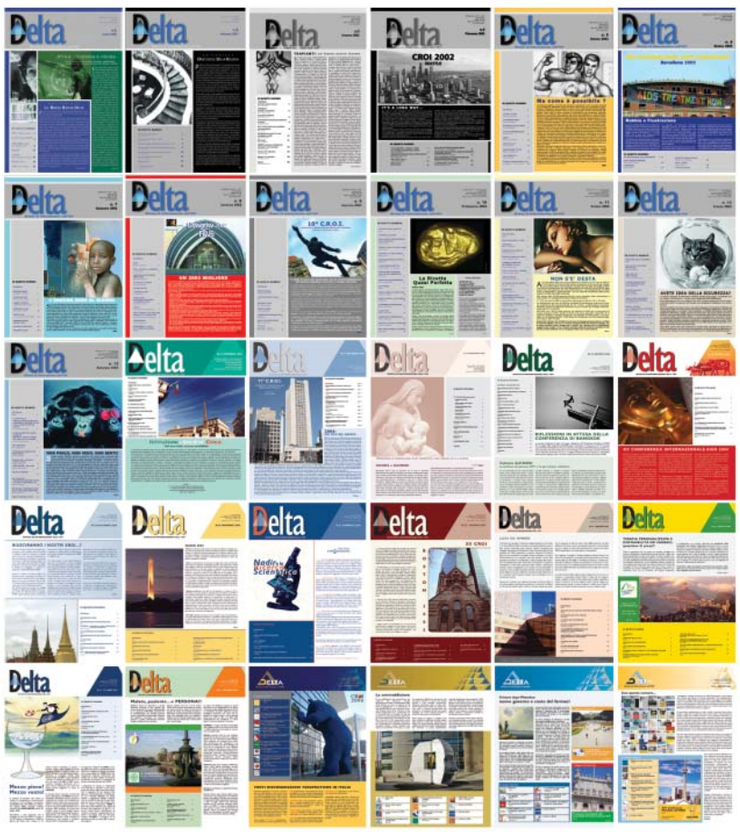
DELTA
Rivista di informazione sull'HIV

Poste Italiane SPA
Spedizione in Abbonamento Postale
D. L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/04 n. 46)
art.1, comma 2 - DCB - Roma

Reg.Trib. Roma n.373 del 16.08.2001

N.30 - AGOSTO 2006

Con questo numero...



Delta 2001 - 2006

...festeggiamo il quinto anniversario di Delta! Ringraziamo i nostri lettori che ci hanno dato fiducia e ci hanno confermato il loro apprezzamento continuando a leggere Delta, inviandoci lettere di appoggio e di incoraggiamento e a tutti coloro che negli ultimi mesi ci hanno chiesto di ricevere la nostra rivista. Ringraziamo anche tutti i nostri finanziatori, ognuno secondo le proprie disponibilità, in quanto Delta, non avendo fondi propri, vive dell'aiuto di coloro che inviano un supporto.

Un particolare ringraziamento va a tutti i medici e ricercatori che ci hanno aiutato a migliorare la qualità dei nostri articoli. Molti hanno dedicato il proprio tempo per scrivere articoli o per concederci interviste, per fornirci le informazioni più aggiornate e semplificare quelle più complesse per il nostro target di lettori che desidera essere informato, pur nella difficoltà dei continui cambiamenti e aggiornamenti della terapia per l'HIV. Abbiamo anche affrontato diverse volte i temi che si riferiscono alle epatiti ed in particolare alle coinfezioni in quanto, come noto, l'incidenza di HCV nelle persone con HIV in Italia è stimata intorno al 45% ed anche per le patologie epatiche vi sono trattamenti innovativi, ma complessi.

Uno dei nostri obiettivi è quello di informare. Non tocca a noi valutare il successo raggiunto, ma abbiamo la sensazione che, con il lavoro di Nadir e di Delta ci sia un maggior numero di persone che affronta il tema delle terapie per l'HIV e per le coinfezioni con maggiore consapevolezza e preparazione. Abbiamo usato le pagine di Delta per denunciare molte volte il fatto che, se l'accesso ai farmaci nei paesi in via di sviluppo è drammatico e non esiste ancora una posizione politica univoca dei paesi occidentali per risolvere il dramma, anche in Italia non tutti i centri clinici hanno accesso ai farmaci più innovativi ed alla diagnostica più adeguata.

Chi ci segue ricorda le difficoltà che si sono incontrate nel nostro paese per avere accesso al primo inibitore della fusione e il fatto che tuttora le co-formulazioni di farmaci non sono somministrate uniformemente sul territorio. Anzi, con pretestuose ragioni di prezzo, alcuni centri clinici non tengono in considerazione i farmaci che contengono due molecole e, in futuro, anche tre. E, dato che non tutti leggono le linee guida di terapia del Ministero della Salute, chi ne fa le spese non è la regione in quanto i prezzi dei farmaci co-formulati è uguale alla somma dei prezzi dei due farmaci separati, ma la persona con HIV che deve assumere il trattamento con un numero maggiore di pillole. Dunque, continueremo a fornire le informazioni che riteniamo più utili ed aggiornate, mentre chiediamo ai nostri lettori di continuare ad informarci sui problemi che trovano nelle proprie città di residenza. Noi, dal canto nostro, ci impegniamo a fare pressione affinché l'accesso alle terapie più innovative sia possibile in tutti i centri clinici italiani… siamo sicuri che alla lunga e con il vostro aiuto, ci riusciremo.

Grazie!
NADIR

in questo numero:

1 **Delta: con questo numero...**
Nadir

2 **Farmaci psicotropici e HIV**
Osorio

4 **2006: quando cominciare. Il punto di vista di M. Markowitz**
Markowitz

6 **Terapie/Invirase: saquinavir sempre potenziato con ritonavir!**
Marcotullio

7 **Romeo e Giulietta nel 2006: una "coppia a rischio"?**
Biondi

8 **Discriminazioni terapeutiche: prima i soldi poi i pazienti**
Nadir

10 **15° laboratorio sulle resistenze**
Sitges, Spagna, 13-17 giugno 2006
Schlösser

16 **Nuove approvazione dell'FDA**
Nadir

16 **Lettera a Delta**

XVI Conferenza Internazionale sull'AIDS

pag. 12

Osorio, Marcotullio e Schlösser

AIDS 2006

Farmaci psicotropici e HIV

David **Osorio**

E' stato dimostrato che i problemi mentali sono poco riconosciuti e poco trattati nelle persone con malattie croniche e costituiscono un rischio maggiore di contrarre l'HIV e hanno un impatto sull'aderenza al regime antiretrovirale.

E' stato dimostrato che le persone con HIV/AIDS, così come quelle con malattie che rappresentano una minaccia per la vita, hanno indici più elevati di problemi mentali e che la gestione di questi disordini non solo può migliorare la qualità di vita della persona, ma anche l'aderenza alla terapia antiretrovirale. Ad esempio, la prevalenza di depressione grave tra persone con HIV e quelle con AIDS è stata stimata tra il 15% ed il 40%.

A volte è necessario l'uso di psicofarmaci ed è importante la comprensione delle indicazioni, degli effetti collaterali, delle interazioni con altri farmaci e, In particolare, è molto importante riconoscere le potenziali interazioni basate sul metabolismo del citocromo P450, che è comune a molti psicotropici, agli inibitori della proteasi (IP) ed agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). In seguito, insieme ad una breve revisione dell'uso di farmaci psicotropici in persone con HIV, si riporteranno indicazioni, effetti collaterali e interazioni di quelli più comunemente usati così come delle sostanze a rischio di abuso per far conoscere possibili trattamenti dei disordini mentali nelle persone con HIV.

PSICOTROPICI

Il trattamento medico in psichiatria è confuso a causa del sovrapporsi terminologico di sintomi e condizioni. La "depressione" può significare la sindrome specifica per la depressione grave, precedentemente definita "depressione endogenica" o "malinconia", ma può anche riferirsi ad un sintomo o ad uno stato mentale descritto dal paziente. L'ansia intesa come sintomo può essere causata da una depressione grave in stato latente o dalle paure sull'HIV e dal peso dell'infezione. In generale, il trattamento sintomatico è meno opportuno di quello guidato dalla diagnostica.
Secondo gli autori, dopo la diagnosi, è necessario considerare il beneficio di alleviare i sintomi in rapporto ai possibili trattamenti. Ciò si ottiene discutendo con i pazienti i rischi ed i benefici dei trattamenti proposti, approccio che offre anche la possibilità di ottimizzare l'aderenza al trattamento.

Il seguente passo è considerare le opzioni terapeutiche. In molte situazioni, si riscontra che più di un trattamento è efficace. Ad esempio, tutti gli antidepressivi approvati sono efficaci nel trattamento della depressione grave. Quindi, in teoria, è possibile iniziare un trattamento con qualsiasi antidepressivo approvato, ma i fattori che guidano la decisione del medico includono un giudizio clinico della capacità del paziente per impegnarsi e tollerare il trattamento, il modo come questo potrebbe interferire con altri farmaci, la disponibilità del trattamento e la quantità di tempo disponibile del medico curante a seguire il caso.

INTERAZIONE DEI FARMACI

Esistono molti elementi sconosciuti sulla rilevanza clinica delle interazioni con il citocromo P450 (CYP) descritte per gli antivirali. Tutti gli IP e gli NNRTI sono metabolizzati dal sistema P450 ed hanno proprietà di inibizione o induzione. Il Ritonavir presenta tali interazioni a causa della potente inibizione del citocromo CYP3A, 2D6, 2C9 e degli isoenzimi CYP2C19.

Amprenavir, indinavir e nelfinavir sono metabolizzati dal CYP3A4 e sono inibitori del CYP3A4. Nevirapina ed efavirenz sono induttori del CYP3A4. Gli NRTI e l'inibitore della fusione non sono metabolizzati dal sistema P450 e pertanto sono meno vulnerabili alle interazioni con i farmaci psicotropici. Ciononostante i livelli plasmatici di zidovudina possono essere aumentati dall'uso concomitante di metadone o di acido valproico.

Non è chiaro quanto gli psicotropici influenzino i livelli ematici degli antivirali, causandone tossicità o fallimento. Si ritiene comunque che una buona aderenza ottenuta attraverso una migliore salute mentale possa superare l'impatto negativo che gli psicotropici possono avere sui livelli ematici degli antivirali, ma vi è necessità di ulteriori ricerche.

// Antidepressivi

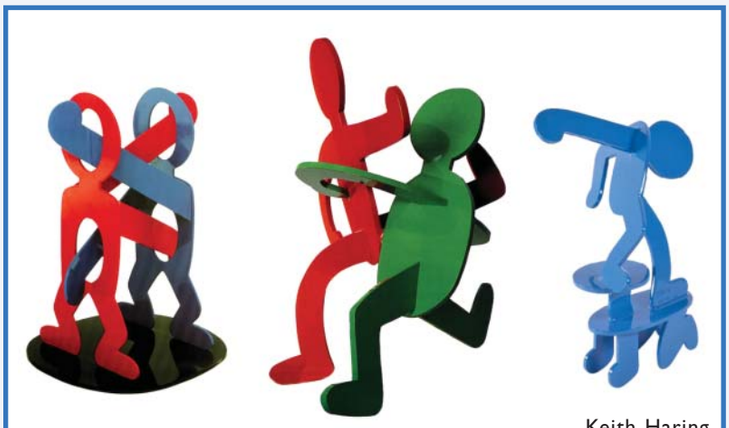
Sono i farmaci psicotropici più frequentemente prescritti alle persone con HIV. Comprendono gli inibitori di serotonina, gli antidepressivi triciclici (TCA), gli inibitori della monoamin-ossidasi e altri farmaci atipici. L'arrivo di nuovi antidepressivi ha aumentato il numero di persone in trattamento per la depressione in quanto sono più efficaci, hanno meno effetti collaterali e sono più sicuri in caso di sovradosaggio.

// Inibitori selettivi della serotonina

Sono indicati per le depressioni più gravi (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, e escitalopram), bulimia (fluoxetina), attacchi di panico (fluoxetina, sertralina e paroxetina), sindromi ossessive (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina e paroxetina), stati di ansia generalizzata (paroxetina e escitalopram), stress da trauma (sertralina e paroxetina), fobie sociali (sertralina e paroxetina) e sindromi premestruali (fluoxetina, sertralina e paroxetina). Gli effetti collaterali includono ansia, diarrea, insonnia e disfunzione sessuale.
Tutti gli inibitori selettivi della serotonina possono interagire con gli antivirali a causa della loro potenziale inibizione degli enzimi del citocromo P450. dato che sono tutti metabolizzati dagli isoenzimi CYP, vi è il rischio di aumento dei livelli di inibizione selettiva della serotonina se usati in combinazione con gli inibitori dell'enzima. Fluoxetina e paroxetina, potenti inibitori del CYP2D6, possono causare tossicità aumentando i livelli ematici degli IP. Fluvoxamina, potente inibitore del CYP1A2, può anche esso creare tossicità aumentando i livelli degli IP. Sertralina, citalopram e escitalopram sembra abbiano meno effetti sulle maggiori isoforme CYP.

// Antidepressivi triciclici (TCA)

Sono indicati per il trattamento della depressione (amitriptilina, imipramina, desipramina, doxepin, nortriptilina, protriptilina e trimipramina) e delle sindromi ossessive (clomipramina). Non se ne conosce bene il meccanismo di azione, ma si ritiene correlato all'inibizione della norepinefrina e della serotonina. Questi farmaci causano eventi avversi anticolinergici, ortostasi, effetto sedante e aumento del peso. In caso di sovradosaggio possono portare alla morte. Il ruolo dei TCA nel trattamento delle persone con HIV si basa sull'esperienza di lungo termine e sul vantaggio sugli effetti collaterali. Infatti, una persona con HIV con problemi gastrointestinali dovuti agli antivirali e depressione può trarre beneficio dal trattamento con TCA. Sono metabolizzati dagli enzimi P450 e gli antivirali che inibiscono questi enzimi possono aumentare le concentrazioni plasmatiche.



Keith Haring

// Ansiolitici

Gli ansiolitici quali le benzodiazepine sono efficaci per bloccare gli stati di ansia e facilitare il sonno. Framacologicamente simili all'etanolo, potenzialmente creano dipendenza. Sono indicati per il trattamento dell'ansia, per gli attacchi di panico e per l'astinenza da alcool. In caso di persone che fanno abuso di sostanze, l'uso di questi farmaci deve essere studiato attentamente prima della prescrizione. Tra le benzodiazepine, l'alprazolam, il midazolam e il triazolam necessitano del CYP 3A4 per la metabolizzazione. Pertanto gli inibitori delle isoforme CYP, quali il ritonavir, possono diminuire la "clearance" di tali farmaci e produrre un aumento dell'effetto di sedazione. Le benzodiazepine oxazepam, lorazepam e temazepam sono metabolizzate dalla glucoronidazione. I farmaci che aumentano l'attività di glucoronidazione, quali ritonavir e nelfinavir, possono abbassarne i livelli.

// Stabilizzatori dell'umore

Il litio, l'acido valproico e la carbamazepina hanno dimostrato di essere efficaci stabilizzatori dell'umore e sono indicate nel trattamento di pazienti con malattia bipolare. Tra di essi il litio è quello che sembra interagire meno con gli antiretrovirali. Nelle persone con HIV, il litio può causare nausea, vomito, diarrea, tremore, disfunzione tiroidea e problemi renali al dosaggio terapeutico.
L'acido valproico non sembra avere interazioni significative con gli antiretrovirali. Può diminuire la metabolizzazione della zidovudina, ma non vi è evidenza di una rilevanza clinica. Dato che causa elevati aumenti delle transaminasi e epatiti, è importante controllare gli enzimi epatici. Può causare anche trombocitopenia, aumento del peso, tremore e atassia.

La carbamazepina è metabolizzata dal CYP3A4 e ne induce il metabolismo. Anche la potenziale tossicità cerebro spinale la rende di non facile uso. Vi è evidenza clinica di tossicità nel caso di combinazione con gli inibitori del CYP3A4, quali il ritonavir.
La lamotrigina ha dimostrato di essere promettente nel trattamento dei problemi dell'umore ed è indicato per il trattamento della malattia bipolare. Non è metabolizzata dal sistema CYP, ma la concentrazione può diminuire se assunta in combinazione con il ritonavir. La lamotrigina può causare rash cutanei gravi quali la sindrome di Stevens-Johnson, quando se ne aumenta il dosaggio troppo rapidamente.

// Antipsicotici

Gli antipsicotici (chiamati anche neurolettici) comprendono sia i vecchi farmaci "tipici" sia i nuovi "atipici" (seconda generazione). Sono indicati dall'FDA per il trattamento della schizofrenia, la sindrome maniaca acuta e altre condizioni quale il delirio. I neurolettici tipici (caratterizzati dalla clorpromazina e aloperidolo) sono **ricettori antagonisti specifici della dopamina (D2)**. I nuovi antipsicotici interagiscono anche con altre classi di ricettori quale la serotonina. L'uso dei nuovi antipsicotici è ampio data la loro efficacia e la diminuzione della frequenza di eventi avversi extrapiramidali associati al loro uso. Ad ogni modo, più si va avanti con l'esperienza, i nuovi neurolettici diventano meno attraenti a causa della comparsa di eventi avversi metabolici significativi come l'iperglicemia, l'aumento del peso corporeo e l'ipercolesterolomia.

La clozapina, un neuroleptico molto efficace, può causare agranulocitosi, quindi è necessario fare esami del sangue settimanali durante i primi sei mesi di trattamento. Inoltre, questo farmaco può causare un aumento significativo del peso, ortostasi, sialorrea e attacchi di panico. Dato che gli inibitori del CYP possono aumentare la concentrazione degli antipsicotici clorzaril e pimozide, questi farmaci sono stati controindicati con gli antiretrovirali con inibizione del CYP quali il ritonavir. Inoltre, esiste il rischio di un aumento della tossicità da parte degli inibitori del CYP in altri antipsicotici quali cloropromazine, haloperidolo, alanzepina e risperidona.

// Psicostimolanti

Psicostimolanti quali metilfenidato, dextranfetamina e pemolina, sono farmaci simili alle anfetamine che si usano per il trattamento della narcolessia, della stanchezza cronica, dell'obesità, dei disordini da deficit dell'attenzione, della iperattività e della depressione. Gli eventi avversi più comuni comprendono l'assenza di appetito, la perdita di peso, l'insonnia, l'emicrania, la rigidità ed i movimenti stereotipati con aumento della frequenza del polso e della pressione arteriosa. Sono stati riportati casi di psicosi acuta o cronica da anfetamina, mania e depressione. Sono farmaci che possono portare all'abuso ed il loro uso non dovrebbe essere consigliato a pazienti con storia di dipendenza. L'atomoxetina è uno stimolante non anfetaminico che si usa per il trattamento dei deficit dell'attenzione e per la depressione.
Negli studi controllati con placebo, il metilfenidato e la dextrafetamina hanno dimostrato di migliorare la depressione, i livelli di energia e l'umore nelle persone con HIV. Il metilfenidato e la pemolina sono efficaci nel trattamento dell'astenia persistente e grave in persone con HIV.

Gli psicostimolanti sono metabolizzati dal citocromo P450, ma non se ne conoscono esattamente i meccanismi. Teoricamente, gli inibitori del citocromo P450 (saquinavir, ritonavir e lopinavir-ritonavir) possono aumentare i livelli ematici delle anfetamine e viceversa, gli induttori dell'enzima (nevirapina) possono diminuirne i livelli.

Le persone con HIV, come tutti i pazienti con una malattia cronica che assumono molti farmaci, sono a rischio di interazioni tra di essi. Spesso i dosaggi devono essere corretti.

Keith Haring

// Sostanze a rischio di abuso

Le anfetamine, la metilendioximetanfetamina ("ecstasy"), la ketamina, la feniclidina ed il methadone sono metabolizzati dal sistema CYP e potenzialmente interagiscono con gli antiretrovirali. Il metadone è metabolizzato principalmente dal CYP 3A4. E' stato riportato che efavirenz, nevirapina, ritonavir e lopinavir-ritonavir causano riduzione degli oppiacei inducendo gli enzimi di metabolizzazione. Non vi è evidenza di significative interazioni tra eroina, cocaina ed i farmaci antiretrovirali.
Anche se l'alcool è attivo nel sistema CYP (l'ingestione acuta inibisce 2D6 e 2C19 e l'uso cronico induce 2E1 e 3A4), non vi è evidenza di interazioni clinicamente significative. Abacavir è metabolizzato attraverso la deidrogenasi, ma l'interazione non è clinicamente significativa. Ciononostante, le persone con HIV debbono evitare l'uso regolare o l'abuso di alcool. Il consumo regolare di piccole dosi di alcool grava sui pazienti con HIV aumentando il rischio di malattia epatica o di progressione in persone coinfette con epatite C e diminuendo la capacità di aderenza alla terapia.

CONCLUSIONI

Nonostante vi sia un possibile problema nella combinazione di psicotropici con antiretrovirali, la possibilità di un miglioramento della qualità della vita e dell'aderenza alla HAART, si può affermare che vale la pena correre tale rischio.

2006

... il punto di vista di MARTIN MARKOWITZ

QUANDO COMINCIARE

Martin **Markowitz**

Aaron Diamond AIDS Research Center

THE ROCKEFELLER UNIVERSITY
Science for the benefit of humanity

Nella ricorrenza del venticinquesimo anniversario della descrizione della sindrome clinica oggi conosciuta come AIDS e ricordando che è anche l'inizio del secondo decennio dell'era della terapia antiretrovirale altamente attiva, è importante esaminare il passato in modo critico e guardare verso il futuro.

Anche se i progressi della terapia non debbono essere sopravvalutati, in un periodo relativamente breve l'infezione da HIV è stata trasformata da infezione quasi uniformemente fatale in una trattabile nella maggior parte dei casi.

Tratterò qui alcuni aspetti che riguardano le decisioni sul trattamento di prima linea, compresi quelli che riguardano la diagnosi ed il trattamento dell'infezione acuta da HIV e farò alcune riflessioni sulla tempistica ottimale per l'inizio della terapia nell'infezione avanzata.

Martin Markowitz
è il Direttore Clinico dell'Aaron Diamond Research Center e Professore Associato alla Rockefeller University di New York. Membro del comitato scientifico della rivista Delta

. Dalla monoterapia a "hit hard, hit early"

Nel 1994 durante gli studi di monoterapia su quello che allora era una molecola in studio, oggi conosciuta come ritonavir, con i miei colleghi notammo il rapidissimo abbassamento dei livelli di HIV-RNA dopo l'inizio del trattamento. Era vero che in pochi giorni la quantità di virus circolante nel plasma dei pazienti fu abbattuto in maniera clamorosa (1). Questa scoperta, insieme a quella di Shaw et al. riguardante lo studio delle emergenze di resistenze agli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (2), portò alla comprensione del fatto che l'infezione da HIV è un processo molto dinamico che è caratterizzato da alti livelli di produzione di virus e dall'evidenza che un enorme numero di cellule CD4+T viene infettato quotidianamente (3). Queste osservazioni iniziali hanno formato la base scientifica della terapia antivirale di combinazione. Gli alti livelli di replicazione virale e di errori nella trascrittasi inversa, hanno dimostrato sufficienti variazioni genetiche per poter predire con affidabilità l'emergenza di resistenze alla terapia singola e alle combinazioni a due farmaci impiegate ai tempi di tale scoperta. Poco dopo si applicò l'approccio alla terapia HIV "colpisci duro, colpisci presto" (4) . Il criterio si basava sulla comprensione della dinamica virale in vivo, sull'osservazione del fatto che le diversità delle quasispecie virali potessero avere varianti resistenti ai farmaci prima della terapia, e sul fatto che una terapia potente, formata da due nucleosidici ed un inibitore della proteasi potevano ridurre significativamente i livelli di viremia.

. Il momento ottimale

Ma l'entusiasmo di "colpire duro, colpire presto" si indebolì in poco tempo. Divenne chiaro che la ARV da sola non avrebbe eradicato il virus e quindi che il trattamento per l'HIV sarebbe stato a tempo indeterminato (5,6). Inoltre emersero le conseguenze metaboliche del trattamento, inizialmente attribuite agli inibitori della proteasi ed in seguito ai nucleosidici (NRTI) (7,8). Il risultato è stato che il pendolo "colpisci duro, colpisci presto" si è spostato verso il differimento della terapia fino al momento della improrogabilità e cioè fino al momento dell'imminenza di conseguenze cliniche dell'infezione. Bisogna ancora rispondere, sulle basi dell'evidenza, alla domanda sul momento ottimale di inizio della terapia e vi sono argomenti per ambedue le tesi di tale controversia: comincia presto o ritarda.
La decisione di cominciare presto o tardi, inoltre, si basa su molti fattori e affronterò per prima questo argomento, data la sua importanza.

. La diagnosi

L'infezione acuta da HIV-1 è accompagnata da una sindrome clinica precisa approssimativamente nel 75% dei casi. Compare circa 14 giorni dopo l'infezione ed è generalmente associata a febbre, mialgia, nausea, faringite, rash cutaneo complicazioni gastrointestinali e mal di testa. La sindrome clinica può essere relativamente leggera o meno, richiedendo il ricovero per diagnosi che includano meningite asettica e meningoencefalite. L'esito della diagnosi si ottiene con l'uso appropriato di esami sierologici e di antigeni. I test effettuati sugli anticorpi durante l'infezione acuta saranno generalmente negativi o indeterminati ed è la presenza della viremia il requisito fondamentale per fare la diagnosi (9).

. Trattare l'infezione acuta?

É importante diagnosticare l'infezione acuta da HIV seguendo i modelli matematici che hanno stimato che i tassi più elevati dell'infezione avvengono durante gli stadi più precoci dell'infezione (10 – 14). Questi modelli sono supportati dalla scoperta che nelle coppie sierodiscordanti i livelli plasmatici HIV RNA sono i principali fattori predittivi della trasmissione (15). Wawer e colleghi hanno riscontrato che durante i rapporti eterosessuali tra partners sierodiscordanti, i tassi di rischio della trasmissione dell'HIV-1 ad ogni rapporto nei 2,5 mesi dopo l'infezione è approssimativamente di 11 volte più alta se paragonata agli indici di trasmissione tra i 15 mesi che vanno dalla sieroconversione ai 24 mesi prima della morte del partner infetto (16). Dato che la trasmissione da un individuo appena infetto ad un altro incrementa l'andamento dell'epidemia, l'infezione acuta da HIV è un target ideale per intervenire nella prevenzione primaria. Una volta fatta la diagnosi, la persona entra nel sistema della cura della salute, la quale dovrebbe fornire oltre ad un'educazione e opportunità di trattamento, supporto sociale e psicologico.

. Meglio prima o dopo?

Vi è un'evidenza definitiva che trattare l'infezione acuta invece di ritardare l'inizio della terapia offra più benefici a lungo termine? Oltre a uno studio che dimostrava i benefici della monoterapia con AZT rispetto all'uso di placebo, non ci sono studi randomizzati completi di trattamenti versus l'osservazione nell'era HAART.

Gli argomenti a vantaggio del trattamento includono la riduzione della carica virale e possibilmente anche della trasmissibilità, l'alleviare i sintomi nelle persone che hanno sindromi gravi da infezione acuta, considerazioni teoriche sulla preservazione delle risposte specifiche all'HIV-1 e forse la riduzione dei valori virologici, livello che nell'era del pre-trattamento era altamente predittivo della risposta. Gli argomenti contro il trattamento comprendono la tossicità dei farmaci come più oltre riportato, il rischio di selezionare resistenze ai farmaci, la mancanza di chiari risultati terapeutici e, la cosa più importante, la mancanza di studi clinici controllati che dimostrino i benefici di lungo termine della terapia precoce versus quella ritardata. Se si deve definire la gestione più appropriata dell'infezione acuta, questi ultimi due aspetti spiegano l'importanza di studi clinici dedicati e, laddove sia possibile, questa tipologia di pazienti dovrebbe essere inserita in studi clinici. Se ciò non è possibile, sulla base di considerazioni teoriche, ai pazienti identificati durante l'infezione acuta si dovrebbe offrire la possibilità di avere accesso alla terapia, nella consapevolezza dei rischi e dei potenziali benefici.

. Il ruolo dei test di resistenza

L'uso dei test di resistenza è cruciale nella gestione del paziente in infezione acuta. La trasmissione di ceppi resistenti è un problema serio che continua a sfidare la terapia per l'HIV dei singoli e della popolazione. Dal 1997 al 2004 abbiamo messo insieme dati genotipici su 361 pazienti che sono stati identificati durante l'infezione acuta e precoce (17). La composizione di questa coorte è rimasta notevolmente stabile durante la raccolta di dati in questo decennio ed è forse il più ampio rapporto pubblicato fino ad oggi da un unico centro. La trasmissione delle varianti farmaco-resistenti continua ed è sostanzialmente aumentata nella nostra coorte composta in modo predominante da omosessuali a New York e rappresenta circa il 25% nel 2003-2004. La tendenza più importante è correlata alle resistenze multiple agli NNRTI, che erano del 17% e dell11% rispettivamente nel 2003-2004. Pertanto raccomanderei che al momento di trattare l'infezione acuta e i test di resistenza non siano disponibili, che i pazienti siano trattati con inibitori della proteasi rinforzati con RTV, con almeno 2 o 3 NRTI e che la terapia sia modificata verso un regime semplificato e più tollerabile solo quando i test di resistenza siano disponibili. Nel nostro centro clinico usiamo normalmente una terapia con efavirenz per i pazienti con virus sensibili agli NNRTI in combinazione con un dosaggio fisso di 2 NRTI quali Truvada o Kivexa. Anche se sono stati riportati dati molto incoraggianti sull'uso degli immunomodulatori quali la ciclosporina A in associazione con HAART in pazienti identificati e trattati durante l'infezione acuta, questi non possono essere raccomandati come terapia di routine.

. Rimandare un po'?

Nello scenario più comune le decisioni sul trattamento riguardano la popolazione con infezione avanzata. Ovviamente i pazienti con malattia sintomatica o con CD4 estremamente bassi o con carica virale alta, dovrebbero essere trattati appena diagnosticati. Comunque le controversie e i dubbi restano nella gestione del paziente asintomatico. Le raccomandazioni attuali che riguardano il trattamento negli USA stabiliscono che la terapia dovrebbe essere rimandata nei pazienti asintomatici con meno di 350 CD4 e carica virale sotto le 100.000 copie (linee guida DHHS, http://aidsinfo.nih.gov/). Tali raccomandazioni si basano sul rischio della progressione a malattia sintomatica sia al momento del pretrattamento, sia nelle prime esperienze con regimi complessi incorporando farmaci con profili farmacocinetici bassi e tossicità preoccupante, sia che compaiano subito, sia che compaiano in seguito. Il mio parere e che questa pratica dovrebbe essere rivisitata date le attuali scelte terapeutiche disponibili per trattare l'HIV 1.

. Nuovi farmaci e nuove formulazioni

I motivi per ritardare la terapia contro l'HIV 1 sono legati alla tossicità dei farmaci e alla qualità della vita, la preservazione delle opzioni di trattamento e le resistenze ai farmaci, i problemi dell'aderenza e le preoccupazioni sulle difficoltà di lungo termine. Ad ogni modo la disponibilità di formulazioni e combinazioni a dosaggio fisso e le terapie da una volta al giorno con un numero ristretto di pillole (presto di una sola pillola una sola volta al giorno) ha fatto si che il trattamento sia considerevolmente più accettabile e meno associato alle difficoltà e al fallimento terapeutico. L'incidenza e la gravità delle tossicità metaboliche gastrointestinali associate a regimi precoci HAART sono state sostanzialmente ridotte. Infine, dato che nuove molecole sono disponibili, le preoccupazioni circa opzioni terapeutiche limitate con un numero ridotto di molecole e target sono diminuite.

. Trattare presto?

Perchè trattare precocemente l'HIV 1? Teoricamente l'uso precoce di ARV potrebbe diminuire la trasmissione anche se questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva. Inoltre già è risaputo che l'infezione non trattata causa una disfunzione immunitaria irreversibile. E' provato che l'HIV 1 colpisce il sistema immunitario dell'ospite molto presto nel corso dell'infezione, specialmente nella mucosa gastrointestinale (18, 19). Anche se la progressione a AIDS è ampiamente evitata sia con la terapia immediata, sia con quella ritardata, si possono presentare cambiamenti più impercettibili nella funzione immunitaria e conseguenze peggiori durante l'invecchiamento della popolazione con HIV.

. La decisione su misura

Infine, fintanto che non vi siano evidenze disponibili, le decisioni che riguardano il momento di iniziare la terapia dipendono dal medico e dal paziente. La terapia ha più successo quando i pazienti sono in grado di aderire ai loro regimi. Ciò in funzione della comodità, della tollerabilità, di interventi adeguati in casi di coinfezioni e di una rete di supporto sociale e psicologico. La terapia individualizzata al momento giusto è come un capo di vestiario italiano fatto su misura, e cioè, una taglia unica non veste tutti!

Riferimenti:

1 - Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 373:123-6.
2 - Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 1995; 373:117-22.
3 - Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. Science 1995; 267:483-9.
4 - Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. N Engl J Med 1995; 333:450-1.
5 - Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. Nat Med 1999; 5:512-7.
6 - Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. Science 1997; 278:1295-300.
7 - Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. Aids 1998; 12:F51-8.
8 - Nolan D, Hammond E, Martin A, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. Aids 2003; 17:1329-38.
9 - Daar ES. Virology and immunology of acute HIV type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses 1998; 14 Suppl 3:S229-34.
10 - Koopman JS, Simon CP, Riolo CP. When to control endemic infections by focusing on high-risk groups. Epidemiology 2005; 16:621-7.
11 - Koopman JS, Jacquez JA, Welch GW, et al. The role of early HIV infection in the spread of HIV through populations. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997; 14:249-58.
12 - Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM, Jr. Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7:1169-84.
13 - Koopman JS, Longini IM, Jr., Jacquez JA, et al. Assessing risk factors for transmission of infection. Am J Epidemiol 1991; 133:1199-209.
14 - Koopman J, Simon C, Jacquez J, Joseph J, Sattenspiel L, Park T. Sexual partner selectiveness effects on homosexual HIV transmission dynamics. J Acquir Immune Defic Syndr 1988; 1:486-504.
15 - Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N Engl J Med 2000; 342:921-9.
16 - Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. J Infect Dis 2005; 191:1403-9.
17 - Shet A, Berry L, Mohri H, et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 41:439-46.
18 - Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. J Exp Med 2004; 200:749-59.
19 - Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. J Exp Med 2004; 200:761-70.

TERAPIE/INVIRASE:

saquinavir sempre potenziato con ritonavir!

Riceviamo una lettera firmata da un medico che proponiamo su Delta. Cercare di ottimizzare i regimi terapeutici in nome della "gestione terapeutica a lungo termine del paziente HIV-positivo" è la sfida che medici infettivologi e pazienti si trovano ad affrontare oggigiorno. Abbiamo chiesto due illustri pareri ad amici medici, che ringraziamo per le risposte.

Simone **Marcotullio**

[…] desidero scrivere 2 righe a proposito della recente questione relativa alla nuova formulazione di Saquinavir (SQV, Invirase 500). Se un paziente in trattamento HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace, ndr) con SQV da molti anni, con segni inequivocabili di efficacia viro-immunologica deve cambiare, per comodità e solo per comodità, la formulazione di SQV, perchè bisogna aggiungere, automaticamente, il booster di ritonavir? Insomma se l'assetto terapeutico (e la compliance) vanno bene, perchè modificarli, in quello specifico paziente, mistificando, in qualche modo, le linee guida?

Risponde la D.SSA LAURA SIGHINOLFI:

Una risposta adeguata al quesito posto richiederebbe alcuni fondamentali chiarimenti:
1) Cosa si intende con "segni inequivocabili di efficacia viro-immunologica"? Viremia al di sotto della soglia di rilevabilità? CD4 a quale livello?
2) Con quali farmaci SQV è associato?
3) Quali sono le motivazioni che hanno indotto il medico curante a mantenere (verosimilmente da almeno 10 anni) una terapia che è indicata da tutte le Linee guida come da **non prescrivere** per la sua scarsa efficacia?

La terapia con SQV quale componente di HAART (in associazione con AZT e DDC) è stata studiata in soggetti pre-trattati con AZT (ACTG 229) ed in soggetti mai trattati (Studio SV14604): il miglior risultato ottenuto è una viremia < 400 copie/ml a 48 settimane nel 25% dei soggetti, (con i farmaci oggi in uso si ha viremia < 50 copie in più del 75% dei pazienti).
I risultati quindi della associazione terapeutica con SQV sono piuttosto modesti: questo è legato alla sua scarsa biodisponibilità (< 4%); per questo motivo già le Linee Guida del 1998 suggerivano l'uso di SQV solo in particolari condizioni; successivamente il riscontro dell'aumento della sua concentrazione nella associazione con RTV indicava l'utilizzo solo di SQV/RTV, mentre SQV da solo è stato indicato come farmaco da **non prescrivere**.

Analizzando quindi il caso che ci viene proposto, è verosimile che il paziente sia in terapia con SQV dal 1996: la non rilevabilità della viremia costituisce un evento poco probabile, è più verosimile che ci troviamo di fronte ad un quadro con viremia a bassi livelli (< 5000 o 10000 copie?) e buon livello di CD4. Mantenere una terapia sub-ottimale espone il paziente allo sviluppo di resistenze (da cui la importanza dei farmaci in associazione) che potrebbe precludere opzioni future: mi sembrerebbe più opportuno effettuare una rivalutazione globale della terapia supportata da test di resistenza.

Dato molto importante per poter esprimere un giudizio è anche la storia del paziente: per quale motivo sta ancora assumendo una terapia che è ormai sconsigliata da molti anni? Ogni paziente ha una sua complessa realtà e può presentare problematiche particolari: se la terapia con SQV è veramente l'unica possibile, direi che la proposta del booster con RTV non è una "mistificazione" delle Linee Guida, ma è un adeguamento della posologia per ottenere la migliore efficacia del farmaco.

Credo infine che tutte le modifiche di regime posologico che possono costituire un vantaggio per il paziente (riduzione del numero di pastiglie e/o del numero di assunzioni quotidiane, migliore concentrazione del farmaco, migliore efficacia) debbano essere proposte ed incoraggiate: le Linee Guida in tal senso danno indicazioni molto chiare. I dati di letteratura ed ancora di più la pratica clinica indicano come la comodità di assunzione della terapia sia un fattore cruciale per favorire la aderenza ed il successo terapeutico.

Dr.ssa Laura Sighinolfi
U.O. Malattie Infettive
Azienda Ospedaliero Universitaria S.Anna
C.so Giovecca 203 - 44100 Ferrara

Risponde la D.SSA RITA MURRI:

L'obiettivo primario della terapia antiretrovirale è quello di garantire la massima soppressione virale con il minimo di tossicità. Il quesito del collega, che ringrazio per l'interessante stimolo, va proprio a illuminare quel delicato equilibrio tra costi (non solo strettamente economici ma di tollerabilità *in primis*) e benefici di molti dei regimi di terapia antiretrovirali.

La storia del saquinavir è a tal proposito paradigmatica. La formulazione soft gel di saquinavir (Fortovase) venne introdotta per ottenere una maggiore biodisponibilità del farmaco (che per la precedente forma hard gel era solo del 4%) e quindi una migliore efficacia virologica. Tale formulazione comportava però l'assunzione di un elevato numero di compresse giornaliere (6 tre volte al giorno), di grandi dimensioni, e si associava ad un'elevata incidenza di sintomi gastroenterici.

La nuova formulazione di saquinavir hard gel (Invirase, 500 mg) si è dimostrata altamente potente solo se somministrata in combinazione con ritonavir. Non esistono dati di letteratura di efficacia virologica che supportino l'utilizzo di saquinavir hard gel non potenziato da ritonavir anche se le singole e aneddotiche esperienze possono essere favorevoli in tal senso. L'aggiunta del ritonavir consente la somministrazione di minori quantità di saquinavir a parità di efficacia (*Boffito M et al. J Antimicr Chemother 2003*).
I regimi antiretrovirali contenenti saquinavir/rtv sono pertanto più convenienti per la persona, più tollerabili, richiedono l'assunzione di un numero minore di compresse, in meno dosi giornaliere e, non necessitano di conservazione a basse temperature.

Alcuni studi hanno dimostrato un'efficacia virologica del saquinavir/rtv pari a quella di lopinavir/rtv (*studio MaxCMin 2: Dragstad et al. Antivir Ther 2005*) e una minore probabilità di fallimento virologico in presenza di aderenza subottimale rispetto ai regimi non boosterati (*Gross et al, CROI 2006*). Ma l'aspetto più rilevante è che l'uso del booster di ritonavir è associato alla riduzione del rischio di insorgenza di mutazioni primarie a inibitori della proteasi e a NRTI, come dimostrato, ad esempio, per il fosamprenavir (*studio SOLO: Gathe JC et al, AIDS 2004*).
L'uso del booster di ritonavir pertanto, se da un lato può avere un impatto negativo sulla tollerabilità di un regime ed in particolare sull'incidenza di dislipidemie, dall'altro ne facilita una posologia più conveniente e riduce il rischio di resistenze primarie. Il netto fra svantaggi e vantaggi dell'uso del booster di ritonavir e soprattutto le evidenze di letteratura supportano fortemente l'uso del saquinavir sempre in combinazione con ritonavir.

Dr.ssa Rita Murri
Istituto di Clinica delle Malattie Infettive
Università Cattolica S. Cuore

Conclusioni

E' dunque inequivocabile il suggerimento che saquinavir debba essere potenziato con ritonavir. Invitiamo i nostri lettori a scriverci all'indirizzo e-mail ***redazione@nadironlus.org****, qualora volessero ulteriormente approfondire il tema.*

Romeo e Giulietta nel 2006: *una "coppia a rischio"?*

Roberto **Biondi**

E se nel 1597, data dell'in-folio della tragedia shakespeariana, ci fosse stato l'incubo dell'aids?

Come sarebbe stato il rapporto d'amore tra Romeo e Giulietta?

Le malattie infettive da sempre hanno accompagnato la storia dell'uomo: dalla sifilide, alla tubercolosi, passando attraverso molte forme di malattie veneree che, oggigiorno, dilagano tra i più giovani, fino all'aids. Ai tempi di William Shakespeare certamente la sifilide non era una novità. Correva l'anno del Signore 1530 quando l'insigne medico Gerolamo Fra Castoro scriveva in latino, *Syphilis sive de morbo gallico*, il più conosciuto poema del tempo sulla sifilide. L'opera, divulgata in varie lingue, fu in italiano tradotta dal Benini:

"Primieramente era mirabilis cosa
che l'introdotta infezione sovente
segni non desse manifesti appieno
se quattro corsi non compia la luna".

Vi si narra la storia di Sifilo, giovane pastore, che, avendo offeso Apollo, viene da questi punito con una terribile malattia che ne deturpa irrimediabilmente la bellezza:

"Tosto, pel corpo tutto, ulceri informi
usciano e orribilmente il viso…".

Fu l'astinenza sessuale il provvedimento che la Chiesa adottò come rimedio per contrastare tale malattia, ed il Pontefice Paolo IV, intorno alla metà del '500, decretò con un editto la cacciata da Roma e da tutto lo Stato Pontificio delle prostitute. Il malcontento popolare costrinse però la Chiesa a trovare una sede dove fosse possibile praticare il meretricio lontano dalla città e si decise per una località al di là del Tevere, oggi Trastevere.
Nel suo *De preservatione a carie gallica* del 1555, Gabriele Faloppa ideò una protezione individuale al mal francese, consistente in una pezzuola di lino a forma di sacchetto *"ad mensuram glandis"* imbevuta di medicinale (mercurio): era l'antesignano del moderno preservativo. Nonostante questo accorgimento la malattia continuò a mietere vittime in tutti i ceti sociali, senza risparmiare clero e nobiltà. Illustri malati furono Francesco I Re di Francia ed il Pontefice Giulio II. Sono passati cinque secoli dall'esordio epidemico della sifilide, questa malattia venerea (ormai completamente curabile, che dilagò in forma grave, trovando al suo insorgere completamente impreparata la medicina del tempo) oggi per gli uomini del XX secolo si è trasformata in un altro incubo: l'AIDS; e tanti sono quei "Sifilo" che la mitizzano seppur lontani da quell'aura aulica della mitologia classica.

Ecco, dunque, attualissimo, voler trasfondere in un capolavoro del teatro quale *"Romeo e Giulietta"*, dove la parola è creatrice di illusione, impressionante per verità, descrizione ed efficacia, il tema attuale, moderno, e non sottovalutabile, del rischio di malattia tra due giovani che si amano. La tragedia shakespeariana, analizzata da questo punto di vista, acquista un'ulteriore ventata di modernità. Tutti i personaggi assumono valenze contemporanee. L'amore e la passione, basati di continuo su contrasti bianconero, brillano di luce nuova: la paura del contagio.

Romeo e Giulietta, archetipo di una coppia a rischio, potrebbero essere anche i Romeo e Romeo, o le Giulietta e Giulietta di oggigiorno: la coppia di fatto, la coppia omosessuale, la coppia eterosessuale, quella sposata, aperta, scambista, tutte in egual misura simili di fronte ai problemi reali del vivere quotidiano.
Nella mia versione teatrale di "Romeo e Romeo" ho voluto evidenziare le figure delle madri dei due giovani innamorati. La prima, la madre di Romeo Montecchi, più tollerante, la seconda, quella di Romeo Capuleti (Giulietta) decisamente contraria all'amore illecito del figlio per il Montecchi. Tolleranza e intolleranza si scontrano, comprensione e incomprensione trovano sfogo in una crisi generazionale, dialogo e non-dialogo tra genitori e figli cedono il passo a iniziative avventate. Ma l'errore fatale è in agguato. Per i due giovanissimi, forse inesperti e forse no, l'affacciarsi all'alba della vita può tradursi in catastrofe. Ecco la Balia, che è un gay navigato, uno che la sa lunga, esperto nel mettere in guardia il suo protetto Romeo Capuleti dai pericoli di un amore tanto improvviso, quanto pericoloso. Il tenero Benvolio, che crede nell'amore ideale, forse salvifico da un possibile contagio, ma non dal rischio di rimanere solo e soffocato dal rimpianto di non aver osato. Mercuzio invece mette in gioco tutto pur di non mancare il suo appuntamento con la vita e con la morte. E poi Tebaldo il benpensante, colui che giudica ma non vuol essere giudicato. E infine Padre Lorenzo, il più moderno dei padri confessori, lo strumento più leale e tangibile che la Chiesa possa vantare (ma sempre entro e non oltre i suoi rigidi dettami).

Ma veniamo ai protagonisti, loro, Romeo e Giulietta, in quello che potrebbe essere il dialogo tra due teenager nel 2006. Il primo più smaliziato, forse un soggetto a rischio, ma consapevole di potersi, e doversi, proteggere per non mettersi in pericolo (ma forse vuole mettersi in pericolo spinto com'è dalla sua sete d'amore). La seconda apparentemente più fragile, vergine sì, alla sua prima esperienza, ma non per questo inconsapevole, come molti giovani di fronte ai pericoli che si corrono in quel delicato passaggio dall'adolescenza alla maturità. La coppia finalmente appaga il desiderio di quel contatto fisico tanto agognato.

Siamo al Terzo Atto, Scena quinta, e siamo giunti finalmente all'alba, a una delle albe più famose di tutto l'universo shakespeariano. Qui la luce del mattino si insinua dapprima lieve, poi con prepotenza, mettendo fine ai languori della notte, accompagnata dal canto degli uccelli e dal profumo dei melograni… qui Romeo e Giulietta si amano di un amore così profondo e sublime da far dimenticare tutto, ma anche un amore fatto di carne e sangue, totale e assoluto, eppure tanto labile.

GIULIETTA
Aspetta…

ROMEO
Perché?

GIULIETTA
Senza preservativo?

ROMEO
Il prete dice che non si deve usare.

GIULIETTA
Per me è la prima volta. Ma te?
Hai avuto altre ragazze?

ROMEO
Alcune.

GIULIETTA
E non hai mai usato precauzioni?

ROMEO
Una volta sono andato con una che neppure conoscevo…

GIULIETTA
Una prostituta? E se ti ha trasmesso qualche malattia?

ROMEO
Per sicurezza sono andato in ospedale… avevo sentito parlare di certi trattamenti in caso di rapporti a rischio…

GIULIETTA
E che ti hanno detto?

ROMEO
Lì per lì mi hanno tranquillizzato… dicendomi che il pericolo era minimo… ma io ho insistito per fare qualcosa, qualunque cosa, e il medico mi ha proposto di fare la PEP.

GIULIETTA
La PEP?

ROMEO
La profilassi post esposizione. Un mese di terapia coi farmaci che curano l'hiv. È stata dura, ma l'ho fatta. Avevo troppa paura.

GIULIETTA
E ha funzionato?

ROMEO
Sono sieronegativo.

GIULIETTA
Me lo giuri?

ROMEO
Dal profondo del cuore.

Discriminazione terapeutica/Rimini: **prima i soldi, poi i pazienti**

Nadir

Da tempo Nadir sta monitorando l'accesso ai farmaci anti-HIV/AIDS e alla diagnostica di gestione sul territorio nazionale. Grazie ad interventi specifici, su segnalazione dei pazienti stessi o di altre associazioni, il nostro intervento ha permesso di sbloccare situazioni incresciose in diverse regioni (ricordiamo qui l'esempio della Campania). Il filo conduttore dei nostri interventi è semplicissimo: garantire ai pazienti portatori di una patologia cronica con rischio di morte e invalidante, quale l'AIDS è, l'accesso equo su tutto il territorio nazionale alle specialità medicinali approvate dall'Agenzia Italiana del Farmaco e alla diagnostica necessaria per la gestione della patologia.

.: Riportiamo uno scambio di lettere tra Nadir e i vertici della regione Emilia Romagna, di modo che i cittadini possano rendersi conto direttamente quali siano i criteri che gli amministratori di Sanità pubblica considerano: l'esempio spiacevole a cui ci riferiamo è quello della ASL di Rimini, a testimonianza che non sempre il nord è più attendo del Sud su certi problemi.

08/03/2006: NADIR SEGNALA PROBLEMI AI VERTICI DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Oggetto: ***Carenza di farmaci innovativi anti-HIV/AIDS, salvavita, in alcuni centri della Regione Emilia Romagna, in particolar modo in alcuni centri della Romagna***

Gentilissimi SSVV. Della Regione Emilia Romagna,

la presente per segnalare la gravissima carenza di alcuni farmaci ospedalieri salvavita presso alcuni ospedali della Regione Emilia Romagna, con particolare riferimento alla situazione Romagnola (Rimini), dove inspiegabili situazioni di rifiuto di acquisto di nuovi farmaci anti-HIV/AIDS si verificano oramai da diverso tempo, in nome di non si comprende bene quali criteri, se non a svantaggio e a discriminazione delle persone affette da HIV/AIDS.

Molti pazienti della Romagna, affetti da HIV/AIDS, lamentano l'impossibilità di avere a disposizione farmaci già da tempo approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco, in particolare nuove formulazioni e nuove combinazioni di molecole (citiamo a titolo di esempio Kivexa, Truvada, Combivir, Epivir formulazione 300 mg, Emtriva) che migliorerebbero l'aderenza a schemi terapeutici complessi, ancora fortemente impattanti nella vita di persone con HIV/AIDS, nonché la qualità della vita delle persone con HIV/AIDS.

Non occorre evidenziare il disagio che questa incresciosa situazione sta creando: non siamo in grado di comprendere bene se queste mancanze derivino da Direttori Generali di ASL/ospedali o da medici/primari che non riconoscono l'innovazione terapeutica ed il conseguente miglioramento della qualità della vita di queste nuove formulazioni/co-formulazioni. Possiamo evidenziare solamente che se alcuni centri (ad esempio Modena) sono tra i primi a recepire le novità, altri centri, ad esempio Rimini, non le recepiscono.

L'innovazione terapeutica nel campo HIV/AIDS è un tema che le associazioni di pazienti portano avanti da numerosi anni: non possiamo permettere che assurde politiche finanziarie, che a volte vengono proposte in modo improprio ai pazienti stessi, ci facciano tornare indietro di 5 anni nella gestione di una patologia che necessita di innovazione continua: queste nuove formulazioni consentono una notevole diminuzione del numero di compresse giornaliere, diminuendo potenzialmente i rischi di non aderenza ed i rischi di conseguente fallimento terapeutico. Ricordiamo anche in questa sede la necessità di garantire la diagnostica necessaria (HIV RNA e conta dei CD4) per la gestione della patologia ed il monitoraggio dell'andamento delle terapie. Siamo certi che sarà Vostra premura interessarVi alla soluzione di questo enorme disagio, in nome della lotta alla discriminazione terapeutica e per la garanzia etica degli standard minimi di cura, per permettere l'acquisto ed il rimborso da parte di tutti i centri dell'Emilia-Romagna di questa tipologia di farmaci e della diagnostica necessaria, **sollecitando con opportuna circolare urgente tutti i direttori generali di ASL/ospedali in merito a quanto sopra esposto**.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ed il Ministero della Salute, essendosi dimostrati sensibili alla risoluzione di questi spiacevoli problemi, sono per questa ragione informati di questa comunicazione.

Con uno spirito di estrema collaborazione e certi del fatto che interverrete quanto prima, salutiamo cordialmente.

07/07/2006: LA REGIONE EMILIA ROMAGNA, GIUNTA REGIONALE, DIREZIONE GENERALE SANITÀ E POLITICHE SOCIALI, RISPONDE A NADIR DOPO 4 MESI (PROTOCOLLO N°. ASS/AFR/06/2395).

Oggetto: ***carenza di farmaci anti-HIV/AIDS***

In riferimento alla nota inviata da codesta Associazione e pervenuta al Servizio Politica del farmaco in data 8 maggio 2006 (?, era marzo ! ndr.) si rappresenta quanto segue.

I farmaci per la cura dell'infezione da HIV, nella nostra regione, sono ampiamente utilizzati, come dimostrato dal volume in termini di spesa che essi occupano, pari al 12% della spesa farmaceutica ospedaliera.
Nell'anno 2005 la spesa (al livello regionale) per questi farmaci è cresciuta rispetto all'anno precedente di un valore pari a +7,8%, ed in termini di consumo l'incremento è stato pari a +8,5%. Nella ASL di Rimini si è registrato un incremento dei consumi per farmaci antiretrovirali in linea con quello regionale, mentre si è osservato un contenimento nell'incremento della spesa, pari solo a + 4,8%.
I farmaci del gruppo sono ampiamente rappresentati all'interno del prontuario terapeutico regionale (aggiornamento giugno 2006), come emerge dall'estratto di seguito riportato

J05	Antivirali per uso sistemico	Via somm.	classe
J05AE	**Inibitori della proteasi**		
J05AE	Lopinavir + Ritonavir	os	H OSP2
J05AE01	Saquinavir	os	H OSP2
J05AE02	Indinavir	os	H OSP2
J05AE03	Ritonavir	os	H OSP2
J05AE04	Nelfinavir	os	H OSP2
J05AE05	Amprenavir	os	H OSP2
J05AE07	Fosamprenavir	os	H OSP2
J05AE08	Atazanavir	os	H OSP2
J05AE09	Tipranavir	os	H OSP2
J05AF	**Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi**		
J05AF01	Zidovudina	os, ev	A
J05AF02	Didanosina	os	H OSP2
J05AF03	Zalcitabina	os	A
J05AF04	Stavudina	os	H OSP2
J05AF05	Lamivudina	os	A/32bis-H OSP2
J05AF06	Abacavir	os	H OSP2
J05AF07	Tenofovir	os	H OSP2
J05AF08	Adefovir dipivoxil	os	H OSP2
J05AF09	Emtricitabina	os	H OSP2
J05AF30	Abacavir + Lamivudina + Zidovudina	os	H OSP2
J05AF30	Lamivudina+ Zidovudina	os	H OSP2
J05AG	**Inibitori della transcriptasi inversa, non nucleosidi**		
J05AG01	Nevirapina	os	H OSP2
J05AG03	Efavirenz	os	H OSP2
J05AX	**Altri antivirali**		
J05AX07	Enfuvirtide	sc	H OSP2

L'Azienda sanitaria di Rimini, opportunamente contattata rispetto alla segnalazione pervenuta, ha affermato che:

- presso il centro di Rimini sono seguite circa 1000 persone con HIV/AIDS, le quali possono accedere a tutti i principi attivi registrati per il trattamento della malattia, compresi quelli di ultima registrazione;
- il modello assistenziale offerto dall'ASL alle persone con HIV/AIDS prevede la presa in carico totale del paziente e l'accesso diretto alla struttura (i pazienti possono presentarsi direttamente senza prenotazione in caso di necessità, non si recano al PS se non in casi eccezionali, raramente si rivolgono al medico di medicina generale, l'accesso alle altre specialistiche ed ai servizi viene sempre mediato dal servizio aziendale aperto 12 ore al giorno, con l'accortezza di accorpare le prestazioni in un unico tempo);
- è attiva la continuità assistenziale (ogni paziente ha la possibilità di scegliere il medico di riferimento e di farsi seguire sempre da questo oltre alla possibilità di cambiarlo a suo giudizio);
- è disponibile un canale telefonico diretto aperto durante tutte le ore diurne e in caso di necessità anche durante le ore notturne. Questo modello assistenziale "personalizzato" risulta di gran lunga il più gradito ai pazienti;
- la scelta di non utilizzare le coformulazioni citate nella nota (Kivexa, Truvada, Combivir,…) è motivata dal fatto che queste non modificano l'efficacia della terapia e che tali formulazioni hanno un costo elevato rispetto alla somma del costo delle singole molecole che le costituiscono. Nella casistica della ASL di Rimini l'impatto economico è calcolabile attorno a Euro 415.000, con un costo pro capite annuo che passerebbe da Euro 3.800 a Euro 4.878 senza che questo determini alcun beneficio in termini di efficacia terapeutica. È vero che l'assunzione di un numero maggiore di compresse potrebbe avere un impatto negativo sull'aderenza al trattamento e in ultima analisi sulla sua efficacia a lungo termine, ma l'ASL ritiene che questo possa essere controbilanciato dalle iniziative specifiche intraprese per favorire la compliance;
- quanto economizzato su questa voce, che è peraltro l'unica governabile dal momento che né l'epidemiologia né il costo registrativo dei farmaci sono fattori controllabili, permette il trattamento dei nuovi casi (50-60 ogni anno) e il trattamento di patologie complesse come la coinfezione HIV/HCV, mantenendo la crescita della spesa entro limiti sostenibili;
- tutto ciò non viene imposto, ma adeguatamente spiegato e discusso con i pazienti i quali, nella stragrande maggioranza dei casi, comprendono e condividono le scelte. Sotto questo aspetto l'ASL di Rimini sarebbe interessata a capire quante segnalazioni sono pervenute alla associazione NADIR, dal momento che ai professionisti che operano presso l'Azienda non sono state fatte rimostranze dirette e che la mancata condivisione del programma terapeutico da parte del paziente è indicazione all'acquisto delle coformulazioni su base individuale;
- la politica che sta alla base delle scelte dell'ASL di Rimini è quella di garantire a tutti l'accesso alle cure, offrendo un modello assistenziale di forte garanzia e ricercando attraverso la consapevolezza e la solidarietà la compatibilità economica in un sistema, come quello sanitario, a risorse limitate.
- l'ASL è ovviamente pronta a modificare le scelte qualora queste vengano percepite come lesive degli interessi delle persone ammalate, fermo restando che la riflessione dovrebbe comprendere non solo l'accessibilità ai farmaci, ma anche il modello assistenziale offerto per evitare che il tutto non sia riconducibile ad una battaglia sulle formulazioni dei farmaci che rischierebbe di tutelare chi li produce molto più di chi purtroppo li deve o li dovrà assumere.

Sulla base delle considerazioni sopra esposte si ritiene di non riscontrare il disagio espresso nella segnalazione trasmessa. Si ringrazia tuttavia codesta Associazione per avere stimolato il Servizio scrivente ad un confronto rispetto ai dati sopra esposti. Restando a disposizione per eventuali ulteriori chiarimenti si pongono distinti saluti.

F.to Cristina Malvi - Servizio Politica del Farmaco
Il Dirigente Responsabile del Servizio

09/07/2006: NADIR REPLICA ALLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Oggetto: ***Risposta alla Vs. del 07/07/2006 - Protocollo N°. ASS/AFR/06/23958***

Gentile Dirigente, in riferimento all'oggetto, ringraziando i vertici della Regione Emilia Romagna per la cortese risposta, siamo purtroppo a dover puntualizzare quanto segue, punto per punto rispetto a quanto da Voi espresso:

- Si specifica che il costo di Kivexa e Truvada è equivalente alla somma algebrica del costo delle singole molecole.
- Il fatto che la ASL di Rimini ritiene che sia possibile un contro-bilanciamento per il mancato acquisto delle specialità medicinali combinate ci preoccupa ulteriormente in quanto non esiste alcun dato scientifico in letteratura, se non, forse, sulla popolazione in cui è possibile il controllo diretto dell'assunzione dei medicinali (ad esempio la popolazione carcerata), che sia in linea con quanto dichiarato dalla ASL di Rimini. Le chiediamo a tale proposito di informarci quali sono le iniziative che l'ASL intende intraprendere per favorire la compliance.
- La informiamo inoltre che tutte le linee guida internazionali e nazionali per la cura della patologia da HIV/AIDS raccomandano le co-formulazioni come strumento per migliorare la compliance, la qualità della vita e conseguentemente l'efficacia. Ci interesserebbe dunque sapere su quale base la ASL di Rimini possa comprovare il fatto che esse sono un buon sostituto rispetto all'utilizzo delle co-formulazioni, a garanzia dell'efficacia a lungo termine, della qualità della vita e dell'aderenza, necessaria nella persona in trattamento cronico per HIV.
- Riteniamo che un adeguamento dei bilanci preventivi da parte della ASL di Rimini, che incontrino le novità epidemiologiche annuali (per altro stimabili sulla scorta di dati tendenziali precedenti) piuttosto che il trattamento di coinfezioni quali quelle citate sia un dovere della ASL stessa nei confronti della popolazione. Non garantire al cittadino tutte le specialità medicinali innovative, comprese le co-formulazioni, è lesivo nei confronti del cittadino stesso, che comunque non può scegliere se assumere o meno la co-formulazione, in quanto non disponibile. Non garantire poi ai nuovi coinfetti l'accesso a precorsi sanitari, sarebbe ancora più grave.
- E' interessante capire come certe scelte possano essere condivise, dato che il paziente non può scegliere: il filo conduttore e la scelta finale sono sempre in mano al medico. Ciononostante, sono decine i pazienti che ci hanno fatto segnalazioni in proposito, che per ovvie ragioni di privacy, non possiamo rendere note. Tutte evidenziano la non disponibilità di medicinali. Sarebbe anche quanto mai curioso comprendere come la ASL di Rimini dica che questo permette la cura delle coinfezioni e dei nuovi casi. Il non curare le patologie specifiche o i nuovi casi sarebbe certamente pregiudizievole per il diritto alla salute del cittadino. Ricordiamo infine il delicato rapporto che sussiste tra paziente e curante: le associazioni spesso intervengono laddove il paziente stesso non si senta libero di esprimersi per ovvie paure di ripercussioni sui suoi percorsi sanitari.
- Nel ricordarle che la salute è un diritto primario inalienabile e non negoziabile, non riteniamo che una ASL possa permettersi di esternare rispetto alle necessità di pazienti portatori di patologie croniche invalidanti, sostituendosi ai principi che il diritto alla salute e l'associazionismo a livello nazionale ed internazionale stanno portando avanti da anni. Sostenere che le co-formulazioni giovano soltanto ai produttori è certamente segno di non comprensione delle esigenze della patologia. Questo è gravissimo.

Ringraziamo Lei per l'opera di mediazione, tuttavia la esortiamo a consultare chi soffre della patologia, per comprendere meglio la complessità dei problemi: il rischio altrimenti è quello di sposare scelte politco-economiche che non sono lo specchio delle esigenze dei pazienti. Con la presente contestualmente la informiamo che sarà nostra cura pubblicare quanto qui esposto sui nostri organi di stampa a tutela del fatto che il cittadino portatore di patologia cronica sappia quali sono i criteri tenuti in considerazione nella valutazione della gestione di una patologia così complessa.

In attesa di un Vostro riscontro

01/08/2006: LA REGIONE EMILIA ROMAGNA CONVOCA NADIR

Si è tenuta una riunione con i vertici della Regione per conoscere le posizioni dell'Associazione. Nei prossimi mesi potrebbero convocarci nuovamente per definire congiuntamente possibili linee di intervento.

XV international
HIV DRUG RESISTANCE
workshop

15° Laboratorio sulle Resistenze

Sitges, Spagna 13-17 giugno 2006

A questa conferenza, molto ristretta quanto a presenze, ogni anno si discutono risultati e nuovi sviluppi in tema di resistenze ai farmaci HIV e HCV.

Pur non avendovi partecipato, i nostri colleghi EATG e TAG ci hanno inviato alcuni abstract. Riportiamo qui i temi che ci sono sembrati più interessanti.

EATG EUROPEAN AIDS TREATMENT GROUP

TAG

Filippo **Schlösser**

NNRTI

E' stato presentato un sotto-studio dell'**ACTG A5170**, che ha dimostrato che il 20% dei pazienti con viremia non quantificabile (<400) a cui è stata interrotta la terapia HAART ha riscontrato resistenza agli NNRTI al momento del rebound virologico, nonostante non fosse stata rilevata con i sistemi standard di genotipizzazione.
La percentuale più elevata di resistenze si è presentata nei pazienti che avevano replicazione virale bassa (45%).

L'interruzione di terapia con NNRTI pertanto implica un rischio di resistenza in quanto gli NNRTI restano nel sangue a livelli decrescenti per molti giorni ed è impossibile predirne i tempi in quanto tali concentrazioni differiscono da individuo a individuo.
E' stato raccomandato di aggiungere un IP al regime prima di interrompere il NNRTI, ma questa non è una metodica certa. Inoltre la resistenza che si presenta al momento dell'interruzione, non verificabile subito, può produrre un elevato rischio di resistenza se si reinizia la terapia con gli stessi farmaci dopo il periodo di interruzione.

Maggiore la possibilità di resistenze in terapia di prima linea con NNRTI rispetto a quella con IP. Questi i risultati della **coorte svizzera** che ha dimostrato che dei pazienti in trattamento che hanno fallito la terapia, al 18% erano stati somministrati IP e al 47% gli NNRTI.

Resistenze agli NRTI sono state riscontrate nel 28% dei pazienti in regime con IP boosterato e nel 18% in pazienti che assumevano NNRTI. Più rare le resistenze a due classi di farmaci (40%) nei regimi con IP boosterato, mentre sono state più frequenti nei regimi con NNRTI (52%). Le resistenze a tre classi di farmaci sono state riscontrate nel 10% dei pazienti che assumevano IP, in nessuno di quelli che assumevano IP boosterato e nel 2% di quelli che assumevano NNRTI.

TMC125: il nuovo NNRTI con alta barriera genetica ha dimostrato potente attività sui ceppi resistenti agli altri NNRTI. Lo studio di fase IIb sul farmaco in pazienti fortemente pre-trattati e con resistenza documentata agli IP ha confermato l'efficacia antivirale a 24 settimane con una media di diminuzione della viremia di -1,18 log contro -0,19 log nel braccio di controllo. I dati presentati confermano l'attività di questo farmaco anche in presenza di varie mutazioni NNRTI, tra cui la K103N e la Y181C, ove gli attuali NNRTI non sono più efficaci. La presenza della Y181C, in combinazione con altre mutazioni NNRTI, sembra associata ad una migliore efficacia di TMC125. Nonostante la presenza della Y181C, ma non della K103N, sembri associata ad una diminuzione della risposta virologica, non si sono riscontrate differenze nella risposta con o senza le 2 mutazioni NNRTI.

Inibitori della proteasi

II Power 1, 2 e 3 hanno fornito strumenti per l'interpretazione dei dati sulle resistenze. In particolare si riporta che le analisi fenotipiche al basale sono lo strumento più affidabile per prevedere la risposta virologica, rispetto ad altri dati di basale. Inoltre le mutazioni associate con la risposta virologica al TMC 114 (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, G73S, L76V, I84V and L89V) erano presenti con altre mutazioni tipiche degli IP. Queste permettono la predittività dei risultati in maniera più precisa di quelle elencate nelle tabelle IAS.

La diminuzione della risposta al TMC 114/rtv si è rilevata quando vi erano 3 o più mutazioni tra quelle citate al basale. Ovviamente questi dati si applicano ai pazienti degli studi Power e si vedrà come possono cambiare in una popolazione differente (naïve o poco pre-trattati). Non si sono riscontrate singole o duplici mutazioni che riuscissero a diminuire l'efficacia del farmaco.

Atazanavir una volta al giorno boosterato con ritonavir aumenta le concentrazioni finali (trough) e assicura una risposta sostenuta in persone pre-trattate. Ma, nonostante il farmaco sia approvato in Italia solo con rtv, continua l'interesse della comunità scientifica a studiare se questo farmaco possa essere assunto senza booster, forse perché anche 100 mg di rtv possono produrre tossicità. Alla conferenza, BMS ha riportato i risultati a 48 settimane su 200 persone non pre-trattate

Epatite C

(400 mg QD o 300/100 mg QD in associazione con 3TC e D4T. Le parole di conclusione sono state: "la coamministarzione di rtv può ridurre l'incidenza di fallimenti virologici e anche se si assiste ad un fallimento virologico, si riescono a limitare le mutazioni che conferiscono resistenza".

Lo studio deve ancora terminare in quanto è a 96 settimane su pazienti con infezione relativamente avanzata, un valore di CD4 pari a 200 o sotto, ed una carica virale intorno alle 100.000 copie in almeno il 50% delle persone in studio. Nonostante a 48 settimane l'analisi senza booster ha classificato l'atazanavir da solo come non inferiore rispetto al braccio con rtv, si sono contati 10 fallimenti virologici (10%) contro 3 nel braccio con rtv.

Di essi, 6 hanno avuto rebound dopo essere scesi sotto le 400 copie, 2 non hanno mai raggiunto la non quantificazione, 2 hanno interrotto lo studio per insufficiente risposta virologica.

La mutazione tipica del farmaco (I50L) si è riscontrata in 3 su 8 pazienti a cui si è fatta la genotipizzazione. Sembra sempre più difficile una possibile utilizzazione dell'atazanavir senza il booster di rtv, ma si vedranno i dati finali dopo le 96 settimane.

La mutazione I50V è normalmente associata alla resistenza e/o alla diminuita risposta virologica agli IP attualmente in distribuzione (FPV, LPV, TMC-114 e brecanavir).
Contrariamente agli altri IP, la presenza della I50V può aumentare la efficacia del **tipranavir** (Aptivus). In questa analisi è emerso che due terzi degli isolati con la I50V ha aumentato la suscettibilità al TPV nonostante il 64% degli isolati avesse molteplici mutazioni agli IP.
A 24 settimane, in presenza di I50V basale, la risposta virologica a TPV è stata mediamente superiore rispetto al braccio comparatore in pazienti senza la I50V. Ciò potrebbe rendere possibile la de-selezione della suddetta mutazione con l'assunzione del TPV.

Il passo da analizzare adesso è quello legato alla possibilità che tale de-selezione possa rendere efficaci gli altri IP al momento del fallimento di TPV. Promettenti i dati di due nuovi inibitori della proteasi: **PL-100 e SPI-256**. Più avanzati gli studi sul SPI-256 e meglio caratterizzati già al CROI 2006, ci si aspetta che inizino ambedue gli studi sull'uomo entro fine 2006.
Il PL-100 sembra possa essere il primo IP non boosterato con rtv e possa essere assunto una volta al giorno sia da pazienti naive che da pretrattati. Ambedue le molecole infatti, in questa fase preliminare, mostrano un favorevole profilo di resistenze crociate.

Riscontrata una potente soppressione della replicazione virale in scimpanzé infettati con HCV a cui si è somministrato l'inibitore nucleosidico della polimerasi dell'HCV RNA di Merck **MK-0608**. Sono programmati gli studi per verificarne il funzionamento sull'uomo. Data la diversità di meccanismo di funzionamento, è possibile che questa molecola possa essere associata o assunta in sequenza in presenza di mutazioni che conferiscono resistenza al virus.

A-848837 è un nuovo inibitore specifico dell'HCV RNA con farmacocinetica eccellente negli studi sugli animali. Dato il forte tasso di mutazione e di replicazione dell'HCV, è possibile che i virus mutanti con diminuita suscettibilità ai regimi antivirali possano emergere durante la terapia. E' dunque di notevole interesse capire il profilo di resistenze in vitro agli inibitori dell'HCV e questa molecola sembra essere il prototipo per un potenziale inibitore della polimerasi che Abbott ha in studio.

Per ora quello che è dato sapere su questa molecola è che se l'interferone da solo abbatte di 2-3 log l'HCV RNA, l'uso concomitante dell'A-848837 è riuscito a ridurre di oltre 7 log l'HCV RNA in 12 giorni di trattamento portando l'HCV RNA a livelli di non quantificabilità.

DELTA
Rivista di informazione sull'HIV
N. 30 - Agosto 2006

Direttore Responsabile: *Filippo von Schlösser*

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 von Schlösser, Dr.ssa Cristina Mussini, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella*

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

Grafica a cura di: *Stefano Marchitiello e Arianna Amato www.naivstudio.com*

Stampa: *Tipografia Messere Giordana - Roma*

Editore: *ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS*
via Panama 88 00198 Roma
C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002

Sito web di Nadir
www.nadironlus.org

E' possibile abbonarsi gratuitamente a Delta collegandosi al nostro sito e compilando l'apposito modulo o scrivendo all'indirizzo della nostra Associazione, riportato qui sopra.
E' possibile scrivere alla redazione di Delta, per qualunque segnalazione, utilizzando la seguente e-mail: redazione@nadironlus.org

Le fotografie presenti in questo numero di Delta non 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.

Ringraziamo **Abbott SPA**
per il contributo per la stampa e la grafica del n. 30 di Delta

XVI Conferenza Internazionale sull'AIDS

Toronto, Canada 13-18 Agosto 2006

AIDS 2006

Osorio, Marcotullio e **Schlösser**

Impressioni

24.000 partecipanti attesi, oltre 30.000 effettivi, una presenza di ricercatori, medici attivisti e persone con HIV da tutto il mondo che conferma la sempre maggiore attenzione ai problemi legati all'epidemia da parte di tutta la società civile. Dopo il congresso di Barcellona (2002), ove regnava la rabbia di fronte all'impotenza di trasferire sistemi sanitari organici ai paesi maggiormente colpiti, dopo quello di Bangkok (2004), ove i paesi in via di sviluppo avevano finalmente mostrato la propria presenza a viva voce, Toronto è teatro della frustrazione di programmi promessi e non realizzati, ove il tema conduttore è stato "time to deliver". L'epidemia uccide oltre 8.000 esseri umani al giorno nonostante le persone in trattamento siano aumentate. Il programma della Nazioni Unite (3x5) è tristemente fallito, le campagne di prevenzione non riescono a decollare né, laddove esistono, a limitare la diffusione dell'HIV.

Di fatto, nulla è cambiato nel pedaggio di morti tra il 2002 ed oggi. Confermiamo il nostro punto di vista: mancano strategie serie di prevenzione ed impegni politici nell'agenda dei paesi occidentali. Nessun rappresentante del governo italiano era presente per avallare l'impegno nella lotta contro l'AIDS. Segnaliamo una presenza "evergreen", quella di Bill Clinton, che da quattro anni segue programmi e progetti per il contenimento dell'epidemia. Altre due presenze non istituzionali (Bill Gates e Richard Gere) hanno confermato l'impegno finanziario e progettuale in questa battaglia. Ma sono individui e rappresentano solo se stessi. Polemiche generali per un congresso "spettacolo", pieno di attori, celebrità, ma non di politici in grado di prendere delle decisioni. Uno slogan polemico degli attivisti recitava:"2 pills are better than 2 Bills", ossia "due compresse (riferendosi alla disponibilità della terapia antiretrovirale nei paesi in via di sviluppo) sono meglio che due Bill (riferendosi a Clinton e Gates)".

Organizzazione

Clima da aeroporto con smisurata sicurezza in un centro congressi complesso, angusto, con troppe scale, otto livelli, sale congressuali distanti ed inspiegabili file interminabili per poter entrare alle presentazioni scientifiche. Costo a presenza di oltre 800 dollari anche per i partecipanti della community dei paesi in via di sviluppo. Abbiamo cercato di cogliere l'essenza di una conferenza ove si sono affrontati temi classici (da scientifici a sociali) e meno usuali (di formazione e apprendimento indirizzati alle comunità che diversamente non ne avrebbero accesso).

Community

E' stata, a nostro giudizio, protagonista in tutte le sessioni. Di notevole interesse la partecipazione attiva delle donne che lottano per il rafforzamento della loro partecipazione nelle scelte di prevenzione ed inclusione negli studi clinici (storicamente orientati al sesso maschile).

Particolare attenzione alle strategie di riduzione del danno e ai problemi della maternità, della procreazione e dell'infanzia.

Strategie di prevenzione

Di particolare spessore le vie che si stanno esplorando per mettere a punto nuovi mezzi integrati per la prevenzione. Gli obiettivi sono raggiungere percentuali di successo "accettabili", ben inferiori comunque al 100% ideale. Al momento è sempre bene ricordare che l'utilizzo del profilattico rimane la strada maestra, ma spesso, per motivi economici, culturali e religiosi, esso non raggiunge percentuali significative di diffusione.

Circoncisione: l'osservazione che nei paesi con un'alta percentuale di maschi circoncisi il tasso d'infezione è più basso, ha portato ad avviare nel 2005 la prima sperimentazione di circoncisione a scopo preventivo in Sudafrica, mostrando che gli uomini circoncisi sono per il 60% meno a rischio di infezione. Gli studi, finanziati e condotti da università americane, sono in corso in Kenya (su 2.500 uomini) ed Uganda (oltre 6.000).

Diaframma: l'ipotesi è che la barriera usata da tempo come contraccettivo possa proteggere le donne dall'infezione da HIV. Una sperimentazione per verificarne l'efficacia è in corso su oltre 5.000 donne in Sudafrica e Zimbawe, finanziata dall'università della California a San Francisco e dalla Fondazione Bill e Melinda Gates. I risultati sono attesi nel 2007.

PREP: ricerche su animali hanno dimostrato che alcuni farmaci anti-AIDS possono prevenire l'infezione negli adulti sani. Questo approccio, chiamato profilassi pre-esposizione (PREP), utilizza farmaci antiretrovirali e si sta sperimentando in Africa, America Latina ed in Asia. E' la cosiddetta "pillola preventiva" che si sta studiando in gruppi ad alto rischio in Tailandia (su 1.600 tossicodipendenti), in Botswana (1.200 uomini e donne) e Perù (1.400 uomini omosessuali). I risultati sono attesi tra il 2007 ed il 2008. Anche uno studio con tenofovir versus placebo, che coinvolgeva 936 donne HIV-negative condotto in Ghana, Cameroon e Nigeria, ha lanciato i presupposti per indagare oltre questa strategia: la somministrazione del farmaco su soggetti sani si è infatti dimostrata ben tollerata.

Farmaci anti-Herpes: si ritiene che l'herpes, un'infezione diffusa nel 70% delle persone dell'Africa sub-sahariana, possa triplicare il rischio di trasmissione del virus HIV. Sono così partiti due studi basati sulla molecola acyclovir (non più coperta da brevetto) in Africa, America Latina e Stati Uniti. Sono stati arruolati complessivamente quasi 3.300 uomini e donne ed i risultati dovrebbero essere disponibili tra il 2007 ed il 2008.

Microbicidi: consistono in gel o creme da applicare per ridurre la trasmissione dell'HIV. Si stanno sperimentando cinque sostanze diverse di prima generazione (i cui risultati sono attesi per il 2008), più alcune

Fotografie di: **David Osorio**

molecole di seconda generazione progettate per contrastare nello specifico il virus dell'AIDS, per le quali si ritiene che i test dureranno ancora 10 anni. Gli studi sono in corso in India ed in Africa e coinvolgono oltre 22.000 donne.
I programmi sono gestiti principalmente dalla Agenzia americana per lo sviluppo internazionale (Usaid). Molte aziende farmaceutiche hanno concesso gratuitamente molecole promettenti (da loro sviluppate) a consorzi pubblici americani affinché le potessero utilizzare per la sperimentazione.

Vaccini: restano la speranza più grande di riuscire a sferrare il colpo decisivo all'epidemia. Sono almeno 30 i candidati vaccini allo studio, ma secondo gli esperti ci vorranno ancora dieci anni prima di avere risultati significativi. Gli studi nella fase più avanzata sono in corso in Australia, Brasile, Canada, Repubblica Dominicana, Giamaica e Perù, complessivamente su 3.000 fra uomini e donne. Vari i composti di differente generazione e concezione: l'iniziativa scientifica a cui è stato dato molto risalto è un consorzio pubblico americano (Global HIV/AIDS Vaccine Enterprise, oggetto della donazione di Bill Gates) che coordina ricerche dallo stadio preclinico (studi in laboratorio e sugli animali) a quello clinico (studi sugli uomini). Tuttavia sono oramai pressanti le voci per cui alcune strategie promettenti che escono dagli schemi scientifici adottati da questo consorzio, siano, per motivi complessi, boicottate a livello sia scientifico sia di finanziamenti (e quindi di sviluppo).

Terapia antiretrovirale: studi e tormenti

La commissione dell'Unione Europea ha finanziato un programma per il monitoraggio dell'incidenza della trasmissione di ceppi resistenti all'HIV e dei fattori correlati in 17 paesi (**studio SPREAD**, TUAB0101). A tale proposito sono state arruolate 1083 persone diagnosticate di recente (età media 37 anni). Il 44% a contagio omosessuale (MSM), il 42% eterosessuale ed il 9% da uso di droghe iniettabili. Il 22% di essi aveva evidenze di recente sieroconversione. Ne è emerso che il 9,1% delle persone in studio aveva virus con mutazioni che conferiscono resistenze ai farmaci, con prevalenza maggiore tra coloro infettati da un periodo indefinito. Le mutazioni agli NRTI si sono riscontrate nel 5,4% (più frequenti la 215Y/F, la 41L, la 219E/Q). Quelle agli IP erano presenti nel 3% della popolazione in studio (più frequenti 46I/L, 90M, 82I/F/T/S). La frequenza delle mutazioni NNRTI era del 2,6% (principalmente la 103N e la 108I). Meno dell'1% presentava ceppi resistenti a due classi. Questo studio conferma le necessità di effettuare test di resistenza ai pazienti prima di iniziare la terapia.

Da segnalare lo **studio FIRST** (TUAB0102) e lo **studio ACTG 5142** (THRLB0204) i quali concludono, pur con differenti presupposti, disegni e farmaci di confronto, che la terapia iniziale con IP o IP/r tende a presentare fallimento virologico in tempi più brevi rispetto alla terapia con NNRTI, entrambi in associazione con 2 NRTI. Bocciate anche le strategie di esordio a tre classi e anche quella che associa solo IP/r + NNRTI (almeno per innalzamento dei lipidi). In particolare lo studio ACTG 5142 confrontava tre regimi a 96 settimane su 753 pazienti naive: 1) LPV/r (Kaletra) BID + 2 NRTI, 2) EFV (Sustiva) QD + 2 NRTI, 3) LPV/r BID + EFV QD. I ricercatori hanno riscontrato la potenza di tutti e 3 i regimi con un sostanziale recupero immunologico, tuttavia se non si è vista differenza significativa tra due i bracci contenenti Kaletra e Kaletra/Sustiva (p=0.13, Kaplan-Meier) o tra Kaletra/Sustiva e Efavirenz (p=0.5) in termini di "tempo di insorgenza di fallimento virologico" (definito come HIV-RNA > 200 cp/mL dopo 32 settimane), si è invece riscontrata tale diversità tra il braccio con Kaletra e quello con Sustiva (p=0.006). In un'analisi ITT (intent to treat) le percentuali di carica virale < 50 cp/mL erano 89% con EFV, 77% con LPV/r e 83% con LPV/r + EFV, confermando la significatività tra solo i primi due bracci. Non chiara questa differenza, visto le equivalenti percentuali nel tempo di tossicità limitante la terapia e nella proporzione di eventi avversi di grado 3 e 4. Tuttavia il braccio LPV/r + EFV presentava più innalzamento del colesterolo LDL. Certo è che lo studio era eseguito con la formulazione di Kaletra in capsule molli, più inconveniente per quantità di pillole, tolleranza e posologia rispetto alla nuova formulazione in compresse. Ci si chiede dunque cosa sarebbe accaduto, ai fini dello studio, se fosse stato possibile somministrare Kaletra sia in compresse che una volta al dì (somministrazione approvata negli USA).

La presentazione dello **studio KLEAN** (THLB0205) che confronta fosamprenavir/r + lopinavir/r entrambi associati ad ABC/3TC su pazienti naive a 48 settimane conclude la non inferiorità di fosamprenavir rispetto a lopinavir secondo gli standard di algoritmo della FDA (time to loss of virologic response, abbreviato TLOVR <400 cp/mL e <50 cp/mL cut-offs). Sostanzialmente equivalenti anche gli effetti collaterali ed il guadagno immunologico. Seppur non riteniamo i risultati inattesi (si tratta di solo 48 settimane), segnaliamo che questo studio ha portato all'implementazione di fosamprenavir/r nelle linee guida IAS-USA per il trattamento dei pazienti naive.

Monoterapia con Kaletra

E' stata data particolare enfasi al tentativo di tornare alla monoterapia, prendendo in considerazione un farmaco come Kaletra che ha vita media lunga ed alta barriera genetica, in persone HIV-positive sia naive che pre-trattate (in generale con carica virale non rilevabile e particolare storia terapeutica e profilo immunologico). Tutti gli studi sono stati effettuati con la formulazione di Kaletra in capsule molli.

Nel dettaglio lo **studio KalMo** (TUAB0103) a 48 settimane conclude che su 60 pazienti pretrattati lo switch da vari regimi HAART a Kaletra monoterapia può essere efficace e ben tollerato, ma lo studio terminerà a 96 settimane. Nell'unico paziente in cui si è riscontrato un aumento della viremia essa non è stata associata alle resistenze per monoterapia e l'intensificazione con 3TC + TDF lo ha riportato al di sotto delle 80 cp/mL. Tale strategia, suggeriscono i ricercatori, può essere applicata a chi ha problemi ad altre classi di farmaci e solo in presenza di viremia non quantificabile (da tenere in considerazione anche la storia di precedenti fallimenti).

Lo **studio M03-613** (THLB0201) su 155 pazienti naive a 24 settimane conclude che la monoterapia con LPV/r (dopo 24 settimane di induzione con LPV/r + AZT + 3TC) presenta pochi aumenti intermittenti di viremia plasmatica tra 50 e 500 cp/mL recuperabili, mentre la terapia a tre farmaci a confronto (EFV + AZT + 3TC) risulta più costante virologicamente.

Lo **studio MONARK** a 96 settimane (THLB0202, risultati interinali a 48 settimane), su 136 pazienti naive, che confronta un braccio con LPV/r monoterapia versus un braccio con LPV/r + AZT + 3TC, ha dimostrato che iniziare la terapia antiretrovirale con Kaletra conferma l'efficacia virologica, ma la monoterapia è associata ad un numero maggiore di episodi di aumento di viremia rispetto al braccio tradizionale con tre farmaci. Paragonabili tutti gli altri aspetti (risposta virologica sub-ottimale, aumento dei CD4, tollerabilità), seppur vi sia stata una interruzione più elevata nel braccio a 3 farmaci (30% versus 19% della monoterapia).

Lo **studio OK04** (THLB0203), dati a 48 settimane, arruolava pazienti pre-trattati con viremia soppressa da almeno 6 mesi e già in terapia con Kaletra. Il braccio con LPV/r (89 pazienti) si è dimostrato virologicamente non inferiore a quello con terapia a tre farmaci contenente Kaletra (88 pazienti). Nel braccio in monoterapia è risultata piccola la percentuale di pazienti che ha necessitato di potenziamento.

Un commento *- Ci sembra al momento azzardato prevedere un utilizzo nei pazienti naive di questa strategia, almeno per banali ragioni di avere la sicurezza di raggiungere "presto e velocemente" la non rilevabilità della carica virale, obiettivo non discutibile della terapia. In generale, inoltre, dagli studi emerge che gli effetti collaterali sia di laboratorio (lipidi) che clinici (diarrea) non diminuiscono con l'utilizzo della monoterapia. Ci domandiamo dunque in quali casi potrebbe essere utile switchare ad una monoterapia con LPV/r, se gli effetti collaterali non cambiano e vi è un pur piccolo rischio di innalzamento di carica virale. Questa strategia pertanto la riteniamo ancora di nicchia, forse utilizzabile solo in pazienti che non possono assumere gli NRTI. Potrebbe viceversa risultare interessante per il contenimento della spesa sanitaria, sempre che vi siano le condizioni per un monitoraggio intenso e scrupoloso e che vi sia la possibilità dello switch alla triplice in caso di rebound virale. Evidenziamo la necessità di studi ampi per altre conferme più solide, non dimenticando mai che il fattore economico non deve prevalere sul beneficio del paziente.*

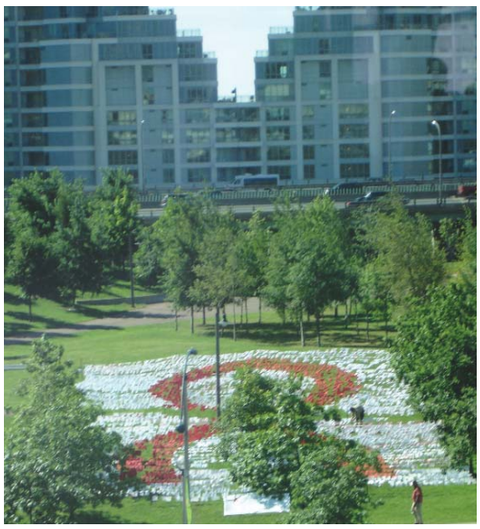
Interruzioni strutturate di terapia

Interessante lo **studio BASTA** (WEAB0202) che paragona la HAART permanente con una strategia di interruzione CD4 guidata. Endpoint primari: immunologici, virologici e clinici. I 114 pazienti arruolati hanno avuto l'interruzione di terapia con CD4 >800 e riprendevano la terapia quando scendevano a 400. Durante lo studio tutti i pazienti hanno avuto una buona risposta virologica al momento della reintroduzione della HAART e la viremia è riscesa al di sotto delle 400 copie. Il nadir di CD4 (350 cellule) nel primo ciclo STI è stato associato alla lunghezza del periodo d'interruzione di terapia.
Lo studio conclude che una terapia CD4 guidata è efficace almeno quanto la

HAART continua, dal punto di vista immunologico, virologico e clinico e non implica rischi se i pazienti sono monitorati in modo appropriato. Il nadir di CD4 <350 è il principale elemento predittivo della diminuzione di CD4 e della possibilità, o meno, di sospendere la terapia. Pertanto lo studio conferma che questo elemento è fondamentale quando si disegna un programma di interruzione, confermando anche i rischi collegati ad un inizio tardivo della HAART. Ottima la presentazione del Dr. Franco Maggiolo di Bergamo, che con questo studio contribuisce a chiarire le difficoltà ed i vantaggi dell'interruzione di terapia.

Nuovi farmaci

Presentata un'analisi che combina i dati a 48 settimane degli studi POWER I e II sull'IP **TMC114, darunavir** (TUAB0104). Il dosaggio 600/100 mg BID, approvato al commercio negli USA, ha fornito la migliore risposta virologica, confermando l'efficacia e la tollerabilità della molecola. I pazienti erano pre-trattati con IP, NRTI ed NNRTI con almeno una mutazione primaria basale agli IP. Il parametro di efficacia primario era la proporzione di pazienti con riduzione di HIV/RNA >1 log. A 48 settimane si confermano i dati già osservati in precedenza (24 settimane). In termini virologici, la percentuale di persone che ha avuto una riduzione di viremia >1 log è stata del 61% nel braccio con darunavir (DRV) e del 15% nell'altro (46% HIV-RNA < 50 cp/mL versus 10% nel braccio di paragone). TMC 114 ha avuto mediamente un abbassamento HIV/RNA di 1.63 log versus 0.35 log del braccio di paragone.
In termini immunologici, l'aumento medio di CD4 è stato di 102 cells/mm3 nel braccio con darunavir e di 19 nel braccio di paragone. Gli eventi avversi più comuni nel braccio DRV/r 600/100 mg BID versus il braccio di paragone sono stati diarrea (20% versus 28%), nausea (18% versus 13%), cefalea (15% versus 20%), nasofaringite (14% versus 11%) ed astenia (12% versus 17%). Percentuale totale di interruzione dello studio per effetti collaterali: 7% DRV/r versus 5% braccio di controllo. L'approvazione di TMC 114 in Europa è attesa per gennaio 2007.



Proposti studi su volontari sani di interazione tra il **brecanavir** (BCV), inibitore della proteasi di GSK in fase II di sviluppo, ed altri IP (TUAB0105), in particolare si sono indagati i seguenti paragoni: 1) BCV 300 mg BID + LPV/r 400/100 mg BID con BCV/r 300/100 BID o LPV/r BID, 2) BCV/r 300/100 mg BID + ATV 300 mg QD con BCV/r 300/100 mg BID o ATV/r 300/100 mg QD, 3) BCV/r 600/100 mg BID somministrato da solo seguito poi da o BCV/r 600/200 mg BID o BCV/r 600/200 mg + TPV 500 mg BID. La combinazione di BCV + TPV è stata interrotta a causa degli aumenti asintomatici di transaminasi. L'esposizione a BCV in presenza di LPV è leggermente diminuita in seguito alla co-somministrazione di LPV. L'esposizione sia a BCV che ad ATV è aumentata in seguito alla co-somministrazione di ATV/r. BCV non deve essere somministrato con TPV/r mentre la farmacocinetica sembra favorevole con LPV/r e ATV.

L'inibitore dell'integrasi della Merck (THLB0214), conosciuto ancora come **MK-0518**, a 24 settimane su 197 pazienti naive con HIV/RNA > 5.000 copie e CD4 >100, è stato studiato in combinazione con tenofovir/lamivudina vs efavirenz. Questo studio continuerà per altre 48 settimane. La carica virale basale media era di 4.7 log. La proporzione di pazienti che ha raggiunto HIV-RNA <50 a 24 settimane va dall'85% al 95% a seconda del dosaggio. Tutti i gruppi hanno mostrato una diminuzione di HIV-RNA >2.2 log ed un aumento di CD4 tra 139 e 175 a seconda del dosaggio somministrato, mentre il braccio con efavirenz ha avuto un aumento di 112. Sorprendente la velocità con cui la carica virale diminuisce nonostante gli effetti collaterali siano più che gestibili: riscontrati solo nausea e giramenti di testa, i parametri di laboratorio sono rimasti invariati. Ricordiamo che la molecola non necessita di potenziamento di ritonavir, creando così presupposti per schemi terapeutici che non incidono particolarmente sull'aumento dei lipidi. Annunciato l'inizio dell'accesso allargato alla molecola per i pazienti in necessità.

Dimostrata l'efficacia del **maraviroc** (THLB0215, MVC), antagonista del CCR5 in studio presso la Pfizer, su 186 pazienti fortemente pre-trattati, con virus a tropismo misto (R5 e X4) nei quali la possibilità che il virus utilizzi il co-recettore R5 oscilla tra il 50 ed il 60%. Lo studio contempla l'utilizzo del placebo associato ad una migliore combinazione possibile per il paziente oppure due dosaggi differenti di MVC a somministrazione o QD o BID. I risultati a 24 settimane non mostrano diversità tra i gruppi in merito alla diminuzione di carica virale (rispettivamente 0.97, 0.91, 1,20). Meglio il guadagno di CD4 con la nuova molecola (rispettivamente +35.7, +59.6, +62.4). L'importanza di questo studio è che non vi è stata nessuna diminuzione di CD4 o innalzamento di carica virale anche in pazienti con tropismo virale misto. Nessun incremento di tossicità nei bracci che utilizzavano MVC. Sembra pertanto che i pochi casi di tossicità epatica acuta in precedenza segnalati non fossero collegati alla molecola. Si pone invece il problema dell'individuazione del tropismo in quanto i ceppi solo X4 non sembrano sensibili alla molecola. Attualmente vi è un solo laboratorio che analizza il tropismo virale, pertanto sarà necessario individuare tempestivamente modalità alternative o markers surrogati per comprendere come e quando utilizzare maraviroc.

Su pazienti pre-trattati, in trattamento con regimi contenenti ritonavir, con tropismo virale R5, con carica virale al basale > 5000 cp/mL, è stato presento uno studio (THLB0217) a 48 settimane su **vicriviroc** a tre dosaggi (5, 10, 15 mg al giorno o placebo), antagonista del CCR5 in studio presso Schering-Plough. Il dosaggio 5 mg è stato interrotto. A 24 settimane, dei 118 pazienti randomizzati, 30 di quelli che assumevano 10 mg hanno avuto una diminuzione di HIV-RNA di 1.86 log ed un aumento di CD4 di 142 cells/mm3. Nel dosaggio a 15 mg la diminuzione è stata di 1.68 log e l'aumento di CD4 è stato di 142. Viceversa, il gruppo con placebo, non ha avuto variazioni di viremia e CD4. Tra gli eventi avversi nei pazienti che assumevano la molecola, da notare 2 linfomi di Hodgkin, 2 non-Hodgkin ed 1 adenocarcinoma gastrico. La correlazione tra vicriviroc e le complicanze tumorali non è accertata.

Il primo anticorpo monoclonale a somministrazione endovenosa conosciuto come **TNX-355** (THLB0218) in combinazione con regimi ottimizzati ha dimostrato una diminuzione della viremia a 48 settimane a differenti dosaggi (15 o 10 mg/kg). La diminuzione dell'HIV RNA è stata nel braccio con 15 mg/kg di 0.71 per 26 pazienti, nel braccio con 10 mg/kg di 0.96 per 27 pazienti, nel braccio con placebo di 0.20 per 27 pazienti. L'aumento di CD4 è stato rispettivamente di 51, 48 ed 1. Pertanto è stato confermato che la risposta viro-immunologica di questa molecola è consistente e durevole. Nessuna segnalazione particolare sugli effetti collaterali, nemmeno reazioni ai siti di iniezione. Recentemente la FDA ha chiesto studi più approfonditi in merito al dosaggio.

Pubblicati i risultati a 48 settimane di efficacia e sicurezza di uno dei vari studi di fase IIb del nuovo analogo non nucleosidico della Tibotec **TMC 125**, **etravirina** (TUPE0061). 199 i pazienti fortemente pre-trattati, randomizzati con placebo, con resistenze multiple agli IP, nonché documentata resistenza agli NNRTI in commercio. Il farmaco mostra efficacia ai dosaggi 400 mg o 800 mg BID versus il gruppo di controllo contenete il placebo (rispettivamente -0.88, -1.01 e -0.14 la riduzione media in log di HIV-RNA). Le conclusioni sono che il farmaco si dimostra attivo in ceppi di HIV con mutazione agli NNRTI convenzionali. Debole l'analisi degli effetti collaterali in quanto nel braccio di controllo il 98% dei pazienti è uscito dallo studio per bassa risposta virologica. Nei bracci con TMC 125 si segnalano diarrea (22%), febbre (20%) e rash (20%). Il farmaco è attualmente in fase III di sperimentazione, al dosaggio selezionato 800 mg BID. Presto vi sarà un accesso allargato alla molecola per i pazienti in necessità.

Segnaliamo anche uno studio randomizzato, con placebo, in doppio cieco sull'ormone della crescita **r-hGH** (THLB0112) per la diminuzione dell'accumulo di grasso viscerale nelle persone con HIV in trattamento. Al dosaggio di 4 mg al giorno per 12 settimane r-hGH diminuisce significativamente il grasso viscerale e del tronco ed il colesterolo non HDL. Il trattamento di mantenimento per successive 24 settimane conferma i benefici clinici.

Nuove linee guida IAS-USA

L'International AIDS Society-USA, in concomitanza alla conferenza mondiale AIDS, ha emanato le proprie nuove linee guida per il trattamento degli adulti HIV-positivi. Disponibili on line su www.iasusa.org e pubblicate su JAMA (296: 827-843, 16 Agosto 2006), in sintesi le maggiori novità consistono nell'avere come obiettivo, anche nei pazienti fortemente pre-trattati, l'ottenimento del successo virologico (HIV-RNA < 50 cp/mL) con esortazione specifica ad utilizzare tipranavir e darunavir come IP del nuovo regime terapeutico ed, in generale, quando possibile, almeno due (preferibilmente tre) molecole a cui il virus non è resistente. Ribaditi gli schemi della terapia sui pazienti naive (2 NRTI + NNRTI oppure 2 NRTI + IP/r), con raccomandazione di inizio quando i CD4 scendono al di sotto dei 350.

Poste Italiane SPA - Spedizione in Abbonamento Postale D. L. 353/2003
(conv. in L. 27/02/04 n. 46) art.1, comma 2 - DCB - Roma

Nuove approvazioni della Food and Drug Administration (FDA)

U.S. Food and Drug Administration

TMC 114: NOME COMMERCIALE "PREZISTA™"

Nuovo inibitore della proteasi per pazienti pre-trattati.

La FDA, autorità regolatoria americana, in tempi record ha approvato il nuovo inibitore della proteasi della Tibotec conosciuto come TMC 114 (darunavir, DRV). Nome commerciale: Prezista™. Dosaggio: DRV/rtv 600/100 mg due volte al dì. La formulazione è in compresse da 300 mg. Il farmaco, associato e non associato a schemi di combinazione con enfuvirtide (Fuzeon®), si è dimostrato efficace nel ridurre le carica virale: il 70% dei pazienti pre-trattati negli studi registrativi a 24 settimane ha ottenuto una risposta virologica con DRV/rtv versus il 21% del gruppo di controllo. I più comuni effetti collaterali riscontrati sono stati diarrea, nausea, mal di testa. Circa il 7% dei pazienti ha avuto eruzione cutanea da lieve a seria. Il farmaco, potenziato con 100 mg di ritonavir, va assunto con cibo in uno schema "bis in die" 3 + 3.

Molto promettenti i risultati degli studi. Questo ha portato ad un'approvazione molto rapida negli USA, che da tempo non si vedeva in campo HIV/AIDS. Ora lo si attende in Europa: l'EMEA non ha concesso un percorso preferenziale per la valutazione. Ci si aspetta dunque un'approvazione delle autorità regolatorie europee entro l'anno e conseguentemente tra marzo e giugno 2007 la commercializzazione in Italia. Delta vi darà notizia degli studi che saranno presentati oltre le 24 settimane, in particolar modo sulla sicurezza.

Questo l'elenco dei centri sul territorio italiano che sono in grado, al 31/08/2006, di fornire la molecola tramite l'EAP (accesso allargato, centri arruolanti): FIRENZE (Bagno a Ripoli), MILANO SAN RAFFAELE, MILANO SACCO, LEGNANO (Cuggiono), BERGAMO, GENOVA SAN MARTINO, GENOVA GALLIERA, ROMA SPALLANZANI, ROMA GEMELLI, ROMA POLICLINICO, BUSTO ARSIZIO, LECCO, PIACENZA, MODENA, NAPOLI COTUGNO, ASTI, MANTOVA, PAVIA, FOGGIA, GROSSETO, REGGIO EMILIA, SASSARI, TORINO AMEDEO DI SAVOIA, FORLI', BRESCIA, TARANTO, PESARO, LUCCA, ANCONA, FERRARA, S. REMO, MONZA, PALERMO Policlinico, VERBANIA.

Sono molti altri i centri in cui il protocollo C-226 (EAP) è stato presentato ed è in partenza. Si faccia riferimento a Delta n. 27.

"ATRIPLA™" - UNA PILLOLA, UNA VOLTA AL GIORNO: E' UNA RIVOLUZIONE CULTURALE

Nuova co-formulazione per facilitare l'aderenza

La FDA ha approvato "ATRIPLA™, ossia un'unica compressa contenente tre sostanze già disponibili sul mercato da tempo, a somministrazione una volta al dì, per il trattamento dell'infezione da HIV/AIDS.

La compressa contiene tenofovir DF 300 mg (Viread®), emtricitabina 200 mg (Emtriva™), efavirenz 600 mg (Sustiva®). Ricordiamo che tenofovir DF ed emtricitabina sono già disponibili in un'unica co-formulazione chiamata Truvada™.

Atripla™ certamente aiuterà le persone con HIV/AIDS a ridurre il cosiddetto "pill burden", ossia il numero di compresse giornaliere assunte dalla persona in trattamento per contenere l'infezione da HIV/AIDS.

Al momento non sono noti i tempi di disponibilità della nuova co-formulazione in Europa: vari i problemi. Le autorità regolatorie europee (EMEA) non concedono percorsi accelerati per le nuove formulazioni di molecole già in commercio ed inoltre le aziende coinvolte (Gilead, Bristol Myers Squibb e Merck) non hanno ancora raggiunto accordi certi di tipo commerciale.

E' importante specificare che le molecole in essa contenute sono approvate "a tutto tondo", ossia per pazienti che iniziano la terapia e/o per pazienti pre-trattati. Importanti le implicazioni per i paesi in via di sviluppo.

Nulla cambia dunque in teoria (target virale, molecole, associazione di più molecole): ecco perché non si può parlare di "rivoluzione scientifica" in merito a questa nuova co-formulazione, ma i risvolti pratici sono certamente importanti.

La rivoluzione è definibile "culturale" per due almeno due ragioni:

- si è raggiunto un limite di ottimizzazione: una compressa, una volta al dì. Viste le altre molecole ora in commercio e considerato quelle in sperimentazione, non è possibile nel breve e nel medio periodo pensare ad una terapia che superi questo limite per ragioni farmacocinetiche intrinseche ai farmaci antiretrovirali e di emivita delle molecole stesse.

- solo 10 anni fa si aveva a che fare con terapie per la persona con HIV/AIDS composte anche da 20 pastiglie al giorno, non certamente disegnate per facilitare la persona, ma commercializzate in ragione di emergenza. Oggi le terapie semplificate permettono che sia la persona il vero centro del percorso terapeutico.

E' pur vero che questa pillola non sarà la soluzione per tutti quanti i pazienti in quanto solo la storia clinica personale del paziente indicherà chi potrà assumerla. Tuttavia è atteso che il criterio della "modernizzazione delle terapie", in favore della qualità della vita e della compliance a complessi regimi, diventi motivo di riflessione sulle terapie anti-HIV/AIDS prescritte, aspetto cruciale nel nostro paese che a fatica implementa nella pratica clinica le innovazioni terapeutiche.

Evidenziamo infine una critica, tutta italiana, alle ASL o ai singoli centri clinici che non implementano la distribuzione di co-formulazioni, ignorando linee guida nazionali ed internazionali, non contemplando nei bilanci previsionali le novità terapeutiche, i nuovi casi e il trattamento delle patologie concomitanti, celandosi dietro la falsa comunicazione che le co-formulazioni sono più care dei singoli farmaci (mentendo conseguentemente ai pazienti), andando contro a quelli che sono i diritti inalienabili dei pazienti in merito alla qualità della vita, ignorando completamente il problema dell'aderenza di lungo termine in una patologia che, se non trattata con scrupolo, può essere ancora ad esito mortale.

Lettera a Delta

Riceviamo e pubblichiamo:

Questa è la prima volta che mi rivolgo a chi si preoccupa delle persone con HIV. Dal 2002, infatti, da quando ho scoperto di essere sieropositivo, la diffidenza verso il prossimo, accompagnata dal timore della malattia, non mi hanno mai abbandonato. Inutile negarlo: la società non è pronta ad accettare un sieropositivo.

Sono 4 anni che la mia vita è cambiata come credo quella di chiunque scopra di aver contratto il virus. Oggi il reparto di Malattie Infettive della mia città, Cosenza, mi ha comunicato che non potrò più ritirare i miei farmaci all'ospedale, ma dovrò andare all'ASL territorialmente competente che, in una provincia piccola come Cosenza, obbliga ad essere prima o poi riconosciuto da tutti. Questo provvedimento stabilito dall'assessore alla salute della regione Calabria è inaccettabile perché lede la privacy della persona e mi espone a conseguenze e problemi che non sarei in grado di fronteggiare. Non conosco la motivazione di questa decisione e mi chiedo perché chi debba subirne le conseguenze sia il malato. Mi rivolgo a voi perché spero che una organizzazione come la vostra che si contraddistingue per sensibilità e serietà possa intervenire in modo forte per far rientrare immediatamente il provvedimento che ha provocato in me, ma non solo in me, uno stato emozionale non descrivibile a parole.

Vi saluto cordialmente…

Delta: Caro lettore,
sì, siamo d'accordo con lei: è grave e vergognoso.

Pubblichiamo la Sua lettera per richiamare l'attenzione di chi ci legge su un problema che colpisce tutte le persone che vivono il dramma di una società che "non è pronta per accettare un sieropositivo".

Scriveremo alla regione Calabria sperando di avere una risposta, mentre ci auguriamo che questa situazione, anche a Cosenza, sia gestita come nelle altre regioni dell'Italia.