

## TERAPIA PERSONALIZZATA E DISPONIBILITÀ DEI FARMACI: questione di prezzi?

Delta, su segnalazione dei suoi lettori, ha condotto un'indagine per cercare di fotografare la disponibilità dei farmaci anti-HIV e delle varie forme farmaceutiche nei centri clinici italiani. Il mondo scientifico e le associazioni dei pazienti sostengono infatti che una terapia cronica, come è nel caso dell'HIV, deve essere personalizzata e prescrivibile in modo tale da ottimizzare l'aderenza per un più auspicabile successo virologico ed immunologico. Non esistono dati che avvallano la teoria che il once-a-day sia meglio del bis in die (due volte al giorno). Il minor numero di compresse può essere collegabile ad una maggiore aderenza, ma è altrettanto vero che la simmetria del regime terapeutico

è probabilmente una variabile importante: **la ripetitività delle assunzioni può aiutare l'aderenza**, facilitando anche la routine giornaliera a cui la persona HIV-positiva in terapia è legata. Ci siamo chiesti se gli ospedali e soprattutto le farmacie ospedaliere tengono conto del fatto che la terapia antiretrovirale per la persona HIV-positiva ha queste esigenze: non si tratta di dettagli, in quanto il regime terapeutico prescritto, sia esso once-a day o bis in die, è concepito dal medico anche sulla base delle esigenze del paziente. Prescrivere infatti regimi terapeutici che, di partenza, non possono essere assunti, o sono più difficoltosi da assumersi, è fallimentare per definizione.

**Prescrivere regimi terapeutici asimmetrici può portare confusione.** Quando è possibile appare dunque opportuno privilegiare **la facilità, collegabile alla simmetria.**

*continua pag 2*



Rapporto dalla  
III CONFERENZA IAS

Rio de Janeiro  
24-27 luglio 2005

pag 13



David Osorio

### IN QUESTO NUMERO

#### EDITORIALE

Nadir

#### PROBLEMI DELLA PELLE

Osorio

#### MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Osorio

#### LGV: GERMI CHE VIAGGIANO

Hosein

#### EPIDEMIOLOGIA E TERAPIA: LA SITUAZIONE ITALIANA

Marcotullio

#### VIREMIA BASSA, CD4 BASSI: COME E PERCHÉ

intervista al Prof. Aiuti

Schloesser

1

3

4

6

7

8

#### VACCINO PER L'HIV:

intervista alla Dott.ssa Barbara Ensoli

Marcotullio

#### VACCINO INTRADERMICO PER L'HIV: STUDIO SU DERMAVIR NEGLI USA

Marcotullio

#### VX-950 NUOVO INIBITORE DELLA PROTEASI PER L'HVC

Schloesser

#### CONCORSO FOTOGRAFICO ONE VISION 2005

Nadir

#### UN ALTRO NRTI: EMTRICITABINA

Nadir

10

11

12

12

16

## Il caso: lamivudina, 3TC, Epivir®

Su 140 centri italiani indagati su quale forma farmaceutica hanno a disposizione per i pazienti di un farmaco oramai decennale e molto utilizzato (lamivudina, 3TC, Epivir®), è emerso che:

- 1) 110 centri hanno a disposizione lamivudina 150 mg (78,6% dei centri).
- 2) 96 centri hanno a disposizione lamivudina 300 mg (68,5% dei centri).
- 3) 30 centri (21,4%) non hanno a disposizione lamivudina 150 mg.
- 4) 44 centri (31,5%) non hanno a disposizione lamivudina 300 mg.
- 5) 66 centri (47,1%) hanno a disposizione entrambe le forme farmaceutiche, ossia la compressa da 150 mg e quella da 300 mg.

### Cosa dedurre da tutto ciò?

Nel caso 5 il paziente ha certamente la possibilità di poter disegnare a misura il regime terapeutico: entrambe le compresse da 150 mg e da 300 mg sono infatti disponibili.

Nel caso 3 il farmaco può essere assunto una volta al giorno e basta. In teoria il paziente potrebbe essere sottoposto ad un regime terapeutico *asimmetrico* (ad esempio ddl o ABC, 3TC, NVP): l'*asimmetria* del regime è discutibile per l'aderenza e la facilità di assunzione, ed è comunque dovuta alla mancanza della forma farmaceutica da 150 mg.

Il caso 4 è più subdolo: il paziente o assume lamivudina 2 volte al giorno o deve assumere due compresse (invece che una) di lamivudina una volta al giorno.

**Nell'ottica di regimi terapeutici complessi e con più farmaci, diminuire il numero di compresse è comunque sempre un elemento positivo e auspicabile.**

### Una questione di prezzi?

Sembrirebbe di sì. Dai dati riguardanti il prezzo direttamente all'ospedale, scontato rispetto a quello che si legge sulla confezione del farmaco, emerge quanto segue:

**A. Epivir® 300 mg, euro 154,82** a scatola, contenente 30 compresse (terapia per 30 giorni), con un conseguente costo della terapia giornaliera di euro 5,16;

**B. Epivir® 150 mg, euro 116,15** a scatola, contenente 60 compresse (terapia per 30 giorni), con un conseguente costo della terapia giornaliera di euro 3,87.

Questa differenza sta anche nel fatto che il prezzo di Epivir® 300 mg risale al circa un paio di anni fa, mentre il prezzo di Epivir® 150 mg a circa una decina di anni fa (ricordiamo infatti tutti come i dati di farmacocinetica che hanno permesso l'approvazione di lamivudina once-a-day sono usciti circa sette anni dopo che il farmaco era già in commercio).

E' dunque chiaro A e B sono equivalenti, ma non per prezzo. Il centro clinico o la farmacia ospedaliera è dunque più portato ad acquistare B, invece che A, come risulta chiaramente dai dati precedentemente esposti.

La differenza è di euro 38,67 mensili, oppure euro 1,29 giornalieri ... non trascurabile! A scapito chiaramente dei pazienti.

Chi ci scrive dunque chiedendoci come mai nel suo centro clinico non abbia a disposizione un'unica compressa al giorno di lamivudina, ora ha la risposta. Più singolare invece l'analisi dei 30 centri che hanno a disposizione solo la compressa unica, più costosa. Forse ci sono accordi globali tra la casa farmaceutica produttrice e le farmacie ospedaliere per l'acquisto di lotti "di più farmaci", anche di altre patologie, accordi che abbasserebbero il prezzo della lamivudina 300 mg.

Purtroppo l'analisi dei costi è l'unica che può essere fatta. A scapito chiaramente dei pazienti, che non possono usufruire della terapia personalizzata.

## Emtriva® (FTC, emtricitabina)

Sarà interessante vedere cosa accadrà per questo farmaco, da poco disponibile in Italia. Il prezzo direttamente all'ospedale, scontato rispetto a quello che si legge sulla confezione del farmaco, contenente 30 capsule rigide da 200 mg l'una è di euro 154,53, terapia per 30 giorni, con un conseguente costo della terapia giornaliera di euro 5,15. Questo prezzo è stato negoziato con l'Agenzia Italiana del Farmaco dall'azienda produttrice (Gilead) riferendosi al medicinale direttamente confrontabile, che è appunto Epivir® 300 mg. I due prezzi sono dunque sostanzialmente equivalenti, a leggerissimo vantaggio di Emtriva®.

Non è questa la sede per fare considerazioni scientifiche, ma è opportuno dire che Emtriva® (FTC, emtricitabina) ed Epivir® (3TC, lamivudina), seppur molecole differenti, sono considerate ragionevolmente simili da certi punti di vista: entrambi nucleosidici, simile pattern di resistenze, comunque diversi nella forma molecolare, nelle vie di eliminazione e nella potenza, tanto che FTC è prescrivibile solo a somministrazione unica di una volta al dì. Emtriva® pian piano (onestamente troppo piano) sta entrando nei prontuari dei vari ospedali: condizione che un'associazione di pazienti auspica sempre, in quanto il principio della disponibilità di qualunque specialità farmaceutica è per noi prioritario: i medici infatti devono avere a disposizione tutti i farmaci che ritengono necessari per disegnare un regime terapeutico ed i pazienti, di capoverso, devono avere la certezza che il loro centro clinico mette a disposizione tutte le armi utilizzabili.

Alla luce di quanto esposto, sarà veramente così? Ci saranno centri clinici che faranno la scelta di non acquistarlo perché l'azienda produttrice (Gilead) non è in grado di fare accordi "su più patologie" come invece è in grado di fare GlaxoSmithKline (azienda produttrice di Epivir®)? Gilead infatti non ha nel suo "portafoglio" tanti farmaci quanto GlaxoSmithKline. In particolare, quei 44 centri che hanno fatto la scelta di non acquistare Epivir® 300 mg, acquisteranno Emtriva®?



**Daniel Herard**  
Sarah, visiteuse de malade

Concorso One Vision 2005  
Primo premio europeo

## Conclusioni

Che il mondo del farmaco sia complesso e pieno di accordi commerciali lo sappiamo bene, e da tempo: su tante questioni certamente più importanti abbiamo assistito a danni immensi nei confronti dei pazienti. La spesa farmaceutica è certamente elevata, quindi è presumibile aspettarsi che governo e regioni, e chiaramente i centri clinici, siano portati a fare delle scelte. Ma siamo anche cittadini europei: pensiamo dunque che sia un dovere dello stato, in tutte le sue forme, e delle pubbliche amministrazioni, adeguare i bilanci preventivi della spesa per far sì che la popolazione possa usufruire del pieno diritto alla salute.

**Chiediamo quindi a tutte le persone HIV-positive di allertarsi e chiedere sempre e comunque la disponibilità dei farmaci che a loro sono dovuti per diritto e per legge.**

**E' un dovere dello stato, delle regioni e di tutti i centri far sì che il medico, secondo la deontologia, abbia libertà di prescrizione e non rischi di sottoporre i propri pazienti a terapie subottimali per una questione monetaria: per questo chiediamo ai nostri lettori di segnalarci quando questo principio non è rispettato e se i farmaci e le diverse forme farmaceutiche che migliorerebbero l'aderenza non sono disponibili.**

# PROBLEMI DELLA PELLE

David Osorio

**Ci sembra importante ricordare che i problemi della pelle possono essere passeggeri, ma richiedono sempre particolare riguardo, richiedono una diagnosi da parte del medico curante o del dermatologo o dell'infettivologo che è a conoscenza di queste patologie spesso collegate direttamente o indirettamente all'HIV.**

**Tre sono le cause principali che possono comportare problemi della pelle nelle persone con HIV: le interazioni tra il sistema immunologico e l'HIV, le infezioni e gli effetti collaterali dei farmaci. Alcune condizioni della pelle collegate all'HIV o agli effetti collaterali del trattamento possono essere molto gravi e richiedere urgente attenzione medica.**

## INTERAZIONI TRA IL SISTEMA IMMUNOLOGICO E L'HIV

Quando la persona viene a contatto con il virus dell'HIV, può avere sintomi simili all'influenza chiamati malattia o sindrome di sieroconversione. Questi sintomi includono il rash cutaneo rossiccio senza prurito che dura 2-3 settimane. Durante l'infezione, vi è uno squilibrio del sistema immunologico che può comportare prurito alla pelle. Il problema può essere trattato con steroidi e antistaminici.

I problemi della pelle possono presentarsi anche quando il sistema immunologico comincia a guarire a causa dell'azione dei farmaci antiretrovirali (specialmente l'acne e la follicolite), quindi, in alcuni casi potrebbe essere un segno positivo che indica il ripristino delle capacità immunologiche.

## PROBLEMI CAUSATI DALLE INFEZIONI

Generalmente le infezioni sono divise in tre gruppi:

- **BATTERICHE**
- **FUNGINE**
- **VIRALI**

Le manifestazioni più comuni, di questi gruppi, comprendono:

- L'**eczema** (pelle irritata o secca) che può avere molte cause e può essere trattato con antistaminici. Per alleviare qualsiasi condizione di pelle secca, evita lunghi bagni e l'uso di sapone, gel e altri irritanti potenziali. Usa, invece, creme a base d'acqua o idratanti. La dermatite (infiammazione della pelle, vedi anche Delta 22 pag.4) si manifesta con macchie rosse e rash squamoso. Può essere causato da infezione fungosa e dall'eczema. La **dermatite seborroica**, che è un'infiammazione delle ghiandole oleose della pelle, compare spesso nelle parti pelose del corpo e causa una squamazione giallastra della pelle. E' molto comune nella sintomatologia dell'HIV.

- La **dermatite** può essere trattata con creme e unguenti corticosteroidi o antifungini o con terapia non specifica (catrame vegetale, zolfo, acido salicilico...vedi Delta 22 pag 4). Alcuni problemi del cuoio capelluto sono trattati con shampoo antiforfora o antifungini.

- La **tigna** è un'infezione che causa rossore e squamazione della pelle e macchie bianche e umide. Si tratta con creme antifungine. L'olio diluito del te può essere molto efficace. Mantieni la pelle secca ed evita creme o deodoranti o profumi irritanti. La follicolite (piccole pustole nei follicoli, la radice del pelo) è un'infezione della pelle si tratta anche essa con antifungini.

- L'**impetigine** è un'infezione batterica che si riconosce da ulcerazioni rosse con croste giallastre. I follicoli si possono infettare anche, provocando ascessi, i quali sono trattati con antibiotici. Piccoli brufoli perlati possono essere causati da infezioni virali come il virus del canarino, il **molluscum contagiosum** o da infezioni fungine come la **criptococcosi**.

- Il **molluscum contagiosum** è un'infezione virale (vedi scheda successiva) che si può spargere rapidamente e richiede accurata attenzione medica.

- Le **verruche**, particolarmente quelle genitali e anali, sono causate dal **virus del papilloma umano HPV** (vedi scheda successiva). Sono molto comuni tra le persone con HIV.

## EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI

Le persone con HIV spesso sviluppano effetti collaterali collegati con la pelle, come il rash. La maggior parte delle volte sono problemi leggeri e non vi è bisogno di interrompere il trattamento. Per minimizzare il rischio di questo problema, alcuni di questi farmaci, come ad esempio la nevirapina, vengono prescritti inizialmente e per un periodo limitato ad un basso dosaggio per poi aumentarlo a dosaggio pieno entro due settimane. Ridurre la dose può essere anche necessario o efficace in alcuni casi, ma è una decisione che *non dovresti prendere mai senza l'indicazione del medico specialista di HIV*.

Se il rash è leggero, potresti essere in grado di ricominciare il farmaco in una data successiva. Se il rash, invece, è grave, non dovresti assumere più quel farmaco.

La **nevirapina** causa rash nel 20-30% delle persone e l'**efavirenz** in meno del 5%. Questo rash è normalmente leggero e sparisce man mano il corpo si abitua al farmaco. Un farmaco steroideo chiamato prednisone potrebbe essere utile per ridurre la frequenza di rash nelle persone che assumono la nevirapina.



David Osorio

Una quantità molto limitata di persone sviluppa una reazione molto pericolosa, sindrome Stevens Johnson (SJS), che può causare la morte.

La necrosi epidermica tossica (TEN) è un'altra reazione grave della pelle. Ambedue possono provocare rash grave, ulcerazioni o croste nella bocca o nei genitali, bruciano ampi strati della pelle e causano squamazione (dermatite esfoliativa).

Se questi sintomi compaiono entro due settimane dopo aver iniziato i farmaci, smetti di prenderli e avvisa il medico immediatamente. Nella tua città vi dovrebbe essere, oltre che il medico di guardia nel centro clinico ove sei seguito, anche il pronto soccorso di malattie infettive ove ti puoi rivolgere con urgenza.

Ricordiamo a questo proposito che il rash è anche segno di una reazione allergica all'**abacavir** (si può accompagnare anche a manifestazione di febbre improvvisa).

Il medico che ti segue ti avrà certamente avvisato: se questa reazione si presenta, devi prendere contatto subito con il medico che è al corrente del tuo trattamento o con il centro clinico che ti segue.

**Se hai dovuto interrompere l'abacavir a causa del rash allergico, ricorda che non devi prendere di nuovo questo farmaco perché potresti avere effetti collaterali fatali.**

Altri farmaci che sono usati regolarmente per trattare infezioni comuni tra le persone con HIV e che possono causare rash e reazioni della pelle sono: **co-trimossazolo, dapstone, pirimetamina, clindamicina, atovaquone, tiacetazone sulfadiazina e le amipenicilline**.

Fonte: [www.aidsmap.com](http://www.aidsmap.com)

Traduzione e adattamento: David Osorio

# MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Molto comune, molto visibile, molto contagioso, ma trattabile

David **Osorio**

## Cos'è il Molluscum?

È un'infezione della pelle causata da un virus (Molluscum Contagiosum) che provoca piccole lesioni. La maggior parte di esse ha un diametro minore di mezzo pollice. Alcune lesioni hanno un piccolo dente o un piccolo buco nel centro. Le lesioni hanno lo stesso colore della pelle, ma sembrano ceruminose. Normalmente non causano dolore o prurito. Il virus del molluscum è molto comune e quasi tutti ce l'hanno nel corpo.

Un sistema immunitario salutare controlla il molluscum facendo sparire le lesioni in poco tempo. Le persone con un sistema immunitario debole, invece, possono sviluppare lesioni di molluscum che si espandono rapidamente, che durano molto tempo e che sono difficili da trattare. Circa il 20% delle persone con HIV/AIDS sviluppa il virus del molluscum. Il molluscum non è un problema grave, ma può influenzare l'apparenza fisica, soprattutto quando le lesioni si presentano in zone visibili come la faccia, producendo problemi emozionali e psicologici.

## Come si contagia il molluscum?

Con il contatto diretto della pelle. Normalmente durante i rapporti sessuali. Il molluscum può infettare qualsiasi parte della pelle, ma è particolarmente comune sulla faccia, nell'inguine e nell'area del pube.

Si può contagiare da lesioni già esistenti ad altre parti del proprio corpo o ad altre persone, attraverso vestiti, lenzuola oppure oggetti che sono stati in contatto con le lesioni.

Gli uomini con HIV spesso sviluppano il molluscum sulla faccia. Farsi la barba col rasoio può contribuire all'auto-contagio.

## Come sapere se ho il molluscum?

Un medico può identificare facilmente le lesioni da molluscum. Come abbiamo già detto, sono lesioni ceruminose, color carne e non fanno male né causano prurito. Si tende quindi a sottovalutarle e a rimandare la visita medica finché le lesioni sono molte e molto visibili.

Vi sono soltanto altre due infezioni che causano problemi alla pelle che sembrano simili al molluscum, ma per il medico e per il dermatologo il molluscum è di facile diagnosi.

## Come si tratta il molluscum?

Le lesioni da molluscum sono trattate allo stesso modo delle verruche. Sfortunatamente, però, le lesioni spesso ritornano e hanno bisogno di essere trattate di nuovo.

Possono essere bruciate con **azoto liquido**, che è il metodo più comune. Possono anche essere bruciate con l'**ago elettrico** (elettrocauterizzazione) o con il **laser**.

Le lesioni possono anche essere trattate con chimici usati per le verruche come l'acido tricloracetico, la podofillina o la podofilossina. Questi agenti chimici, però, non possono essere usati su pelli sensibili o vicino agli occhi. Le lesioni possono anche essere tagliate chirurgicamente. A volte il trattamento può essere doloroso e lasciare cicatrici. Quanto prima si ricorre al trattamento, tanto minore sarà la cicatrice o il fastidio dell'intervento.

Le lesioni da molluscum possono anche essere trattate con farmaci usati normalmente per l'acne come il **tretinoinolo** (tretinoin, Retinolo-A) o **isotretinoinolo** (isotretinoin, Accutane).

Questo è un nuovo approccio che agisce riducendo la quantità d'olio nella pelle, facendo seccare e spellare la cappa più esterna. Possono causare rossore e irritazione. Il Retinolo-A è una crema che si applica sulle lesioni. L'Accutane si somministra oralmente, in forma di compresse.

Un altro approccio nuovo è usare farmaci antivirali quali il **cidofovir** o l'**imiquimodina**. Questi farmaci si applicano direttamente sulle lesioni e possono causare irritazione locale della pelle.

## Si può prevenire il molluscum?

Dato che il virus che causa il molluscum è molto comune, non è possibile evitare di esserne esposto. Comunque, se hai molluscum, dovresti evitare che le lesioni vengano a contatto con altre persone. Dovresti anche essere molto attento a non contagiare il virus in altre zone del tuo corpo. Non grattarle le lesioni e cerca di non tagliarle al momento di raderti. Alcuni medici credono che sia meglio usare il rasoio elettrico per prevenire lo spargimento del virus in altre zone del proprio corpo.

## Problemi con l'interazione dei farmaci

I farmaci per l'acne (Retinolo-A) e Accutane tendono a seccare molto la pelle. La pelle secca è anche un effetto collaterale degli inibitori della proteasi **indinavir (Crixivan)** e di altri farmaci antiretrovirali.

Se usi Retinolo-A o Accutane per trattare il molluscum insieme ad una terapia antiretrovirale con farmaci che seccano la pelle, i tuoi problemi della pelle potrebbero peggiorare.

## Conclusioni:

Il molluscum è un'infezione virale che produce lesioni alla pelle. Anche se non vi è pericolo clinico, le lesioni possono causare gravi problemi emozionali e psicologici. Il molluscum si può contagiare da una persona all'altra con il contatto diretto delle zone infettate e soprattutto durante l'attività sessuale. Se hai il molluscum, puoi anche spargere l'infezione ad altre zone del tuo corpo. Le lesioni da molluscum si trattano allo stesso modo delle verruche.



## VIRUS DEL PAPILLOMA UMANO (HPV)

### COS'È L'HPV?

Vi sono più di 100 virus conosciuti come virus del papilloma umano (HPV). Sono virus molto comuni. Uno studio ha trovato HPV nel 77% delle donne HIV positive. L'HPV si trasmette facilmente durante l'attività sessuale. Infatti, si stima che il 75% di tutte le persone attive sessualmente, tra i 15 ed i 49 anni, ha almeno un tipo d'infezione da HPV.

Alcuni tipi di HPV causano verruche comuni alle mani ed ai piedi. Di solito, questo tipo d'infezione non è trasmesso sessualmente. Molti tipi di HPV causano verruche genitali (pene, vagina, retto). L'HPV può causare anche problemi nella bocca, nella lingua o nelle labbra.

Altri tipi di HPV possono causare la crescita di cellule atipiche, conosciute come displasia. La displasia può trasformarsi in cancro del pene e dell'ano, e cancro della cervice nelle donne.

La displasia intorno all'ano è chiamata neoplasia anale intraepiteliale (AIN). L'epitelio è lo strato delle cellule che copre gli organi del corpo. Neoplasia significa lo sviluppo di nuove cellule atipiche. La neoplasia anale intraepiteliale è lo sviluppo di nuove cellule atipiche nel rivestimento dell'ano. La displasia nella zona cervicale è chiamata neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN). Uno studio ha trovato AIN e CIN in più del 10% di uomini e donne HIV+. Un altro studio ha dimostrato che le donne con HIV hanno un'incidenza molto maggiore di CIN che le donne HIV negative.

### COME SI DIAGNOSTICA L'HPV?

Per diagnosticare l'HPV, i medici cercano le displasie o le verruche genitali. La displasia può essere individuata con il Pap test. Normalmente si usa per controllare la cervice nelle donne. Può anche essere usato per controllare l'ano in uomini e donne. Si strofina nella zona da studiare per esportare alcune cellule. Si passa poi su di un vetro per esaminarlo al microscopio.

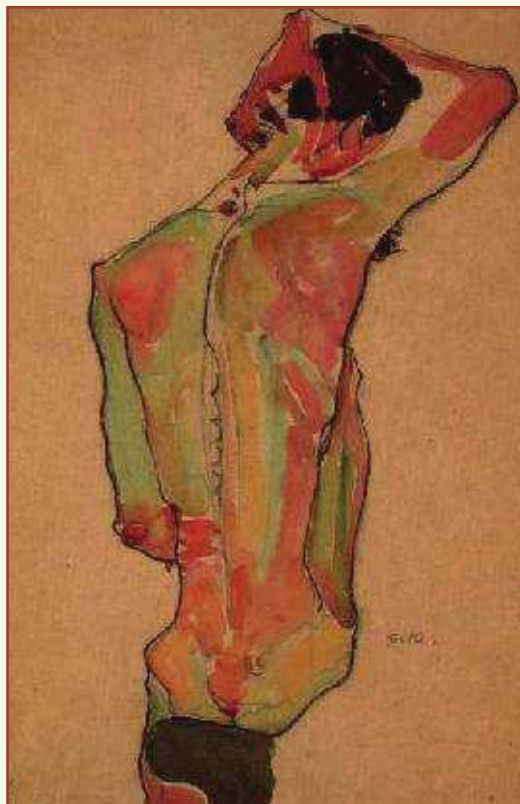
Inoltre, quando i risultati del Pap test non sono chiari, si usa un nuovo test per l'HPV chiamato test reflex. Questo test aiuta a capire anche chi ha bisogno di studi più accurati o di trattamento. Il test reflex identifica che tipi di HPV sono presenti e se vi è bisogno di un trattamento aggressivo. Alcuni ricercatori credono che il Pap anale e cervicale dovrebbero essere studiati ogni anno nelle persone ad alto rischio:

- Persone con storia di rapporti anali
- Donne con storia di CIN
- Chiunque abbia meno di 500 CD4

Ciononostante, altri ricercatori pensano che una visita clinica accurata può individuare tanti casi di cancro all'ano come il Pap anale.

**Verruche genitali:** possono comparire in qualsiasi punto dopo alcune settimane fino a qualche mese dopo che si è stati in contatto con il virus. Le verruche appaiono come piccole protuberanze. Alcune volte sono carnose e sembrano piccoli cavolfiori. Possono diventare più grandi con il tempo. Usualmente, al medico può bastare controllare la zona per determinare se hai verruche genitali. A volte, si usa uno strumento chiamato anoscopio per esaminare l'area anale e, se necessario, si effettua una biopsia, cioè, un prelievo di un pezzettino della verruca sospetta per analisi al microscopio.

Le verruche genitali non sono causate dallo stesso HPV che causa il cancro. Comunque, se hai verruche, potresti essere stato esposto anche ad altri tipi di HPV che potrebbero causare il cancro.



### SI PUÒ PREVENIRE L'INFEZIONE DA HPV?

Non è facile determinare se qualcuno è infettato con HPV.

**Le persone che non hanno sintomi o segni di HPV possono trasmettere l'infezione. I preservativi non proteggono totalmente contro la trasmissione dell'HPV.**

Si può trasmettere da una persona all'altra per contatto diretto con le zone infettate che non sono protette dal preservativo.

Per questo, è consigliato usarlo **sempre** per averne la massima protezione e **metterlo prima di qualsiasi contatto** con una zona possibilmente infettata. Uomini e donne con HIV che sono attivi sessualmente dovrebbero

richiedere al proprio medico un Pap test regolare, anale e/o vaginale, per controllare se hanno cellule anormali o sintomi precoci di verruche. Nel caso di un risultato positivo, è necessario un follow-up per determinare se vi è bisogno di trattamento.

### COME SITRATTANO LE INFEZIONI DA HPV?

Non vi è un trattamento specifico per l'HPV. Le displasie e le verruche possono essere rimosse:

- Con l'ago elettrico o il laser
- Congelandole con azoto liquido
- Tagliandole

Con agenti chimici come l'acido tricloracetico, la podofillina o podofilossina.

NOTA: la podofillina e la podofilossina non debbono essere usati nelle donne in gravidanza.

Altri trattamenti meno comuni per le verruche includono i farmaci 5-FU (fluorouracil) e interferone-alpha. 5-FU esiste in forma di crema. L'interferone deve essere iniettato sulle verruche. Un nuovo farmaco, imiquimodina (Aldara) è stato approvato per il trattamento delle verruche genitali. Il cidofovir (Vistide), sviluppato per combattere il citomegalovirus (CMV), potrebbe anche aiutare a combattere l'HPV. Un nuovo farmaco chiamato HspE7 ha dimostrato essere efficace. L'infezione da HPV può durare per molto tempo, specialmente nelle persone HIV positive. La displasia e le verruche possono ritornare. Debbono essere trattate appena sono state identificate per ridurre le possibilità di contagio o di recidiva.

### CONCLUSIONI

Il virus del papilloma umano (HPV) è molto comune. Diversi tipi di HPV causano verruche o sviluppo di cellule atipiche (displasia) nella zona vicino all'ano o alla cervice. Queste cellule atipiche possono causare cancro dell'ano o della cervice.

Le infezioni genitali da HPV sono trasmesse attraverso il rapporto sessuale. Un Pap test può individuare lo sviluppo di cellule anormali nella cervice. Può anche essere usato per controllare l'ano negli uomini e nelle donne.

Il Pap test potrebbe essere il modo migliore per individuare precocemente lo sviluppo di cellule cancerogene nella cervice, mentre un accurato controllo medico può essere il modo migliore per individuare il cancro anale. I segni dell'infezione da HIV –verruche e displasia– debbono essere trattati appena compaiono. Altrimenti, le lesioni si potrebbero spargere ed essere più propense a ritornare dopo il trattamento.

Fonte: [www.aidsinfont.com](http://www.aidsinfont.com)

Traduzione e adattamento: David Osorio

Prima che gli antibiotici diventassero ampiamente disponibili, l'infezione batterica LGV (linfogramuloma venereum), causata da molti ceppi di chlamydia, si manifestava regolarmente negli USA e l'Europa occidentale. Con la disponibilità degli antibiotici si è pensato che i pochi casi che si presentavano provenissero da regioni ove l'infezione da LGV continuava ad essere un problema:

- Africa orientale e occidentale;
- India;
- Sudest Asiatico;
- America centrale e meridionale;
- Alcuni punti dei Caraibi, come le Bahamas.

Ciononostante, a febbraio del 2003, 3 uomini HIV+ hanno cercato assistenza medica in una clinica specializzata in malattie a trasmissione sessuale di Rotterdam, Paesi Bassi, a causa dei sintomi di una possibile infezione. I tre uomini hanno aiutato i ricercatori a rintracciare altri uomini possibilmente infetti, con cui avevano avuto rapporti sessuali in precedenza. Dato che la dimensione dell'esplosione dell'infezione diventava più grande e che i Paesi Bassi, in media annua, avevano una casistica molto ridotta di LGV, questi casi iniziali hanno innescato una ricerca.

Il gruppo di Rotterdam si è centrato su 14 casi iniziali e ha scoperto che:

- 11 dei 14 uomini erano HIV+;
- 4 erano in HAART;
- 7 avevano una malattia a trasmissione sessuale "classica" in corso, quali gonorrea rettale, herpes genitale, sifilide, epatite B, verruche genitali;
- tutti gli uomini erano di razza bianca e vivevano nei Paesi Bassi, in particolare ad Amsterdam o Rotterdam;
- l'età media era di 39 anni;
- la maggioranza degli uomini aveva avuto più di 10 compagni sessuali negli ultimi sei mesi;
- tutti i 14 uomini avevano avuto rapporti sessuali anali;
- 10 hanno riportato esperienza regolare di fisting;
- metà del gruppo ha dichiarato di non aver mai usato il preservativo e l'altra metà ha detto di averlo usato ogni tanto.

## il batterio che causa il LGV

La *chlamydia trachomatis* è un piccolo batterio che per infettare, entra e rimane all'interno delle cellule tissutali. Ce ne sono di diversi tipi (ceppi), che tra le caratteristiche distintive hanno anche una diversa predilezione tissutale e che causano in conseguenza diverse e distinte malattie: cerviciti-uretriti a trasmissione sessuale (i ceppi che prediligono l'epitelio di rivestimento degli organi genitali), lesioni oculari (congiuntivite da inclusi e altre lesioni fino a cecità, ceppi ABC) e il LGV (i ceppi L1-2-3 che infettano preferenzialmente monociti e macrofagi e passano attraverso gli epitelii fino a raggiungere i linfonodi regionali).

Nel caso di LGV, la lesione che segue ad un'infezione acuta (incubazione 3-30 gg) è solo una piccola pustola spesso indolore, che può ulcerare e che compare nel sito infettato, su prepuzio o sul glande ad es. e che guarisce da sola. Spesso però non ci si accorge di questa iniziale lesione e ci si accorge invece del rigonfiamento dei linfonodi regionali (inguinali o del retto-ano) in epoca successiva (alcune settimane dopo la prima lesione). Nel caso di rapporti anali si può avere una proctite anche per infezione diretta.

### Bibliografia:

Lello S. et al, L'infezione da Chlamydia, Minerva ginecologica, 2003;55(suppl 1)1-8 e Mabey D et al, Lymphogranuloma venereum, Sex Transm Infect, 2002,78:90-92

Weir E. Lymphogranuloma venereum in the differential diagnosis of proctitis. Can Med Assoc J, 2005;172(2), 185-6

## Le ricerche

I medici hanno analizzato il retto degli uomini e hanno trovato che tutti quanti avevano ulcerazioni. Il test di PCR ha rivelato in tutti la chlamydia.

Ulteriori analisi hanno dimostrato che nella maggioranza vi erano ceppi di chlamydia L1, L2 e L3 e che sono la causa dell'infezione da LGV.

## I sintomi

In 12 dei 14 uomini in studio, i problemi più comuni per cui avevano cercato aiuto medico sono stati:

- secrezione purulenta anale;
- costipazione;
- sanguinamento rettale.

I sintomi meno comuni erano:

- costanti scariche, accompagnate da dolore, e crampi;
- perdita involontaria di peso.

Nessuno degli uomini ha riportato gonfiore dei linfonodi all'inguine. Questo è importante in quanto, storicamente, l'infezione da LGV è stata associata a questo sintomo in questa parte del corpo.

## Il trattamento

Tutti gli uomini con LGV confermata o sospetta sono stati trattati con antibiotici, in particolare doxyciclina 100 mg due volte al giorno per 21 giorni.

Fortunatamente, tutti quanti sono guariti dall'infezione da LGV. Quando l'infezione non è trattata, può causare sanguinamento del colon e possibile comparsa di linfonodi nell'inguine. Il gruppo di ricercatori sospetta che questi uomini sono soltanto una piccola parte di un'esplosione dell'infezione che si sta manifestando in Europa occidentale. La maggioranza degli uomini studiati ha avuto un alto numero di rapporti sessuali con compagni anonimi che non è stato possibile rintracciare. I 14 uomini dello studio erano parte di un network sessuale internazionale stile "leather" e, pertanto, non è una sorpresa che ulteriori scoppi di LGV siano apparsi in altri paesi dell'Unione Europea. La diffusione dell'infezione in Italia sembra essere soltanto un problema di tempo. Rapporti di New York e San Francisco indicano che si stanno registrando casi

di LGV. Le autorità della salute pubblica ora stanno studiando possibili infezioni da LGV in molte province del Canada. Dato che l'infezione da LGV è associata ad ulcerazioni e sanguinamento, vi è un rischio potenziale di facilitare il contagio dell'HIV e di altre infezioni a trasmissione sessuale.

## LGV: sintesi utile

LGV è un'infezione a trasmissione sessuale da alcuni ceppi dei batteri della *chlamydia trachomatis* chiamati L1, L2 e L3. L'infezione iniziale con questi batteri causa una lesione piccola e indolore nel pene e nel retto. Questa lesione può diventare un'ulcera in un mese.

### COME PREVENIRLA?

Usare il preservativo durante il sesso anale, evitare il "fisting" e lo scambio dei giocattoli sessuali sono modi efficaci per evitare il rischio di contagio di LGV.

Non vi sono test di laboratorio di routine per l'LGV, ma il test per la chlamydia con campioni (da tamponi) prelevati dall'uretra, dalle lesioni o dal retto possono aiutare a supportare la diagnosi di LGV.

### QUALI SONO I SINTOMI?

Gonfiore dei linfonodi inguinali e sanguinamento rettale.

### COME TRATTARLA?

Il trattamento per l'LGV è necessario, altrimenti l'infezione si può spargere e danneggiare i linfonodi e gli intestini, causando ferite sanguinolente. L'American Center for Diseases Control and Prevention (CDC) raccomanda i seguenti antibiotici per il trattamento:

- doxyciclina: 100 mg due volte al giorno per 21 giorni;
- in alternativa, eritromicina: 500 mg, 4 volte al giorno per 21 giorni.

### ATTENZIONE:

• l'eritromicina ha un'interazione potenziale con altri farmaci, tra cui due classi di farmaci anti-HIV – gli inibitori della proteasi (IP) ed i non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI).

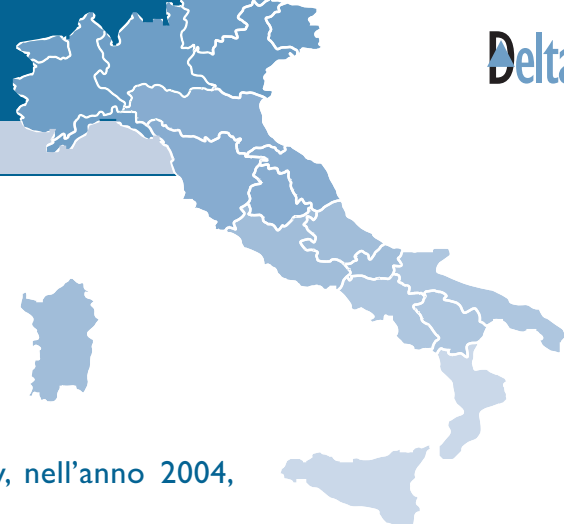
• Alcuni specialisti in STD ritengono che un altro antibiotico, l'azitromicina (Zitromax), assunto a un dosaggio di 1 grammo una volta alla settimana per tre settimane consecutive sia efficace contro l'LGV. Comunque, il CDC dichiara che non vi sono dati sufficienti di studi clinici per supportare questa conclusione.

### Riferimenti:

1. Centres for Disease Control and Prevention. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men--Netherlands, 2003-2004. MMWR. 2004 ;53(42):985-988.
2. Blank S, Schillinger JA, Harbatkin D. Lymphogranuloma venereum in the industrialised world. Lancet 2005; 365(9471):1607-1608.
3. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Gotz HM, et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar I2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. Clinical Infectious Diseases 2004;39(7):996-1003.

Traduzione e adattamento: **David Osorio**

Simone Marcotullio



Nadir Onlus e il Dr. Piergiorgio Lupoli collaborano da oltre un anno e con la sua equipe abbiamo realizzato l'anno scorso, assieme alla Dr.ssa Rita Murri (Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma) il primo sondaggio on-line in Italia su aderenza e terapia, utilizzando internet quale strumento a cui le persone HIV-positive potevano direttamente accedere, anonimamente, per la compilazione di un questionario.

Tale indagine si è poi concretizzata nella presentazione di uno studio a Glasgow, nell'anno 2004, durante il 7° International Congress on Drug Therapy in HIV Infection.

Abbiamo chiesto al Dr. Lupoli, in qualità di esperto di indagini di mercato sull'utilizzo dei prodotti antiretrovirali per il trattamento dell'HIV, di farci un quadro della situazione dell'epidemiologia italiana, secondo i suoi parametri, un po' più raffinati rispetto ai dati pur importanti che vengono diffusi dall'Istituto Superiore di Sanità, dati che hanno il problema di essere spesso non proprio aggiornatissimi e comunque ristretti ai casi segnalati di AIDS.

**Delta:** *Dr. Lupoli, ci può illustrare i termini della Sua indagine?*

**Dr. Lupoli:** la società di consulenza Edge Consulting ha condotto uno studio a campione in 50 centri HIV tramite interviste individuali con 85 medici infettivologi in 85 diversi reparti. Negli ospedali più grandi sono stati intervistati più medici provenienti da diversi reparti. Questi alcuni dettagli del campione, già di per sé interessanti: il carico di lavoro dei reparti coinvolti nello studio era in un terzo dei casi inferiore ai 300 pazienti seguiti, per un altro terzo fra 301 e 600 e per i restanti sopra i 600. L'anzianità media di specializzazione dei medici intervistati era di 15 anni, la percentuale media del tempo degli infettivologi dedicato all'HIV era del 75%. Quasi tutti partecipano a congressi, trial clinici e EAP. La ricerca era basata su un questionario semistrutturato quali-quantitativo.

**Delta:** *Cosa è emerso?*

**Dr. Lupoli:** dall'indagine è emerso che in Italia ci sono circa 60.000 persone HIV-positive "attivamente seguite" nelle strutture ospedaliere di cui 45.000 trattati con terapia. Nel 2004 ci sono state circa 2.000 nuove diagnosi di HIV, di cui la metà con paziente già sintomatico, e 1.500 pazienti hanno iniziato la terapia per la prima volta. Secondo il 50% dei medici intervistati questo numero non è aumentato nell'ultimo anno, il 40% invece pensa di sì.

**Delta:** *questo significa dunque che la percentuale di "sommerso" rispetto alla diagnosi di HIV-positività è ancora molto alta...*

**Dr. Lupoli:** Sì. Le stime che si ritengono verosimili sono di circa altrettante 60.000 persone HIV-positive non ancora seguite in nessun centro e probabilmente non diagnosticate. Si tratta di individui che non fanno il test perché non si sentono a rischio. Questo fa pensare che il trend verso una più frequente trasmissione eterosessuale e verso diagnosi di pazienti già sintomatici sia destinato a proseguire.

**Delta:** *tornando a quei 45.000 pazienti trattati, qual è secondo la sua indagine, la distribuzione geografica?*

**Dr. Lupoli:** in termini geografici, il 30% dei pazienti trattati è in Lombardia, il 12% in Emilia-Romagna e l'11% in Lazio. Tutte le altre Regioni sono ognuna al di sotto del 7%.

**Delta:** *la sua indagine permette anche di provare a disegnare un quadro dello stato delle persone in terapia, ossia dell'avanzamento verso la progressione ad AIDS?*

**Dr. Lupoli:** non proprio. Per essere precisi è un parametro che volendo si può dedurre dalla seguente considerazione: a noi risulta che circa il 40% di tutti i pazienti trattati è in prima linea, il 30% in seconda linea ed il resto in terza o successiva. Sappiamo inoltre che la percentuale degli undetectables, ossia delle persone che hanno carica virale non rilevabile è di circa il 63%, quindi per la maggioranza dei pazienti la terapia è molto efficace. Chiaramente con il tempo e lo svilupparsi delle resistenze ogni regime perde efficacia e deve essere cambiato. Però se pensiamo che l'ISS stima 600 morti l'anno e che anche loro parlano di circa 2000 nuovi casi nel 2004, notiamo che per fortuna il rapporto fra nuove infezioni e decessi è ancora favorevole.

**Delta:** *a suo giudizio, in Italia c'è "dinamismo terapeutico" nella terapia contro l'HIV?*

**Dr. Lupoli:** io faccio una analisi su dati riportati. Ossia possiamo indagare, sempre a livello di indagine conoscitiva, come mai ci sono degli "switch", ossia dei cambiamenti di terapia.

Posso concludere che di tutti gli switch di farmaco, il 36% è dovuto a fallimento virologico o immunologico della terapia precedente, il 24% per tossicità del precedente regime o per prevenirla nel nuovo regime (8%), il 28% per semplificazione della terapia (riduzione del numero di compresse e/o di somministrazioni giornaliere). Il 4% per altri motivi.

Grazie all'arrivo di molti farmaci once-a-day (a somministrazione di una volta al giorno) il numero degli switch per semplificazione sta aumentando in modo esponenziale.

**Delta:** *l'utilizzo degli IP nel nostro paese, è un utilizzo "moderno", ossia con l'utilizzo di ritonavir come booster, oppure è ancora un utilizzo senza booster?*

**Dr. Lupoli:** sì, direi di sì. Praticamente tutte le nuove prescrizioni di inibitori della proteasi sono fatte in associazione a minidosi di ritonavir, con l'eccezione di nelfinavir. Questo però non vuol dire che non esistano molti pazienti ancora in terapia con IP non boostero "vecchia maniera". Molte volte sia il medico che il paziente non desiderano toccare una terapia che funziona bene, anche se non è più lo stato dell'arte.

**Delta:** *rispetto agli infettivologi intervistati, quali sono i farmaci giudicati "più interessanti", e secondo lei per quale ragione?*

**Dr. Lupoli:** il prodotto giudicato più interessante in questo momento è l'inibitore delle proteasi (IP) atazanavir (55% degli specialisti intervistati). Probabilmente il fatto che venga somministrato una volta al giorno con booster di ritonavir è considerato un'ottima opzione verso la semplificazione. L'enfuvirtide (28%) suscita interesse in quanto adatto alle persone che hanno molte resistenze e molti problemi con gli effetti collaterali. Per il futuro si rileva attesa per il prossimo IP che sarà sul mercato, ossia tipranavir. Il TMC-114 è ancora percepito come prodotto lontano, ma certamente i clinici che seguono di più i congressi lo attendono con entusiasmo, visto i recenti dati presentati al CROI di Boston.

**Riferimenti:**

Dr. Piergiorgio Lupoli  
piergiorgio.lupoli@virgilio.it

# VIREMIA BASSA, CD4 BASSI: COME E PERCHÉ' è un problema da risolvere?

Filippo Schloesser

## DELTA INTERVISTA IL PROF. AIUTI

Come tutti sanno, nella maggior parte delle persone con infezione da HIV sottoposte a terapia antiretrovirale, ad una diminuzione di viremia plasmatica (**successo virologico**) corrisponde un aumento di cellule CD4 nei 3-6 mesi seguenti.

Una percentuale dei pazienti però (**tra il 5 e il 27%**) continua ad avere un numero di CD4 basso (**insuccesso immunologico**), nonostante abbia carica virale bassa per un lungo periodo di tempo.

Dato che la diminuzione di cellule CD4 può, nella maggior parte dei casi, significare una maggiore esposizione alle infezioni e ad altri virus, vi è una generale preoccupazione che queste persone cui non avviene il previsto aumento di CD4, possano essere soggette a malattie e progredire più velocemente verso l'AIDS.

I livelli bassi di CD4 in persone con viremia plasmatica non rilevabile possono presentarsi per diverse ragioni o per una combinazione di ragioni quali l'aumento di cellule CD4 morte e la produzione ridotta di nuove cellule nel timo. Nel tentativo di scoprire ragioni e meccanismi di tale "discordanza" sono stati elaborati vari studi, uno di essi (Benveniste O et al.) è stato di recente pubblicato su *The Journal of Infectious Diseases* 191, electronic edition, 2005.

I ricercatori hanno scoperto che questa categoria di persone mostra una diminuzione della proporzione di cellule CD4 naive ed un aumento della proporzione di cellule CD4 memori, rispetto a quella dei pazienti il cui numero di CD4 aumenta in tempi ragionevoli.

E' stata inoltre notata l'evidenza di un minore numero di cellule CD4 prodotte dal timo in quanto la ghiandola timica svolge le sue funzioni in modo insufficiente.

Altro elemento riscontrato è quello dell'apoptosi cellulare, ovvero della morte spontanea delle cellule. L'apoptosi potrebbe essere dovuta alla persistente replicazione virale in alcuni siti forse inaccessibili alla misurazione.

Sono state anche analizzate le risposte ad alcuni antigeni (citomegalovirus, candida, tubercolosi e tetano) e, da parte delle persone con numero di CD4 inferiore, si è riscontrata una risposta minore solo nella tubercolosi. Ciononostante, continua lo studio, malgrado il numero basso di CD4, le risposte cellulari ad alcuni antigeni sembrano efficienti in modo analogo a quelli delle persone con CD4 elevati.

Lo studio conclude sostenendo che, se le risposte agli antigeni sono efficienti in modo analogo, le persone con un ritardo o con una risposta di CD4 non adeguata non dovrebbero essere esposte a maggiori rischi di malattie opportunistiche delle persone con risposta immunologica adeguata.

Inoltre, nonostante lo studio non comporti specifiche raccomandazioni per la pratica clinica, i ricercatori suggeriscono di approfondire il ruolo dell'interleukina-2 nell'aumento delle cellule CD4.

**Delta:** Prof. Aiuti, nella Sua esperienza di clinico, ha riscontrato spesso il problema della non-risposta immunologica nelle persone con viremia plasmatica non rilevabile o bassa?

**Prof. Aiuti:** la vera definizione di persone che non hanno una ricostituzione immunologica dopo la HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace) deve essere strettamente collegata ad una viremia non rilevabile, altrimenti la mancata risposta potrebbe essere causata dall'azione del virus HIV che continua a distruggere i linfociti CD4. Infatti non sempre esiste una stretta correlazione tra livello della viremia e danno immunologico e quindi una viremia, anche se bassa, potrebbe causare il danno immunologico. Fatta questa premessa il numero delle persone che non risponde dal punto di vista immunologico è attorno al 20-25%. Ci sono differenze tra i vari ricercatori nella definizione di non responders, in quanto alcuni considerano una mancata risposta quando dopo sei mesi di terapia antivirale il numero dei linfociti CD4

resta inferiore al 5% rispetto al valore basale, altri ritengono deficitaria la risposta se non si ottiene un aumento fino al 20% rispetto al tempo zero.

**Delta:** Prof. Aiuti, quali sono secondo Lei le principali cause della non-risposta immunologica?

Il fattore prevalente è rappresentato dal nadir dei CD4 che la persona ha presentato nella sua storia prima dell'inizio dell'HAART.

In genere riguarda i soggetti che scoprono di essere HIV positivi quando si ammalano e spesso per queste persone l'inizio della terapia avviene troppo tardi. Infatti sono a grave rischio di diventare *immunological non responders* oppure *poor responders* quei soggetti che iniziano la HAART sotto il faticoso numero di 200 cellule/mm<sup>3</sup>. Ma non si possono fissare regole precise perché alcune persone, anche se iniziano a valori più bassi di CD4, riescono a recuperare, mentre altri con valori più elevati restano non responders.

Un secondo aspetto riguarda la durata dell'infezione da HIV e il periodo nel quale i soggetti sono restati a lungo con valori bassi di CD4, chiamiamola durata della grave immunodeficienza. Se una persona rimane per alcuni anni con valori di CD4 compresi tra 350 e 200, la situazione è più grave rispetto a persone che hanno valori compresi tra 400 e 600.

Un terzo aspetto riguarda l'età dei soggetti: se l'età dei sieropositivi è molto avanzata, si avrà una risposta immunologica più scarsa rispetto ai soggetti giovani.

Un quarto fattore negativo può essere rappresentato dalla coinfezione HCV-HIV od altre infezioni croniche latenti quale la TBC, il CMV o l'EBV.

Da non trascurare anche lo stress immunologico causato dalla terapia intermittente. Voi sapete come la penso io da anni ed i fatti mi stanno dando ragione. Se il sistema immunitario viene continuamente sottoposto a forti cariche viremiche che creano una apoptosi massiva





**Paolo Robazza**  
Jump

Concorso One Vision 2005  
Primo premio nazionale  
categoria non professionisti

cellulare, si esauriscono i cloni cellulari, e quindi si ricrea, ogni volta che si sospende la terapia antivirale, una nuova infezione da HIV con le conseguenze di continuo peggioramento delle riserve timiche e midollari.

Perché distruggere il sistema immunitario che purtroppo non è inesauribile se si ha la possibilità di preservarlo grazie a farmaci? Il problema della tossicità da farmaci, oggi che abbiamo 15 farmaci antivirali a disposizione e quindi possiamo eventualmente cambiare lo schema terapeutico per ridurre la tossicità, non è più un elemento valido per sospendere la terapia.

**Delta:** *Tutte le persone che si sottopongono a terapia antivirale hanno come obiettivo quello di aumentare i CD4 e diminuire la carica virale. Vi è un modo per prevenire almeno l'insuccesso immunologico?*

Iniziare la terapia antivirale a valori di CD4 che non siano mai inferiori a 350/mm<sup>3</sup>, inoltre penso che in alcuni casi di forte replicazione virale e con ceppi particolarmente virulenti, si debba iniziare anche prima, come si faceva alcuni anni fa, attorno a 450 – 500. Queste regole valgono specie per soggetti con età avanzata e per le persone che mostrano una rapida caduta dei CD4.

**Delta:** *Prof. Aiuti, ritiene che vi siano rischi aggiuntivi per una persona che non risponde in tempi brevi con l'aumento di CD4?*

Il rischio è quello di avere la serie di infezioni batteriche, virali e fungine anche a valori non considerati a rischio, esempio CD4 > di 200. In questi casi è bene iniziare subito la profilassi antifettiva. Un altro aspetto riguarda il possibile esaurimento delle cellule midollari. Siamo lavorando su questo problema con un progetto di ricerca a tutto campo e ritengo che la capacità rigenerativa delle cellule staminali del midollo osseo sia molto importante insieme al timo.

**Delta:** *Prof. Aiuti, dato che le linee guida di terapia indicano l'inizio tra i 200 e i 350 CD4, ritiene rischiosi questi valori per le persone che potrebbero non rispondere con un aumento di CD4 veloce?*

Io sono stato sempre contrario ad iniziare la terapia antivirale a valori inferiori a 350 ed alla terapia intermittente che al suo esordio era stata lanciata anche in soggetti con CD4 al limite della capacità di recupero immunologico.

Purtroppo non sono stato ascoltato ed ora i fatti ora mi danno ragione. Il problema è legato ad una estrema sudditanza dei nostri colleghi infettivologi alle mode inglesi ed americane o canadesi. Quando un gruppo di leader, talora mossi solo dall'intento di cambiare e dire qualcosa di nuovo, parte con una nuova strategia non si riesce più a fermarli. Probabilmente la risposta sta nel tipo di formazione di questi colleghi che sono spinti da convinzioni errate e soprattutto che non ci sono immunologi nel panel degli esperti, sono tutti virologi e clinici infettivologi.

Gli immunologi si limitano a fare lavori di base, ma non hanno avuto mai un ruolo importante nella gestione dei pazienti HIV positivi. Numerosi soggetti, specie anziani o adulti in età avanzata, con coinfezione di HIV ed HCV o coinfezioni potenziali con altri virus (CMV, EBV, Herpes), se iniziano la terapia antivirale in fase tardiva, sono a rischio di diventare *immunological non responder*.

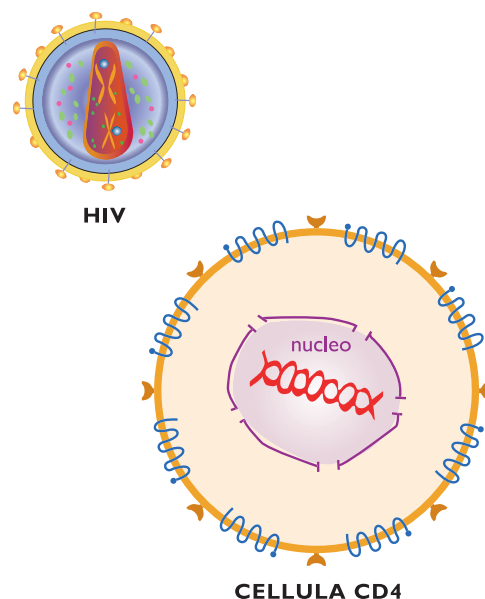
Noi abbiamo anche visto recentemente un altro fenomeno allarmante per alcuni soggetti: ci sono persone che hanno una risposta iniziale del 20-30 % dei CD4, ma poi, dopo un anno, si fermano e non riescono ad aumentare il livello anche dopo anni di terapia antivirale efficace. Questi sono destinati in futuro ad avere maggiori problemi nel corso degli anni. Noi li definiamo persone con arresto della risposta immunologica e quindi con difetto parziale permanente.

Vi è infine un altro aspetto fondamentale dovuto alla carenza delle cellule *naive*. Questi soggetti nel futuro possono avere un deficit qualitativo della risposta ai neoantigeni. Insomma, non bisogna guardare solo la quantità dei CD4 ma soprattutto la qualità della risposta che dipende da numerosi fattori immunologici. Nei prossimi anni troveremo soggetti HIV positivi che, pur mostrando un recupero immunologico quantitativo adeguato (incremento dei CD4), potranno presentare un difetto qualitativo della risposta immunitaria e che dal punto di vista clinico presenteranno una maggiore ricorrenza di infezioni anche non opportunistiche, pur avendo i linfociti CD4 in numero normale. Per questi soggetti è importante programmare in futuro una strategia vaccinale specie diretta a prevenire infezioni dell'apparato respiratorio.

Noi immunologi definiamo questi soggetti come portatori di un difetto immunologico qualitativo. Il problema è sicuramente meno grave tra quelli finora discussi, ma esiste e andrà affrontato.

**Delta:** *Prof. Aiuti, ritiene che le citochine svolgano un ruolo in questo processo di restaurazione dei CD4? In particolare, Lei suggerirebbe di intervenire con IL-2 nel caso un Suo paziente continuasse a diminuire il valore di CD4?*

Esistono due grandi progetti multicentrici in corso sulla IL-2 in HIV positivi: uno l'Esprit e l'altro il Silcat. Non abbiamo ancora la risposta conclusiva. In pazienti singoli, con un numero di CD4 stabile < di 200/mm<sup>3</sup> e con viremia non rilevabile da molti mesi, tenuto conto della tollerabilità e del costo del farmaco, io proverei, con il parere favorevole del comitato etico dell'Ospedale, la terapia con IL-2 per alcune settimane. In caso di risposta favorevole continuerei, ma solo se la viremia resta non rilevabile. Una stimolazione dei linfociti con IL-2 in presenza di uno stimolo virale è troppo pericolosa e potrebbe causare danni al sistema immunitario.



#### Il Prof. Fernando Aiuti

è Ordinario di Medicina Interna e Immunologia Clinica all'Università La Sapienza di Roma e Coordinatore del Centro di Riferimento Regionale di Immunodeficienze dell'Azienda Policlinico Umberto I di Roma

IL TEMA DELLO SVILUPPO DI UN VACCINO PER L'HIV È PRESENTE NELLO SCENARIO DELLA PATOLOGIA SIN DAI PRIMISSIMI ANNI DELLA SCOPERTA DEL VIRUS. MAI SI SAREBBE PENSATO, NEL MONDO DELL'IMMUNOLOGIA, DI TROVARSI DI FRONTE AD UNA SFIDA COSÌ INSIDIOSA.

LA STESSA SCIENZA DEI VACCINI, STORICAMENTE ATTIVA NELL'AMBITO DELLA SOLA PREVENZIONE, SI RITROVA A DOVERSI RIDEFINIRE IN FAVORE DI UNA DEFINIZIONE PIÙ ALLARGATA, COMPRENDENTE LO SVILUPPO DI COMPOSTI CHE POTREBBERO NON SOLAMENTE PREVENIRE L'INFEZIONE, MA ADDIRITTURA CONTENERLA NEL MOMENTO IN CUI UNA PERSONA SIA GIÀ VENUTA A CONTATTO CON IL VIRUS STESSO. DELTA INTERVISTA LA DR.SSA BARBARA ENSOLI, DIRETTORE DEL REPARTO AIDS DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, RINGRAZIANDOLA ANTICIPATAMENTE PER IL TEMPO CHE CI DEDICA.

Simone **Marcotullio**

## Un po' di storia...

La prima generazione di vaccini, sviluppata tra il 1987 e il 2000, si è principalmente basata sull'utilizzo delle proteine strutturali del virus, che costituiscono il suo involucro (Env) e che sono responsabili dell'adesione ed entrata del virus nella cellula bersaglio (il linfocita T CD4+).

Lo scopo di questi vaccini era di indurre la produzione di anticorpi specifici contro l'HIV che si legassero all'involucro virale impedendone l'adesione ai linfociti (neutralizzazione) e quindi l'infezione della cellula. Tuttavia, tali vaccini non si sono dimostrati in grado di indurre anticorpi efficaci nel neutralizzare isolati virali provenienti direttamente dal sangue dei pazienti, né, come recentemente emerso da una

sperimentazione clinica di Fase III, di prevenire l'infezione dell'uomo da parte dello stesso virus (virus omologo). Tra il 1995 e il 2000 la comunità scientifica ha cominciato a sviluppare vaccini di seconda generazione, capaci di indurre non solo produzione di anticorpi specifici, ma anche risposte di tipo cellulare (linfociti T citotossici) che si sono dimostrate importanti per il contenimento della replicazione virale. Allo stesso tempo è iniziato lo sviluppo di vaccini basati sulle proteine regolatorie (Tat, Rev, Nef) del virus, prodotte precocemente dopo l'entrata del virus nella cellula, fondamentali per la sua replicazione e per lo sviluppo della malattia, e più conservate tra i vari sottotipi virali. Un ulteriore avanzamento nella ricerca di un vaccino contro l'AIDS è

rappresentato dagli approcci più recenti (2000-2003), attualmente in sperimentazione nel modello animale, che prevedono la combinazione di antigeni strutturali e di antigeni regolatori. Tali vaccini di combinazione dovrebbero essere più efficaci perché stimolerebbero sia l'immunità contro le proteine regolatorie che quella contro le proteine strutturali, aggredendo il virus da più parti e con più mezzi (risposta immunitaria umorale e cellulare).

Infine, questi vaccini potrebbero essere in grado di indurre quell'immunizzazione sterilizzante che fin'ora non è stato possibile ottenere, cioè impedire completamente l'infezione dell'individuo vaccinato.

(tratto da <http://www.iss.it>)

**Delta:** *Perché siamo ancora così lontani dallo sviluppo di prodotti vaccinali promettenti, sia in ambito preventivo che terapeutico, nel campo dell'HIV?*

**D.ssa Ensoli:** Ci sono vari ordini di ragioni. In primo luogo il mondo della ricerca si è indirizzato per troppo tempo su strategie classiche. Questo ha comportato la mancanza di un approccio sistematico, che invece avrebbe potuto permettere l'esplorazione di varie strade molto più rapidamente. Il virus dell'HIV è un virus "piccolo", conosciuto, di conseguenza un approccio più "ad ampio raggio" avrebbe probabilmente permesso più rapidità. Inoltre non dimentichiamo che per molti anni vi è stato una "corrente di pensiero" degli Stati Uniti abbastanza unilaterale rispetto alle proteine della superficie virale: approccio corretto, ma classico, che in qualche modo non ha rispettato un dato oggettivo, ossia l'estrema variabilità virale. L'incapacità di indurre alti e persistenti livelli di anticorpi neutralizzanti isolati virali è un ostacolo di cui è necessario prendere atto.

**Delta:** *Assistiamo a fasi alterne in letteratura, dove un anno sembra che la strada degli anticorpi neutralizzanti sia "quella corretta", mentre l'anno successivo sembra che quella delle risposte di tipo cellulare sia quella da preferirsi. Ci può fare un commento in proposito?*

**D.ssa Ensoli:** La risposta è purtroppo straordinariamente semplice: c'è poca chiarezza ancora. Essendo che sono ancora ignoti i "correlati di protezione", conseguentemente ci si muove su tutte le possibili strade.

**Delta:** *Alcuni esperti del settore ritengono che "la strada" per lo sviluppo di un composto candidabile debba necessariamente passare da uno sforzo congiunto delle strategie attualmente esplorate. Ci può fare un commento in proposito?*

**D.ssa Ensoli:** Certamente sì. Però vorrei sottolineare la necessità di guardare "oltre" ed esplorare strade ancora ignote. Non è ancora opportuno fissarsi su percorsi prestabiliti. Sarebbe anche molto importante fare più ricerca nell'ambito della patogenesi, ossia l'analisi dei meccanismi di insorgenza dell'infezione e del suo sviluppo, e quindi alle differenti cause di essa: questo aiuterebbe moltissimo.

**Delta:** *L'Unione Europea, dal punto di vista scientifico, è il fanalino di coda, oppure anche noi possiamo dire che "ci stiamo mettendo del nostro" nello sviluppo di un vaccino?*

**D.ssa Ensoli:** Possiamo dire che "ci stiamo mettendo tanto". La Commissione Europea ha creato vari consorzi focalizzati allo sviluppo di vaccini per l'HIV. L'Unione Europea, a mio giudizio, dà più innovazione scientifica rispetto agli USA. L'unico problema, purtroppo centrale, è che i fondi di ricerca sono molto inferiori rispetto a quelli USA.

**Delta:** *L'Unione Europea sta investendo per "ricerca e sviluppo" nel campo di un vaccino contro l'HIV?*

**D.ssa Ensoli:** Sì, i programmi di ricerca sono molto interessanti. Tuttavia i fondi sono troppo esigui. Ci vorrebbe uno sforzo molto grosso del Parlamento europeo e di tutti i Paesi membri dell'Unione. Noi stiamo cercando come Consorzio Europeo (AVIP), assieme ad altri consorzi europei, di fare una campagna politica per sensibilizzare gli stati ed armonizzare i vari centri di ricerca, di modo che sia anche possibile ottenere più fondi. Sarebbe cruciale parlare "con una voce singola europea" a certi tavoli.

**Delta:** *Abbiamo l'impressione che l'opinione pubblica ed i governi, specialmente in Europa, siano poco sensibilizzati sul tema. Gli USA invece sembrano più volenterosi nell'investire e nel rendere la popolazione generale più consapevole. Condivide questa nostra impressione?*

**D.ssa Ensoli:** Sì, la condivido pienamente, sia a livello di cittadini che di governi, anche se questi ultimi sono più responsabili di "poca comunicazione" e quindi sensibilizzazione sul tema.

**Delta:** *Molte persone pensano che un vaccino già esista... e che se l'industria farmaceutica, in tanti anni, non sia riuscita o non abbia voluto sviluppare un vaccino, sarà praticamente impossibile che riesca un laboratorio pubblico o un consorzio di soggetti pubblici. Ci può fare un commento in proposito?*



**Dr.ssa Ensoli:** Un vaccino per l'HIV non esiste. Ci sono tanti studi in corso, ma ancora in fase di ricerca. L'iter per lo sviluppo di un vaccino è lunghissimo per definizione. Le industrie focalizzano poco su questo perché questi progetti sono ad alto rischio di investimento. Non dimentichiamoci mai che i target di un possibile vaccino contro l'HIV devono essere principalmente i Paesi in via di sviluppo. Per le industrie è chiaramente più semplice sviluppare farmaci terapeutici che verosimilmente avranno mercato ovunque e le cui fasi di ricerca sono più rapide. Un laboratorio pubblico può fare sforzi immensi per arrivare a candidati vaccinali in fasi iniziali (I e II, ossia su centinaia di individui, con i primi dati di efficacia). Tuttavia è però necessario che in seguito subentrino le industrie, per investimenti cospicui e strutturati. Però superare le fasi iniziali, a carico del settore pubblico, significa superare le fasi più rischiose e quindi permettere alle industrie di investire su composti più promettenti.

**Delta:** *D.ssa Ensoli, nel ringraziarla per il tempo che ci ha dedicato, ci può illustrare i progetti in cui Lei ed il suo staff sono coinvolti?*

**D.ssa Ensoli:** Stiamo concludendo la fase I dei trial preventivo e terapeutico con il vaccino basato sulla proteina Tat di cui saranno presto resi noti i dati ed iniziando ad organizzare la fase II. Nell'ambito del progetto nazionale AIDS, coordinato dall'ISS, abbiamo costituito nel 1998 l'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV) che unisce circa 70 gruppi di ricerca nazionali esperti nel merito, sia extramurali che intramurali. Il lavoro svolto dall'ICAV ha portato già ad un ingente numero di nuove scoperte, brevetti, pubblicazioni e sta concre-

tamente facendo avanzare lo sviluppo di un vaccino in tutti i suoi aspetti, da quelli tecnico-scientifici a quelli di produzione fino a quelli etico-sociali di coinvolgimento della comunità per la parte riguardante la sperimentazione clinica e l'interazione con i Paesi in via di sviluppo. Da tale Consorzio Nazionale abbiamo già nuovi sistemi di veicolazione del vaccino in fase preclinica avanzata. È stato inoltre stipulato un accordo di sviluppo industriale tra ISS e la Chiron Corporation volto allo sviluppo di un nuovo vaccino di combinazione che unisce il Tat (ISS) al prodotto vaccinale della Chiron (Env). Per quanto riguarda i progetti europei, in base ai risultati tecnico scientifici e brevettuali ottenuti, l'ISS e quindi l'Italia si è proposta come coordinatore di un progetto di 5 anni per lo sviluppo di un vaccino contro l'AIDS chiamato "AIDS Vaccine Integrated Project" (AVIP) nell'ambito del sesto programma quadro europeo. Tale progetto iniziato nel 2004, si propone di coordinare gli sforzi europei sul vaccino e ha come fini principali la comparazione in fase I sull'uomo di quattro nuovi candidati vaccinali prodotti da vari Paesi europei per l'individuazione di quelli più idonei da sperimentare in Africa, in fasi di sviluppo più avanzate. Il progetto comprende anche il trasferimento di moderne tecnologie ai Paesi in via di sviluppo e la realizzazione di attività di training per i giovani. I paesi coinvolti sono Italia, Francia, Svezia, Finlandia, Germania, Inghilterra, Estonia e Sud Africa. Un altro progetto europeo, sempre coordinato dall'ISS, è rappresentato dal VIAV (Very Innovative AIDS Vaccine), un progetto di ricerca di base della durata di due anni connesso all'AVIP che alimenterà lo stesso con nuovi prodotti vaccinali e che coinvolge centri di ricerca in Italia, Danimarca, Svezia ed Austria. Altri progetti sono in cooperazione con l'NIH e si basano su vettori adenovirali replicanti esprimanti antigeni regolatori e strutturali, anch'essi in fase preclinica avanzata.

## ISS: risultati interinali a 24 settimane del candidato vaccino TAT

Il 5 Luglio Barbara Ensoli, direttore reparto AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, ha presentato i dati interinali a 24 settimane dei due studi di fase I (randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo) su 20 volontari sani e 27 sieropositivi. Il candidato vaccino è risultato sicuro e ben tollerato (obiettivo primario), in grado di stimolare la risposta immune voluta. Obiettivo secondario era l'analisi preliminare relativa all'immunogenicità. Nel 100% dei volontari immunizzati si è avuta una risposta umorale positiva, ossia la produzione di anticorpi specifici, sia nel protocollo preventivo che in quello terapeutico. La risposta cellulare, ossia la risposta di cellule specifiche capaci di riconoscere la proteina TAT, è stata indotta nel 93% dei volontari sani (protocollo preventivo) e nell'83% dei volontari sieropositivi (protocollo terapeutico). Gli studi sono stati condotti a Roma e a Milano,

in 4 centri clinici (Ospedale San Raffaele di Milano, San Gallicano, Spallanzani e Policlinico Umberto I di Roma). I volontari sieropositivi erano nello stadio asintomatico di malattia ( $CD4 > 400$  cells/mm<sup>3</sup> e carica virale  $< 50.000$  cp/ml) e non sottoposti a regime terapeutico (con sistema immunitario ancora funzionante). I volontari sono stati sottoposti a cinque vaccinazioni (a distanza di quattro settimane l'una dall'altra) e visitati, con prelievi e controlli clinici, un giorno dopo e una settimana dopo ogni immunizzazione. Dosaggi in studio: 7.5 mg, 15 mg e 30 mg e differenti anche le modalità di inoculazione: sottocutanea con adiuvante ALUM ed intradermica. La fase II, sia preventiva che terapeutica (in Italia e in Africa), richiederà circa 50 milioni di euro e tempi di realizzazione di 2-3 anni su un campionamento di 500-2000 persone per trial.

## Vaccino intradermico per l'HIV: partirà uno studio su Dermavir (LC002) negli USA

Si tratta dello studio **ACTG A 5176**, studio di fase I per valutare la tollerabilità, la sicurezza e l'immunogenicità di Dermavir (LC002), un vaccino topico, terapeutico, DNA, in persone HIV-positive attualmente in terapia antiretrovirale. Il **Dr. Rich Pollard**, responsabile dello studio A 5176, ne ha parlato in aprile 2005 durante una conference call organizzata ad hoc.

Il vaccino è applicato topicamente ed è disegnato per penetrare la pelle tramite piccole abrasioni, in modo tale che esso possa raggiungere le cellule di Langerhans (cellule dendritiche immature) e poi migrare ai linfonodi. In teoria questo dovrebbe provocare una risposta specifica delle cellule CD4 e CD8. La speranza (da studi su primati) è quella di contenere la carica virale, una volta che la terapia HAART venga sospesa. La prima volta che sentimmo parlare del Dermavir fu alla II Conferenza Vaccine Development a Puerto Rico nel 2001 (il Dr. Franco Lori e la D.ssa Lisziewicz di Washington avevano presentato i primi dati su scimmie). Lo studio arruolerà 24 pazienti in 3 bracci differenti (a 3 dosaggi diversi

crescenti). Lo studio sarà anche controllato da placebo (2 persone, delle 8 per braccio, lo riceveranno). Si partirà prima con il braccio a dosaggio più basso: se considerato sicuro si procederà ad attivare gli altri bracci con dosaggi crescenti. I criteri di inclusione sono il fatto di avere viremia non rilevabile da almeno 12 settimane, essere stabili in un regime antiretrovirale e non avere mai avuto CD4 al di sotto delle 250 cells/mm<sup>3</sup>. Il vaccino è applicato in forma liquida, coperto da un rivestimento ad hoc, che rende l'area di applicazione sterilizzata. Rimane sulla pelle per circa due ore dopo l'applicazione, che avverrà sulle cosce e posteriormente. I partecipanti rimarranno in osservazione per le intere due ore di

supposta penetrazione del vaccino e ritorneranno per una visita in clinica il giorno successivo. È previsto un diario per i partecipanti in merito agli effetti collaterali. Essi riceveranno l'applicazione del vaccino ogni 6 settimane (3 vaccinazioni previste per i primi due bracci, 6 vaccinazioni per l'ultimo braccio). Tre i siti della sperimentazione, tutti negli USA (UCDavis, Pittsburgh and Case Western), i quali hanno laboratori di immunologia specializzati. Inizio dello studio per l'estate del 2005. Al momento non è prevista una sospensione della terapia antiretrovirale, ma se il vaccino si mostrerà sicuro ed i primi dati di immunogenicità saranno interessanti, è previsto l'inizio di un altro studio con l'interruzione della terapia.

# VX-950- Nuovo inibitore della proteasi per l'HCV

## Ottime potenzialità da uno studio a 14 giorni

Filippo **Schloesser**

Dalle note di Jules Levin: "I risultati di questi studi forniscono chiaramente il più promettente sviluppo nella terapia contro l'HCV, soprattutto per quelle persone che non hanno una buona risposta dalle attuali terapie. Durante la recente conferenza EASL a Parigi ottimi risultati sono stati forniti anche da un altro farmaco contro l'HCV, l'inibitore della proteasi NM283. Somministrati insieme danno nuove potenzialità per la cura contro l'HCV, specialmente per quelle persone che hanno epatite C con genotipo 1 (difficile da curare) e per quei pazienti che non rispondono bene alle attuali terapie. Parteciperò la prossima settimana alla conferenza DDW a Chicago, dove saranno presentati i risultati di questo studio e darò notizia di nuovi sviluppi e notizie supplementari. La casa farmaceutica ha fatto la seguente dichiarazione stampa: **Vertex Pharmaceuticals annuncia che il VX-950, un inibitore della protease dell'epatite C, dimostra una potente attività antiretrovirale nei primi giorni del test clinico.**

### PRESENTAZIONE DEI PRIMI RISULTATI DURANTE LA CONFERENZA DDW

Cambridge, MA, 10 Maggio 2005, Vertex Pharmaceuticals Inc. ha oggi annunciato i risultati ad interim che indicano che l'inibitore VX-950 è stato ben tollerato ed ha dimostrato una potente attività antiretrovirale durante lo studio clinico di fase IB.

Lo studio è stato effettuato su 34 pazienti con infezione cronica da HCV con genotipo 1, per 14 giorni: ad un gruppo è stato somministrato placebo, ad altri tre gruppi vari regimi di VX-950.

*I pazienti che hanno ricevuto 750 mg di VX-950 ogni 8 ore hanno raggiunto in media una riduzione dell'HCV-RNA di 4 log10 e dopo 14 giorni dal termine del trattamento una riduzione equivalente a 10.000 fold nella carica virale.*

Una riduzione dell'HCV-RNA maggiore di 2 log10 è stata rilevata in ognuno degli altri due gruppi VX-950 alla fine del trattamento durato 14 giorni. Ogni paziente che ha ricevuto il VX-950 ha raggiunto una riduzione di 2 log10 dell'HCV-RN nei primi tre giorni di trattamento. L'infezione da HCV con genotipo 1, presente soprattutto negli Stati Uniti, in Europa Occidentale ed in Giappone, è la più difficile da trattare.

Sulla base dei risultati dello studio clinico di fase IB, l'azienda pianificherà di esplorare lo sviluppo del VX-950 come monoterapia ed in combinazione con altri trattamenti contro l'HCV. Vertex consulterà le autorità regolatorie europee e l'FDA.

L'azienda si aspetta di iniziare la procedura per l'approvazione di un nuovo farmaco sperimentale (IND) nella seconda metà del 2005 per sponsorizzare la fase II dello sviluppo clinico del VX-950 negli Stati Uniti. In collaborazione con la Vertex, la Mitsubishi Pharma Corporation sta sviluppando il VX-950 in Giappone ed in alcuni paesi dell'estremo oriente.

### DISEGNO DELLO STUDIO

**La fase IB dello studio clinico era in doppio cieco randomizzato placebo finalizzato per stabilire la tollerabilità, la farmacocinetica e gli effetti sulla cinetica virale di tre dosi di VX-950 da 450 mg ogni 8 ore, 1250 mg ogni 12 ore oppure 750 mg ogni 8 ore, per un periodo di due settimane, con controlli supplementari post trattamento.**

Il traguardo primario dello studio era di stabilire differenti dosaggi e frequenze per il VX-950 per fornire chiarezza nella selezione delle dosi per futuri studi sulle monoterapie e su quelle combinate.

34 pazienti con infezione da epatite C cronica e genotipo sono stati sottoposti a questo studio. 6 pazienti hanno ricevuto placebo e 29 pazienti hanno ricevuto il VX-950.

Lo studio è stato condotto presso tre centri europei. L'esperimento ha incluso persone che hanno già ricevuto altri trattamenti e persone mai sottoposte ad alcun trattamento.

### IL VX-950 DIMOSTRA ATTIVITÀ ANTIRETROVIRALE

I risultati ad interim dello studio clinico di fase IB indicano che il VX-950 è stato ben tollerato da tutti e tre i gruppi e che non sono stati riportati alcuni gravi effetti collaterali. Il trattamento ha anche dimostrato una significativa riduzione del plasma HCV-RNA. Nei primi tre giorni di trattamento, la riduzione media di HCV-RNA è stata maggiore di 3 log10 in tutti e tre i gruppi.

Nel gruppo che ha ricevuto 750mg di VX-950 ogni otto ore, c'è stata un'ulteriore riduzione dei livelli virali nel periodo che va dai 3 ai 14 giorni di trattamento, con una riduzione di HCV-RNA maggiore a 4 log10. Le concentrazioni plasmatiche di VX-950 sono state perciò le più alte in questo gruppo. Nei gruppi che hanno preso 450mg ogni 8 ore e 1250 mg ogni 12 ore, gli effetti maggiori sono stati rilevati tra il 3° ed il 7° giorno di trattamento.

Successivamente c'è stato un incremento medio di HCV-RNA di approssimativamente 1log10 tra il 7° ed il 14° giorno di trattamento in entrambi i gruppi. Una completa analisi di questo studio, inclusa una dettagliata analisi farmacocinetica e virale è in fase di ultimazione.

## one vision

### Le fotografie vincitrici del Concorso fotografico One Vision 2005

**Dream di Massimo Mastroiello**, fotografo romano, impegnato nel progetto in Mozambico della Comunità di Sant'Egidio vince il premio nazionale per la categoria "professionisti" di One Vision 2005 "HIV e AIDS: Immagini di Vita". La giuria di One Vision ha esaminato oltre 670 fotografie, provenienti da ben 17 paesi europei (dall'Italia la più ampia partecipazione con oltre 180 foto) impegnate a trasmettere, attraverso immagini di vita quotidiana, il concetto di evoluzione, progresso e speranza a oltre 20 anni dalla scoperta del virus.



Massimo Mastroiello  
Dream

Concorso One Vision 2005  
Primo premio nazionale  
categoria professionisti

"Dream è il sogno di vedere un bambino nascere sano, spezzando la catena di malattia che si trasmette da madre a figlio, spezzando la catena di emarginazione che colpisce con la stessa violenza. Dream è il sogno di una cura che salvando madre e figlio difenda un'intera famiglia dall'isolamento", dichiara il romano **Massimo Mastroiello**, che da due anni lavora ad un reportage sull'AIDS e sulla vita in Mozambico, nell'ambito del progetto DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS in Mozambique) della Comunità di Sant'Egidio.

"La vitalità esplosiva e la semplicità dei bambini costituiscono da sempre i veri antidoti all'emarginazione e allo stigma, commenta **Paolo Robazza**, (foto a pag 9) giovane architetto, vincitore del premio nazionale "non professionisti".

I primi premi europei sono andati entrambi alla Francia: a **Daniel Herard** (foto a pag 2) con la foto: "Sarah, visiteuse de malate" e a **Julie Pudlowski** con "Il primo giorno del trattamento anti-retrovirale".



# TERZA CONFERENZA IAS DI PATOGENESI E TRATTAMENTO HIV



Rio, 24-27 luglio 2005

Simone Marcotullio  
David Osorio  
Filippo Schloesser

Interessante per alcuni risultati interinali, la conferenza non ha apportato grandi novità di scenario. Di scarso interesse le presentazioni sulle coinfezioni con epatiti e con TBC, sulla sindrome metabolica, sugli effetti collaterali della terapia e sulle resistenze. Tra i dati salienti riportiamo gli studi presentati su molecole in fase di studio e su quelle già in fase di pre-approvazione. ICAAC a fine settembre e CROI il prossimo febbraio ci daranno più spunti in proposito.

## NUOVI FARMACI

### TIPRANAVIR

Sono stati presentati cinque studi su questo farmaco, che a fine luglio ha ottenuto il parere positivo del CHMP (EMA) ed il cui nome commerciale sarà Aptivus.

1) *Terapia di salvataggio in associazione con il T-20.* Lo studio a 24 settimane ha dimostrato che i pazienti in fallimento terapeutico, con un regime con TPV/r, raggiungono un quoziente inibitorio > 60%, con l'81% delle persone in trattamento che ha una riduzione di viremia plasmatica di 1 log e il 60% di esse raggiunge VL < 400 cp/mL (WeOa0205).

2) *Utilizzo in caso di insufficienza epatica.* La farmacocinetica di tipranavir 500/200 mg non cambia in presenza di insufficienza epatica ed il dosaggio non deve essere diminuito (TuPe3.1B07).

3) *Superiorità della risposta virologica versus altri IP.* I pazienti arruolati erano stati pre-trattati con le tre classi di antivirali e oltre due regimi con IP, avevano una mutazione primaria agli IP e meno di due mutazioni agli aminoacidi 33, 82, 84, 90. HIV/RNA > 1000 cp/mL. La risposta virologica nel braccio con TPV era di -0,71 log contro -0,28 nel braccio con LPV, -1,01 nel braccio TPV e -0,20 nel braccio con SQV, -1,01 nel braccio TPV e -0,16 nel braccio APV. I ricercatori hanno concluso che il TPV fornisce una risposta virale maggiore rispetto agli altri bracci in studio nei pazienti pre-trattati con almeno 2 IP (WePe6.3C07).

4) *Risposta immunologica del TPV in popolazioni pre-trattate con IP.* Anche qui i bracci paragonati erano LPV, APV, SQV e IDV. Il braccio con TPV ha dimostrato un aumento di CD4 superiore agli altri ed i ricercatori concludono che in pazienti con malattia avanzata, la combinazione di TPV con T-20 offre una migliore risposta immunologica (WePe16.7B07).

5) *Dimostrazione della tollerabilità a lungo termine durante l'assunzione di TPV.* I risultati sono stati ottenuti dai 1.109 pazienti già arruolati negli studi di fase III RESIST. L'effetto collaterale più grave riscontrato (transaminasi) era di grado 3 o 4 solo nell'8,93% e nel 4,42%, mentre il 34% aveva riportato diarrea, il 24% nausea, il 13% affaticamento ed il 12% emicrania. I ricercatori hanno concluso che gli eventi avversi nella popolazione trattata con TPV sono leggeri o moderati e non sono stati la causa di interruzione di terapia.

### TMC 114

Due studi multicentrici a 24 settimane (WeOaLb0102 e WePeLb6.201) hanno dimostrato che il TMC 114 è efficace e tollerabile in associazione con 100 mg di ritonavir. I bracci in studio sono stati con i dosaggi e posologia di (a) 400/100 mg QD, (b) 800/100 mg QD, (c) 400/100 mg BID e (d) 600/100 mg BID. I bracci (a) e (b) hanno mostrato simili diminuzioni della viremia di -1,70 log. Il braccio (c) di -1,83 ed il (d) di -2,03 log. I pazienti arruolati erano pre-trattati (il 30% di essi aveva mutazioni primarie agli IP) ed i

risultati migliori sono stati riscontrati nel braccio (d): il 77% dei pazienti ha avuto una riduzione della viremia > 1 log ed il 53% di essi, a 24 settimane, aveva HIV/RNA < 50 cp/mL ed un aumento di 124 CD4. E' stato riscontrato, in un limitato numero di persone in studio, un leggero aumento delle transaminasi, un cambiamento nei valori glicemici, di colesterolo e di trigliceridi.

### RHGH

Non si tratta di un nuovo antivirale, ma dell'uso come immunostimolante dell'ormone della crescita ricombinante di cui si è parlato più volte sulla nostra rivista: risulta infatti essere un farmaco utile nell'aumento della massa magra corporea, che spesso diminuisce in presenza dell'HIV. Sul numero 6 di Delta, anno 2002, dedicato alla conferenza mondiale di Barcellona, si accennò a questo studio allora in fase iniziale. I risultati sono stati presentati alla conferenza di Rio: Smith (USA, abs TuOa203) ha riferito i dati relativi allo studio su 60 persone in HAART cui è stato somministrato RhGh per 48 settimane oppure HAART da sola con aggiunta di RhGh, a partire dalla settimana 24, per le successive 24 settimane. Mentre il braccio che per le prime 24 settimane non ha ricevuto l'ormone della crescita ricombinante è rimasto sostanzialmente invariato, a 48 settimane tutti e due i bracci in studio hanno mostrato un aumento delle cellule CD4 ed un aumento del volume della ghiandola timica. I ricercatori hanno sottolineato che questo è il primo studio randomizzato che ne dimostra

l'efficacia immunologica. Purtroppo il farmaco non è approvato in Europa per l'utilizzo in presenza di HIV, mentre negli USA ed in altri paesi è ampiamente utilizzato per la wasting da HIV ed in alcuni casi di lipodistrofia. Auspichiamo che questo studio permetterà una nuova prospettiva di utilizzo e la prescrizione anche in Europa.

## CCR5

Nuova classe di inibitori di ingresso, a somministrazione orale, che si sta avvicinando alla fase III di sperimentazione.

1) **Maraviroc** (Pfizer). Lo studio (Van der Ryst, TuOa0204), su 195 soggetti di cui 66 HIV+, aveva l'obiettivo di misurare tollerabilità ed efficacia della molecola. I risultati hanno dimostrato che sono stati rilevati effetti collaterali leggeri in un numero limitato di soggetti e che il dosaggio di 300 mg BID in 10 giorni di monoterapia produce una diminuzione di HIV-RNA consistente (da -1,60 a -1,84 log).

2) **SCH 417690** (Schering-Plough). Lo studio multicentrico a 14 giorni per la definizione del dosaggio ottimale (25 e 50 mg BID) ha dimostrato che la molecola è sicura e ben tollerata ed ha soppresso la viremia di 1,49 e 1,62 log, rispettivamente. All'interruzione della somministrazione, la viremia plasmatica risale ai valori iniziali soltanto nei successivi 14 giorni.

## REVERSE

Dopo un primo studio in vitro di questa molecola presentato al CROI 2004, in questa sede sono stati riportati i risultati di uno studio di efficacia e di tollerabilità su diversi dosaggi in una sola somministrazione diaria

(Cohen, abs WePe12C04). Lo studio presentato è multicentrico, in doppio cieco e su 199 pazienti. La viremia plasmatica media al basale era di 4,5 log ed il 60% dei pazienti presentavano la mutazione M184V che comporta resistenza al 3TC (Epivir). Il braccio trattato con 200 mg di Reverset (RVT) ha mostrato i migliori risultati di riduzione di HIV-RNA pari a -1,5 log e la diminuzione rimane costante nelle 16 settimane di trattamento. La presenza di M184V a 16 settimane non ha diminuito la risposta virologica al RVT.

Sono stati riscontrati, però, 4 casi di pancreatite, tutti nel braccio con 100 mg di RVT, ma con la sospensione del farmaco i pazienti sono guariti. Altri effetti collaterali rilevati sono stati: anemia, neutropenia, pancitopenia (nel braccio con 200 mg) ed un caso di ipertrigliceridemia nel braccio con 100 mg. Al momento, oltre la buona soppressione virologica in pazienti fortemente pre-trattati, appare evidente che il farmaco non potrà essere somministrato con il ddl (didanosina). Lo studio di fase III sta per iniziare e si prevedono ulteriori dati a metà del 2006.

## ATAZANAVIR

Lo studio SWAN (multicentrico, a 24 settimane, su 419 pazienti randomizzati non in fallimento virologico) ha dimostrato che lo switch da altri IP verso atazanavir (ATV, Reyataz) mantiene la soppressione virologica, migliorando la tollerabilità gastrointestinale ed il profilo lipidico.

Non vi sono stati cambiamenti nei valori delle transaminasi. L'incidenza elevata della bilirubina nel gruppo con ATV è stata bassa (Gatell, Spagna, WePe63C15).



David Osorio

## COINFEZIONI

**Forum sulla coinfezione con TBC** (MoFo02): i relatori hanno sottolineato come l'epidemia di TBC sia in continuo aumento nella popolazione con HIV e questo è un problema grave non solo per le popolazioni che non hanno accesso ai trattamenti adeguati, ma anche per le popolazioni occidentali in quanto l'infezione è di facile trasmissione ed i viaggi frequenti aumentano l'esposizione e l'interscambio del patogeno. L'incidenza più elevata è nel sud-est asiatico, in Africa ed in America Latina. Fino a tutto il 2003 i casi accertati di coinfezione erano 9 milioni e si stima una mortalità annua di 210.000 persone. La TBC e l'HIV manipolano in sintonia il sistema immunitario e la presenza del patogeno della TBC accelera la replicazione dell'HIV, mentre lo stesso HIV riattiva la TBC nelle persone che ne vengono a contatto. Mentre la diagnostica non è cambiata (sputum, cultura, ed è in sviluppo un' antigenemia), il trattamento prevede l'introduzione di nuovi farmaci. Oltre a quelli di prima linea ampiamente conosciuti ed utilizzati, si aggiungono in seconda linea i fluorochinoloni. Oltre ai fluorochinoloni, sono in fase di sperimentazione altri due antibiotici: la moxifloxacina e la gatifloxacina, ambedue molto più efficaci del vecchio etambutolo. La prevenzione prevede l'uso di rifampicina (in aggiunta al trattamento ARV).

**HIV/HCV:** uno studio italiano (MoPpLB0103 Master coinfection study group, Puoti M, Carosi G) conferma che nelle persone HIV/HCV coinfette la durata ottimale del trattamento con interferone PEG + ribavirina dovrebbe essere sempre di 48 settimane, anche nei cosiddetti genotipi facili di HCV (2 e 3). Lo studio è randomizzato, prospettico, in aperto, su 128 pazienti arruolati. Tutti hanno ricevuto peg-interferone alfa-2a 180 mcg una volta alla settimana + ribavirina 10.3-13 mg/kg/d per 28 settimane.

46 pazienti hanno interrotto il trattamento prima delle 24 settimane (20: per effetti collaterali; 26 per intolleranza). 30 di questi 46 (65%) hanno negativizzato l'HCV RNA durante il trattamento, ma in ben 14 vi è stata ricombinazione dopo l'interruzione. 8 degli 82 pazienti che hanno invece proseguito il trattamento non hanno mostrato negativizzazione alla settimana 24. Dei 74 rimanenti, 36 sono stati randomizzati a continuare il trattamento e 38 hanno invece interrotto. Di questi ultimi ben 15 hanno avuto ricombinazione virale. Dei 36 che hanno continuato per 48 settimane, tolte le interruzioni causa effetti collaterali ed intolleranza (ben 16), in solo 2

si è verificata ricombinazione. Questo studio mette in luce due aspetti: come la terapia per l'HCV nel paziente coinfecto sia ancora di difficile gestione (vedi i drop out causati da effetti collaterali) e come ci si debba orientare verso una terapia di 48 settimane nel paziente coinfecto per tentare di evitare la ricombinazione di HCV-RNA.

**HIV/HCV, HIV/HBV e FAPV QD:** una sottoanalisi dello studio SOLO (TuPe1.IC03, DeJesus E) su 45 pazienti coinfecti in terapia con ABC/3TC + FAPV (1400/200 mg QD) mostra come questo regime terapeutico sia sicuro e ben tollerato (20 pz. coinfecti con HBV e 26 con HCV) oltre le 120 settimane.

Rispetto al gruppo di controllo non coinfecto di 166 pazienti non vi sono state grandi variazioni sugli effetti collaterali. In entrambi i gruppi si è verificata una diminuzione media di ALT e AST e nel gruppo di coinfecti vi è stata una minima tossicità epatica aggiuntiva.



David Osorio



**REMUNE:** presentati alcuni studi su questo vaccino terapeutico che da anni è nello scenario. Nella comunicazione orale TuOa0102 (Gori A, Clerici M) è emerso come in 19 pazienti HIV+ naive asintomatici (HIV RNA al basale: 10.000-40.000 cp/mL, CD4: 400-800 cells/mm<sup>3</sup>), vaccinati con REMUNE (alle settimane 0, 12, 24), si sia potuta riscontrare una sostanziale stabilità dei CD4 alla settimana 28,

mentre invece ci sia stata una diminuzione nei bracci di controllo. Questa stabilità è stata associata all'innalzamento dei livelli sierici di IL-7 e di CD4 naive (CCR7+/RA+), evidenza di modulazione positiva della funzione timica indotta dal vaccino, con diminuzione delle effector memory CD4 T-cells (EM: CCR7-/RA-). Nel poster WePp0402 (Fernandez-Cruz E) si evidenzia come dopo 48 settimane,

soggetti che hanno avuto oltre 24 vaccinazioni mostrano più alti livelli di CD4+ e CD8+, anche con CD8+ specifico contro la gag, rispetto ai controlli e anche più bassa carica virale. Questi soggetti avevano interrotto la terapia antiretrovirale in quanto compensati dal punto di vista immunologico e virologico (VL < 2000 cp/mL e CD4 > 500 cells/mm<sup>3</sup>).

## FARMACOCINETICA ED INTERAZIONI

**SCH 417690:** l'anti-CCR5 della Schering Plough è stato oggetto di molti poster utili a comprendere meglio come utilizzarlo una volta che sarà sul mercato. Il poster TuPe3.IB08 (Saltzman M) mette in luce come il farmaco sia ben tollerato quando utilizzato con ritonavir e/o efavirenz (testato su volontari sani per 14 gg). Tuttavia l'esposizione a 10 mg del farmaco è molto aumentata con l'utilizzo simultaneo di ritonavir 100 mg (AUC +582%; C<sub>max</sub> +278%) e ritonavir + efavirenz 600 mg (AUC +384%, C<sub>max</sub> +196%). Diminuita invece con co-somministrazione solo di efavirenz (AUC -74%, C<sub>max</sub> -75%). Maggiori dunque gli effetti di un inibitore del CYP3A4 piuttosto che di un induttore dello stesso substrato. Nessun effetto con lamivudina/zidovudina (TuPe3.IB03, Guillaume M) o tenofovir (TuPe3.IB09, Guillaume M) a dosaggi standard. Aumentati i livelli di AUC (di 4.2) e C<sub>max</sub> (di 2.3) con lopinavir/r<sub>tv</sub> 400/100 mg (TuPe3.IB05). Seppure le conclusioni di tutti i lavori sono "ben tollerato", ci si chiede quale sarà il risvolto nella pratica clinica di questi forti aumenti e diminuzioni con alcuni farmaci antiretrovirali oggi molto utilizzati.

**TMC 278:** il nuovo promettente NNRTI della Tibotec 150 mg QD, su volontari sani, si è mostrato sicuro e senza variazioni significative nell'AUC e nel C<sub>max</sub> quando co-somministrato con tenofovir 300 mg,

il quale anche non ha avuto variazioni (WePe3.3C15, Hoetelmans R). Un altro poster (TuPe3.IB10, Hoetelmans R) evidenzia come esso debba essere somministrato con cibo, in quanto l'esposizione è aumentata del 45% ai dosaggi 25-150 mg QD: questa infatti è l'indicazione nell'attuale fase IIb in corso.

**TMC 114:** Il prossimo IP sempre della Tibotec, boosterato con RTV, che sarà presto in commercio, non mostra variazioni farmacocinetiche quando co-somministrato con 20 mg di omeprazolo QD o 150 mg di ranitidina BID (WePe3.3C13, Sekar V).

**TMC 125:** l'NNRTI della Tibotec da tempo in studio non mostra variazioni significative nell'AUC e nel C<sub>max</sub> quando co-somministrato a 800 mg BID con didanosina 400 mg QD, la quale anche non ha avuto variazioni importanti (WePe3.3C16, Scholler M). Lo stesso autore della Tibotec, nel poster TuPe3.IB11, mostra il tentativo dell'azienda, sembra positivo, di individuare nuove formulazioni del farmaco, per tentarne una migliore posologia: questo infatti è il principale problema di questa nuova molecola.

**Direttore Responsabile:**  
Filippo Schloesser

**Redazione:**  
Simone Marcotullio, David Osorio

**Comitato scientifico:**  
Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin Markowitz (USA), Dr. Simone Marcotullio, Dr. Filippo Schloesser, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella

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

**Grafica a cura di:**  
Stefano Marchitello

**Stampa:**  
Tipografia Messere Giordana - Roma

**Editore:**  
NADIR ONLUS via Panama 88 - 00198 Roma

Le fotografie presenti in questo numero di Delta non sono sono soggette a royalties o pagate ove dovute.

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](mailto:nadirnotizie-subscribe@egroups.com)

E' inoltre possibile inviare qualsiasi notizia alla redazione utilizzando l'indirizzo e-mail: [nadironlus@libero.it](mailto:nadironlus@libero.it)  
WorldWideWeb [www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org)

**Ringraziamo Abbott S.P.A.** per il contributo per la stampa e la grafica del n. 24 di Delta

Il numero 24 di Delta  
è dedicato alla memoria di

**Paolo Seganti**  
Attore

Roma 12 Luglio 1967 - 10 Luglio 2005

OGNI VOLTA CHE PERDIAMO UN AMICO, UNA PARTE DEL NOSTRO EQUILIBRIO, CON DOLORE, SI STRAPPA COME UN PEZZO DI STOFFA.

CI RESTERA' SOLO UN PICCOLO LEMBO CON IL QUALE CI ASCIUGHEREMO LE ULTIME LACRIME. CIAO GIUSTO, MITE, GENEROSO, SORRIDENTE PAOLO.

Filippo

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

Nome \_\_\_\_\_

Cognome \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

Città \_\_\_\_\_ Pr.   CAP

Desidero ricevere copia del n. \_\_\_\_ del

## Un altro NRTI: emtricitabina (FTC, Emtriva™)

E' ora disponibile anche in Italia l'emtricitabina (FTC, nome commerciale Emtriva™) prodotto da Gilead Sciences. Delta, nell'ottica di informare i propri lettori in merito a tutti i farmaci presenti sul territorio nazionale, ne dà comunicazione in questo articolo.

E' la prima volta che si assiste, in ambito HIV/AIDS, alla presenza sul mercato di un farmaco di cui, per varie ragioni, poco si è parlato. Questo nuovo nucleosidico, dal punto di vista molecolare, è molto simile alla ben nota lamivudina.

L'azienda produttrice non ha fatto nessuno studio di accesso allargato sulla molecola e clinici e pazienti si trovano, improvvisamente, disponibile questo nuovo farmaco.

L'FTC è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI), a somministrazione di una volta al giorno, nella forma farmaceutica di capsula rigida (una capsula rigida contiene 200 mg di FTC). Non ci sono restrizioni dietetiche per l'assunzione del farmaco. Esso è anche disponibile come soluzione orale per l'impiego nei bambini e nei neonati di età superiore ai 4 mesi, per pazienti che hanno difficoltà a deglutire e per pazienti con problemi renali.

### .: Alcuni studi sul farmaco

Gli studi registrativi sulla molecola sono stati sostanzialmente di "non inferiorità". Nello Studio 301, in 571 pazienti naive, per 48 settimane, il farmaco è stato confrontato con la stavudina (d4T), in associazione con didanosina ed efavirenz: nel braccio con FTC si è raggiunto il 74% di non rilevabilità (< 50 cp/mL) della carica virale, mentre solamente il 58% nel braccio con d4T, analisi ITT, missing =failure (mentre dall'analisi as treated, missing =excluded, è emerso 91% versus 84%, rispettivamente). Migliore l'innalzamento delle cellule T CD4+ nel braccio con emtricitabina, mentre invece migliori gli effetti collaterali nel braccio con FTC (12% dei pazienti ha lasciato lo studio per effetti collaterali nel braccio con d4T versus 6% dei pazienti nel braccio con FTC). Gli studi su pazienti pretrattati (di cui il 303 è stato il principale, a 48 settimane, su 440 pazienti, che confrontava lamivudina bis in die versus FTC once a day, con AZT/d4T e NNRTI/IP) non hanno portato a conclusioni particolari, se non appunto quelle di non inferiorità dal punto di vista virologico ed immunologico.

Già dagli studi di farmacocinetica era apparso chiaro, tuttavia, che la percentuale di persone che raggiungevano viremia plasmatica < 400 copie in 11 giorni di trattamento era maggiore nel braccio con FTC rispetto al braccio con lamivudina (53% contro 29%). Inoltre i ricercatori avevano riscontrato nell'FTC *in vitro*, una potenza maggiore alla lamivudina di 4-10 volte. In generale, anche da altri piccoli studi, è possibile concludere che l'FTC e il 3TC hanno una attività simile (sebbene *in vitro* quella antivirale dell'FTC sia maggiore di quella del 3TC), potenzialmente possono produrre una mutazione analoga, la M184I/V, hanno un simile profilo per quel che riguarda gli effetti collaterali (forse l'FTC un poco di più).

Differente invece la via di eliminazione del farmaco: epatica per il 3TC e renale per l'FTC. Per queste ragioni, non esiste valore aggiunto nel somministrare insieme le due molecole. Anche l'FTC ha una attività contro il virus dell'HBV, ma il farmaco in proposito non ha ancora indicazioni al riguardo.

### .: Considerazioni conclusive

Il farmaco è inoltre destinato ad essere presto disponibile anche in Italia co-formulato con tenofovir, in un'unica compressa, a somministrazione di una volta al di (Truvada®, TDF+FTC).



compressa di Truvada

Sembra proprio che sia un farmaco sul quale ci sia poco da scoprire o evidenziare, se non che, a differenza della lamivudina, l'FTC, per ragioni farmacocinetiche, è nato fin dall'inizio come un farmaco "once-a day", e forse, ripetiamo forse, in pazienti pretrattati, vista l'attività antivirale superiore *in vitro*, potrebbe essere più raccomandabile.



capsula di Emtriva

Destinato nelle linee guida di tutto il mondo (in molte lo è già) ad essere catalogato nei regimi di backbone come alternativo alla lamivudina, in presenza della mutazione M184I/V prodotta dal fallimento virologico della lamivudina, non riesce a superare la barriera genetica. Pertanto non rappresenta un valore aggiunto se usato per sostituire la lamivudina.

E' possibile, viceversa, che la mutazione tipica dei due farmaci avvenga in un periodo più lungo di trattamento con la somministrazione di FTC, se i dati di farmacocinetica e quelli *in vitro* saranno confermati nella pratica clinica o da ulteriori studi di medio-lungo termine.