



Gli Undetectables

SEMINARIO NADIR ONLUS 2004

ARGOMENTI TRATTATI:

Conferenza Mondiale di Bangkok, luglio 2004
Nuovi farmaci e meccanismi: inibitori del CCR5
ART: semplificazione ed intensificazione;
Effetti Collaterali della terapia anti-HIV
ART: farmacologia clinica ed interazioni
ONG e comunità scientifica: confronti prospettici

*Ai membri dell'European AIDS Treatment Group (EATG)
scomparsi in questi anni, che, con generosità,
ci hanno insegnato a comunicare*

nadir

Gli Undetectables
SEMINARIO NADIR ONLUS 2004

Roma, 25-26 SETTEMBRE 2004

GLI UNDETECTABLES 2004



NADIR ONLUS ED I PROGETTI DI FORMAZIONE -----	7
SEMINARIO NADIR ONLUS UNDETECTABLES 2004 - PROGRAMMA DEI LAVORI -----	9
FEEDBACK DELLA CONFERENZA MONDIALE DI BANGKOK - ASPETTI SCIENTIFICI ----- <i>Filippo von Schloesser</i>	11
FEEDBACK DELLA CONFERENZA MONDIALE DI BANGKOK - ASPETTI SOCIALI ----- <i>Mauro Guarinieri</i>	15
GLI INIBITORI DEL CCR5: MECCANISMI DI FUNZIONAMENTO ----- <i>Simone Marcotullio</i>	23
SUCCESSO TERAPEUTICO: TERAPIA, SEMPLIFICAZIONE, INTENSIFICAZIONE ----- <i>Dr. Pasquale Narciso</i>	29
GLI EFFETTI COLLATERALI DELLA ART ----- <i>Prof. Massimo Galli</i>	43
LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE - UNA PERSONA IN TERAPIA DEVE ESSERE FARMACOLOGO DI SE STESSO ----- <i>Prof. Giovanni Di Perri</i>	53
TERAPIA A MISURA DELLA PERSONA O PERSONA A MISURA DELLA TERAPIA? ----- - IL RAPPORTO MEDICO-PAZIENTE: IL RUOLO NELLA SCELTA TERAPEUTICA; - L'INTERVENTO CONGIUNTO: GLI EFFETTI COLLATERALI, IL FALLIMENTO TERAPEUTICO, I PROBLEMI DI ADERENZA; - LO STILE DI VITA "IDEALE" VERSUS QUELLO REALE DELLA PERSONA IN TERAPIA. <i>MODERATORE: Andrea Tomasini</i>	71
CHIUSURA LAVORI ----- - CONCLUSIONI: SINTESI DELLE GIORNATE DI LAVORO (OSSERVAZIONALE); - L'ATTIVISTA/ADVOCATE ITALIANO NEL 2004: VERSO DOVE ANDARE? QUALI OBIETTIVI? (PROSPETTICO).	95

NADIR ONLUS ED I PROGETTI DI FORMAZIONE

Storia ed evoluzione del progetto: 1999-2002

Nel 1999, Nadir Onlus ha organizzato 10 seminari (Nadir Seminar Series) su temi legati all'infezione da HIV, con l'obiettivo di formare un primo gruppo di attivisti sui trattamenti. Nel 2000, Nadir ha organizzato un seminario residenziale di tre giorni a Perugia intitolato "The Undetectables" indirizzato a tutte le associazioni di lotta all'Aids italiane. Tale esperienza si è ripetuta a Frascati nell'anno 2001. Nell'anno 2002 il seminario si è tenuto in Spagna, a Barcellona, in concomitanza con la XIV conferenza mondiale sull'AIDS. Considerato che, nello stesso periodo, lo European AIDS Treatment Group ha organizzato, sempre a Barcellona, la quinta edizione della Southern States Conference, Nadir ha offerto ad un gruppo di 20 attivisti italiani, appartenenti a diverse associazioni di lotta all'AIDS, la possibilità di partecipare all'evento. L'intenzione è stata quella di fornire una preparazione di sempre maggiore livello ad un gruppo selezionato di attivisti, nel contesto di una conferenza scientifica internazionale, potendo in tal modo entrare in contatto con altri attivisti, provenienti da tutto il mondo. La riuscita di "Undetectables 2002" ha sancito, a nostro avviso, il necessario consolidamento al progetto.

Undetectables 2003

Nel 2003 Nadir ha deciso di svolgere un seminario rivolto ad un gruppo di attivisti italiani nel campo HIV/AIDS con l'obiettivo di rafforzare le reti già esistenti, ed in particolare l'Italian Community Advisory Board, una coalizione che vede coinvolte sei tra le maggiori associazioni di lotta all'Aids italiane, di cui Nadir è uno dei membri fondatori, su temi quali: gli studi clinici ed i principi etici che li regolano, le problematiche relative alla registrazione ed all'approvazione al commercio dei farmaci in Europa ed in Italia, alcuni modelli di comunicazione e negoziazione tra associazioni ed aziende farmaceutiche.

Undetectables 2004

L'anno 2004 vede Nadir ritornare nel panorama della formazione a tutte le associazioni di lotta all'AIDS e/o quelle associazioni o persone interessate al tema. Si è realizzato un seminario indirizzato circa cinquanta persone, provenienti da diverse associazioni italiane di lotta all'AIDS, o associazioni che trattano l'argomento, sui seguenti temi: un feedback sulla 15^a Conferenza Mondiale AIDS di Bangkok (11-16 Luglio 2004), un percorso di formazione su nuove classi terapeutiche di farmaci antiretrovirali (inibitori del CCR5), la gestione a lungo termine dell'HIV (in particolare effetti collaterali, farmacologia clinica e strategie terapeutiche quali la semplificazione e l'intensificazione) ed un confronto, nell'ambito di un talk-time, tra comunità scientifica e comunità dei pazienti, su temi riguardanti il trattamento antiretrovirale. Il seminario ha ospitato relatori sia del mondo scientifico sia di quello dell'associazionismo.

Proponiamo gli atti di Undetectables 2004. Ci auguriamo che questi, oltre che testimonianza del seminario, siano anche uno strumento di lavoro e di apprendimento per tutte le persone e associazioni che ne verranno in possesso. Il seminario dell'anno 2004 rientra tra le attività istituzionali dell'associazione Nadir Onlus. Ringraziamo chi, confermando la fiducia e la stima per le attività che svolge Nadir, ci ha aiutato a realizzarlo.

Filippo von Schloesser
Presidente Nadir Onlus

SEMINARIO NADIR ONLUS UNDETECTABLES 2004

Roma, 25-26 Settembre 2004
c/o Centro Congressi Conte Cavour, Via Cavour 50/a 00164 Roma

PROGRAMMA DEI LAVORI

Sabato 25 Settembre - dalle 11.00 alle 13,30
a cura di Nadir Onlus

> Feedback dalla Conferenza Mondiale di Bangkok - aspetti scientifici
Filippo von Schloesser;

> Feedback dalla Conferenza Mondiale di Bangkok - aspetti sociali
Mauro Guarinieri;

> Gli inibitori del CCR5: meccanismi di funzionamento
Simone Marcotullio.

Sabato 25 Settembre dalle 15.00 alle 18.30
a cura di esperti della comunità scientifica

HIV: gestione della terapia

> Successo terapeutico: terapia, semplificazione, intensificazione
Dr. Pasquale Narciso;

> Gli effetti collaterali della ART
Prof. Massimo Galli;

> Le interazioni farmacologiche. Una persona in terapia deve essere farmacologo di se stesso
Prof. Giovanni Di Perri.

Domenica 26 Settembre dalle 10,30 alle 13.00:
Talk-Time Medici-ONG

Moderatore: *Andrea Tomasini*

Comunità scientifica e associazioni si confronteranno sul tema:

"Terapia a misura della persona o persona a misura della terapia ?"

In particolare:

> Il rapporto medico-paziente: il ruolo nella scelta terapeutica;

> L'intervento congiunto: gli effetti collaterali, il fallimento terapeutico, i problemi di aderenza;

> Lo stile di vita "ideale" versus quello reale della persona in terapia.

Domenica 26 Settembre dalle 14.30 alle 16.00:
chiusura lavori

> Conclusioni: sintesi delle giornate di lavoro (osservazionale);

> L'attivista/advocate italiano nel 2004: verso dove andare?
Quali obiettivi? (prospettico).

Parte I

Sabato 25 Settembre

dalle 11.00 alle 13.30

a cura di
Nadir Onlus:

Filippo von Schloesser

Mauro Guarinieri
Simone Marcotullio

FEEDBACK DALLA CONFERENZA MONDIALE DI BANGKOK

“ASPETTI SCIENTIFICI”

11-16 Luglio 2004

Filippo von Schoessler

Conferenza Internazionale AIDS
Bangkok, 11-16 Luglio 2004
Feedback scientifico

Filippo von Schoessler
Nadir Onlus

nadir

1

Nuovi farmaci:

TIPRANAVIR	assente
CAPRAVIRINA	assente
TMC 114	assente
TMC 125	assente
CCR 5	assenti
Reversel	presente

Tecnologie di prevenzione:
Vaccini assenti
Microbicidi quasi assenti

nadir

2

REVERSE

NRTI, risultati a dieci giorni in monoterapia (30 persone naive):

- Una volta al giorno: 50, 100, 200 mg.
- Viremia a 10 giorni: -1,67 a -1,77 log.
- Buona tollerabilità.
- Iniziano gli studi sulle interazioni e sui pretrattati

nadir

3

LOPINAVIR/rtv

Similarità della risposta virologica tra Lopinavir/rtv e Fosamprenavir in pretrattati con fallimento virologico.

Studio OK: controllo virologico in monoterapia per persone con viremia non quantificabile per 6 mesi su 42 persone che a 24 settimane hanno mantenuto VL non quantificabile.

Studio su persone coinfectate con HCV e/o HBV: 819 persone presentano a 48 settimane risultati simili a persone non coinfectate senza aumento di transaminasi

nadir

4

**T-20
(Enfuvirtide)**

Studio TORO a 96 settimane su risposta virologica e immunologica in 661 persone

Interruzioni: 20,2% per tollerabilità
7,1% reazioni cutanee
12,2% anomalie biochimiche

Il 26,5% a 96 settimane ha VL <400 copie.
Il 63% ha aumento di CD4 >100.
Il 75,8% ha aumento di CD4 >50.

nadir

5

OXANDROLONE

Steroide anabolizzante a 12 settimane:
aumenta la massa magra.
alza il colesterolo
aumenta i trigliceridi

I dati obbligano ad un bilanciamento rischio/benefici.
Dati sulla massa magra rilevati con DEXA non utilizzata nella pratica clinica in Italia

nadir

6

POLIETILMETACRILATO

In Brasile sono state trattate 504 persone per *Lipoatrofia facciale* per 5 anni.

Il trattamento, iniezioni sottocutanee nell'area atrofica ogni 6 mesi, ha dimostrato ottima tollerabilità, durata, risultati estetici eccellenti.

Nessun effetto collaterale.

Miglioramento della qualità della vita.

nadir

7

ESPRIT

Lo studio, tende a dimostrare il ruolo di IL-2 nell'aumento di CD4 in persone con baseline 300.

Il mantenimento del successo immunologico è legato alla somministrazione di IL-2 dopo 8 mesi

Necessari altri anni di studio per comprenderne i benefici clinici.

nadir

8

Resistenze

TMC 125 (NNRTI):

- Nessun dato sull'efficacia.
- In vitro efficace sui ceppi resistenti agli altri NNRTI

Test di resistenza agli inibitori di fusione:

È stato scoperto un nuovo test genotipico che verifica la sequenza di amminoacidi della gp41

Resistenze invisibili:

Scoperta la selezione di resistenza in persone con viremia stabile tra 50 e 1000 copie.
Ulteriori studi in corso.

nadir

9

Terapia ed età

Le persone oltre i 50 anni di età manifestano uno stato di salute peggiore e frequenza di epatiti A o B.

Risposta alla terapia più lenta in persone oltre i 65 anni di età

Necessità di numerose modifiche di terapia per effetti collaterali e risultato virologico.

I ricercatori e i clinici raccomandano studi mirati in persone >50 anni.

nadir

10

Interruzione strutturata di terapia

Razionale:

- Diminuzione di effetti collaterali
- Maggiore aderenza
- Migliore qualità della vita
- Costi

Risultati:

- Nessun beneficio autoimmune
- Nessuna induzione di tossicità
- Unico criterio possibile, forse, quello guidato dal CD4

Sintassi:

Nessun consensus sull'utilizzo di STI in gestione dell'HIV cronico.

nadir

11

Tecnologie di prevenzione

Microbicidi:

Potenzialmente un ottimo strumento di prevenzione, ma di fatto sono stati pochi gli investimenti e pochi gli studi.

Studio ITPN 050 sulla sicurezza e tollerabilità di tenofovir gel vaginale.

I risultati di efficacia necessitano ulteriori studi.

Vaccini:

Nessuna novità.

nadir

12

Parte I

Sabato 25 Settembre

dalle 11.00 alle 13.30

a cura di
Nadir Onlus:

Filippo von Schloesser
Mauro Guarinieri
Simone Marcotullio

FEEDBACK DALLA CONFERENZA MONDIALE DI BANGKOK

“ASPETTI SOCIALI”

11-16 Luglio 2004

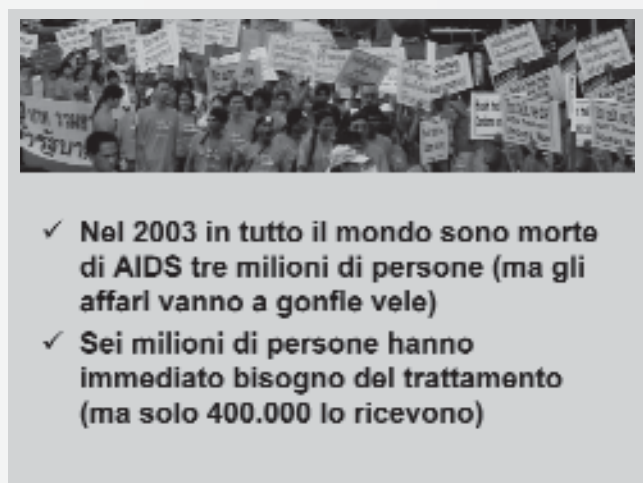
Mauro Guarinieri



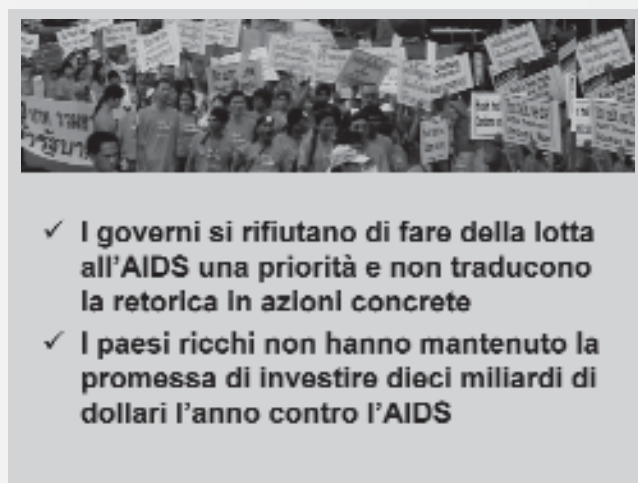
1



2



3



4



5



6

✓ “Dobbiamo riconoscere e rimuovere ogni forma di discriminazione all'interno della comunità delle persone sieropositive, in particolare quella contro i consumatori attivi di sostanze illegali”

Statement adopted by Conferees at The International HIV Treatment Preparedness Summit, March 13–18, 2015 Cape Town, South Africa

7

✓ “E’ necessaria una maggiore collaborazione tra attivisti, gruppi di consumatori, e organizzazioni che si occupano di riduzione del danno”

Statement adopted by Conferees at The International HIV Treatment Preparedness Summit, March 13–18, 2015 Cape Town, South Africa

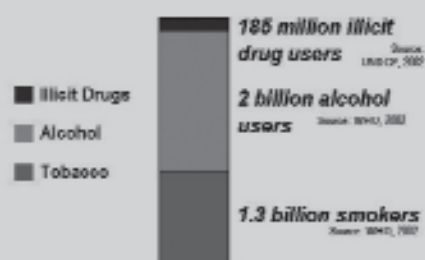
8

Diversi modi di rispondere al consumo di sostanze e all'HIV



9

Il problema è davvero globale?



Fonte: WHO - World extent of psychoactive substance use
http://www.who.int/substance_abuse/abstracts/global_burden/en/

10

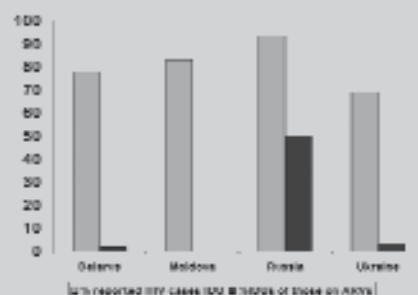
% di consumatori di sostanze per via iniettiva tra i casi di HIV riportati*



Fonte: Commissione Europea; EuroHIV; Consiglio Europeo

11

Accesso ai farmaci da parte dei consumatori di sostanze per via iniettiva (Europa dell'Est)



12



- ✓ Nel febbraio 2004 oltre 200 associazioni hanno chiesto all'organizzazione mondiale della sanità di garantire l'inclusione dei tossicodipendenti attivi nel programma 3by5

13



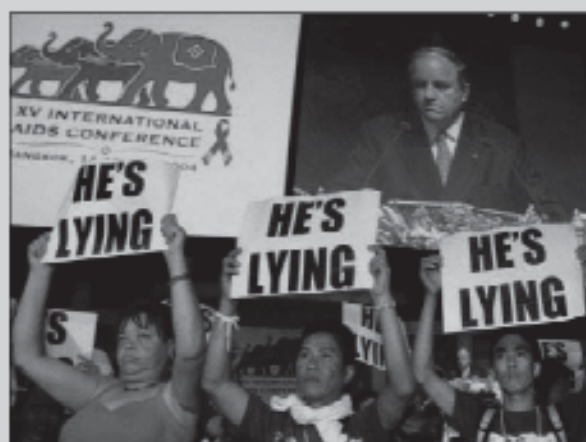
- ✓ Di includere metadone e buprenorfina nella lista dei farmaci essenziali
- ✓ Di rendere disponibile ogni informazione esistente e promuovere studi clinici in grado di determinare le interazioni tra sostanze ricreative e farmaci antiretrovirali

14



- ✓ I paesi ricchi non hanno mantenuto la promessa di investire 10 miliardi di dollari l'anno contro l'AIDS

15



16



17

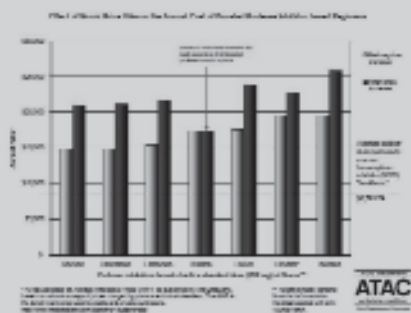


✓ Nel 2003 in tutto il mondo sono morte di AIDS tre milioni di persone (ma gli affari vanno a gonfie vele)

18



The Norvir "affaire"



19



20

How to Prevent Resistance ?

McIntyre J: Addition of short course Combivir to single dose Nevirapine: LbOrB09.

Arm 1:	Mother and baby both receive 1 dose of nevirapine
Arm 2:	Mother and baby both receive 1 dose of nevirapine plus 4 days of combivir
Arm 3:	[...] plus 7 days of combivir

21

Percent nevirapine resistance at 2 or 6 weeks post partum

No Combivir	9/18	50%	p = 0.001
Combivir	4/43	9.8%	

22

✓ What's expensive is not necessarily better...

Bernard Hirschel, Division of Infectious Diseases, University Hospital, Geneva, Switzerland

23



24



Parte I

Sabato 25 Settembre

dalle 11.00 alle 13.30

a cura di
Nadir Onlus:

Filippo von Schloesser

Mauro Guarinieri

Simone Marcotullio

GLI INIBITORI DEL CCR5: MECCANISMI DI FUNZIONAMENTO

Simone Marcotullio

Gli inibitori del CCR5: meccanismi di funzionamento

Simone Marcotullio

nadir

1

CD4+ Cells : cellula ospite dell'HIV

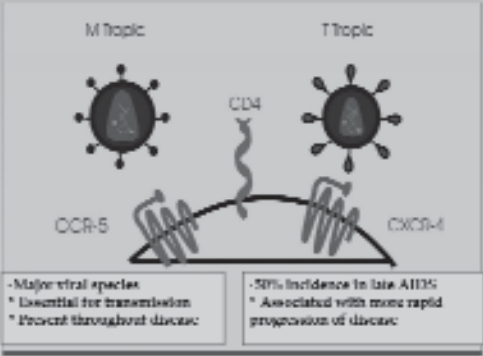
- Le CD4+ T Cells istruiscono le altre cellule attraverso una rete di interazioni chimiche;
- via attraverso cui l'HIV disabilita il Sistema Immunitario. Vi sono più fasi: invasione, replicazione e distruzione;
- L'HIV si attacca alla proteina CD4+ sulla superficie di queste cellule.
- CD4+ : "porta" che l'HIV utilizza per entrare nelle cellule, ma da sola non è sufficiente.

2

Altre porte (recettori, proteine): CC-CCR5 (CCR5) e CXCR4 (fusin)

- CCR5: presenti su molte cellule che l'HIV può infettare (es: T-cells, macrofagi) e sembra servire per l'HIV-NSI.
- CXCR4: principalmente trovato su cellule CD4+ e sembra servire per l'HIV-SI.
- NSI (non-syncitium inducing): ceppo di HIV meno aggressivo, più comune in fase precoce di infezione, più comunemente trasmesso sessualmente in quanto infetta Macrofagi (trovati sulla pelle, mucose,...) più che cellule T. Si parla dunque di virus M-tropico o R5 tropico.
- SI (syncitium inducing): ceppo di HIV più aggressivo, riscontrato in persone con patologia più aggressiva, che attacca le cellule T. Virus T-Tropico o X4 tropico. Correlato alla progressione della malattia.

3



4

- L'esatto meccanismo con cui il virus danneggia le cellule infettate CD4+ non è ancora definitivamente chiarito, ma è probabile che si tratti di più fattori che interagiscono.
- Uno dei fattori accertati è l'induzione della formazione di sincizi multinucleati, funzionalmente inattivi e destinati alla morte, tra cellule infettate e cellule sane;
 - ... le cellule infettate esprimono sulla superficie della loro membrana le molecole gp120 che, data la loro grande affinità per le molecole CD4, "aggrappano" le cellule CD4+ sane; successivamente la molecola gp120 catalizza la fusione delle membrane cellulari a contatto, realizzando così il sincizio.
 - In questo modo una singola cellula infettata può coinvolgere ed attivare più cellule sane con un meccanismo associato alla penetrazione e replicazione virale.
- Le cellule con una bassa densità di recettori CD4 sono meno suscettibili al fenomeno della fusione in sincizi, e questo potrebbe spiegare il relativamente scarso effetto citopatico dell'HIV nei confronti di monociti e macrofagi.

5

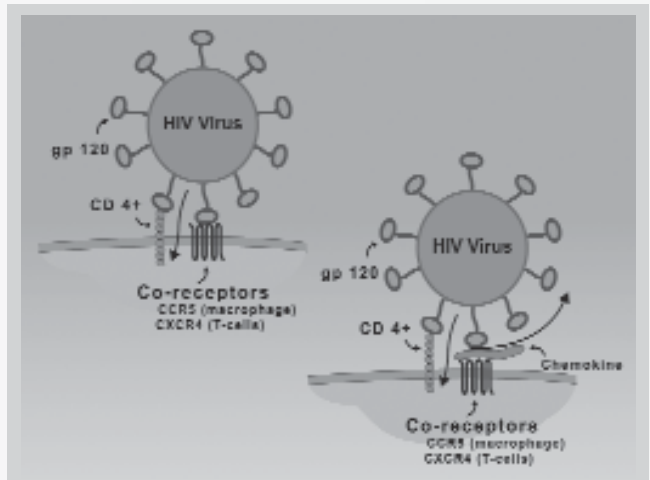
- Evoluzione da M a T: sessualmente si acquisisce virus M-tropico ed evolve nel tempo in virus T-tropico.
- Perché c'è la conversione/evoluzione? Non si sa.
- In tutte le persone? No. Nel 50% delle persone morte di AIDS vi era ancora virus NSI.
- Chi ha SI: i farmaci sono meno attivi, più rapida diminuzione di CD4. Velocità di progressione a malattia è 3-5 volte maggiore.

6

Altra scoperta:

- Le beta chemochine si legano ai CCR5 e CXCR4 e aiutano a prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV.
- In particolare nel 2001 si è identificato un insieme di fattori, prodotti dai CD8+, che sono capaci di sopprimere l'infezione da HIV delle cellule CD4. Questi fattori sono il MIP-1 alpha, MIP-1 beta e Rantes.
- Il CCR5 è anche recettore per queste chemochine. Quando i CD8+ producono grandi quantità di chemochine, queste chiudono una porta (quella CCR5) e prevengono l'infezione. Se è bassa la produzione di chemochine, le porte sono aperte e libere, dunque utilizzabili dal virus.
- NB: esistono altri fattori antivirali (ad es il CAF), ma origine, ruoli, funzioni sono ancora ????

7



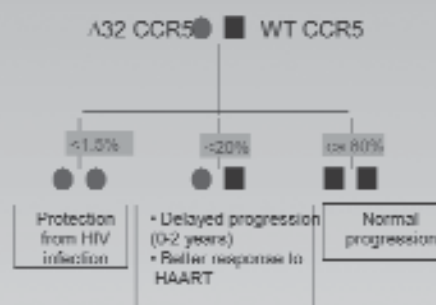
8

CCR5:

- Studi suggeriscono che alcuni long-term non progressors presentano "difetti" nella proteina/recettore CCR5 ed hanno qualche immunità all'HIV.
- Le persone che ereditano un'alterazione (delta 32) del gene che codifica il CCR5 da entrambi i genitori sembrano essere resistenti all'infezione da HIV. (il gene è considerato difettivo perché, mancando una parte di esso, il CCR5 che ne deriva non è funzionante).
- Se si eredita "il difetto" da un solo genitore non si sa se c'è protezione...forse sì...però in parte....

9

CCR5 Gene Effects



10

Approcci per bloccare i corecettori (CCR5 e CXCR4) per prevenire che l'HIV infetti nuove cellule:

- Dare più chemochine alle persone nelle quali i CD81 non le producono o ne producono in piccole quantità;
- Sviluppare metodi per bloccare direttamente i recettori.

Questa è una sfida. Fino ad ora non si è riscontrata tossicità nelle persone che sono difettive del gene.

Il CCR5 non sembra essenziale.

Il CXCR4 è differente: non averlo o averlo difettivo sembra mortale.

- Altro uso terapeutico del gene del CCR5 difettivo: trapianto di cellule staminali di tipo CCR5-genes difettivo per creare una naturale immunità, nei casi dell'HIV, nell'individuo ricevente, in quanto diventerebbe produttore di cellule con CCR5 difettivo. L'individuo diventerebbe così immune (?), non progressor (?) solo se ha virus NSL.

Tanti studi...alcuni contraddittori...scienza giovane: 19% (scoperia). Si scoprono altri corecettori (R2). Relazioni tra essi?

11

... Sviluppare metodi per bloccare direttamente il CCR5 (against-CCR5)...nuovi farmaci...

- SCH-417690 Schering-Plough
- UK-427,857 Pfizer
- GW627368 GWK (+ lontana...)

- Questa classe è verosimilmente la prossima che sarà sul mercato per contribuire a contrastare l'infezione da HIV.
- Questi farmaci agiscono al di fuori della cellula, contrastando l'ingresso del virus: il nome della macro-classe a cui appartengono è infatti "inibitori di ingresso".

12

Pfizer Inc., UK-427,857, Dr. Elna van der Ryst, Clinical Lead for Europe

- Molecola molto attiva in vitro con valori inibitori virali simili a quelli osservati per altri farmaci anti-retrovirali;
- Studi su volontari sani hanno dimostrato che il farmaco è sicuro e ben tollerato a vari dosaggi (il farmaco sia assunto per via orale) fino a 300 mg bis in die;
- Studi di fase IIIa in monoterapia sono stati condotti su soggetti HIV+ per valutare gli effetti sulla carica virale;
- Fase III: fine 2004;
- L'Italia prenderà parte a 3 protocolli. Questi protocolli saranno condotti in soggetti naïve e pre-trattati con virus HIV R5-tropico, ma anche su soggetti pre-trattati aventi una popolazione di virus "mista" (per esempio R5 tropico e X4 tropico). Circa 15 centri saranno coinvolti.

13

Schering-Plough, SCH-417690, Aracelia Vila, Vice-presidente, responsabile rapporti con la community

- SCH-417690 è un potente inibitore della replicazione dell'HIV in laboratorio ed ha dimostrato un'attività antivirale rilevante in uno studio a breve termine in soggetti HIV+. Il composto è attualmente in fase II di sperimentazione.
- Unico studio multinazionale sarà condotto in tre centri clinici in Italia. Lo studio multicentrico comprende circa 20 siti in Europa ed in Canada e arruolerà circa 80 soggetti in totale. In questo contesto, non è stato previsto un numero fisso di pazienti per nazione o per centro.
- SCH-417690 sarà somministrato a soggetti naïve in un regime di combinazione a tre farmaci con Combivir (AZT+3TC). I soggetti nel braccio di controllo riceveranno efavirenz con Combivir.

14

Non tutto è oro quello che luccica ...

- Il problema delle interazioni con altri farmaci antiretrovirali;
- Il problema della resistenza crociata con altre classi sembra non sussistere, visto il meccanismo differente di azione di questi farmaci. Quali altri nuovi interrogativi si apriranno su questo fronte?
- Solamente l'utilizzo continuativo e a lungo termine ci consentirà di avere una chiara visione sul profilo di sicurezza di questa nuova classe: inibire dei co-recettori che esistono indipendentemente dal virus dell'HIV, potenzialmente, può comportare conseguenze che non sono prevedibili nel breve termine;
- Non è sottinteso che l'uso del farmaco debba necessariamente inquadrarsi all'interno di schemi terapeutici tradizionali. Potrebbero esserci anche strategie nuove da concepirsi a ragione del fatto che la classe è nuova. Gli studi di fase III ci aiuteranno a comprendere gli approcci (schemi) terapeutici migliori;

15

Non tutto è oro quello che luccica ... (2)

- Vi sono fattori specifici da considerare quali, ad esempio, la variazione della densità e della tipologia dei co-recettori nel singolo individuo. Quali saranno gli effetti di queste variazioni nella pratica clinica? Vi sono già molte difficoltà nel valutare quando esse avvengono naturalmente, certamente sarà interessante e cruciale capire cosa accade quando esse sono indotte da farmaci.
- La classe, che sembra agevole per posologia, potrebbe potenzialmente portare a variazioni notevoli anche in strategie sperimentali, oggi giorno percorse, quali, ad esempio, l'interruzione strutturata di terapia, la PREP, la PEP, l'induzione di terapia, l'intensificazione e la gestione strategica del mantenimento terapeutico. Una innovazione in questi ambiti potrebbe ridefinire molte situazioni al momento non risolte.

16



Parte II

Sabato 25 Settembre

dalle 15.00 alle 18.30

HIV: GESTIONE DELLA TERAPIA

a cura di

Esperti della Comunità Scientifica:

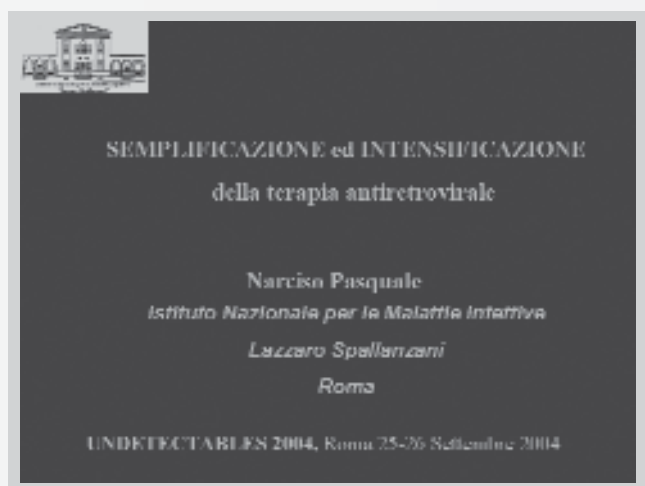
Dr. Pasquale Narciso

Prof. Massimo Galli

Prof. Giovanni Di Perri

SUCCESSO TERAPEUTICO: TERAPIA, SEMPLIFICAZIONE, INTENSIFICAZIONE

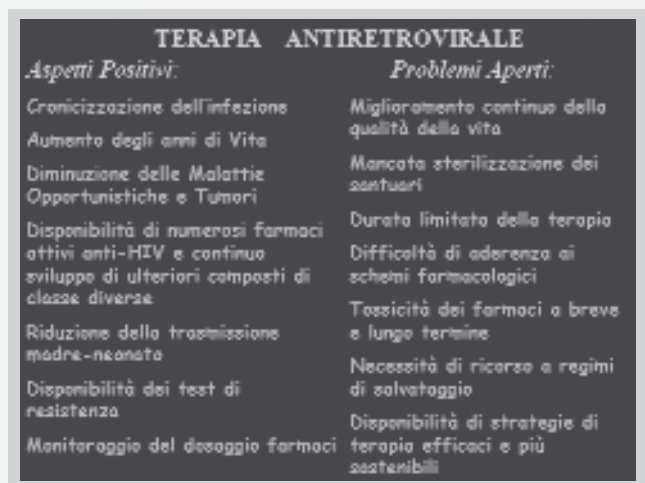
Dr. Pasquale Narciso



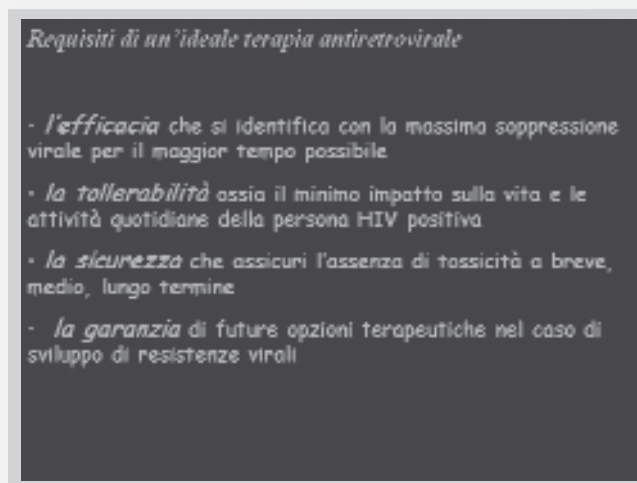
1



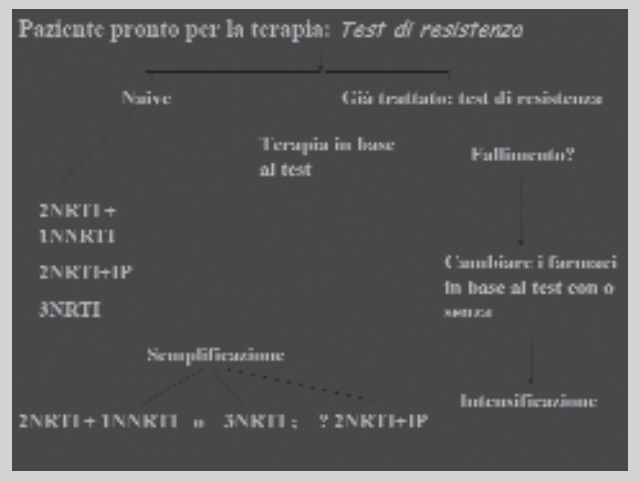
2



3



4

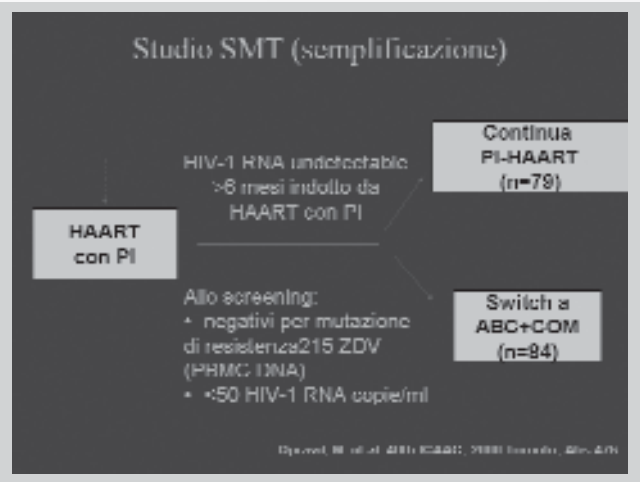


5

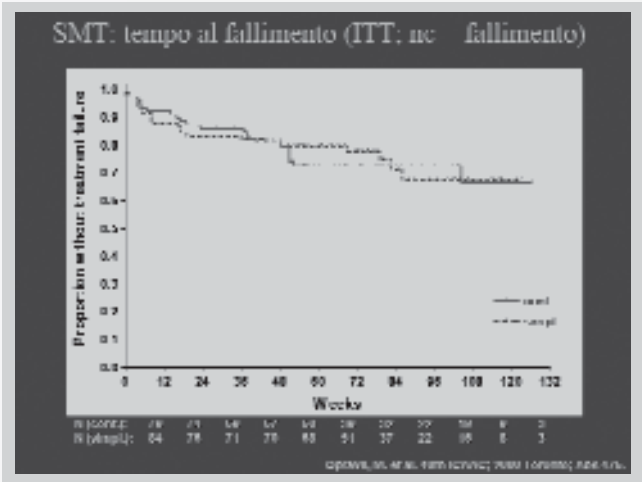
Semplificazione

- Aumentare la probabilità di aderenza creando minori difficoltà quotidiane
- Preservare future opzioni terapeutiche
- Non compromette la potenza
- Ridurre la tossicità
- Parte della "global long-term care"

6

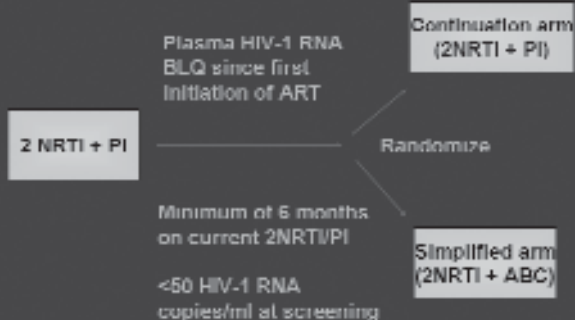


7



8

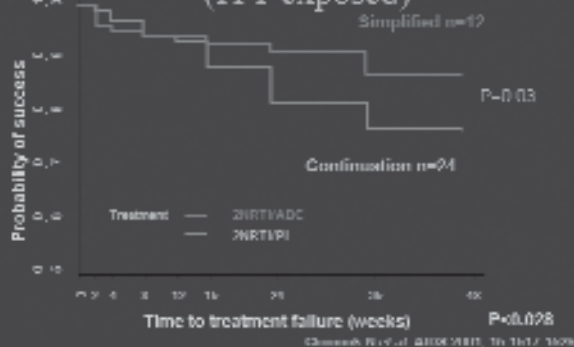
CNA30017 Study Design



9

Study CNA30017

Time to Treatment Failure (ITT exposed)



10

Sostituzione di Nevirapina, Efavirenz o Abacavir in luogo degli IP in pazienti con AIDS

Studio multicentrico, randomizzato, open-label. Totale pazienti 460



11

Obiettivi principali dello studio erano di valutare:

- La progressione verso l'AIDS
- La viremia HIV >= 200 cp/ml

Obiettivi secondari riguardavano la valutazione:

- dello stato immunologico: n° di linfociti CD4
- Incidenza degli effetti collaterali
- Comparsa di alterazioni metaboliche e lipodistrofia

12

Table 2. Outcome of Therapy.

Outcome	Nevirapine (N=155)	Efavirenz (N=156)	Abacavir (N=149)
	no. of patients		
Death	1	2	1
Progression to AIDS*	0	0	2
Virologic failure	14	7	16
While taking study medication	8	5	16
After switching study medication	6	2	0
Lost to follow-up	3	6	8
Switched study medication without virologic failure	20	29	9
Response; still taking study medication at 12 mo†	117	112	113

*AIDS denotes acquired immunodeficiency syndrome.
† Six additional patients in the nevirapine group, four in the efavirenz group, and nine in the abacavir group continued to take study medication at 12 months despite the development of virologic failure.

13

RISULTATI

- Il braccio con nevirapina ed quello con efavirenz hanno mostrato una soppressione a lungo termine della carica virale. La semplificazione con abacavir è stata associata ad una maggiore incidenza di fallimento virologico.
- In tutti i tre bracci i fallimenti virologici si sono verificati in pazienti che avevano fatto una terapia con NRTI sub-ottimale.
- Circa il 50% dei pazienti in ogni gruppo ebbe effetti collaterali.
- Il gruppo con abacavir ebbe un numero minore di eventi avversi che portarono alla sospensione dei farmaci in studio ed ebbe un decremento maggiore dei grassi plasmatici.

14

Antiretroviral Treatment Simplification With Nevirapine in Protease Inhibitor-Experienced Patients With HIV-Associated Lipodystrophy

JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes
27:229–236 © 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

Studio multicentrico, randomizzato, open-label, prospettico che paragona i benefici virologici, immunologici e clinici di switch da IP a NNRTI (NVP)

Gruppo A (n=52)	Gruppo B (n=54)
2NRTI + NVP	2NRTI + IP

15

TABLE 1. Baseline characteristics of patients

	Group A	Group B
Patients enrolled	52	54
Gender		
Male	41	39
Female	11	15
Age (mean years)	36	41
Infection route		
HTS	21	18
MSM	18	22
IDUs	11	14
Hemophilia	2	0
CD4 ⁺ T cells (cells/mm ³)	650 ± 272	569 ± 264
CD4 ⁺ T cells (%)	26 ± 8	23 ± 10
CD8 ⁺ T cells (cells/mm ³)	1463 ± 642	1257 ± 436
CD8 ⁺ T cells (%)	55 ± 10	53 ± 10
HIV-1 RNA (copies/ml)	<400	<400
Prior time with viral load <400		

16

Prior time under PIs (weeks)	90 ± 27	93 ± 31
Prior NRTIs received (% of patients)		
Lamivudine	100	100
Stavudine	94	92
Zidovudine	6	8
Prior PIs received (% of patients)		
Indinavir	70	75
Ritonavir	6	10
Nelfinavir	24	15
Patients initiating HAART as their first antiretroviral regimen (%)	15	20

17

Time since first lipodystrophy diagnosis (months)	9.02 ± 4	8.9 ± 5
Total cholesterol (mg/dl)	227 ± 42	222 ± 46
Patients with total cholesterol <200 mg/dl (%)	30	39
Triglycerides (mg/dl)	282 ± 158	332 ± 238
Patients with triglyceride <200 mg/dl (%)	39	41

18

RISULTATI a 48 settimane

Virologici	Gruppo A	Gruppo B
Viral load <50cp/ml	74%	72% [§]
Immunologici: CD4	1112 ± 38	1176 ± 47
Sospensione terapia per qualsiasi ragione	17%	19%
Eventi avversi	6 (3 rinite, 1 epistassi, 2 dolore muscolare, 1 HIV-1)	9 (2 lipodistrofia, 1 diarrea, 4 rinite, 1 epistassi)
Colesterolo/Trigliceridi	diminuiti*	
Lipodistrofia	non migliorata	

*significatività statistica

19

CONCLUSIONI

- La semplificazione con NNRTI (NVP) da un regime farmacologico con IP è ugualmente efficace, poiché mantiene la soppressione virologica < 50 cp/ml e migliora la risposta immunologica
- Miglioramento significativo dei valori di colesterolo e di trigliceridi
- Non miglioramento significativo della lipodistrofia ad 1 anno dal cambiamento
- Qualità della vita migliore per semplicità di assunzione che facilita anche l'adesione alla terapia

20

Low Risk of Treatment Failure after Substitution of Nevirapine for Protease Inhibitors among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Virus Suppression
The Journal of Infectious Diseases 2002;185:1261-8

Studio osservazionale di coorte, ATHENA (AIDS Therapy Evaluation Netherlands).

Questo studio ha confrontato il rischio di fallimento al trattamento entro 1 anno, dopo lo switch da IP a NNRTI (NVP) e da IP di seconda linea. Il fallimento era considerato sia come virelogico, VL > 500 cp/ml sia in caso di interruzione di terapia.

Totale pazienti 446

Gruppo con NVP	Gruppo con IP
Paz. 125	Paz. 321

21

RISULTATI

Cumulative hazard

Time since switch (days)

Rischio cumulativo di fallimento del trattamento dopo sostituzione con NVP o IP di seconda linea.

22

RISULTATI

CD4 cell count (cells/mm³)

Time since switch (weeks)

Continuamento dei CD4 dopo la sostituzione con NVP o con IP di seconda linea.

23

Conclusioni

- I pazienti che raggiungono la soppressione virale con HAART possono passare ad un regime farmacologico più semplice dove l'IP è sostituito da NNRTI (in questo studio NVP), poiché risulta efficace.
- Miglioramento dell'aderenza a lungo termine e soppressione più a lungo del virus HIV.
- I pazienti che cambiano con altri IP hanno un più alto tasso di sospensioni.

24

GIL ET AL

Gil P et al. 3rd IAG Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France, 2000, 260

Studio osservazionale, prospettico, longitudinale

Obiettivi

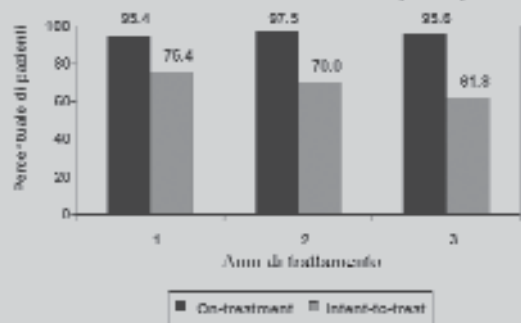
- Valutare l'efficacia a lungo termine e la tollerabilità di NVP dopo lo switch da IP
- Valutare l'evoluzione dei parametri lipidici dopo lo switch da IP
- Popolazione: 110 pazienti in HAART con carica virale <200 cp/ml
- Pazienti passati a VIRAMUN® + 2 NRTI
- Contro il fondo di CD4⁺ > 500 cellule/mm³

Follow-up: 3 anni

GIL ET AL

Mantenimento della soppressione della carica virale dopo switch da IP

Percentuale che ha mantenuto la carica virale <200 cp/mL dopo lo switch

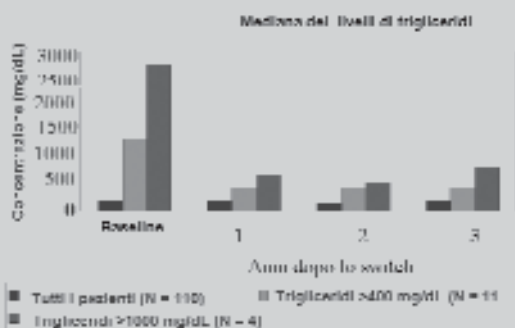


25

26

GIL ET AL

Evoluzione della mediana dei livelli di trigliceridi dopo lo switch

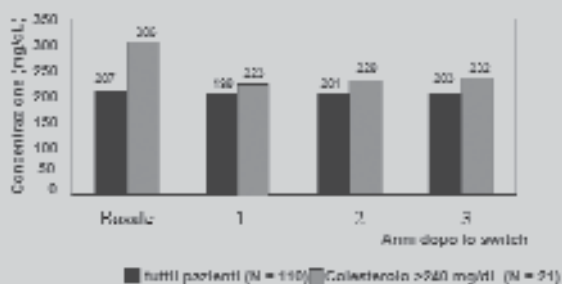


Gil P et al. 3rd IAG Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France, 2000, 260

27

GIL ET AL

Evoluzione della mediana di colesterolo dopo lo switch



28

CONCLUSIONI

Gli NNRTI (NVP in questo studio) costituiscono una efficace e sicura alternativa agli IP

Gli NNRTI (NVP in questo studio) non causano sviluppo di resistenza durante i 3anni di trattamento dopo lo switch da IP

Gli NNRTI (NVP in questo studio) sono associati ad un miglioramento significativo e prolungato della ipertrofia epatica e ipercolesterolemia dopo lo switch da IP

29

Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients

La meta-analisi indica che:

- In terapia di mantenimento semplificata con abacavir efavirenz o nevirapina riduce il rischio di sospensioni della terapia
- vi è un incrementato rischio di fallimento virologico nella semplificazione con abacavir, che dovrebbe essere riservato solo nei casi di pazienti non trattati con NRTI in mono/biterapia

AIDS 2003, 17:421-429

30

Semplificazione

Terapia "once a day"

Fin'ora la decisione che riguarda la once-daily HAART viene presa adattando il regime farmacologico ad ogni paziente, basandosi su dati disponibili da trials clinici.

Il punto debole della terapia once-daily è la scarsità di trial clinici a lungo termine con comparazione con i potenti regimi di 2 volte al giorno.

Ilva, guida CHAQ, 2004

31

Farmaci con caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica candidati per la somministrazione Once-daily

Emivita (h)		Emivita (h)	
NNRTI		Emivita (h)	
Efavirenz	40-76	Emivita (h)	10
Nevirapina	25-30	Abacavir	1,5-1
NRTI		IP	
Didanosina	1,5	Saquinavir	7
Lamivudina	5-7	Ritonavir	3-5
Stavudina	1,15	Indinavir	1,8
Zalcitabina	10	Amprenavir	7-11,6
		Atazanavir	6,5

32

Risultati sfavorevoli:

-Studio **RIS 30009** (Juel Chalfant e coll.) - Studio per verificare l'efficacia e la sicurezza di 2 co-terapie: **3TC/ABV/EFV** e **3TC/ABC/DFV**. Dopo 8 settimane: 11,4% di fallimenti nel braccio con tenofovir. Comparsa di mutazioni nel 64% dei pazienti falliti.

-**Stavilung e coll. rigemia** in un piccolo studio di c. NCTD in corso: oltre il 50% di fallimenti.

Risultati favorevoli:

-Studio **ZODIACO** confronta tra **3TC/ABC/EFV** una volta e due volte al giorno. Risultati uguali.

-**Adagvir e coll.** **1001/3TC/EFV** confrontato con **ZDV/3TC/EFV**. Risultati uguali.

-**Adavira e coll.** hanno usato **1001/EFV/Entinavir** con 80% di viremia <50cp/ml dopo 12 mesi.

-Studio **GR003** con **3TC/DFV/EFV** e **3AT/3TC/EFV** hanno dato buoni risultati.

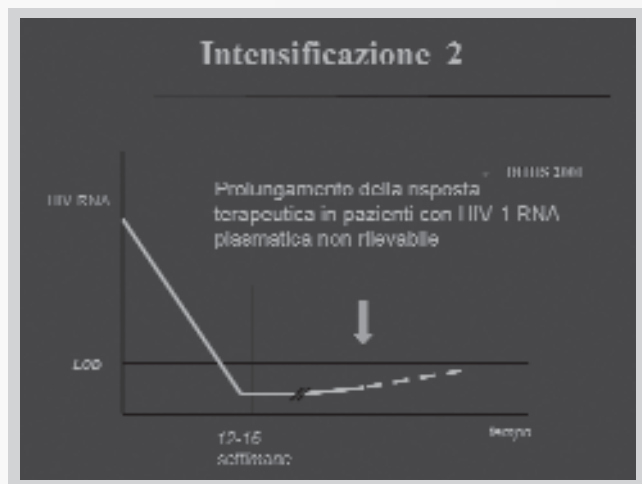
33**Intensificazione significa aggiungere un nuovo farmaco ad una precedente terapia che può restare immutata o cambiare parzialmente**

Tale opzione viene scelta se vi è un fallimento virologico o si prevede che possa verificarsi un fallimento virologico.

Viene definito **fallimento virologico** durante un trattamento quando la carica virale (HIV-RNA) non raggiunge meno di 400 cp/ml in 24 settimane o meno di 50 cp/ml dopo 48 settimane.

L'opzione di intensificazione può avvenire in differenti momenti e con differenti scopi.

34**Fattori implicati nel fallimento della terapia antiretrovirale****35****Intensificazione 1****36**



37

Cos' è un blip e qual'è il suo significato?

Si definisce Blip un incremento episodico della viremia HIV (carica virale) al di sopra di 50 cp/ml ma non maggiore di 500 cp/ml.

Sono i "blips" predittori di fallimento di terapia?

Havlin e coll. (JAMA 2001) non hanno trovata differenze statisticamente significative nei pazienti in fallimento con e senza blips

Di Mascio e coll. (CROI 2002) con i loro dati giungono alle stesse conclusioni

38

Creutz e coll. (CROI 2001) hanno calcolato un tasso di fallimento di:

- 5.1 per 100/anni/persone in pazienti con nessun blip
- 7.9 per 100/anni/persone in pazienti con 1-3 blips
- 21 per 100/anni/persone in pazienti con 4 o più blips

Ramratnom e coll. (Nat Med 2000) riportano che i blips di viremia possono essere associati ad un significativo rallentamento del tasso di abbattimento delle cellule mononucleate, latentemente infette del sangue periferico o un incremento delle cellule infette nelle riserve del virus

39



40