad un alto rischio di contaminazione. In genere si usa l'isoniazide durante nove mesi.

Trattamento curativo Si tratta generalmente dell'associazione di tre o quattro farmaci durante due mesi (normalmente isoniazide, rifampicina, pirazinamida, etambutolo, che sono commercializzati con nomi diversi). Dopo i primi due mesi, si continua il trattamento con due farmaci da sette a dieci mesi (generalmente isoniazide e rifampicina). Il medico dovrà stare molto attento al rischio di interazioni con la terapia antiretrovirale. E' importante assumere la terapia per la tubercolosi in modo regolare e rispettando la prescrizione del medico per evitare il rischio di tubercolosi resistente (MDRTB), molto più difficile da trattare.

Vitamine: l'isoniazide deve essere accompagnata dalla vitamina B6 (eventualmente anche dalla B1).

Controllo medico: dopo la tubercolosi è necessario il controllo regolare del medico per assicurarsi che non vi sia una ricaduta.

PARASSITOSI INTESTINALI

Sono infezioni dell'intestino causate da parassiti microscopici. I più frequenti sono i criptosporidium ed i microsporidium.

Sintomi più frequenti Diarree persistenti e abbondanti, a volte accompagnate da dolori addominali.

Quando? La maggior parte delle parassitosi avviene tra le persone con meno di 50 CD4.

Prevenzione Ci si può infettare con questi parassiti con il cibo o l'acqua contaminata.

Le precauzioni seguenti sono consigliate alle persone con meno di 100 CD4:

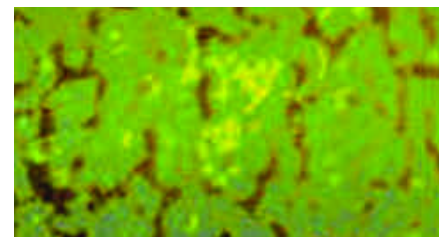
- Lavarsi le mani prima di mangiare
- Lavarsi le mani dopo essere stato in contatto con animali, dopo essere stati al bagno o aver cambiato i pannolini di un bambino.
- Mangiare solo cibi cotti o ben lavati; il lavaggio del cibo con l'acqua del rubinetto conviene nei paesi ove è sicura la purezza dell'acqua.
- Bere dell'acqua in bottiglia o far bollire l'acqua del rubinetto. Succhi di frutta pastorizzati.
- Evitare i frutti di mare crudi.
- Evitare i rapporti sessuali bocca-ano o far uso del preservativo.

Trattamento Dipende dal parassita in causa.

- Criptosporidium: la paromicina può avere una certa efficacia. A volte viene associata con l'azitromicina. La nitazoxanida forse potrebbe anche essere efficace.
- Microsporidium: l'albendazolo o la fumagillina, secondo il tipo di microsporidium.

I problemi dovuti alle parassitosi scompaiono nella maggior parte dei casi con una terapia anti-HIV efficace capace di aumentare i CD4.

(Per un'informazione più ampia sui trattamenti vedere Delta 11, Parassitosi Intestinali ed HIV, di Virgilio D'Offizi, pag. 10 o Website: www.nadironlus.org)



Nota: Trattamento preventivo, curativo e di mantenimento

La prevenzione o il trattamento preventivo hanno come fine evitare l'apparizione della malattia opportunistica.

Il trattamento curativo si usa quando l'infezione opportunistica è già in corso. Dopo, potrebbe essere necessario seguire un trattamento di mantenimento per evitare le ricadute.

In sintesi: **Meno di 200 CD4: Bactrim**

Dato che il numero di CD4 è basso, bisogna fare dei trattamenti che evitano lo sviluppo delle principali infezioni opportunistiche, anche se si è in terapia antiretrovirale.

Meno di 200 CD4: rischio di pneumocistosi - Meno di 100 CD4: rischio di toxoplasmosi - Meno di 50 CD4: rischio di parassitosi intestinali, MAC

IL DANNO NEUROLOGICO NELL'INFEZIONE DA HIV-1

Daniela Grimaldi, Elisa Merelli- Dipartimento di Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia

L'interessamento del Sistema Nervoso Centrale (SNC) da parte del virus dell'immunodeficienza umana di tipo1 (HIV-1), si traduce in un'ampia varietà di segni e sintomi neurologici che vanno dall'infezione asintomatica ad espressioni di malattia severa che possono compromettere la vita del paziente. Le manifestazioni neurologiche correlate all'infezione si manifestano abitualmente dopo la sieroconversione e solo nel 5-6% dei casi ne costituiscono il quadro clinico di apertura. Le sindromi HIV-associate sono costituite da demenza, mielopatia e neuropatie, tanto che si può affermare che nessuna parte del sistema nervoso è indenne dall'infezione. Inoltre, nel SNC si possono sviluppare infezioni opportunistiche di cui le più frequenti sono la toxoplasmosi cerebrale, la meningite criptococcica, la leucoencefalopatia multifocale progressiva, la meningite tubercolare e il linfoma primitivo dell'encefalo. Nonostante i grandi progressi terapeutici che si sono verificati negli ultimi anni, le infezioni del SNC restano complicanze temibili e difficili da debellare.

Demenza HIV-correlata

Ci sono evidenze inconfutabili che il virus dell'HIV-1 invade il SNC subito dopo la sieroconversione anche se i soggetti infettati restano asintomatici. Probabilmente fattori genetici dell'ospite e determinanti virali interagiscono nel permettere l'espressione clinica dell'infezione a livello del SNC. Nella letteratura medica anglosassone è stata via via utilizzata una diversa terminologia per indicare una sindrome caratterizzata principalmente da decadimento cognitivo, disturbi comportamentali e motori: HIV encephalitis (HIVE), HIV associated dementia (HAD), AIDS dementia complex (ADC), e più recentemente minor cognitive motor disorders (MCMD). Tra le varie denominazioni l'acronimo ADC è il più diffusamente utilizzato. La prevalenza dell'ADC in epoca antecedente l'uso di terapie antiretrovirali altamente efficaci (highly active antiretroviral therapy, HAART) riguardava all'incirca il 20-30% dei soggetti affetti da AIDS; si stima che tale percentuale si sia ridotta di circa il 50% dopo l'introduzione dei nuovi farmaci. L'insorgenza dell'ADC è generalmente insidiosa; i sintomi che abitualmente conducono il soggetto all'osservazione medica riguardano i deficit di memoria, il rallentamento nei movimenti e nella capacità di ragionamento, la facile irritabilità e la deflessione del tono dell'umore. Nelle fasi più avanzate di malattia compaiono disturbi comportamentali quali agitazione psicomotoria e aggressività, accompagnati da un progressivo deficit motorio e dalla perdita del controllo degli sfinteri e delle funzioni sessuali (tab. 1 nella pagina successiva). Più recentemente sono stati studiati quadri clinici caratterizzati da disordini cognitivi e motori di minore severità (MCMD) che riguardano all'incirca il 20% dei pazienti AIDS. Non è chiaro se questi quadri clinici minori costituiscano i prodromi di una ADC o restino tali per tutto il decorso della malattia. È importante sottolineare che nessuna indagine di per se è in grado di diagnosticare l'ADC ma che esiste un insieme di accertamenti di supporto diagnostico per la malattia. La Risonanza Magnetica (RM) encefalica può evidenziare atrofia del parenchima cerebrale e diffuse alterazioni della sostanza bianca periventricolare, mentre la RM con spettroscopia mette in luce una riduzione del N-acetyl-aspartato (NAA) prevalentemente nei nuclei della base. Utile l'analisi del liquido cefalo rachidiano (LCR) che nella maggioranza dei casi mostra alterazioni di carattere infiammatorio quali un aumento dei linfociti T attivati, la presenza di anticorpi oligoclonali e di materiale genomico retrovirale appartenente all'HIV-1 individuato mediante reazione polimerasica a catena (PCR). La positività di queste indagini è fortemente indicativa di ADC ma la loro negatività non esclude la diagnosi di malattia che resta fondamentalmente clinica. Molto utili a scopo diagnostico e di stadiazione di malattia si rivelano i test neuropsicologici (Stroop test, Wisconsin test ed altri) che valutano i tempi di reazione, le funzioni attentive ed esecutive, la fluency verbale, l'agilità motoria e la capacità di risolvere problemi sequenziali.

Meccanismi patogenetici

L'ingresso del virus HIV-1 nel SNC avviene nella fase iniziale della sieroconversione. Si ritiene esistano tre principali vie d'accesso al SNC probabilmente utilizzate dal virus in momenti diversi dell'infezione: 1) il virus HIV-1 è in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica, ovvero la barriera fisica che protegge e circonda l'encefalo, attraverso i linfociti e i monociti infettati, sfruttando il danno di barriera che l'infezione determina 2) il virus penetra nel SNC attraverso il LCR in seguito all'infezione dei macrofagi presenti nei plessi corioidei e nelle meningi 3) il virus viene trasportato nel SNC attraverso un "turn-over" di cellule microgliali perivascolari originate da monociti infettati. Le cellule del SNC che vengono "produttivamente infettate" dal virus HIV-1 sono i macrofagi, le cellule microgliali ed in minor misura gli astrociti, ovvero cellule normalmente deputate alla difesa immunologica dell'encefalo nei confronti di agenti patogeni, mentre i neuroni non costituiscono il sito privilegiato dell'infezione. Il SNC si comporterebbe da "reservoir" nei confronti del virus consentendogli di rimanere in una fase di non-replicazione per lungo tempo, probabilmente in quanto compartimento dotato di proprietà immunologiche e farmacocinetiche differenti rispetto al sistema emolinfatico. Sono tuttora oggetto di studio i meccanismi in grado di attivare, nelle fasi tardive della malattia, la replicazione virale nelle cellule del SNC. Il danno neuronale provocato dal virus HIV-1, è dovuto sia al rilascio di proteine virali neurotossiche sia alla liberazione, da parte delle cellule dell'ospite, di sostanze dotate di proprietà tossiche quali l'acido quinolinico, i derivati dell'ossido nitrico, radicali liberi, il fattore attivante le piastrine PAF, aminoacidi eccitatori e molte altre. Perciò, benché il neurone non sia sede privilegiata dell'infezione virale, subisce ugualmente danni indiretti responsabili dei sintomi clinici della demenza. Le proteine virali più importanti nel determinare il danno neuronale sono la gp120, tat e nef (figura 1). La gp120 è una proteina strutturale dell'envelope fondamentale per il legame con i recettori CD4 espressi sulla superficie delle cellule infettate, tat e nef sono proteine regolatorie implicate nei meccanismi di replicazione virale. Una volta rilasciate nello spazio extracellulare, queste proteine interagiscono con le cellule macrofagiche, microgliali e astrocitarie determinando da un lato il rilascio di citochine pro-infiammatorie: interleuchina 1, interferone γ , tumor necrosis factor β e numerose altre che amplificano la risposta infiammatoria dell'ospite e dall'altro il rilascio di sostanze tossiche in grado di determinare un importante danno tissutale. Le stesse proteine virali attivano inoltre numerosi processi biochimici intracellulari neuronali che culminano nella morte cellulare programmata o apoptosi. (figura 2). Tutti questi eventi si realizzano a "cascata" e si autoamplificano mediante meccanismi feed-back e spiegano così l'estensione del danno cerebrale e la severità delle manifestazioni cliniche.

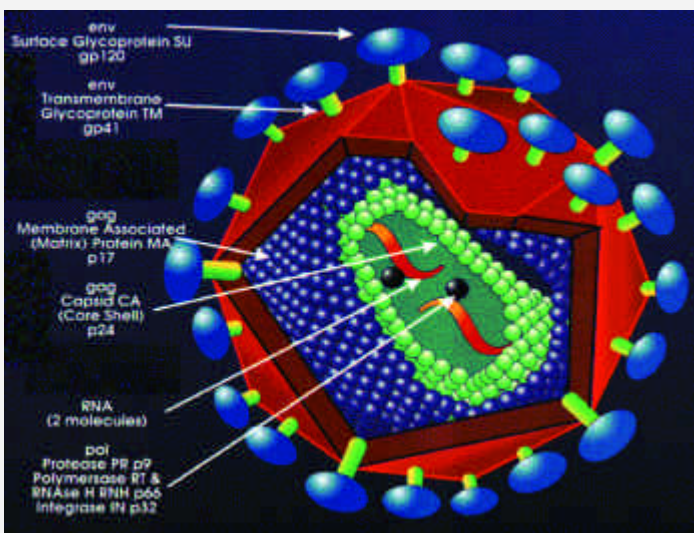


Fig.1 Struttura del virus HIV-1: il virus è costituito da due catene di RNA associate a due molecole di transcriptasi inversa (p66), ad una proteasi (p9) e ad una integrasi (p32) circondate da un involucro proteico (capside) costituito dalla proteina del core (p17). Più esternamente è rivestito dall'involucro, un doppio strato fosfolipidico simile a quello delle membrane cellulari, attraversato dalla glicoproteina gp41 alla quale si lega in modo non covalente la glicoproteina di superficie gp120. gp120 lega i recettori CD4 presenti su alcune cellule (linfociti T, monociti, macrofagi) e facilita l'ingresso del virus. Il genoma virale contiene inoltre geni regolatori i cui prodotti proteici (tat, nef, rev, vpu, vpr, vif) detengono un ruolo cruciale nei meccanismi di replicazione virale.

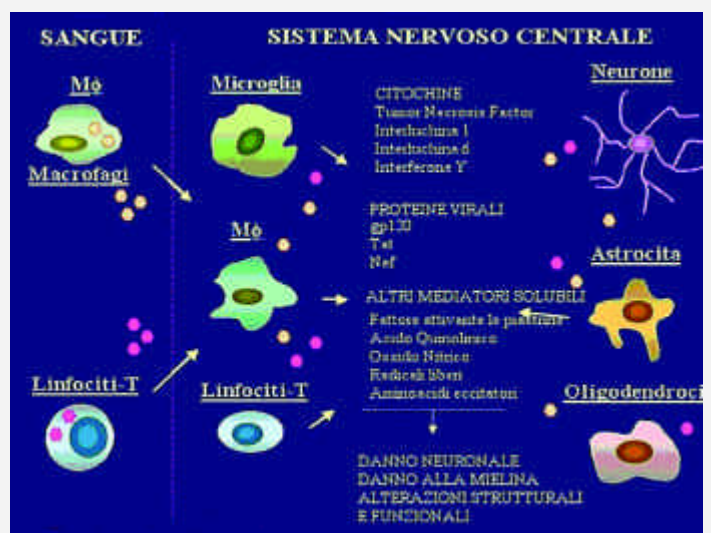


Fig.2 L'immagine mostra il potenziale contributo delle citochine infiammatorie, delle proteine virali e dei metaboliti neurotossici nell'indurre il danno tissutale nel corso dell'infezione da HIV-1.

Nelle fasi avanzate di AIDS si può verificare una temibile complicanza del SNP consistente nella poliradicopatia progressiva causata dall'infezione del citomegalovirus (CMV). I disturbi neurologici consistono in progressiva perdita di forza agli arti inferiori fino alla paraplegia con parestesie e dolori in regione sellare e perdita del controllo sfinteriale. I dati elettromiografici evidenziano un importante e diffuso danno assonale delle radici dei nervi lombari mentre l'analisi del LCR mostra alterazioni cellulari e proteiche di carattere infiammatorio. L'analisi molecolare del liquor mediante PCR permette di identificare la presenza di materiale genomico appartenente al CMV. Il decorso della PP è potenzialmente rapidamente fatale se non si inizia precocemente la terapia con Ganciclovir che si è dimostrata efficace nel controllo dei sintomi nel 50% dei casi.

I pazienti affetti da HIV-1 possono inoltre presentare alterazioni del sistema nervoso vegetativo secondarie all'interessamento dei sistemi simpatico e parasimpatico. I deficit del parasimpatico si manifestano soprattutto con tachicardia, impotenza e disfunzioni urinarie mentre l'assenza del controllo simpatico determina ipotensione ortostatica, sincope, anidrosi e diarrea. Esistono specifici test neurofisiologici che insieme al dosaggio delle catecolamine plasmatiche consentono la diagnosi precoce di questi sintomi particolarmente invalidanti. Non è chiara la genesi delle disautonomie, alla loro comparsa probabilmente contribuiscono diversi fattori come le terapie farmacologiche, le alterazioni a carico del sistema nervoso centrale e periferico e, nelle fasi avanzate della malattia, la disidratazione e la malnutrizione. Alcuni semplici provvedimenti come la temporanea sospensione delle terapie in atto, la

somministrazione di liquidi ed elettroliti in pazienti ipovolemici e il ricorso a farmaci sintomatici, può migliorare significativamente la qualità di vita dei malati. Le mononevriti multiple che interessano singoli nervi somatici o cranici e le miopatie correlate all'HIV-1 sono complicanze più rare ma ugualmente temibili che si possono verificare in tutti gli stadi di malattia.

Le complicanze dell'infezione da HIV-1 che interessano sia il SNC che il SNP sono comuni nel corso della malattia e al momento attuale le strategie terapeutiche in uso si dimostrano efficaci nel contrastarne la progressione, soprattutto se individuate precocemente. Le recenti ricerche scientifiche sono volte a comprendere con maggiore chiarezza i meccanismi biologici e patogenetici che stanno alla base di queste temibili complicanze e questo consentirà di individuare nuovi ed efficaci strumenti terapeutici.

Strategie terapeutiche

Il trattamento dell'ADC si avvale oggi di diverse combinazioni di potenti farmaci antiretrovirali che sembrano aver radicalmente modificato il decorso della malattia. I farmaci in grado di esercitare un buon controllo sui disturbi neurologici sono: la zidovudina (AZT), la stavudina (d4T), la lamivudina (3TC), l'abacavir (Ziagen), la nevirapina (Viramune), l'efavirenz (Sustiva) e l'indanavir (Crixivan). Rimane tuttavia ancora empirica la scelta delle combinazioni farmacologiche e dei dosaggi che consentono il raggiungimento di concentrazioni efficaci all'interno del SNC. Abitualmente si usano associazioni di 3 o 4 farmaci con dosaggi adeguati ai singoli pazienti. Esiste la possibilità che i pazienti in terapia con

HAART affetti da ADC sviluppino resistenza verso le terapie antiretrovirali. In questi casi sarebbe utile poter testare la farmacoresistenza mediante indagini genetiche in modo da poter orientare la scelta terapeutica. Trial farmacologici effettuati con l'abacavir, hanno evidenziato che il tempo medio di comparsa della risposta terapeutica è sei settimane mentre il massimo del miglioramento clinico non si ottiene prima dei 5 mesi di terapia. Rimane ancora ipotetica la potenziale neurotossicità legata all'uso prolungato dei farmaci antiretrovirali, ma per il momento non sembra sufficientemente convincente da dissuadere i clinici dall'uso di questi farmaci.

Tab. 1 PRINCIPALI SINDROMI NEUROMUSCOLARI CORRELATE ALL'INFEZIONE DA HIV-1

Diagnosi	Epoca di insorgenza	Segni e sintomi neurologici	Accertamenti diagnostici	Terapia
PSD	Acute	Debolezza delle estremità Parestesie Dolore acuto	EMG: assunzione distale	Sospensione dei farmaci neurotossici Valproato / Antidepressivi triciclici Antiepilettici - Carbamazepina
IPP	Precoce / Subacuto	Dolore muscolo-scheletrico Parestesie	ICR: aumento numero dei linfociti e scarso aumento della proteina EMG: demielinizzazione	Fame acido - Piracetam - Seroquel - IgG IV Fame citofos - Ganciclovir
MA	Precoce / subacuto Acute / progressiva	Dolore localizzato Riduzione forza muscolare	EMG: neuropatia assonale multifocale Biopsia del nervo: infiammazione, assai rari inclusioni virali (CMV)	Fame citofos / Ribavirin Fame tacite / Ganciclovir
PP	Acute	Debolezza delle estremità inferiori Parestesie Disturbi sfinteriali	ICR: aumento dei polinucleari e positivi nelle colture per la ricerca del LCMV EMG: poliradicopatia	Ganciclovir - Foscarnet Ceftriaxone
Myopatie	Tutte	Dolore muscolo-scheletrico Atrofia Debolezza	Esami di laboratorio: aumento delle CPK EMG: danno miopatico Biopsia del muscolo: degenerazione delle fibre muscolari e infiammazione	Sospensione del farmaco Corticosteroidi

Tab.1 Segni e sintomi correlati all'ADC Neurologici

Fasi Iniziali: compromissione dei movimenti fini, instabilità posturale, ipomimia, a volte tremore e deambulazione di tipo Parkinsoniano

Fasi Avanzate: tetraparesi, alterazione dei movimenti oculari, segni di liberazione frontale, incontinenza sfinterica

PSICO-PATOLOGICI

Fasi Iniziali: perdita della flessibilità emotiva e della concentrazione, abulia

Fasi Avanzate: incapacità a ricostruire la cronologia degli eventi, disorientamento spazio-temporale, mutismo

NEUROPSICOLOGICI

Fasi Iniziali: rallentamento psicomotorio, difficoltà nell'eseguire movimenti rapidi alternati, compromissione della memoria e delle capacità visuo-costruttive

Fasi Avanzate: completa compromissione delle funzioni sopra citate

Tab. 2 Prodotti virali e potenziali neurotossici

Geni virali	Prodotti	Proteine virali	Neurotossicità	Mecanismi
Strutturali				
env	Proteine dell'inviluppo (gp120, gp41)	si	atrofia di neuroni e corone, danno assonale del prolungamento distale di neuroni, riduzione di BDNF	
pol	Proteina del core	no		
pol	Transcritti latenti, Ptasol, antenidasi	incerta		
Regulatori				
tat	Transcritto della trascrizione	si	diretta soppressione dei neuroni, danni perossidanti dopo l'ingresso nelle cellule gliali, rilascio di citochine e chemochine	
rev	Regolatore della trascrizione e del trasporto dell'RNA virale	si	interazione con le membrane cellulari e loro distruzione	
nef	Proteina virale	incerta		
vif	Proteina virale	si	si interviene nelle interazioni cellulari dove forma complessi	
vpr	Fattore virale	si	Seguono effetti a valle della neurotossicità della scopione, ridotti livelli del potassio	
vif	Proteina dell'integrazione virale	incerta		

HIV-1 e Sistema Nervoso Periferico

I disturbi neuromuscolari costituiscono una delle modalità d'esordio più frequenti dell'infezione da HIV-1. Queste complicanze restano tuttavia spesso sottostimate perché mascherate da concomitanti patologie considerate minacciose per la vita del paziente. Occorre sapere che il loro rapido riconoscimento e di conseguenza una tempestiva terapia, sono in grado di migliorare in modo significativo la qualità di vita dei pazienti. I quadri clinici a carico del sistema nervoso periferico (SNP) comprendono: la polineuropatia simmetrica distale (PSD), la polineuropatia infiammatoria demielinizzante acuta e cronica (AIDP e CIDP), le mononevriti multiple (MM), la poliradicopatia progressiva (PP), la neuropatia autonoma e la miopatia HIV-correlata (tab.2).

Nelle fasi avanzate di malattia, circa il 30% dei pazienti presenta i sintomi della PSD costituiti da disestesie, a volte estremamente dolorose, delle estremità degli arti inferiori ("burning feet") associate a parestesie e a riduzione della sensibilità. La diagnosi oltre che clinica è strumentale mediante elettromiografia. La degenerazione assonale dei nervi periferici costituisce il dato anatomo-patologico che caratterizza la PSD i cui meccanismi patogenetici riguardano il danno virale diretto, il danno indiretto mediato dal rilascio HIV-indotto di citochine pro-infiammatorie, le carenze vitaminiche e la malnutrizione. Si possono associare inoltre i danni neuropatici esercitati da alcuni farmaci retrovirali come la zalcitabina (ddC), la didanosina (ddI) e la stavudina (d4T); si tratta tuttavia di un

danno dosaggio-dipendente, reversibile con la sospensione del farmaco. Il controllo del dolore neuropatico, spesso riferito dai pazienti affetti dalla PSD, si avvale di numerosi farmaci sintomatici: gli anti-infiammatori non steroidei, gli antidepressivi triciclici, gli antiepilettici, la lidocaina ad uso topico e come ultima scelta per il dolore refrattario, gli oppioidi.

La polineuropatia infiammatoria demielinizzante nella sua forma acuta o cronica, è comune nei pazienti affetti da HIV-1 nelle fasi iniziali della malattia. Le manifestazioni cliniche consistono in un progressivo calo di forza della muscolatura prossimale e distale di due o più arti, con una rapida evoluzione nella AIDP e più lenta nella CIDP. Nelle forme cliniche più severe il deficit neurologico raggiunge il suo acme in quattro settimane a volte con il coinvolgimento della muscolatura respiratoria costituendo così una complicanza pericolosa per la vita del paziente. La diagnosi si avvale del dato clinico, elettromiografico e dell'esame del LCR che evidenzia la presenza di linfociti ed un cospicuo aumento delle proteine liquorali. Il quadro anatomo-patologico della AIDP e della CIDP è costituito dal danno della guaina mielinica che avvolge i nervi periferici. Il meccanismo che sta alla base della demielinizzazione è di carattere autoimmune caratterizzato dalla produzione di auto-anticorpi diretti contro antigeni della mielina. Le terapie con cortisone, immunoglobuline e plasmateresi si sono rivelate efficaci in molti pazienti.

Le note bibliografiche di questo articolo sono consultabili sul sito web di Nadir all'indirizzo www.nadironlus.org



ACCESSO GLOBALE: DOVE SIAMO?

PASSI AVANTI PER I FARMACI, ANNO ZERO PER L'AGRICOLTURA

Mauro Guarinieri

Incontro G8 di giugno 2003

Dal primo al 3 giugno i capi di stato e di governo dei paesi più ricchi e potenti del pianeta si sono riuniti a Evian per la ventottesima volta dal 1975. È da tale data che questo gruppo, composto dai leader del mondo, è divenuto progressivamente una vera e propria istituzione internazionale. Il vertice dei grandi, snobbato dall'ospite più importante, Bush, non ha prodotto granché di esaltante sotto il profilo dell'agenda di Doha. L'ultimo congresso del Wto infatti, aveva stabilito delle tappe da percorrere per la graduale apertura dei mercati a favore dei paesi in via di sviluppo. Si avvicina il prossimo vertice Wto, quello di Cancun, il prossimo settembre, ma in tema di politiche commerciali siamo all'anno zero, o quasi. Gli unici progressi compiuti sono quelli riguardo l'accesso ai farmaci, molte case farmaceutiche (ultimamente la Glaxo SmithKline), hanno drasticamente ridotto il prezzo dei farmaci retrovirali per la lotta all'AIDS in alcuni paesi africani, con l'accortezza però di immettere sul mercato scatole diverse rispetto a quelle vendute nei paesi industrializzati. Il rischio del mercato parallelo infatti, e il rischio di ritrovarsi in Europa

quei medicinali destinati ai paesi in via di sviluppo, comprati a prezzi irrisori da rivendere poi a prezzo pieno con incassi stratosferici, era ed è ancora attuale. Il rimedio è stato trovato, vedremo in futuro l'efficacia. Per quanto riguarda i brevetti, indispensabili nella sostanza ma modificabili nella durata, si potrebbe anche pensare ad una sospensione selettiva solo per quei paesi dove certe malattie stanno falciando migliaia di vite. La leva che farebbe scattare il salto di qualità richiesto a favore dei paesi in via di sviluppo però, dovrebbe essere l'abolizione delle politiche protezioniste dei paesi ricchi. Troppo comodo riempirsi la bocca, come fanno spesso Bush e Chirac, di belle parole sugli aiuti ai paesi poveri, per poi concedere a molti settori industriali dei propri paesi delle sovvenzioni che falsano il mercato. Si calcola che gli aiuti alla sola agricoltura dei paesi più industrializzati ammontino a circa 360 miliardi di dollari annui, dei quali il 60% in Europa. Il principale paese sovvenzionato della comunità europea? La Francia.



Agricoltura e ONG

Non si può prescindere da una completa apertura doganale ai prodotti agricoli dei paesi poveri, almeno sperimentale, se si vuole ottenere uno sviluppo serio e duraturo di questi paesi. A meno che, la fame e il sottosviluppo, facciano comodo. La fame, non bisogna dimenticarlo, è anche un affare colossale per le agenzie governative e non governative, che hanno apparati molto costosi e complicati da mantenere (e per questo ben paga-

ti), in tutte le zone in questione. Questo senza nulla togliere al lavoro delle molte Ong oneste impegnate sul campo. Altrimenti non si spiegherebbe per quale motivo non si cerchi di rendere autonome queste popolazioni (non darmi il pesce, insegnami a pescarlo), o comunque non lo si faccia abbastanza. Sono molti i progetti interessanti, ma quasi sempre affidati a comunità volenterose e intraprendenti tra mille difficoltà. E'

stato ad esempio dimostrato da recenti programmi sperimentali nello stato indiano del Kerala, che se le donne fossero aiutate con l'istruzione e dei progetti di microimprenditoria (l'esperimento dei microprestiti per l'avvio di attività lavorative ha avuto un indubbio successo), non solo si alzerebbe il livello di vita di molte famiglie, ma calerebbe in modo naturale il rischio demografico e la mortalità infantile.

Sviluppo, guerre e corruzione

Specialmente in Africa, sono i bambini l'unica ricchezza che conta per una famiglia, non i soldi o le proprietà; non si può chiedere loro sacrifici con limitazioni delle natalità senza renderli consapevoli e partecipi del proprio futuro. Assicurare un'istruzione ai bambini, troppo spesso vergognosamente sfruttati e venduti. Come ci ha autorevolmente insegnato il nobel Amartya Sen, uno sviluppo duraturo non può prescindere dalla democrazia. Troppe volte, anche in questi giorni, assistiamo a guerre di potere, di cortile, elezioni farsa e colpi di stato in Africa che non fanno altro che dissanguare le casse e le forze di interi stati e popolazioni. Un continente, quello africano, un tempo campo di battaglia per procura da parte delle due superpotenze, Usa e Urss, oggi abbandonato a sé stesso, se non per le immense risorse naturali che destano sempre interesse. Secondo l'ultima edizione dell'Economist "World in 2002", paesi come Angola, Zimbabwe, Nigeria

(dove finiscono i colossali incassi dall'oro nero, 17 miliardi di dollari solo nel 2001?) e Congo, hanno speso per le armi (fornite dall'occidente), il 6/7% del pil. Sono percentuali altissime e fuori da ogni logica per un paese industrializzato, assolutamente folli per un paese in via di sviluppo. Somme sottratte allo sviluppo economico e sociale dei paesi poveri, per essere dirottate in guerriglie e lotte di potere. Altro tasto dolente, la corruzione. Non si vedono molte proteste sotto le ambasciate di quei paesi accusati di scarsa trasparenza che hanno gli arsenali pieni, conti correnti zeppi di franchi svizzeri e popolazioni affamate in attesa delle derrate alimentari. È un peccato, perché ciò dimostrerebbe un salto di qualità nelle proteste che, oggi, ancora non c'è. Per non ingolfare troppo i conti correnti quindi, bisognerebbe dare un taglio agli aiuti a pioggia. È così impossibile nominare un responsabile, un funzionario Onu di alto livello,

con un nome ed un cognome, con il compito di seguire un progetto dall'inizio alla fine nel tal paese, con un budget e un tempo prestabiliti? Un ponte, una strada, un ospedale, una scuola, un pozzo, tutto con un responsabile impegnato sul campo. Alla fine si tracceranno le conseguenze, nel bene e nel male.

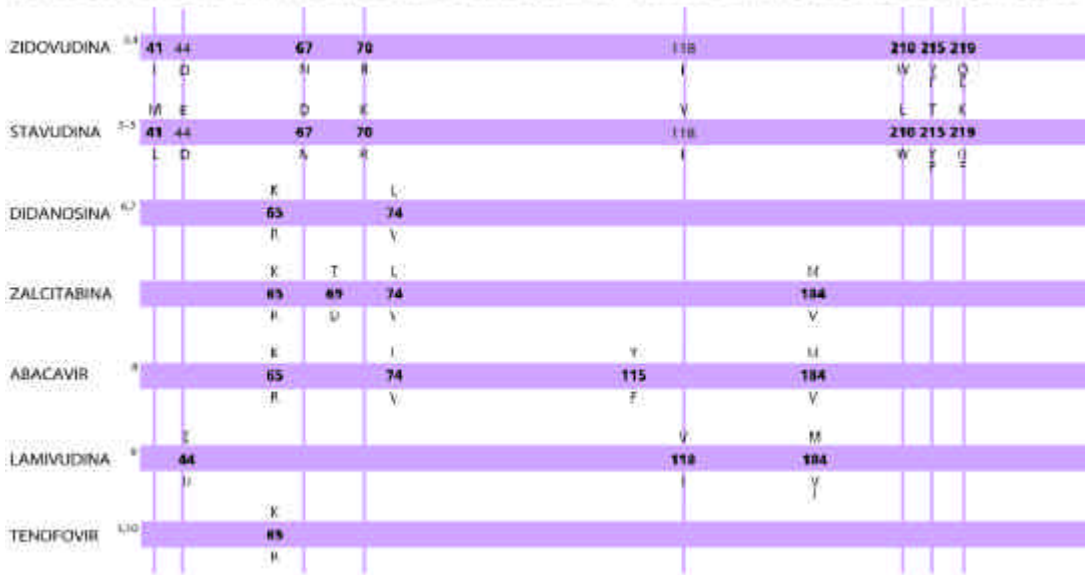
Mancanza di democrazia, corruzione, mancato coinvolgimento delle donne nello sviluppo della società, mancanza di istruzione seria e duratura per i bambini, guerre da pollaio, dazi e politiche protezioniste del G8 sono quindi i cancri che soffocano i paesi in via di sviluppo. I problemi sono tanti e nessuno ha, purtroppo, la bacchetta magica, ma da qualche parte occorre pur partire. Se invece preferiamo metterci la coscienza a posto facendo a Natale la nostra brava offerta, deducibile dalle tasse, alla Ong di turno, ben venga, ma non è così che si risolvono i problemi.

TABELLA AGGIORNATA DELLE MUTAZIONI DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

Osorio - Schloesser

Pubblichiamo la tabella delle mutazioni concernenti resistenza ai farmaci che include anche i dati sugli antiretrovirali più recenti.

MUTAZIONI NEL GENE DELLA TRASCRIPTASI INVERSA ASSOCIATE A RESISTENZA AI NUCLEOSIDICI E AI NUCLEOTIDICI

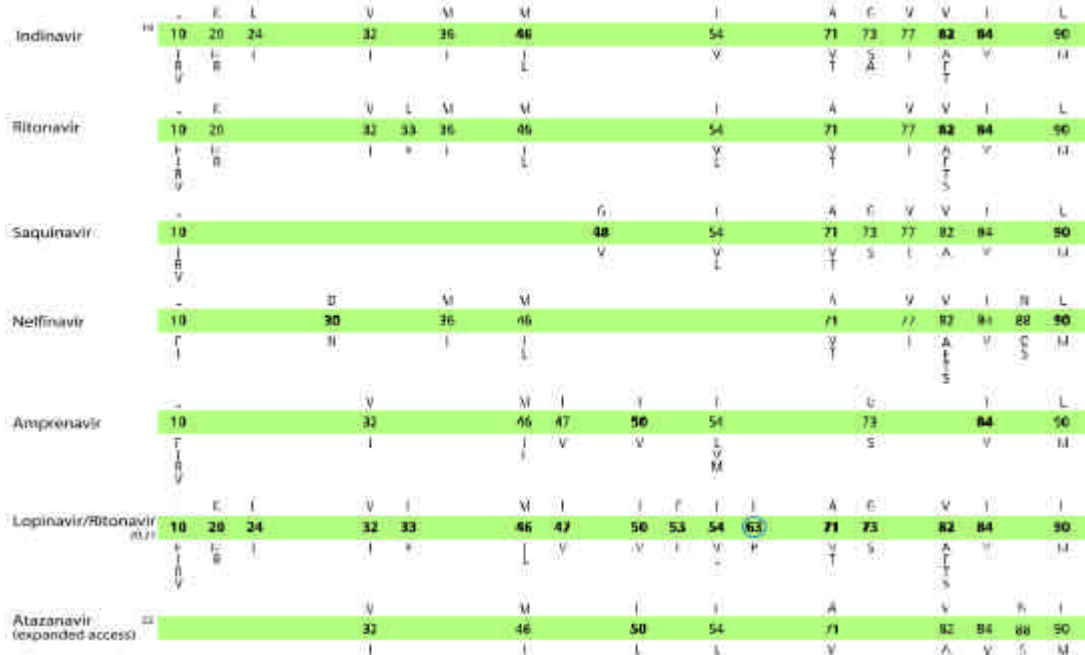


Nota: le mutazioni 151 e 69 sono associate a resistenza a tutti i nucleosidici.

MUTAZIONI NEL GENE DELLA TRASCRIPTASI INVERSA ASSOCIATE A RESISTENZA AI NON NUCLEOSIDICI



MUTAZIONI NEL GENE DELLA PROTEASI ASSOCIATE A RESISTENZA AGLI IP



MUTAZIONI NELL'INVOLUCRO DEL GENE gp41 ASSOCIATE A RESISTENZA AGLI INIBITORI DI ENTRATA



- Per ogni aminoacido elencato, la lettera al di sopra indica l'aminoacido che si associa al ceppo selvaggio e la lettera o le lettere al di sotto indicano il o i mutamenti conferenti resistenza. Il numero mostra la posizione della mutazione nella proteina. Le mutazioni selezionate dagli inibitori della proteasi nella Gag non sono elencate in quanto non è chiaro il loro ruolo nella resistenza.

- Abbreviazioni degli aminoacidi: A, alanina; C, cisteina; D, aspartato; E, glutamato; F, fenilalanina; G, glicina; H, istidina; I, isoleucina; K, lisina; L, leucina; M, metionina; N, asparagina; P, prolina; Q, glutamina; R, arginina; S, serina; T, treonina; V, valina; W, triptofano; Y, tirosina.

-Le mutazioni elencate in questa tabella sono il risultato di studi in vitro, test di suscettibilità o isolati clinici e sequenziamenti genotipici di virus di pazienti in fallimento ed infine di studi di correlazione tra genotipo basale e risposta virologica in pazienti trattati.

- La inserzione 69 è associata a resistenza a tutti i nucleosidici e spesso si accompagna ad altre mutazioni.

- La M184V può rinforzare l'efficacia della zidovudina, stavudina o tenofovir ma il significato clinico non è ancora conosciuto.

- Le mutazioni al codone 75, osservate in vitro, possono conferire un leggero cambiamento di suscettibilità alla stavudina.

- Le mutazioni al codone 41, 67, 70, 210, 215 e 219 aumentano la resistenza al tenofovir. La 41 e la 210 contribuiscono maggiormente a tale resistenza.

- Le mutazioni 103 e 188 individualmente riducono l'utilità clinica dell'uso di tutti gli NNRTI. In vitro, anche la 318 conferisce resistenza crociata.

- Le mutazioni nel gene della proteasi sono classificate come "maggiori" o "minori". Le maggiori sono quelle selezionate per prime o quelle che portano ad un'alterazione nell'inibizione dell'attività virale o della replicazione virale. Hanno un effetto preciso sul fenotipo. Le minori in generale appaiono più tardi e non hanno un effetto significativo sul fenotipo e possono aumentare la replicazione creando di conseguenza ulteriori mutazioni.

- Non sono state selezionate mutazioni maggiori e minori per il lopinavir/r. l'accumulazione di 6 o più delle mutazioni elencate viene associata ad una diminuzione della risposta al farmaco. Si necessita una maggiore esperienza clinica per definire più ampiamente le mutazioni che minacciano l'efficacia del farmaco. In ogni caso è meglio considerare la fenotipizzazione per analizzare i singoli casi.

- L'atazanavir somministrato come IP iniziale seleziona la I50L e la A71V. Se usato in seconda linea o con saquinavir, seleziona la I54L e la I84V. Nonostante la V82A e la L90M, tipiche degli IP non siano state selezionate con l'atazanavir, sembra produrre resistenza crociata al farmaco.

- Le mutazioni relative al T20 sono preliminari e si necessitano ulteriori ricerche per comprenderne la rilevanza clinica. Analoga osservazione vale per l'atazanavir.



VERSO IL FUTURO: DAL 12° SEMINARIO SULLE RESISTENZE

Simone Marcotullio - Filippo Schloesser

Riportiamo alcune delle principali novità emerse durante il 12-esimo International Drug Resistance Workshop, Los Cabos, Mexico, 10-14 Giugno. Le maggiori novità riguardano nuovi farmaci e quindi sono di interesse per i pazienti che hanno resistenze a classi quali inibitori delle proteasi e analoghi non nucleosidici: Tipranavir, TMC-114 per quel che riguarda gli inibitori della proteasi (IPs), TMC-125 per quel che riguarda gli analoghi non nucleosidici (NNRTIs), T-1249 (inibitore della fusione di seconda generazione). Questi farmaci sono attualmente in fase di sperimentazione clinica, (fasi II e III), in pazienti sieropositivi. Ad eccezione degli studi su Tipranavir che sono stati svolti su grandi numeri in quanto il farmaco è attualmente in fase III di sperimentazione, gli altri studi sono piccoli, preliminari e a breve termine. I dati presentati in generale sull'attività antivirale e sulle resistenze permettono di concludere che questi nuovi farmaci sono molto promettenti per i pazienti attualmente in fallimento terapeutico nelle classi IP e NNRTI. In particolare il T-1249 è stato sperimentato in pazienti con resistenze al T-20. Qualche dato interessante anche sui seguenti farmaci: l'elvucitabina (ACH-126,443 o Fd4C), che è un analogo nucleosidico L, l'R003-4649, un nuovo IP della Roche e un nuovo tipo di IP, il P-1946. Da citare uno studio presentato sull'emtricitabina, analogo nucleosidico. Infine riportiamo qualche dato su nuove molecole ancora lontane...ma molto promettenti.

GLI INIBITORI DELLE PROTEASI

Tipranavir

Caratterizzazione dell'impatto del genotipo, fenotipo e del quoziente inibitorio sull'attività antivirale di tipranavir in pazienti fortemente pre-trattati (Abstract 12), S McCallister, V Kohlbrenner, K Squires, A Lazzarin, P Kumar, E DeJesus, J Nadler, J Gallant, S Walmsley, P Yeni, J Leith, C Dohnanyi, D Hall, JP Sabo, TR MacGregor, W Verbiest, P McKenna e D Mayers.

Il Tipranavir (TPV), primo inibitore delle proteasi non peptidico (NPPi), ha dimostrato una forte attività antivirale sia in vitro che in vivo, verso ceppi resistenti di HIV-1. Uno studio di fase IIB di TPV/r (cioè Tipranavir boosterato da Ritonavir) ha permesso la caratterizzazione dell'impatto del genotipo, fenotipo e quoziente inibitorio (IQ) sull'attività antivirale di TPV in pazienti fortemente pre-trattati. Lo studio BI 1182.52 era su 216 pazienti, multicentrico, internazionale, randomizzato, in cieco, di tre dosi di TPV/r, due volte al giorno (500mg/100mg, 500mg/200mg/750mg/200mg). I criteri per entrare a far parte dello studio comprendevano l'aver assunto farmaci delle tre principali classi di antiretrovirali e almeno una mutazione primaria su IP. Gli end-points primari erano la riduzione di carica (VL) dopo due setti-

mane di monoterapia funzionale e la sicurezza a quattro settimane. Si sono effettuate misure di genotipo (Visible Genetics Trugene 4.0 assay) e fenotipo (VIRCO Antivirogram assay) L'IQ è stato calcolato utilizzando le concentrazioni plasmatiche del farmaco a 14 giorni, diviso per l'IC 50 (protein adjusted) per ogni paziente (il fattore di aggiustamento proteico era 3.75). Il cambiamento medio nella suscettibilità relativa al wild-type (WT) di TPV e degli altri IP disponibili al basale era 1.1, 76.5, 8.7, 7.0, 12.2, 36.8 e 94.2 rispettivamente per TPV, lopinavir, amprenavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir e ritonavir. Questo studio ha identificato quattro mutazioni universali IP associate (UPAMs; mutazioni ai codoni 33,82,84 e 90) che sono associate alle resistenze crociate di classe. 3 di queste mutazioni (33,82,84) sono nel sito attivo della protea-

si, questo significa che le mutazioni compensatorie 16 e 20 potrebbero essere necessarie affinché coesistano 2 UPAMs. I risultati suggeriscono che vi sia un IQ apparente a circa 50 in pazienti fortemente pre-trattati, al di sotto del quale vi è una diminuzione di risposta antivirale. Dunque una buona risposta a TPV è mantenuta in presenza di un numero < 3 UPAMs, IC50 < due volte WT e IQ > 50. È importante dire che nella popolazione fortemente pre-trattata di questo studio, circa i 2/3 dei pazienti rispondeva a questi criteri. Considerando che la maggior parte degli isolati rimane pienamente suscettibile a TPV fino a quando un grande numero di mutazioni della proteasi sono presenti (>15), questo alto IQ suggerisce che TPV/r sarà un'importante opzione terapeutica per molti pazienti fortemente pre-trattati.

Caratterizzazione delle resistenze emergenti in due studi di fase II di TPV (abstract 13) D Hall, S McCallister, D Neubacher, M Kraft and DL Mayers

Sempre dall'analisi degli studi di fase II (BI 1182.4 e BI 1182.2) sono emerse, oltre quelle precedentemente citate, in alcuni pazienti con resistenza alla proteasi, mutazioni associate ai codoni L10I/V, K20M/L/T, M46I, I54V e L63A/D/T. Mutazioni non genericamente associate a resistenze, sempre emerse in pochi pazienti, sono I13V, K55R/Q, H69Y e T74A.

TMC 114

Caratterizzazione dell'attività antivirale in pazienti fortemente pretrattati con IP che hanno partecipato ad uno studio di fase IIa (abstract 15)

Il TMC 114 è un potente inibitore della proteasi di seconda generazione, attivo contro il virus selvaggio e contro i virus resistenti. Lo studio TMC114-C207 era uno studio controllato con placebo, per valutare l'attività antivirale, la sicurezza e la tollerabilità del TMC 114 in 14 giorni di trattamento. 50 pazienti già trattati con IP (da 2 a 4), in fallimento terapeutico (VL >2000 cp/ml) con regime basato su NRTIs e IP sono stati arruolati. Essi hanno ricevuto TMC 114 con una bassa dose di RTV a tre differenti dosaggi (300/100mg, due volte al giorno, 600/100 mg due volte al giorno, 900/100 mg una volta al giorno), come sostituzione del IP dello schema terapeutico o, per il gruppo di controllo, i pazienti sono rimasti con l'IP di arruolamento. In seguito tutti i pazienti hanno

cambiato schema in base a quello che il medico riteneva opportuno. In questo studio, oltre la diminuzione di VL, si sono valutati dati fenotipici e genotipici, al basale e alla fine della terapia. L'analisi del fenotipo si è svolta utilizzando l'Antivirogram assay e l'analisi del genotipo utilizzando il VirtualPhenotype. I test si sono svolti 28 giorni prima dell'inizio dello studio, al basale (giorno 1) e alla fine (giorno 15). Questi soggetti avevano moltissime mutazioni al basale: il numero medio era 15 (intervallo tra 8 e 26) e il numero medio di mutazioni associato agli IP era 6 (intervallo tra 1 e 11), di cui il numero medio di mutazioni primarie agli IP era 3, compreso le D30N, M46I/L, G48V, I50V/L, V82A/F/T/S, I84V o L90M. Non è stata trovata alcuna correlazione tra la

suscettibilità al basale del TMC 114 e la risposta virologica al giorno 14. Nessuna mutazione è stata dunque associata all'utilizzo del farmaco. Lo studio conferma dunque la potente attività antivirale del farmaco, vista la forte diminuzione di carica virale media al giorno 14 (11.35 log10). Un altro studio in vitro ha evidenziato che il TMC 114 occupa un volume che è contenuto nel substrato di superficie della proteasi dell'HIV-1, il che significa un forte legame con l'enzima, situazione che non si presenta negli altri IPs attualmente in commercio: questa potrebbe essere la spiegazione per cui non è possibile o è attualmente molto difficile individuare le resistenze del farmaco (N King, M Prabu-Jeyabalan, P Wigerinck, M-P de Béthune and CA Schiffer, abstract 16).

RO033-4649

Studio in vitro di resistenze crociate all'RO033-4649 su isolati multiresistenti agli IP (abstract 18), G Heilek-Snyder, A Kohli, N Cammack e N Parkin.

L'RO033-4649 è un potente inibitore delle proteasi attualmente in fase pre-clinica. Questo studio in vitro su isolati ha mostrato una correlazione significativa tra il farmaco e la presenza di mutazioni alle posizioni 10,33,46,54,71 e 73. Tuttavia le conclusioni

dello studio dicono che sono necessarie 14 mutazioni prima che il farmaco diminuisca la propria suscettibilità per più di 20 volte. Particolari campioni (con 10-18 resistenze e/o polimorfismi) che portavano la G73C, S o T hanno mostrato una ridotta suscettibilità al

farmaco. In un contesto di presenza di 7 mutazioni, si sono sviluppate la V32I e la I54V, sotto pressione del farmaco, confermando la necessità della presenza di mutazioni multiple per avere una ridotta suscettibilità al farmaco.

P-1946

Attività antivirale del P-1946, un nuovo IP contro l'HIV-1 (abstract 20), G Sevigny, B Tian, A Dubois, B Stranix, G Sauve, C Petropoulos, Y Lie, N Hellmann, B Conway and J Yelle

Sono stati preparati in vitro una famiglia di nuovi IP, derivati da aminoacidi: P-1933, P-1935, P-1939, P-1946, P-1999. Questi 5 composti sono stati preparati con il criterio di ottenere un'alta attività antivirale contro l'HIV-1 wild type (EC50<400nM) e con il criterio di rimanere attivi

contro le mutazioni tipiche del saquinavir (48/90) e contro le mutazioni 10/46/63/82/84 (strain 4596). Il composto P-1946 è stato selezionato come prototipo della nuova famiglia. (EC50=150nM) Il CCIC50 di questo composto è 40 microM Il composto è attivo contro le resistenze del saquinavir;

inoltre si è mostrato efficace in presenza delle mutazioni 82/84 e anche contro la 30 e la 50 (tipiche rispettivamente del nelfinavir e dell'amprenavir). Il composto sembra in generale efficace e sembra richieda almeno 6 mutazioni per presentare attività ridotta.

GLI ANALOGHI NON NUCLEOSIDICI

TMC 125

Attività antivirale del TMC 125, un potente inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico di seconda generazione, contro più di 5000 isolati ricombinanti che mostrano resistenza agli NNRTI (abstract 8) J Vingerhoets, H Van Marck, J Veldeman, M Peeters, P McKenna, R Pauwels e M-P de Béthune.

Il TMC 125 è un NNRTI di seconda generazione, attivo contro i ceppi resistenti agli altri NNRTI. In questo studio si è determinata l'attività antivirale del farmaco in più di 5000 isolati clinici che hanno svolto test fenotipico tra il 1999-2000 (panel A, n=2065) e il 2001-2003 (panel B, n=3545). L'attività del TMC 125 su questi isolati è stata messa a confronto con quella degli approvati NNRTIs. Sono stati ricostruiti isolati clinici ricombinanti secondo il metodo Antivirogram. Si sono fatte analisi del genotipo e del fenotipo attraverso gli assays Antivirogram e VirtualPhenotype. Tra i

due pannelli si è messa a confronto la prevalenza delle mutazioni alle 15 posizioni associate agli NNRTIs (98, 100, 101, 103, 106, 108, 179, 181, 188, 190, 225, 230, 236, 238 e 318). Non si è visto nessun cambiamento significativo per la V106M, una resistenza recentemente associata agli NNRTIs. Il TMC 125 ha inibito il 91% dei campioni con EC50<10nM, mentre l'efavirenz solamente il 67% a 10nM. La maggior parte dei campioni era resistente all'efavirenz e il 69% a tutti gli NNRTIs. A 10 nM il TMC 125 ha inibito l'80% dei campioni resistenti ad almeno un

NNRTI ed il 76% dei campioni resistenti a tutti gli NNRTIs. In un piccolo studio su 16 pazienti (TMC125-C207) di fase IIa, i cui partecipanti avevano documentata resistenza agli NNRTIs, il farmaco si è dimostrato efficace nel sopprimere ceppi virali resistenti alla classe (nei soli 7 giorni di somministrazione, 900mg due volte al giorno), senza mostrare segni di aumento e selezione delle resistenze specifiche - abstract 9 - J Vingerhoets, M Peeters, H Azijn, C Jordens, P McKenna, L Bachelier, G Van 't Klooster, R Pauwels e M-P de Béthune

GLI INIBITORI DELLA FUSIONE

T-1249

Genotipo e suscettibilità a T-20 (ENF) e T-1249, al basale e in trattamento, in uno studio di 10 giorni con T-1249 in pazienti che hanno fallito un regime con T-20, studio T1249-102, abstract 21 - GD Miralles, T Melby, R DeMasi, Y Zhang, R Spence, N Cammack, TJ Matthews e M Greenberg

Il T-1249 è un inibitore della fusione di seconda generazione che ha mostrato una potente attività in vitro contro gli isolati resistenti a ENF. Lo studio T1249-102 ha valutato l'attività antivirale a breve termine del farmaco in pazienti che hanno fallito ENF. Vengono in questa sede presentati i valori al basale e dopo 11 giorni dei test del genotipo e del fenotipo e la loro correlazione con la risposta al trattamento, per i primi 25 pazienti inclusi nello studio. I pazienti avevano VL > 5000 cp/ml erano

in terapia con T-20. hanno interrotto T-20 e lo hanno sostituito con T-1249, 192mg al giorno, tramite iniezione sottocutanea, per 10 giorni. 24/25 pazienti esibivano resistenze a ENF associate alla sostituzione degli aminoacidi della gp41 36-45 al basale. Disponibile per 23 pazienti IC50 di ENF al basale. Al giorno 11, 22 pazienti hanno avuto test di genotipo e fenotipo. In 4 pazienti si è presentato un aumento maggiore di 4 volte nell'FCIC50 del T-1249, il plasma virus di questi pazienti esibiva

sostituzioni negli aminoacidi 36-45. La risposta virologica non è stata associata al tropismo virale, all'HIV RNA al basale o ai valori al basale di FCIC50 di ENF o T-1249, ma con la lunghezza del periodo in cui i pazienti avevano ricevuto ENF in fallimento e con il cambiamento al giorno 11 dei valori di FCIC50 di T-1249. Il farmaco dunque mostra attività virale anche in pazienti resistenti a ENF, sebbene in alcuni pazienti si sia rivelata una ridotta suscettibilità al farmaco.

GLI ANALOGHI NUCLEOSIDICI

Elvucitabina

Elvucitabina: potente attività antivirale dimostrata in pazienti multiresistenti all'infezione da HIV (abstract 2) - LM Dunkle, JC Gathe, DE Pedevillano, HG Robison, WG Rice, JC Pottage Jr e the ACH-006 Study Team

L'elvucitabina (ELV), in studio presso la Achillion, è un analogo nucleosidico L con una potente attività in vitro, particolarmente attivo verso i ceppi con mutazioni a nucleosidici, tutti i non nucleosidici e agli IP. ELV esibisce ridotta potenza contro la mutazione M184V (resistenza al 3TC). Questo studio multicentrico è stato disegnato per verificare l'attività antivirale di ELV in pazienti con HAART che esibiscono tale mutazione. 59 pazienti con la mutazio-

ne M184V, che ricevevano una tripla combinazione con 3TC, sono stati arruolati. I livelli di HIV RNA erano tra le 1000-30000 cp/ml e i CD4 erano > 200 cells/mm3. I soggetti sono stati randomizzati nel ricevere ELV 50 o 100 mg al giorno o continuare 3TC 300 mg al giorno con la seguente proporzione: 25:25:10. Invariati gli altri due farmaci della triplice terapia. I soggetti sono stati trattati per 28 giorni. L'analisi del genotipo al basale ha rivelato la

M184V e mutazioni primarie agli NNRTI e IP in tutti i soggetti. Si è vista una potente attività antivirale nei soggetti con ELV (-0.67 log e -0.78 log nei 28 giorni, rispettivamente per i dosaggi 50 e 100 mg al giorno). Non si è trovata una correlazione chiara tra i genotipi al basale e l'attività antiretrovirale. Il farmaco si profila attivo ed efficace in terapie di salvataggio: i profili di sicurezza sembrano buoni, migliori quelli a dosaggio più basso.

Emtricitabina

Caratterizzazione al basale e resistenze emergenti dopo 1 anno di terapia con emtricitabina, una volta al giorno (abstract 7) - K Borroto-Esoda, J Waters, JB Quinn, A Shaw, J Hinkle e F Rousseau per the FTC-301 Study Team Triangle Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Gilead Sciences

L'emtricitabina (FTC) è un nuovo analogo nucleosidico a somministrazione giornaliera. Nello studio FTC-301 si sono valutati i profili di sicurezza e l'attività virale in un regime di prima linea, una volta al giorno, su 571 pazienti naive con HIV RNA(VL) > 5000 cp/ml. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) nel ricevere FTC 200 mg una volta al giorno o d4T due volte al giorno in combinazione con ddI e EFV, entrambi una volta al

giorno. La VL è stata misurata al basale e ogni 4 settimane per 48 settimane. Fallimento virologico (definito come VL > 400 cp/ml su due prelievi consecutivi o come non aver mai raggiunto VL > 400 cp/ml) si è avuto nel 6% di pazienti con FTC e nel 15% dei pazienti con d4T. Dati genotipici sono stati ottenuti per 57/58 pazienti in fallimento virologico (VF), di cui 16/17 per il braccio di FTC e 41/41 per il braccio con d4T. Si è avuto lo svi-

luppo di resistenze agli NNRTIs nel 63% dei pazienti nel braccio con FTC e nel 85% dei pazienti nel braccio con d4T. Lo sviluppo della M184V si è avuto solo nei pazienti che hanno fallito nel braccio con FTC (31%); hanno sviluppato le TAMs (resistenze timidiniche) solo i pazienti con d4T. Al basale non erano presenti mutazioni per l'FTC (M184V/I). Lo studio mostra la superiorità di FTC rispetto a d4T.

NUOVE MOLECOLE LONTANE ...MA PROMETTENTI

Sensibilità del gene env appartenente a virus ricombinanti derivata da isolati clinici resistenti all'UK-427,857, molecola antagonista ai CCR5 - Mike Westby, Carolyn Napier, Roy Mansfield, David Collins, Wei Huang, Nick Hellmann, Yolanda Lie e Manos Perros.

La molecola denominata Uk-427,857 è un'antagonista dei CCR5 attualmente in sviluppo. È stato preparato un pannello di virus ricombinanti, utilizzando i gene di una proteina della superficie dell'HIV, la gp 160. Tale pannello derivava da 200 isolati con varie mutazioni riguardanti la proteasi e la trascrittasi inversa. 160 appartenevano ai sottotipi B e 40 a sottotipi non-B. La molecola ha inibito tutti i 200 virus ricombinanti con un IC50 di 1.6nM. Nessuna differenza rispetto ai sottotipi diversi. La molecola dunque si prospetta molto interessante mostrando attività virale verso virus

ricombinanti e di differenti ceppi.

Le [beta]-difensine umane inibiscono la replicazione dell'HIV-1 in vitro (abstract 25) - ME Quiñones-Mateu, MM Lederman, Z Feng, B Chakraborty, J Weber, HR Rangel, ML Marotta, M Mirza, B Jiang, P Kiser, K Medvig e A Weinberg.

Le [beta]-difensine umane (hBDs) sono piccole molecole cationiche innate che forniscono una prima linea di protezione sulle superfici delle mucose. Sono state generate hBD di tipo 1, 2 e 3 ricombinanti e sono state utilizzate per valutare la loro attività antivirale contro l'HIV-1 e la loro citotossicità nei PBMC, CEM X4/R5 e Ghost X4/R5, ossia sostanzialmente si è determinato anche l'effetto delle hBD sui co-recettori CCR5 e CXCR4 e quindi l'interazione tra le hBD, la membrana cellulare e le particelle virali. L'HIV-1 ha indotto l'espressione di hBD-2 e 3, ma non di hBD-1, da 4 a 70 volte i valo-

ri presenti al basale in cellule umane epiteliali orali. Il virus dell'HIV-1 non ha infettato i monostrati di cellule umane epiteliali anche dopo 5 giorni di esposizione. Le hBD-1 ricombinanti non hanno mostrato attività antivirale, mentre le hBD-2 e 3 hanno mostrato attività inibitoria verso la replicazione dell'HIV-1 senza tossicità cellulare: si è inoltre visto che questa attività è maggiore verso i CXCR4 e minore verso i CCR5, su isolati di HIV-1. Per la prima volta questo studio ha mostrato che l'HIV-1 induce l'espressione di hBD in cellule umane epiteliali orali e che queste bloccano la replicazione virale attraverso una modulazione dei co-recettori CXCR4. Queste proprietà potrebbero essere sfruttate come nuove strategie per la protezione della trasmissione dell'HIV-1 attraverso le mucose. Non sono ancora conosciuti i dati di tossicità di eventuali molecole che sfruttano tali proprietà.



II CONFERENZA IAS SU PATOGENESI E TRATTAMENTI HIV

PARIGI 13-16 LUGLIO 2003

Mauro Guarinieri - Simone Marcotullio - Filippo Schloesser

Si è svolta a Parigi la seconda Conferenza IAS. Poche le novità scientifiche, in prima linea le problematiche di trattamento, resistenze, salvataggio e accesso ai trattamenti nei paesi in via di sviluppo (il rapporto continua in Delta 13).

TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Ferre' (Ospedale di Nantes con Abbott) ha presentato i risultati dello studio BIKS a 24 settimane. Lo studio mira a studiare i risultati di una duplice combinazione di lopinavir/r con efavirenz in aperto. Il razionale per questa opzione è quello di evitare l'uso di NRTI per prevenirne gli effetti di tossicità e le resistenze crociate. I pazienti entrati nello studio dovevano avere un numero di mutazioni al gene della protease inferiore a 5 ed essere non pre-trattati con NNRTI (VL media 4,84 log). A 24 settimane il 92% dei partecipanti (l'86% ITT) aveva HIV RNA minore di 400 copie ed il 76% di essi era al di sotto delle 50 copie. Il 40% dei pazienti ha avuto eventi avversi tra cui ipercolesterolemia di grado 3/4. Il regime, dichiara Ferre', a 24 settimane è simile a schemi contenenti NRTI e lo studio prosegue per verificarne i dati a 48 settimane.

Sono stati presentati due studi sull'FTC, Emtricitabina (Molina e Raffi, Francia, in collaborazione con GS), approvato di recente da FDA. Il farmaco sarà commercializzato con il nome di EMTRIVA. Tutti i dati sono su

pazienti naïve o su pazienti switchati a FTC da trattamento in corso con IP, ma non in fallimento terapeutico. I risultati mostrano che la sostituzione, che prevede una sola somministrazione al giorno (con ddl o con EFV ad esempio) a 48 settimane non diminuisce l'efficacia della terapia, oltre ad essere di più facile assunzione diminuendo gli effetti collaterali soprattutto a carico del cardiovascolare. Nessuno studio si riferisce a pazienti in fallimento terapeutico, in quanto quasi tutti hanno la mutazione 184 che conferisce resistenza anche all'FTC. **Gulick** (USA) ha presentato i risultati dell'ACTG 5095 (abs 41) già riferiti in Delta 11. Lo studio ha paragonato ZDV+3TC+EFV versus ZDV+3TC+ABC. A 48 settimane la percentuale di pazienti con VL minore di 400 copie era di 74 nel braccio con NRTI, mentre era di 89 nel braccio con NNRTI e ciò ha permesso al ricercatore di confermare che l'opzione con 3 NRTI era inferiore al regime con EFV in quanto a tempo e a incidenza del fallimento virologico. L'uso di una sola classe di farmaci appare così definitivamente tramontato per una risposta

virologica sostenuta, salvo in caso di non aderenza o in variabili individuali da valutare caso per caso. **Stek** (USA) nella presentazione (abs 39) di uno studio multicentrico ha dimostrato che a 48 settimane i pazienti trattati con IP boosterato + EFV mantengono controllo virologico analogamente a quelli trattati con IP+NNRTI+d4T.

Una breve presentazione late breaker ci ha fornito dati preliminari sul nuovo IP della **Tibotec**, il TMC 114, sperimentato su 50 pazienti con <50 CD4 e >2000 copie HIV RNA, in fallimento con 2-4 IP e infettati da 9,6 anni. Si è assistito in questa fase di studio ad un abbassamento della carica virale di 1,24 log e 1,50 log a due settimane rispettivamente con 900 e 600 mg di farmaco. I principali effetti collaterali sono stati a carico del tratto GI con diarrea e flatulenze. L'inizio dello studio per il dosaggio ottimale del farmaco è previsto intorno all'ultimo trimestre del 2003.

Commento: tutti gli studi presentati hanno come obiettivo il risparmio di una classe (IP o NRTI) per motivi di tossicità, o per risparmiare opzioni terapeutiche future prevenendo il problema delle resistenze crociate. L'uso dei soli NRTI non permette risposta virologica sostenuta soprattutto a livelli di VL elevati, viceversa l'uso di 2 classi e'

l'opzione vincente: NNRTI+NRTI oppure NNRTI+IP. Gli NNRTI vengono così a guadagnare un ruolo chiave nella terapia ARV, ruolo che in passato è stato appannaggio delle altre due classi. Urge quindi lo sviluppo di nuovi NNRTI non cross resistenti con EFV e NVP, con profili di tossicità sostenibili per periodi lunghi.

FALLITO LO STUDIO ABACAVIR/3TC/TENOFOVIR

I pazienti arruolati in due studi che prevedevano la somministrazione once-a-day di abacavir/3TC/tenofovir hanno mostrato, infatti, una percentuale di fallimenti virologici associati all'emergenza di mutanti resistenti del tutto inaspettata. Pur non essendo ancora chiare le ragioni di tali risultati, GlaxoSmithKline ha deciso di interrompere entrambi gli studi e raccomanda di non utilizzare tale regime. Le prime analisi sembrerebbero escludere interazioni tra abacavir e tenofovir. La seconda ipotesi riguarda, invece, le mutazioni comuni ai due farmaci: la mutazione M184V è tipicamente associata a 3TC, mentre la mutazione K65R è normalmente associata a tenofovir. Ma entrambe inducono resistenza ad abacavir. A Parigi, i ricercatori di entrambe le compagnie farmaceutiche (Gilead e GlaxoSmithKline) hanno incontrato separatamente gli attivisti per discutere i risultati presentati nel corso della conferenza, ammettendo di non sapere ancora quali siano le ragioni per le quali oltre il 50% dei pazienti in trattamento con abacavir/3TC/tenofovir non siano riusciti a sopprimere la replicazione virale. Un secondo studio, presentato nel corso della conferenza, ha messo in evidenza risultati analoghi. Si tratta di uno studio pilota su 20 pazienti naïve, il cui obiettivo era determinare potenza ed efficacia della combinazione abacavir/3TC/tenofovir, in mono somministrazione giornaliera. I pazienti venivano definiti non-responders, o falliti, qualora non fosse possibile ottenere una riduzione della carica virale di 2 log entro le prime 8 settimane e/o in presenza di rebound virologico, dopo la soppressione della carica virale sotto il livello rilevabile. Il 52% dei pazienti ha avuto un rebound virologico: 1 alla prima settimana, 6 all'ottava settimana, e due alla sedicesima settimana. Tutti i pazienti riferivano un'aderenza superiore al 95%; dato confermato dal conteggio delle compresse. Tutti i genotipi disponibili hanno confermato la presenza di mutanti resistenti. L'analisi genotipica ha dimostrato, infatti, la presenza della mutazione M184V in due pazienti; la mutazione M184V+K65R (associata alla resistenza a tenofovir) era presente in un paziente. Per gli altri pazienti, l'analisi genotipica è ancora in corso. Nel corso di un incontro organizzato nel corso della conferenza GlaxoSmithKline ha riferito di avere interrotto il braccio abacavir/3TC/tenofovir, a causa dell'alto numero di fallimenti virologici. 200 pazienti naïve che partecipavano allo studio ESS30009 erano stati randomizzati per ricevere abacavir/3TC/tenofovir, o abacavir/3TC/efavirenz. Entrambe le combinazioni erano once-a-day. Poche settimane dopo l'inizio dello studio, il 49% dei 102 pazienti randomizzati per ricevere abacavir/3TC/tenofovir era in fallimento virologico (contro il 5% dei pazienti arruolati nel braccio abacavir/3TC/efavirenz). La differenza tra i due bracci era altamente significativa da un punto di vista statistico ($p < 0.001$). All'ottava settimana, l'8,31% dei pazienti arruolati nel braccio abacavir/3TC/tenofovir non era riuscito ad ottenere una soppressione della replicazione virale di 2 log, rispetto al basale, ed avevano ancora carica virale superiore a 50 c/ml (rispetto al 3% dei pazienti arruolati nel braccio abacavir/3TC/efavirenz). Inoltre, l'8% dei pazienti arruolati nel braccio abacavir/3TC/tenofovir (vs. lo 0% dei pazienti arruolati nel braccio abacavir/3TC/efavirenz) aveva ancora una carica virale 1 log superiore, rispetto al nadir. Per lo studio ESS30009 sono disponibili i genotipi di 8 pazienti arruolati nel braccio abacavir/3TC/tenofovir. 3 pazienti avevano la mutazione K65R/K (che conferisce resistenza a tenofovir). Tutti i pazienti avevano la mutazione M184V, mentre 4 pazienti non avevano la mutazione K65R. 2 pazienti avevano, rispettivamente, la mutazione V118I e K101Q. GlaxoSmithKline raccomanda di non utilizzare regimi contenenti abacavir/3TC/tenofovir sino a che non saranno disponibili nuove informazioni.



TERAPIA DI SALVATAGGIO

In una sala gremita all'inverosimile con medici e persone sieropositivi sedute in qualsiasi angolo, per terra, in ginocchio per prendere nota, a testimonianza dell'urgenza e dell'importanza di capire le più avanzate strategie di salvataggio, Schlomo ha effettuato una presentazione priva di spunti, mettendo insieme dati e criteri a tutti ormai noti. Ha analizzato una sorta di linea guida di comportamento in caso di fallimento virologico (per resistenze, per mancanza di aderenza, per livelli ematici bassi...) suggerendo 4 possibili approcci: continuare la terapia fino alla discesa dei CD4, intensificare, sospendere per poi passare a GIGHAART, cercare studi ove arruolare i pazienti. Tutto, dunque... e nulla di nuovo, con un salto agli ostacoli sul fallimento immunologico, per noi, viceversa, fattore chiave in attesa di soluzione. Murphy ha poi fatto una review sui farmaci disponibili (17, ma alcuni in meno in quanto il ddC non viene usato, il RTV e' solo un booster, l'FTC e' troppo simile al 3TC...). Ha anche descritto alcuni dei farmaci in corso di approvazione esprimendo la propria speranza per quelli in fase di studio: dalla capravirina al TMC125, al NNRTI di GSK GW8248, al DAPD (AMDOXOVIR), al DPC 817 per i nuovi IP quali Fosamprenavir, TMC 114, GW 385, P1946. Murphy ha anche enfatizzato l'importanza del Fuzeon e del T-1249 (che utilizza altri punti di ingresso e quindi non sarà cross resistente con il Fuzeon), in quanto arricchiscono l'armamentario dei farmaci con una nuova classe (inibitori di fusione) non cross resistente con quelle disponibili. Particolare interesse per le nuove classi in fase di studio, ma ancora lontane, come gli inibitori di integrasi, i corecettori, i nuovi inibitori di ingresso. Sono stati esposti innumerevoli poster. Riportiamo in questo capitolo i due della GSK, (535, 538) uno sul NNRTI GW8248, non cross resistente con quelli di prima generazione, la cui sperimentazione sull'uomo è imminente. Altro poster (540) sul GW 385, nuovo IP orale, potentissimo in vitro anche su ceppi resistenti, unico dosaggio al giorno, con effetti collaterali ancora non valutabili, ma apparentemente minimi, in fase passaggio dalla sperimentazione di laboratorio a quella sull'uomo.

Commento: in mancanza di notizie e dati realmente nuovi, sembra che alcuni ricercatori si dedichino sempre di più a parlare ad incontri satellite organizzati dalle industrie farmaceutiche. Mark Harrington, uno degli attivisti storici negli USA, dice ironicamente che bisognerebbe organizzare un premio per i ricercatori che partecipano con presentazioni al maggior numero di satelliti: il premio "SPUTNIK".



RESISTENZE

Clavel (Bichat, Parigi) in una presentazione di review ha affermato che la diversità dei ceppi virali è il fattore chiave per comprendere la ragione di tante diverse mutazioni e resistenze che si riscontrano in presenza di HIV. Generalmente le prime mutazioni che si presentano sono le secondarie e in seguito si presentano le primarie. Mentre la 184 è molto veloce, la 151 fortunatamente è molto rara. La 69 generalmente è creata dalla inserzione di più aminoacidi. Clavel ha elencato le maggiori mutazioni conosciute che conferiscono resistenza ai farmaci utilizzati attualmente (cfr. Delta 12, pag.10).

Kuritzkes (Harvard), ha spiegato l'impatto dei test di resistenza nell'HIV. Ha confermato che vi è un aumento costante di fallimenti terapeutici dovuti a resistenze e che la prevalenza nel 2000 era dell'11%, molti dei quali a due o più classi di farmaci. Oggi è certamente maggiore e può aggirarsi intorno al 50%. I test genotipici forniscono dati necessari per comprendere la suscettibilità di un virus ad un farmaco. Il punto chiave è raggiungere l'obiettivo di una concentrazione ottimale per una risposta virologica sostenuta. Nel management della

terapia di salvataggio il genotipo ed il fenotipo virtuale sono i tre assays esistenti che sono di sostegno al raggiungimento di tale obiettivo, ma non si è dimostrato il vantaggio di uno versus l'altro. Nello studio che ha presentato, i pazienti randomizzati con i tre assays e quelli sottoposti a test di resistenza hanno avuto risultati terapeutici molto migliori di quelli che si sono basati solo sullo standard di cura. Quindi Kuritzkes raccomanda i test prima di iniziare la terapia ed a ogni fallimento per la corretta selezione del regime terapeutico di salvataggio. L'utilità clinica è ormai ampiamente dimostrata.

Canard (CNRS Marsiglia, studio in associazione con Gilead) ha confermato che la K65R, mutazione tipica del TDF a livello molecolare produce resistenza al metabolita intracellulare del tenofovir. Viceversa la presenza della M184V ne aumenta la suscettibilità. Quando le due mutazioni si combinano, la suscettibilità del virus diventa simile a quella del ceppo selvaggio e non disturbano l'utilizzo del farmaco (abs 7); quando la 184 è presente, vi è un legame proteico molto maggiore che in assenza di essa.

Mayers (studio di Boehringer Ingelheim in associazione con Virco) ha presentato dati sul tipranavir in associazione con ritonavir. Lo studio (BI 1182), a 80 settimane, randomizzato su pazienti pluritrattati in fallimento virologico, conclude che il quoziente inibitorio alto che si ottiene dal trattamento con TPV/r garantisce un'attività antivirale potente (fino a -1,23 log) ed il 67% dei pazienti trattati presenta un QI maggiore di 50 (abs 9).

Loveday (Int'l Virology Centre UK in collaborazione con Virco, abs 10) ha presentato i risultati dello studio ERA (Evaluation of Resistance Assay). Dopo avere arruolato 311 pazienti, 152 sono stati sottoposti a genotipo e 159 a genotipo e fenotipo. L'HIV RNA basale era di 4,23 log in media, e i CD4 erano mediamente 275. I pazienti erano stati esposti ad almeno 7 farmaci. La riduzione di plasma VL era simile nei due bracci a 12 mesi ed il 27% dei soggetti in studio aveva meno di 50 copie. Le conclusioni dello studio sono che non vi è una chiara evidenza di valore aggiunto del test fenotipico versus il test genotipico da solo in pazienti con opzioni terapeutiche limitate.

PRIMI DATI DALLO STUDIO SILCAAT

Alla sessione tenuta dal comitato scientifico dello studio SILCAAT, **Tambussi** (Italia, Osp. S. Raffaele, Milano) ha presentato i primi dati di efficacia dell'IL2. Si ricorda che sono stati arruolati 1957 pazienti di tutti i continenti con l'obiettivo di studiare l'aumento di CD4 in persone che non riescono ad ottenere una ricostituzione immunitaria con la terapia ARV. Le persone in studio all'inizio avevano CD4 <100, fino a > 300. Tutti erano pretrattati con NRTI (99,8%), con NNRTI (57,8%) e con PI (85,6%). Tutti hanno ricevuto cicli di IL2 da una a 10

volte nell'arco di 12 mesi. I ricercatori hanno osservato un aumento di CD4 in quasi il 90% delle persone in studio a 12 mesi. A 24 mesi la risposta era confermata nell'85% delle persone in studio, nonostante non siano stati ripetuti ulteriori cicli di IL2. L'aumento maggiore di CD4 si è avuto nei soggetti che hanno ripetuto almeno 3 cicli ed in particolare il 40% ha avuto un aumento >150, il 35% tra 50 e 150, il 15% tra 0 e 50 ed il 10% ha avuto una diminuzione a 12 mesi. I ricercatori affermano inoltre che tali cellule hanno anche fornito una protezione

immunitaria ai pazienti trattati e che stanno cercando di ottenere un aumento di 175 CD4 in tutti i pazienti con un basale di 200-299 CD4. Dati analogamente positivi sono stati presentati dallo studio ESPRIT, il più grande studio mai effettuato in campo HIV con 4150 persone arruolate sottoposte ad IL2, ove le persone con un numero maggiore di CD4 basali hanno risposto con un maggiore aumento di CD4. L'ESPRIT continua per verificare la durata della risposta immunologica e la rilevanza clinica dei dati.

LA VERGOGNA DI CHIRAC

Alla cerimonia di chiusura della Conferenza sono intervenuti Prodi e Chirac. Prodi ha promesso fondi Europei per il Fondo Globale delle Nazioni Unite (cifre poco chiare in quanto non si è capito se si tratta di fondi della Commissione UE o di fondi che l'UE raccoglierà dai paesi dell'Unione). Viceversa, quando Chirac ha preso la parola, i rappresentanti della comunità e delle associazioni europee e africane hanno sol-

levato cartelli di protesta per le promesse non mantenute dal governo francese in quanto al Fondo Globale. Tutti i partecipanti alla protesta sono stati presi, alcuni di essi malmenati e portati di peso fuori dalla conferenza da poliziotti in borghese di Chirac, alcuni visibilmente con pistola nella fondina, mescolati tra il pubblico. Sono stati poi chiusi in un cordone di poliziotti in divisa, trascinati fuori dal Palazzo e trattenuti per un'o-

ra all'interno del cordone. Non si era mai visto un episodio di violenza così brutale nei confronti di persone, la maggior parte sieropositiva, che reclamano un'attenzione indispensabile dai Paesi industrializzati al problema dei crescenti decessi per AIDS, malaria e tubercolosi in Africa e nell'Est europeo e asiatico. L'incidenza dei decessi per le tre patologie al 15 luglio 2003 è di circa 15.000 al giorno.



VACCINI TERAPEUTICI NEGLI UOMINI: PERPLESSITA'

La perplessità è il sentimento che sta dietro ai pochi studi presentati. Ricordiamo che il goal di un vaccino terapeutico è quello di contenere la carica virale di una persona sierodivisa stimolando il sistema immunitario in qualche modo. Di seguito due studi riportati alla conferenza.

Uno studio francese riporta il follow-up per più di un anno di 70 pazienti che hanno iniziato lo studio con 350 cells/mm3 e HIV RNA < 50 cp/ml, valori ottenuti da una terapia HAART somministrata per almeno un anno. 37 pazienti (nadir di CD4 290 cells/mm3) sono stati randomizzati a continuare la HAART da sola e 33 pazienti (nadir di CD4 262 cells/mm3) a continuare la HAART più una combinazione vaccinale di ALVAC e Lipo-6T (somministrata per 12 settimane: 0,4,8,12). Questo ultimo braccio è stato seguito da 3 cicli di IL-2 (4,5 MIU, due volte al giorno, per 5 giorni) alle settimane 16,24,32. I 63 soggetti che avevano HIV RNA < 50 cp/ml alla settimana 36 hanno interrotto la HAART alla settimana 40. Dovevano riprendere la terapia se si fosse verificato un rebound virale > 10.000 cp/ml. Alla settimana 52, il 5% (2 pz.) dei controlli e il 24% (8 pz.) dei soggetti vaccinati sono rimasti senza terapia (differenza statisticamente significativa, p=0,027). Il tempo di ripresa della terapia nei soggetti vaccinati è risultato ritardato, mostrando un effetto del vaccino sul set point virale. Il tempo medio di interruzione di terapia dei soggetti vaccinati è stato di 35 settimane (13-65 il range), 3 su 8 sono ancora senza terapia (60-65 settimane). L'IL-2 ha dato l'effetto probabilmente di aumento di CD4 nel gruppo vaccinato con una differenza in media tra i due gruppi di 137 cells/mm3. Questo studio presenta vari limiti: l'assenza di un braccio con somministrazione vaccinale da sola per capire l'effetto dell'IL-2 rispetto al vaccino, i criteri di ripresa della terapia molto discutibili (purtroppo lo studio era stato progettato parecchio tempo fa), piccoli numeri di soggetti. Ref: Levy Y et al. Extended follow-up of the ANRS 093 randomized study: Evaluation of ALVAC 1433 and HIV Lipopeptide (Lipo-6T) Vaccines combined with SC IL-2 in chronically HIV-infected patients. *Antiviral Therapy* 8 (Suppl 1): S392 (abstract

LB14), 2003. Uno studio belga, su piccoli numeri, prevedeva l'eleggibilità di pazienti per l'interruzione terapeutica dopo una vaccinazione di r.tat (tat ricombinante) se la carica virale era < 50 cp/ml nelle seguenti condizioni: 1) per 12 mesi in pazienti trattati entro 6 mesi dopo la sieroconversione (n=12, PHI) 2) per 24 mesi in pazienti trattati più tardi (n=19, CHI). La somministrazione vaccinale prevedeva 5 iniezioni (settimane 0,2,4,6,12) per tre regimi: 100mcgrg r.tat toxoide (n=11), 100 mcgrg di r.tat toxoide + adiuvante Dc-chol (n=12), solo adiuvante (n=8). La HAART è stata interrotta in tutti i pazienti 3 mesi dopo la fine delle vaccinazioni. Ricontrata nei gruppi vaccinati una risposta anticorpale neutralizzante specifica. I criteri di ripresa della HAART erano: o CD4 < 350 cells/mm3 o CD4 tra i 350-500 cells/mm3 e carica virale (VL) > 50000 cp/ml o VL > 100.000 cp/ml. Non è stata riscontrata nessuna differenza statistica significativa nel tempo di sospensione del trattamento tra i tre gruppi di differenti regimi vaccinali. Dopo un follow-up di 52 settimane 8/12 pazienti PHI e 5/19 pazienti CHI non hanno ripreso la terapia. Simile l'andamento dei CD4 e della carica virale nei tre gruppi vaccinali. Nonostante che il tempo e la pendenza del rebound virale fosse simile tra i pazienti PHI e CHI, il gruppo PHI mostra un picco di rebound più basso di un log. Conseguente, probabilmente, un calo più lento dei CD4 nel gruppo PHI. Nonostante dunque l'induzione di anticorpi neutralizzanti e delle risposte cellulari, r.tat non sembra sufficiente per controllare la replicazione virale dopo l'interruzione terapeutica in pazienti CHI e PHI. I pazienti PHI mostrano un migliore controllo della carica replicativa virale quando la HAART è interrotta. Ref: M. Hildebrand et al, Immunization with recombinant tat toxoid vaccine does not prevent viral rebound after treatment interruption (Poster 485), IAS 2003.

Associazione ATV e TDF

Alcuni studi preliminari di farmacocinetica condotti sull'associazione di Atazanavir con Tenofovir (TDF, Viread), mostrano che le concentrazioni ematiche di Atazanavir diminuiscono del 40% se il farmaco è associato a Tenofovir. Tale evento impone una particolare cautela nell'associazione tra i due farmaci, anche se la rilevanza clinica ancora non è chiara. Se, viceversa il farmaco è boosterato con RTV, le concentrazioni ematiche, pur diminuendo, non richiederebbero alcun aggiustamento dei dosaggi.

VACCINI ... LA STRADA È ANCORA LUNGA

Di seguito riportiamo alcune delle novità principali emerse in ambito pre-clinico (animale):

Vaccini non replicativi difettivi: La Merck (JW Schiver et al, abstract 178) focalizza la sua attenzione ancora sui vaccini basati sull'adenovirus 5 (Ad5), espressor di gag, con però volontà di procedere anche verso l'espressione di altri geni strutturali (per es.: nef). Preso in considerazione anche l'antigene gp140. Le cellule T mostrano una buona risposta e vi è un buon controllo della viremia nei macachi. La filosofia della strategia Merck è quella di mettersi nella condizione migliore possibile per sviluppare una serie di candidati in ambito di risposta CTL. Emilio Emini, leader della ricerca Merck, confida che i laboratori dell'azienda stanno anche svolgendo ricerche, ancora però molto precoci, prendendo in considerazione la strategia degli anticorpi neutralizzanti, oltre la classica strada della risposta delle cellule citotossiche T, propria dell'azienda. La Merck ha lavorato molto anche sulla standardizzazione dei test per la rilevazione delle citochine specifiche (per esempio interferone gamma).

Il vaccino del morbillo come vettore per un vaccino anti-AIDS: (F. Tongy et al, abstract 179) - decisamente interessante questa presentazione che considera di utilizzare il vaccino vivo attenuato del morbillo (MV), sicuro ed efficace, come vettore che trasporti geni specifici anti-HIV (gag, env, tat, nef). Buone le performance su topi e su macachi, anche se i macachi avevano una pre-esistente immunità per MV. Le risposte sia umorali che cellulari sembrano durature. Evidenze di produzione di anticorpi alla gp140 e V3. Nel corso della discussione si è espressa perplessità in merito alla considerazione che la maggior parte degli adulti avrebbero una immunità pre-esistente

rispetto al virus del morbillo, o per vaccinazione o per malattia. I ricercatori sono fiduciosi nel bypassare questo problema visto i risultati in ambito pre-clinico.

Strategia con DNA e Fowlpoxviruses [FPV] (virus vaiolosi dei gallinacci, strategia prime/boost): (SJ Kent et al, abstract 180) - la strategia DNA/poxvirus come prime/boost ha già dato evidenze scientifiche nello stimolare risposte HIV specifiche delle cellule T. Anche in questo caso il gene strutturale promettente è quello gag. Gli autori dello studio hanno sviluppato un set di candidati DNA/FPV che, se messi in sequenza, stimolano promettenti risposte. Simili i risultati su vaccinazioni di macachi con DNA (3 iniezioni) o con la strategia combinata. Il gruppo di ricerca è pronto per la sperimentazione negli umani.

IL -12 e IL-15 assieme al DNA: (D.B Weiner et al, presenta J Boyer, abstract 181) - questo gruppo di ricerca, finanziato anche dall'NIH, ha lavorato sulla strategia DNA gag + le interleuchine 12 e 15 (IL-12 e IL-15) come adiuvanti. Si sono considerate queste due interleuchine sulla base del razionale che la risposta semplice al DNA, in particolare dei CD8 specifici, è buona, ma limitata. Le interleuchine sono state introdotte per aumentare la qualità e la longevità della risposta. Per quel che riguarda la risposta nei macachi immunizzati (due volte) con plasmide di gag + plasmide di IL 15 (50 volte più potente che l'IL-15 nativa), 6/6 hanno mostrato risposta sostenuta e specifica, in particolare delle cellule memoria T, mentre solo 3/6 macachi hanno mostrato risposta dopo immunizzazione con il solo plasmide di gag. Buoni i risultati utilizzando il plasmide IL-12 (studio svolto dai colleghi Wyeth). Le citochine-plasmidi utilizzati come adiuvan-

ti di DNA permettono ad un sistema non vivo e non replicante di indurre una risposta immune duratura e promettente.

Vaccini induttori di nuove strutture di superficie (SW Barnett et al, abstract 182) - La Chiron Corporation propone antigeni gag, pol, env, tat, ref e nev espressi ad alti livelli rispetto alle forme native, ottimizzati attraverso l'ingegneria da sottotipo B e C di HIV-1. Questi antigeni si sono dimostrati altamente immunogenici in tutte le specie (topi e conigli) testate. Vi è stata la cancellazione di regioni proteiche V2 o V1V2. Uno dei regimi più promettenti è stato quello a DNA+DNA+DNA (prime) + gp140deltaV2 (cioè senza la regione V2) come boost. L'assorbimento di plasmidi di DNA a microparticelle di PLG (polylactide co-glycolide) è la strategia Chiron, che ha indotto buone risposte di cellule B e T specifiche. Più indietro invece l'assorbimento dei plasmidi di DNA a particelle di alphavirus replicons. Le risposte di anticorpi neutralizzanti sono risultate promettenti in macachi (antigene env): se vaccinati e poi infettati hanno infatti mostrato stabili livelli di CD4, carica virale contenuta e sviluppo più rapido di anticorpi.

Vettori lentivirali come mediatori per le cellule dendritiche (vaccini terapeutici): (C. Iglesias et al, abstract 183) - Il controllo della replicazione virale è l'obiettivo di questa strategia in ambito terapeutico. I vettori considerati per trasportare il materiale genetico sono quelli lentivirali, che codificano geni quali il nef o altri peptidi di HIV. Rilevati, dopo solo una iniezione intraperitoneale in topi, alti livelli di interferone gamma. Da valutare ancora la capacità di memoria delle cellule T.

ATTENZIONE ALLA CREATININA!

In caso di insufficienza renale o di patologia renale che richiede emodialisi, il dosaggio di Tenofovir (TDF, Viread) deve essere corretto. A tale proposito l'FDA ha pubblicato di recente linee guida per la somministrazione del farmaco e l'EMEA è in procinto di pubblicare un documento analogo. Gilead Science ha pubblicato sul foglietto illustrativo una tabella di aggiustamento del dosaggio in funzione della clearance di creatinina.

TIPRANAVIR: LO STUDIO RESIST 2

Lo studio RESIST 2 è iniziato di recente. Pubblichiamo di seguito gli arruolamenti effettuati al 7 luglio 2003. Lo studio è internazionale e multicentrico, la velocità con cui i centri clinici riescono ad arruolare i pazienti condiziona i tempi per la realizzazione ed i risultati dello studio stesso.

Centro clinico e ricercatore di riferimento n. di pazienti in arruolamento

Lazzarin (Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano)	54
Aiuti (Università La Sapienza, Roma)	2
Bassetti (Ospedale San Martino, Genova)	2
Caramello (Ospedale Amedeo di Savoia, Torino)	3
Cauda (Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)	0
Chiodo (Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna)	0
Chirianni (Ospedale A. Cutugno, Napoli)	4
Di Perri (Ospedale Amedeo di Savoia, Torino)	10
Filice (Policlinico San Matteo, Pavia)	0
Ghinelli (Arcispedale Sant'Anna, Ferrara)	0
Leoncini (Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze)	0
Meneghetti (Azienda Ospedaliera di Padova)	0
Minoli (Policlinico San Matteo, Pavia)	0
Orani (Ospedale A. Manzoni, Lecco)	3
Pastore (Policlinico Universitario di Bari)	0
Rizzardini (Ospedale di Circolo, Busto Arsizio)	3
Soranzo (Ospedale Amedeo di Savoia, Torino)	0
Suter (Ospedali Riuniti, Bergamo)	0
Vullo (Università La Sapienza, Roma)	2

Totale 83

Centri in attesa di iniziare:

Antinori	(in attesa del Comitato Etico)
Arlotti	(approvazione amministrativa)
Cargnel	(approvazione amministrativa)
Carosi	(approvazione amministrativa)
Chiodera	(approvazione amministrativa)
Concia	(approvazione Comitato Etico)
Esposito	(approvazione amministrativa)
Grossi	(approvazione amministrativa)
Mazzotta	(approvazione amministrativa)
Moroni	(approvazione amministrativa)
Piersantelli	(approvazione amministrativa)
Raise	(in attesa del Comitato Etico)
Scalise	(approvazione amministrativa)
Vigevani	(approvazione amministrativa)
Giaquinto	(approvazione amministrativa)

Status in altri paesi:

Belgio: 6 centri attivi e 24 pazienti arruolati
Danimarca: 4 centri attivi e 26 pazienti arruolati
Germania: 27 centri attivi e 226 pazienti arruolati
Svizzera: 4 centri attivi e 10 pazienti arruolati
Spagna: 8 centri attivi e 33 pazienti arruolati
Francia: 19 centri attivi e 216 pazienti arruolati
Grecia: 5 centri attivi e 21 pazienti arruolati
Olanda: 5 centri attivi e 14 pazienti arruolati
Portogallo: 3 centri attivi e 10 pazienti arruolati
Argentina: 4 centri attivi e 38 pazienti arruolati
UK: 4 centri attivi e 13 pazienti arruolati
Brasile, Irlanda and Svezia in fase di preparazione.

ACCESSO DI EMERGENZA

Boehringer Ingelheim offre quantità ridicole di farmaco nella fase di accesso di emergenza. Solo 600 quantitativi di Tipranavir sono stati messi a disposizione dalla società per coprire il fabbisogno mondiale di farmaco fino all'inizio dell'accesso allargato che inizierà a metà del 2004. Le associazioni stanno negoziando quantitativi maggiori per questa fase di accesso di emergenza.

Per quanto concerne le quantità per il protocollo di accesso allargato, sembra che BI voglia fornire all'Italia solo 800 dosi di farmaco, mentre Spagna, UK, Francia e Germania ne otterranno tra 1350 e 1500. L'Italia necessita quantitativi analoghi agli altri paesi e pertanto EATG e ICAB stanno protestando e cercando di ottenere una revisione del quantitativo. Abbiamo bisogno dell'aiuto dei Centri Clinici italiani per definire un numero di trattamenti congruo per il nostro paese.

ROMA, luglio 2003 - POLICLINICO UMBERTO I: PAZIENTI HIV SENZA DIAGNOSTICA

Nadir

Al Policlinico Umberto I la direzione amministrativa negozia ogni trimestre le cifre richieste dalle cliniche, tagliando i fondi per il follow up dei pazienti. In particolare la cattedra di Allergologia ed Immunologia Clinica ha chiesto alla farmacia di stanziare 75.000 euro in questo trimestre per acquisire reagenti per la diagnostica, fondamentali per le persone con HIV e con altre patologie immunologiche. Alla farmacia sono stati messi a disposizione dall'amministrazione solo 53.000 euro per il 3° trimestre per cui pertanto su 8 kit di Amplicor richiesti e necessari per l'HIV RNA, ne otterrà solo 2 e dei 10 con-

fezioni di monoclonali per il conteggio dei CD4 ne otterrà solo 5, per rimanere nel budget a disposizione.

Molte persone seguite da questo centro clinico AIDS non potranno conoscere i propri valori di carica virale, né il numero di CD4 per alcuni mesi con i rischi noti a tutti i nostri lettori. L'amministrazione del Policlinico non ha neppure risolto il problema della necessità di risorse umane specializzate per la diagnostica.

Per Nadir questa situazione è inaccettabile: le linee guida sono chiare, i medici debbono essere messi in condizioni di mantenere uno standard di cura efficace, i pazienti hanno il

diritto irrinunciabile di essere seguiti nel proprio centro clinico e dai medici cui affidano la propria sopravvivenza, secondo le norme e la pratica clinica italiana.

L'amministrazione del Policlinico Umberto I deve affrontare e risolvere i problemi legati alle patologie seguite nel centro, soprattutto nei casi di patologie ad esito mortale.

In attesa di precise risposte dall'amministrazione del Policlinico Umberto I, risposte che verranno pubblicate sulla rivista Delta, Nadir si riserva precise azioni per la difesa delle persone con HIV, in tutte le sedi e con tutti gli strumenti consentiti dalla legge.



RIVISTA DI INFORMAZIONE SULL'HIV
n.12 Estate 2003

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. Claudio Cricelli - Francois Houyez (F)

Dr. Martin Markowitz (USA) - Dr. Simone Marcotullio - Dr. Filippo Schloesser

Prof. Fabrizio Starace - Dr. Stefano Vella

Grafica a cura di Gianluca Longo

Collaboratori di redazione: Roberto Biondi, Valentina Biagini, Simone Marchi

Stampa Arte della Stampa - Roma

Editore NADIR ONLUS via Panama 88 - 00198 Roma

Le fotografie presenti in questo numero di Delta non sono soggette a royalties.

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

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

E' possibile iscriversi alla mailing list inviando una e-mail a: nadirnotizie-subscribe@egroups.com

E' inoltre possibile inviare qualsiasi notizia alla redazione utilizzando l'indirizzo e-mail: nadironlus@libero.it

WorldWideWeb www.nadironlus.org

nome _____

cognome _____

indirizzo _____

cap _____ città _____ pr _____

desidero ricevere copia del n° _____ del _____



Il numero 12 di Delta è dedicato alla memoria di

ANACLETO LIPIZZI
- COMMERCIANTE -

Roma, 15 novembre 1961 - 5 novembre 1996