

in questo numero:

- 

01_ **Editoriale**
Nadir
- 

02_ **Concetti di base sulla carica virale**
Osorio
- 

03_ **Fondazione Nadir/Edge: studio sull'aderenza**
Murri
- 

04_ **Linee guida per la terapia: dogmi o indicazioni?**
Marcotullio intervista il Prof. Moroni
- 

06_ **MTS e HIV/AIDS: progetto MODI DI - ISS**
Barbieri e Lelleri
- 

07_ **Carenza di ricerca nuovi NRTI**
FvS
- 

08_ **TMC 114/darunavir: accesso allargato in Italia**
Nadir
- 

10_ **45° ICAAC**
Marcotullio e Schloesser
- 

12_ **2° seminario internazionale sulla coinfezione con epatite C**
Hosein
- 

14_ **13° CROI**
Osorio e Schloesser
- 

16_ **Lettera a Delta**



FORTI DISCRIMINAZIONI TERAPEUTICHE IN ITALIA

Numerose segnalazioni ci arrivano in merito al fatto che molti pazienti, in alcuni centri clinici, non riescono a reperire le più moderne molecole contro l'HIV/AIDS, oppure nuove e vecchie formulazioni combinate: queste ultime contribuiscono a migliorare notevolmente la qualità della vita dei pazienti. Motivazioni economiche? Ricordiamo che tutte le persone con HIV/AIDS hanno il diritto di protestare ed esigere i farmaci approvati sul nostro territorio, in tutte le loro formulazioni. Non siamo in grado di comprendere se la colpa debba essere ascritta a medici compiacenti strane politiche sanitarie o a direzioni sanitarie di ospedali/centri clinici.

Alcuni esempi: **EMTRIVA** (emtricitabina) - nuova molecola non sempre disponibile ovunque.

EPIVIR (lamivudina) - le formulazioni da 150 mg e da 300 mg non sono talvolta simultaneamente disponibili costringendo i pazienti a fare schemi posologici diversi da quelli che dovrebbero fare.

COMBIVIR (che unisce zidovudina + lamivudina) - farmaco combinato che a volte non viene più fornito, costringendo i pazienti ad assumere le molecole divise.

KIVEXA (che unisce abacavir + lamivudina) e **TRUVADA** (tenofovir + emtricitabina) - nuove combinazioni non sempre disponibili ovunque.

APTIVUS (tipranavir), nuovo IP approvato alla fine di dicembre in Italia che deve essere disponibile a breve ovunque sul territorio nazionale.

INVIRASE 500 (Saquinavir), nuova formulazione approvata recentemente.

L'HIV/AIDS, laddove disponibili i farmaci, sta diventando una patologia cronica, proprio grazie ai benefici dei nuovi farmaci, siano essi nuove molecole o nuove formulazioni, che consentono un delicato equilibrio tra posologia, aderenza, efficacia della terapia e qualità della vita. Un appello all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): è necessario monitorare e intervenire con mezzi idonei su chi non garantisce gli standard di cura per una patologia che è ancora grave, fortemente invalidante e mortale.

Concetti di base sulla carica virale

Molti lettori che di recente si sono avvicinati alla problematica dell'HIV ci chiedono un approccio semplificato ad alcuni concetti di base. In questo numero abbiamo deciso di tornare sul tema della carica virale o viremia plasmatica, in quanto aspetto fondamentale per la valutazione della progressione della malattia, per la decisione di iniziare la terapia, per la diagnosi di fallimento terapeutico.

COS'È LA CARICA VIRALE?

La carica virale è la quantità di virus che vi è nel sangue. Più quantità di virus c'è nel sangue, più rapidamente diminuirà la quantità di CD4, aumentando il rischio di sviluppare sintomi dell'infezione da HIV o da AIDS. In generale, le persone in terapia antiretrovirale (ARV) hanno una diminuzione della carica virale seguita da un aumento delle cellule CD4. Il monitoraggio della carica virale offre un'indicazione di quanto bene la terapia ARV stia funzionando.

COS'È IL TEST DELLA CARICA VIRALE?

Il test della carica virale o viremia plasmatica valuta il numero di particelle (dette copie) di HIV che circolano nel sangue esaminando i geni del virus, che sono chiamati HIV RNA.

Il risultato del test della carica virale è descritto come il numero di copie di HIV RNA per millilitro di sangue. Ad esempio, una carica virale di 200 sarà riportata come 200 copie/ml. Attualmente esistono diversi test della carica virale che usano varie tecniche per misurare il numero di particelle di HIV, ma tutti sono ugualmente attendibili anche se la carica virale è bassa, media o alta. Quello più usato è il test ultra-sensibile, capace di misurare la carica virale fino ad una quantità di virus di 50 copie/ml. Se la viremia è al di sotto delle 50 copie, si dice che è "non quantificabile" (undetectable) e, per la maggior parte delle persone, avere una carica virale non quantificabile, oltre all'aumento dei CD4, è uno degli obiettivi chiave nel trattamento ARV.

CAPIRE I RISULTATI DELLA CARICA VIRALE

Una carica virale sopra le 100.000 copie/ml è considerata alta, mentre sotto le 10.000 copie/ml è considerata bassa. Ma la carica virale può fluttuare ampiamente da un test all'altro se non si è in terapia, senza che questo abbia nessuna conseguenza sulla salute. Infatti, i medici hanno osservato i cambiamenti della carica virale in persone non trattate ed hanno trovato che due test separati dello stesso campione di sangue possono dare risultati molto diversi. Non ci si deve preoccupare se la viremia aumenta da 5.000 copie/ml a 15.000 copie/ml quando non si è in terapia. Anche un aumento da 50.000 copie/ml a 100.000 copie/ml non è necessariamente tanto importante se non si è in terapia. Anche se sembra che la carica virale si è raddoppiata, l'aumento fa parte del margine di errore del test. Ad ogni modo, ricordiamo che in generale ed in assenza di altre complicazioni, le linee guida di terapia ARV suggeriscono di iniziare il trattamento quando la viremia raggiunge le 100.000 copie, valore che deve essere confermato con un secondo test.

Invece di preoccuparsi del risultato di un singolo test di viremia, bisogna fare attenzione all'andamento di essa nel tempo. L'ora in cui è stato prelevato il sangue influisce anche sul risultato e la carica virale potrebbe aumentare temporaneamente se non si è in buona salute, se si ha un'altra infezione o un semplice raffreddore. Alcuni vaccini possono creare anche una variazione temporanea della carica virale. La situazione diventa preoccupante se la carica virale mostra una tendenza ad aumentare nel giro di vari mesi o se l'aumento è maggiore di 3 logaritmi. Ad esempio, un aumento da 5.000 a 15.000 copie non è significativo, ma uno da 5.000 a 50.000 copie richiede attenzione.

CARICA VIRALE NON QUANTIFICABILE "UNDETECTABLE"

Tutti i test della carica virale hanno un valore minimo (cut-off point) sotto il quale non possono identificare in modo attendibile la quantità di HIV nel sangue. Questo è il limite di valutazione. Si dice non quantificabile una viremia plasmatica al di sotto delle 50 copie. Il fatto che il livello di HIV sia troppo basso per la misurazione non significa che sia sparito dal sangue. Potrebbe essere ancora presente, ma in quantità talmente ridotta da non poter essere quantificato. Siccome i test della carica virale misurano solamente i livelli di HIV nel sangue, questa potrebbe essere quantificabile e pertanto presente in altri parti del corpo, ad esempio nei linfonodi o nei fluidi sessuali. Per questo motivo è sbagliato credere che una persona con carica virale non quantificabile "non è contagiosa".

PERCHÉ È BENE AVERE UNA CARICA VIRALE NON QUANTIFICABILE?

Quando la carica virale è non quantificabile, vi è un rischio molto basso di diventare resistenti alla terapia antiretrovirale e il numero dei CD4, in genere, aumenta, diminuendo il danno immunologico.

L'HIV può diventare resistente ad un farmaco solo se il virus continua a replicarsi mentre si assume quel farmaco. Se la replicazione virale è mantenuta a livelli molto bassi, la comparsa di resistenze al farmaco dovrebbe essere ritardata, forse indefinitamente. Questo significa che la terapia antiretrovirale è efficace.

È per questo che oggi come oggi, i medici sottolineano che l'obiettivo della terapia ARV dovrebbe essere quello di ottenere una diminuzione della carica virale fino a livelli non quantificabili in tempi brevi, possibilmente entro 24 settimane dopo aver iniziato la terapia ARV. Il tempo per raggiungere questo obiettivo varia da persona a persona, in alcuni casi tra tre e sei mesi, in altri di più o di meno,

anche a seconda della quantità di tempo in cui la viremia è rimasta a valori elevati. Altre persone ancora, a causa di situazioni particolari, potrebbero non raggiungerlo mai.

I BLIPS DELLA CARICA VIRALE

Se la carica virale è non quantificabile, vi sono molte probabilità che essa possa aumentare tra le 50 e le 200 copie/ml in un test singolo prima di diventare nuovamente non quantificabile. Questi eventi sono chiamati blips della carica virale e non indicano che la terapia ARV è fallita. Infatti, la maggior parte dei blips sembrano essere dovuti a errori di laboratorio.

LA CARICA VIRALE NELLE DONNE

Sembra che le donne, pur avendo la stessa quantità di CD4, abbiano una carica virale più bassa che gli uomini. Questa differenza non ha nessun effetto sull'indice della progressione della malattia, anche se i motivi di questa diversità non sono ancora del tutto chiari.

È stato suggerito che le donne potrebbero avere una carica virale più bassa a causa di una risposta immunologica superiore contro le infezioni o che la produzione virale è per natura più bassa nelle donne.

Fonte: www.aidsmap.com

RISCHIO DI CONTAGIO

"La trasmissione è sempre possibile, a prescindere della carica virale e della presenza della HAART", ha affermato Robert Remien, scienziato dell'HIV Center for Clinical and Behavioral Studies dell'Università di Columbia. Inoltre ha enfatizzato che i preservativi proteggono da altre malattie sessualmente trasmesse, le quali aumentano il rischio dell'HIV e mettono in pericolo il sistema immunologico. Infatti, uno studio spagnolo su coppie eterosessuali sierodiscordanti, pubblicato nel mese di settembre 2005 nel Journal of AIDS, ha dimostrato che l'indice della trasmissione di HIV tra i partecipanti è diminuito dell'80% dalla comparsa della HAART nel 1996. Ciò non significa, però, che la trasmissione di HIV sia sotto controllo. Di fatto, le probabilità di contagio possono aumentare con altri fattori di rischio che includono il sesso più aggressivo o una povera aderenza alla terapia. Anche se lo studio ha esaminato soltanto coppie eterosessuali, l'autore dello studio, Jesus Castilla, ha detto che la trasmissione è più probabile nei rapporti anali, considerati più rischiosi di quelli vaginali.

Fondazione Nadir/Edge: essere protagonisti della propria terapia

Rita **Murri**

Quali regimi preferiscono le persone che assumono terapia antiretrovirale?

E dove cercano le informazioni relative alla loro malattia e alle numerose terapie disponibili o in corso di sperimentazione?

Quanto influenzano le decisioni del curante nella scelta della terapia antiretrovirale?

Quali sono i problemi più importanti durante l'assunzione delle stesse?

Per rispondere a queste e ad altre domande dal luglio al settembre 2005 la Fondazione Nadir Onlus ha svolto, in collaborazione con la Edge Consulting e con ricercatori universitari, un'indagine diretta alle persone con infezione da HIV. L'originalità dell'indagine si fonda su due punti:

- la proposta di un questionario costruito appositamente per l'indagine che è stato somministrato via Web sul sito di Nadir (www.nadironlus.org);

- l'approccio centrato sulla persona con infezione da HIV. La risposta allo studio è stata soddisfacente con più di 200 persone che hanno compilato il questionario via web in meno di 3 settimane. Nel settembre 2005 lo stesso questionario è stato proposto da intervistatori a persone afferenti a 6 Centri Clinici italiani.

SONO QUI RIASSUNTI I PRINCIPALI RISULTATI DELLO STUDIO

• 416 persone hanno riempito il questionario (229 via web e 187 durante un'intervista vis a vis). L'età media era di 32 anni, il 28% dei partecipanti erano donne, il 32% riferiva una co-infezione HIV/HCV; l'82% assumeva HAART. Delle persone che assumevano HAART, il 35% assumeva AZT+3TC, il 30% tenofovir, il 22% efavirenz, il 18% nevirapina, il 19% lopinavir/ritonavir, il 10% atazanavir. Il 30% assumeva il suo primo regime HAART, il 23% il secondo, il 17% il terzo, il 30% oltre il terzo. Il 18% delle persone che hanno partecipato allo studio assumeva una terapia once daily, il 70% una terapia due volte al giorno e il 12% una terapia tre o più volte al giorno.

• Le persone che hanno riempito il questionario via web erano più frequentemente maschi, al secondo o successivo regime terapeutico, assumevano una terapia once daily (22% confronto al 13%) e ricercavano più spesso informazioni sulla propria malattia e sulla terapia. La quantità di risposte non date è stata molto bassa in entrambe le modalità di somministrazione. La prima considerazione che scaturisce è che l'approccio via web appare come un'utile e interessantissima via di acquisizione di informazioni e strumento di espressione del vissuto delle persone rispetto alle terapie antiretrovirali. L'ampliamento dell'uso di tale approccio potrà supportare una più attenta conoscenza delle preferenze delle persone che assumono HAART e della loro relazione con l'équipe curante.

• Il 78% dei partecipanti allo studio riferiva di ricercare attivamente informazioni sulla terapia antiretrovirale (il 73% individua come fonte di informazione il proprio medico, il 65% il Web, il 36% associazioni di lotta all'AIDS e il 30% i mass media). La percentuale di persone che cercano

informazioni sulla terapia è lievemente superiore per coloro che assumono il terzo regime o oltre, rispetto a coloro che assumono il primo o il secondo regime nonché per coloro che riportano cambiamenti dell'immagine corporea.

• Il 37% dei partecipanti allo studio riportava un qualche problema legato alla terapia. Il 42% identificava negli effetti collaterali il problema maggiore, il 32% riportava il cambiamento dell'immagine corporea come problema più importante, il 24% l'elevato numero di compresse e solo il 2% l'elevato numero di dosi.

• Su 341 che assumevano HAART, 112 persone (33%) riferivano di aver sospeso, almeno una volta tutti i farmaci (le cosiddette "drug holidays"). Le drug holidays sono riferite più frequentemente dalle persone al terzo regime o oltre di terapia (52%) rispetto a coloro che assumono il primo o il secondo regime (17%) e da chi percepisce dei cambiamenti della propria immagine corporea (43%) rispetto a coloro che non riportano tali cambiamenti (23%). Come prevedibile, coloro che riferiscono di aver attuato delle drug holidays più frequentemente riportano anche un'aderenza subottimale.

• Alla domanda "Semplifichereesti la terapia che stai assumendo?" più del 90% ha risposto affermativamente. Dovendo scegliere fra 2 sole opzioni, la riduzione del numero di dosi o la riduzione del numero di compresse, il 52% avrebbe voluto meno compresse e il 39% meno dosi (il 9% non ha risposto). Come atteso, coloro che assumevano una terapia once daily chiedevano soprattutto la riduzione del numero di compresse mentre coloro che assumevano una terapia due volte al giorno chiedevano in pari misura la riduzione del numero di dosi o del numero di compresse.

• 25 persone (cioè il 7.3%) autoripportavano un'aderenza ai farmaci subottimale. La probabilità di avere un'aderenza subottimale era maggiore per chi assumeva il terzo regime o oltre, per chi riportava dei cambiamenti dell'immagine corporea e per chi preferiva la riduzione di dosi piuttosto che di compresse. Non è stata riscontrata nessuna differenza significativa in termini di aderenza tra chi assumeva una terapia once daily e chi l'assumeva due volte al giorno. Però va notato che tra coloro che assumevano una terapia due volte al giorno, la riduzione del numero di dosi era richiesto dal 72% dei non aderenti rispetto al 44% degli aderenti. Tale dato permette di identificare una parte di persone che con alta probabilità avrebbe un beneficio concreto dalla riduzione del numero di dosi. Si rinnova l'ipotesi che gli interventi per il sostegno o il miglioramento dell'aderenza sono probabilmente più efficaci tanto più siano individualizzati sulle barriere esplicitate dalle persone che assumono la terapia antiretrovirale nonché sulle loro preferenze. Si sottolinea ancora una volta quanto l'uso di strumenti di indagine, come il questionario qui descritto, possano essere una fonte preziosa per individuare tali barriere e tali preferenze.

• L'80% del campione riferiva di aver condiviso con il proprio medico la scelta della terapia antiretrovirale ma tale proporzione scendeva al 45% quando si chiedeva alla persona se avesse influenzato la scelta della terapia. Le persone che riferivano di aver influenzato la scelta della terapia erano più frequentemente coloro che avevano riempito il questionario via web, che ricercavano attivamente le informazioni sulla terapia e che assumevano terapia once daily.

La ricerca in questione, pionieristica per la metodologia e per i contenuti analizzati, ha permesso di fotografare la realtà dell'HAART nel 2005 e di rivelare importanti aspetti connessi alla convenienza dei regimi terapeutici e al desiderio di semplificazione. Appare chiaro che la preferenza prioritaria delle persone che assumono HAART è rappresentata dalla tollerabilità a breve, medio e lungo termine. La semplificazione della terapia, indubbio vantaggio delle nuove formulazioni, è cruciale ai fini di un miglioramento dell'aderenza probabilmente solo per una piccola quota di persone.

Tali risultati potrebbero rappresentare la piattaforma analitica su cui strutturare interventi per il sostegno o il miglioramento dell'aderenza ai farmaci e soprattutto per incrementare i livelli di soddisfazione con il trattamento in atto e, più in generale, con la qualità dell'assistenza.

LE LINEE GUIDA PER LA TERAPIA NEL PAZIENTE HIV+: dogmi o indicazioni?

Delta intervista il **Prof. Mauro Moroni**

Simone **Marcotullio**

OGGI come oggi ci troviamo di fronte a qualche cosa di straordinario, che solamente una decina di anni fa era impossibile pensare: l'armamentario terapeutico per il trattamento farmacologico del paziente HIV-positivo è ricco di oltre 15 molecole attive contro la replicazione virale. La messa a punto di regimi di combinazione in grado di garantire un sequenziamento intelligente per evitare l'insorgere di resistenze è la vera sfida che vede in campo medici e pazienti per i prossimi anni. Non trascurabili anche i nuovi farmaci all'orizzonte, di vecchie classi e di nuove classi. Tuttavia abbiamo imparato come l'associazione schematica "al buio" non sia la strada maestra: le interazioni farmacologiche tra molecole, le tossicità che gravano a vari livelli, costringono il medico curante ad essere sempre aggiornato e a tentare di costruire un percorso terapeutico "intelligente", in grado di garantire per il paziente HIV-positivo non soltanto un benessere clinico, ma anche una qualità della vita alta.

L'OBIETTIVO delle linee guida per il trattamento delle persone HIV-positivo è proprio questo: tentare di fornire indicazioni generali sui tipi di percorsi terapeutici a seconda delle necessità cliniche della persona in cura.

DELTA ha chiesto al Prof. Mauro Moroni, pioniere della materia clinica in questo campo nel nostro paese, di rispondere ad alcune domande ed avere Sue impressioni in merito a questo argomento. Siamo veramente onorati di ospitare sulla nostra rivista le impressioni di un medico, che oltre ad avere assistito a tutte le fasi storiche di questa patologia, è sempre stato un punto di riferimento per tutti noi pazienti, non solamente per la competenza che certamente non gli deve essere riconosciuta da noi, ma soprattutto per l'amore con cui dedica il Suo lavoro a tutte le persone coinvolte da questa terribile infezione.



Delta: qual è il significato delle linee guida per la terapia antiretrovirale?

Prof. Moroni: il significato è andato progressivamente modificandosi in funzione dell'approfondimento delle conoscenze, ma soprattutto della crescente disponibilità di esami di laboratorio specifici e dei farmaci antiretrovirali. Le prime linee guida erano contenibili in poche pagine. Gli argomenti trattati si limitavano a indicazioni sull'utilizzo dei marcatori viro-immunologici e sul quando prescrivere i pochissimi farmaci a disposizione. Queste prime linee guida sono tuttavia state importanti in quanto hanno testimoniato l'avvallo della Comunità Scientifica Internazionale ai tests predittivi ed alla terapia antiretrovirale.

Tutto ciò appare oggi scontato, ma così non era nella seconda metà degli anni ottanta, ove accanto alle speranze ed alle prime conferme, erano di moda atteggiamenti di scetticismo, purtroppo non del tutto estinti. Le prime linee guida erano semplici perché le opzioni erano limitatissime. Le ultime linee guida occupano più di 80 pagine a stampa ed appaiono come veri e propri testi per una corretta gestione clinica delle persone HIV+.

Sono quindi fondamentalmente uno strumento di aggiornamento culturale che aiuta ma non sostituisce il Medico nelle sue scelte. Infine mantengono il ruolo di "pezze giustificative" nelle continue e talora estenuanti contrattazioni con le Amministrazioni Ospedaliere nella definizione dei budget.

Delta: quali sono le principali linee guida nel mondo in quei paesi in cui si ha pieno accesso alle terapie e come mai nel mondo esistono così tante linee guida per il trattamento della persona HIV +, seppur il problema sia assolutamente "globale"?

Prof. Moroni: Ogni paese tende ad elaborare proprie linee guida. Questa proliferazione può sembrare eccessiva e più dettata da narcisismo nazionalistico che da vere e proprie esigenze. In realtà non è così. L'infezione da HIV non pone gli stessi problemi ovunque. I Sistemi Sanitari, da cui derivano la disponibilità e la gratuità dei farmaci, varia da Paese a Paese. In Italia, ad esempio, assumono una particolare dimensione problemi meno rilevanti in altri Paesi:

la gestione delle coinfezioni con i virus epatici; HIV e immigrazione; HIV e tubercolosi; HIV e procreazione; HIV ed eterosessuali; anziani, "AIDS-presenting"....

Sono questi capitoli appena accennati nelle Linee Guida americane e che invece vengono ampiamente approfonditi in quelle nazionali. Le Linee Guida americane godono comunque di un persistente prestigio e per tutti gli estensori continuano a rappresentare il punto di riferimento preferito.

Delta: visto l'eterogeneità delle indicazioni, quale tra queste, a Suo giudizio, dovrebbe essere sempre il "vademecum" del medico?

Prof. Moroni: non ho dubbi a rispondere a questa domanda: la capacità critica del singolo Medico, frutto di un continuo e faticoso aggiornamento, dell'esperienza personale maturata sul campo, della capacità di adattare le indicazioni delle Linee Guida al singolo paziente, della attitudine a stabilire una "alleanza" forte e leale tra il Medico e chi si affida al Medico. Le Linee Guida sono sempre meno "prescrittive"; a indicazioni precise si va sostituendo un numero sempre

più ampio di opzioni. La gerarchia tra le opzioni dovrebbe essere dettata dalle evidenze sperimentali. Tali evidenze non sono sempre univoche e vanno interpretate. Molti lavori clinici sono stati promossi dall'Industria, sulla scorta di obiettivi prestabiliti. Al Medico si chiede oggi non solo di leggere e studiare le Linee Guida, ma anche di affrontarle con spirito critico e la mente sgombra da pregiudizi.

Delta: ritiene che i paesi che hanno accesso a tutte le opzioni terapeutiche riusciranno un giorno a omogeneizzare le indicazioni sugli standard di terapia?

Prof. Moroni: già oggi, le Linee Guida più qualificate coincidono per l'80-90% nelle indicazioni più significative. Le differenze inoltre, salvo rare eccezioni, riguardano temi relativamente marginali. Peraltro, le Linee Guida si fondono in parte sulle opinioni degli "Opinion Leaders", ma soprattutto sui dati sperimentali pubblicati. Le pubblicazioni scientifiche rappresentano un patrimonio universale, a disposizione di tutti i Pannelli di Esperti. Le fonti utilizzate per la compilazione delle Linee Guida sono pertanto le stesse per i diversi Paesi.

Delta: qual è la "proiezione clinica" della linea guida, ossia l'applicabilità reale, considerando che tutti ammettono che una terapia per un paziente HIV+ deve essere personalizzata?

Prof. Moroni: ritengo che, attualmente, le Linee Guida scontino un limite non facilmente superabile. Le indicazioni fornite dalle Linee Guida scaturiscono dalle "evidenze" documentate da studi sperimentali. Tali evidenze sono tanto più forti quanto più gli studi sono complessi, fondati su casistiche ampie e seguite per tempi lunghi. Tra l'elaborazione a tavolino dello studio e la sua conclusione, passano anni. Le Linee Guida pertanto, si fondono sui risultati di studi concepiti sulla scorta di conoscenze che, al momento della conclusione degli studi, si sono andate modificando. Oggi, ad esempio, disponiamo di farmaci autenticamente innovativi. Questi farmaci, sulla scorta degli studi registrativi, vengono forzatamente proposti per indicazioni limitate a situazioni di salvataggio in soggetti già andati incontro a multipli fallimenti. Le peculiarità di alcuni di questi farmaci, il meccanismo d'azione, lo spettro di mutazioni correlate alle resistenze, il profilo farmacologico, autorizzano ad ipotizzare un utile impiego anche in altre situazioni.



Le Linee Guida più coraggiose, hanno iniziato a prendere in considerazione anche queste possibili indicazioni prive di riscontri sperimentali. A mio avviso, è questo un aspetto positivo, da coltivarsi, ovviamente con la dovuta prudenza e discrezione.

Delta: ora le chiediamo di svelarci un piccolo segreto: nel momento in cui Lei deve prescrivere un regime terapeutico ad un paziente che non ha mai assunto terapia, quali criteri applica?

Prof. Moroni: credo che la formulazione della terapia d'esordio in un soggetto "naive" rappresenti una delle tappe più delicate e più in grado di condizionare tutta la successiva storia farmacologica del paziente. Ritengo pure che di ciò non si sia del tutto consapevoli e che troppo frequentemente non si ponga abbastanza attenzione al problema. Apparentemente, molte combinazioni sopprimono in ugual misura la replicazione virale e quindi, in tempi brevi, possono apparire equivalenti. Le differenze possono infatti emergere in tempi lunghi, sotto l'aspetto della differente durata dell'efficacia. Oggi si tende ad avviare la terapia antiretrovirale solo quando la carica virale è particolarmente elevata, superiore alle 100.000 c/ml. In queste situazioni, la probabilità di selezionare mutanti resistenti da parte della pressione selettiva dei farmaci è più elevata ed i tempi necessari ad ottenere la soppressione della replicazione virale sono più lunghi. L'entità della carica virale è, a mio parere, un parametro primario nella scelta della terapia d'esordio. Questo non è un segreto in quanto più volte mi sono espresso in tal senso. In soggetti con carica virale elevata prescrivono un inibitore delle proteasi, farmaco ad elevata "barriera genetica", il più adatto, a mio parere, a compiere in tempi brevi il "lavoro sporco" della soppressione della replicazione virale con limitato rischio di selezionare resistenze. Non appena ottenuto il risultato voluto, sulla scorta di un mosaico di altre variabili, si potrà valutare se e come modificare la terapia a favore di un NNRTI.

I "farmaci di accompagnamento" sono destinati a rimanere invariati a lungo. Negli ultimi anni, si sono accumulate nuove conoscenze nell'ambito della tossicità cronica. Queste conoscenze, accanto alla disponibilità di formulazioni che ne facilitano l'assunzione, limitano oggi le scelte a poche opzioni. Sarei infine molto tentato in via sperimentale ed in situazioni molto particolari, quali l'infezione acuta con cariche virali particolarmente elevate o nell' "AIDS-presenting" pure con cariche virali elevate, ad associare ai farmaci che inibiscono la replicazione, farmaci che proteggono le cellule non ancora infette come gli inibitori dell'ingresso o della fusione.

Delta: per concludere, Lei pensa che nel prossimo futuro (5 anni) il pensiero di oggi possa subire dei cambiamenti forti, in termini di indicazioni?

Prof. Moroni: dipenderà da noi, dalla nostra capacità di sperimentare nuove vie e dimostrare la validità di nuove opzioni. Se le promesse saranno mantenute, il panorama dei farmaci disponibili si amplierà sensibilmente nei prossimi anni. Ciò è un evento assolutamente auspicabile, ma porrà il problema di come studiare e poi utilizzare al meglio questi farmaci. Per la sperimentazione clinica, si apriranno spazi di ricerca del tutto inaspettati, che sarà comunque difficile colmare in tempi brevi. Sarà indispensabile coordinare le ricerche e gli studi su dimensioni mondiali per ottenere più rapidamente risultati significativi. Occorrerà trovare fondi anche svincolati dall'Industria Farmaceutica per poter avviare e concludere studi spontanei e "non-profit". In Italia esistono le competenze e le caratteristiche per poter contribuire agli studi anche più innovativi e complessi. Esiste anche la piena consapevolezza da parte delle persone sieropositive dell'insostituibile ruolo della ricerca clinica sperimentale. E' invece carente, da una decina d'anni ad oggi, la capacità da parte dei Clinici e dei Ricercatori italiani, di operare non singolarmente o in aggregazioni estemporanee, ma come "sistema Paese". Ciò ci penalizza nei confronti di quanto si è realizzato in altre nazioni, limitando, salvo rare ma significative eccezioni, le attuali validissime potenzialità nazionali.

Il Prof. Mauro Moroni

è Professore Ordinario e Direttore dell'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università degli Studi di Milano del Dipartimento di Scienza Clinica "Luigi Sacco" Facoltà di Medicina e Chirurgia

MTS E HIV/AIDS fra gli omosessuali italiani

Alcuni risultati della recente ricerca nazionale sul sesso e la salute di gay, lesbiche e bisessuali

PRESENTAZIONE DELLA RICERCA

L'Istituto Superiore di Sanità ha finanziato il progetto presentato da Arcigay nazionale "MODI DI - Survey nazionale su stato di salute, comportamenti protettivi e percezione del rischio HIV nella popolazione omo-bisessuale" (V° Programma nazionale di ricerca sull'AIDS - Aspetti psicosociali). Il progetto aveva l'obiettivo di raccogliere dati statisticamente attendibili sullo stato di salute, i comportamenti protettivi e la percezione del rischio HIV/AIDS nella popolazione gay, lesbica e bisessuale del nostro Paese. I dati riportati di seguito si riferiscono solamente alla componente maschile del campione.

La raccolta dei dati è avvenuta attraverso la somministrazione di un questionario disponibile in forma cartacea presso i circoli distribuiti in tutta Italia e on-line sul sito web del progetto. La quota di questionari compilati, e validati, on-line è del 70,8%, contro il 29,2% su carta.

Il campione analizzato di 4690 maschi è composto in stragrande maggioranza da cittadini italiani (97,5%). Il 29,5% vive nel Nord est, il 28,4% nel Nord ovest, il 21,9% nel Centro, il 16,7% nel Sud e nelle Isole. La distribuzione per fasce d'età è nettamente a vantaggio dei giovani. In particolare quelli con meno di 25 anni raggiungono il 30,8%, quelli tra i 26 e i 30 anni il 20,2%, tra i 31 e i 40 anni il 32,4%, tra i 41 e oltre il 16,6%.

Un campione con una forte presenza di giovani, favorito anche dal grande utilizzo che, negli ultimi anni, la comunità gay ha iniziato a fare di internet come canale di conoscenza e incontro.

La ricerca non ha comunque coinvolto soltanto gay o omosessuali. Si definisce in questi due modi "soltanto" il 71,1% delle persone. Il 13,6% solitamente non usa definizioni, mentre il 10,6% si definisce bisessuale e l'1% eterosessuale.

COMPORAMENTI SESSUALI

La **ricerca di partner sessuali** avviene principalmente attraverso internet. Il 51% degli intervistati ha utilizzato almeno una volta questo strumento, che però si aggiunge e non sostituisce altre modalità e canali di contatto, quali le disco o i locali gay (32,5%), le aree di cruising (20,5%), le dark-room (13,1%).

Rispetto al **numero di partner**, il 23% ne ha avuto uno solo negli ultimi 12 mesi, il 27,2% da 2 a 4, il 18% da 5 a 10 e l'11% da 11 a 20, mentre il 13% ha superato i 20 partner nell'ultimo anno (l'8% non risponde).

E sul **ruolo sessuale** scopriamo cose interessanti. L'80% si dichiara versatile rispetto al sesso orale (il 2,7% non ha fatto sesso orale nell'ultimo anno), mentre è solo insertivo il 5,5% degli intervistati e solo ricettivo il 4,8%. Rispetto al sesso anale è versatile l'82% circa degli intervistati (il 13,1% non ha fatto sesso anale nell'ultimo anno), con una scelta prevalentemente insertiva per il 13% e prevalentemente ricettiva nella stessa percentuale.

Analizzando la frequenza dei **comportamenti sessuali a rischio**, si riscontra che interessano circa il 49,3% degli intervistati, considerando come rapporto a rischio medio-elevato il sesso anale senza preservativo e il sesso orale senza preservativo con eiaculazione in bocca, indipendentemente dal tipo di partner.

Restringendo la definizione di **rischio** ad un rapporto anale e orale non protetti con persone sieropositive e/o dallo stato sierologico sconosciuto la percentuale si abbassa al 23%. Non emergono differenze significative in base all'età o alla distribuzione geografica del campione. Si sostanziano invece delle differenze in base allo stato HIV. Il 49,7% degli uomini HIV+ riporta di avere avuto rapporti a rischio nell'ultimo anno, in particolare con altri uomini HIV+.

Davide **Barbieri**
e Raffaele **Lelleri**



HIV/AIDS

L'attenzione per la prevenzione e per il proprio stato di salute si rivela particolarmente influenzata dall'età dei soggetti, anche per quanto riguarda l'enfasi sui controlli HIV.

Il 32% dei soggetti non ha mai effettuato il test dell'HIV, per il 63,8% l'ultimo test è risultato negativo, mentre il 4,2% è risultato sieropositivo nell'ultimo test effettuato.

La percentuale di soggetti che non ha mai effettuato il test HIV decresce con il passare dell'età. Più della metà dei soggetti < 25 non si è mai testata. Tale quota cala nettamente passando alla fascia 26-30 e in modo meno deciso, ma altrettanto visibile, nei soggetti >30.

Sono molto forti le differenze tra i mai testati in base alla distribuzione geografica. Al Nord sono il 28,5%, al centro il 30,4% e nel Sud il 47,3%.

Fra i sieropositivi, il 57% si sta attualmente sottoponendo ad un trattamento farmacologico. La percentuale dei mai testati diminuisce all'aumentare del numero di partner sessuali. Circa un terzo delle persone che hanno avuto fra i 2 e i 20 partner risultano non testati, mentre si dimezzano nel caso di un numero di partner superiori a 20. Non altrettanto significativa appare la differenza considerando i soggetti appartenenti ad aree metropolitane, che risultano non testati nel 28,3% contro il 35,8% dei residenti in aree non metropolitane.

Ancora minori sono le differenze considerando l'uso di internet per la ricerca di sesso. I non testati sono il 34,3% fra coloro che non hanno mai fatto sesso con partner ricercati su internet, mentre sono il 31,1% fra coloro che lo hanno fatto.

MTS

Rispetto alle **altre malattie a trasmissione sessuale (MTS)** questo è il quadro che emerge dall'indagine. Il 37,7% non ha mai fatto un controllo e circa il 50% dichiara di non averne avute negli ultimi cinque anni (tra le MTS sono state però incluse anche le piattole, rivelatesi di gran lunga il problema più comune con una prevalenza pari al 27,3%). Più della metà dei soggetti < 25 e più di un terzo dei soggetti nella fascia 26-30 dichiara di non avere mai fatto nessun tipo di controllo per le MTS.

Se consideriamo le 4 MTS più diffuse, vediamo come il pattern di distribuzione sia pressoché identico: aumento della diffusione all'aumentare dell'età, con un picco nella fascia 31-40. La diffusione poi discende nuovamente dopo i 40 anni. Fa eccezione la sifilide, rilevata in aumento anche nell'ultimo arco di età contemplato.

Rispetto alle singole MTS, una percentuale del 3,9% dice di aver sofferto di epatite B, il 3,6% di epatite A, il 4,2% di sifilide, il 5,3% di gonorrea, l'8,7% dei condilomi.

L'indagine mostra inoltre come circa un terzo degli intervistati sia vaccinato o immune rispetto all'epatite A, mentre è non vaccinato il 34% e non sa il 31%. Sono invece vaccinati o immuni dall'epatite B il 50% degli intervistati, contro il 25% dei non vaccinati o di chi non sa, rispettivamente.

OPINIONI

Le opinioni riguardo ad alcuni aspetti del comportamento sessuale forniscono altre utili indicazioni.

L'86% degli intervistati non ritiene automatica la concordanza sierologica con il partner nel caso in cui gli venga richiesto di fare sesso senza preservativo. Fornisce dunque una indicazione sull'attenzione che si pone nei rapporti sessuali. Tuttavia il giudizio positivo pare attenuato dal fatto che il comportamento protettivo venga in parte demandato al partner, dal momento che il 40% degli intervistati si aspetta da un partner sieropositivo che questo glielo comunichi.

Appare comunque molto limitato la ricerca intenzionale di rapporto a rischio. La ricerca intenzionale di partner che non usano il preservativo è limitata a meno del 4%.



CONCLUSIONI

In conclusione, si può quindi presupporre una minore attenzione ai controlli HIV e MTS da parte della popolazione più giovane e dei soggetti del Meridione, anche in relazione al timore per le possibili discriminazioni. Tuttavia l'ipotesi, piuttosto diffusa, secondo cui sono specialmente le nuove generazioni ad avere abbassato la guardia in merito all'HIV/AIDS non è totalmente confermata dal nostro campione, che rileva una certa omogeneità dei comportamenti sessuali a rischio rispetto all'età. Rimane il fatto che i più giovani risultano più esposti soprattutto perché accedono di meno alle risorse sanitarie.

MODI DI evidenzia l'elevata prevalenza delle problematiche HIV/AIDS nella popolazione omosessuale maschile. Si tratta di un risultato che, come Arcigay, ci interroga in particolar modo e ci spinge a riflettere sulle strategie preventive per il prossimo futuro.

In particolare ci spinge ad ampliare il raggio di azione che finora si è incentrato soprattutto su messaggi preventivi che richiamavano all'attenzione a "Non infettarsi". Dall'indagine emerge invece in maniera rilevante la presenza all'interno della comunità di persone HIV+ ed in AIDS, che utilizzano le strutture sociali e ricreative e verso cui è opportuno rivolgere l'attenzione nel prossimo futuro, con modalità specifiche.

Sul sito www.modidi.net

saranno disponibili prossimamente i risultati completi e il report definitivo

Davide Barbieri e Raffaele Lelleri

sono responsabili dell'Area Salute dell'Arcigay Nazionale

GRAVE! LA CARENZA DI RICERCA DI NUOVI NRTI

FvS



Segnaliamo ai nostri lettori che, se da una parte sono stati fatti molti passi avanti nel trattamento dell'HIV e ad oggi sono disponibili 18 farmaci antiretrovirali, dall'altra sottolineiamo la **quasi totale assenza di NRTI** (nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa) in fase di studio. Un solo NRTI è in fase di sviluppo presso Gilead Sciences. Dato il possibile rischio di resistenze crociate tra molti dei NRTI esistenti e data la tossicità della maggior parte di essi, è necessario che la ricerca si concentri maggiormente nello sviluppo di molecole di questa classe.

Ci si trova, infatti, a dover affrontare sempre di più il problema delle persone che presentano resistenze crociate a tutta la classe di farmaci e ciò mette a repentaglio il successo della terapia ed, in alcuni casi in aumento, la situazione immunologica delle persone con HIV.

Si ipotizza che la classe dei NRTI possa essere di poco interesse per le industrie che sviluppano nuove molecole in quanto i costi della ricerca, sempre più elevati per molecole sempre più complesse, possano non essere remunerati dal

prezzo di mercato che nei paesi occidentali viene applicato a questa classe di farmaci. Sempre crescente è la complessità di ricercare molecole non cross-resistenti e di facile assunzione (QD o BID, poche compresse).

Viceversa, gli studi si stanno concentrando su nuove classi di farmaci (anti-CCR5, inibitori della fusione, inibitori dell'integrasi, certamente più remunerativi), ma la possibile combinazione ed efficacia con i farmaci disponibili, è ancora tutta da provare.

TMC 114/darunavir: parte in Italia l'accesso allargato

Da molto tempo Delta sta dando notizia in merito agli studi clinici in corso su un nuovo inibitore delle proteasi (IP) sviluppato dalla Tibotec Inc. e che verrà commercializzato in Europa dalla Janssen-Cilag. Si tratta del TMC 114 (Darunavir), già disponibile sul nostro territorio in vari centri clinici attraverso gli studi di fase IIb (POWER 1, C-213) e di fase III (C-209). Il profilo della molecola sembra essere molto promettente, avendo sostanzialmente le caratteristiche che si richiedono ad un nuovo IP che si avvicina alla commercializzazione: il farmaco si è dimostrato efficace sui pazienti che hanno ceppi di HIV resistenti ai tradizionali IP ed inoltre i primi dati a 24 settimane ci indicano un recupero notevole dei CD4+ su pazienti fortemente pre-trattati. Al momento i dati sulla tollerabilità non sembrano destare particolare preoccupazione.

Sappiamo bene come gli studi registrativi precedentemente citati sono soggetti a criteri di inclusione talvolta restrittivi per i pazienti. Gli attivisti hanno da tempo chiesto un programma di accesso allargato alla molecola (EAP) per le persone HIV+ in necessità. Tibotec e Janssen-Cilag, con la collaborazione delle associazioni dei pazienti e delle autorità regolatorie, hanno concordato un protocollo di accesso allargato al farmaco (C-226) per permettere a chiunque ne abbia reale necessità di poter accedere alla molecola nei tempi più brevi possibile.

Questo numero di Delta nel report di ICAAC/Washington ed il numero precedente nel report dell'EACS/Dublinko contengono i risultati degli studi di fase IIb (POWER 1 e POWER 2) a 24 settimane. L'anno in corso ci darà certamente altre notizie sul farmaco.

:: Breve profilo della molecola

TMC114 è somministrato per via orale al dosaggio di 600/100 mg (TMC114/rvt) due volte al giorno boosterizzato con ritonavir: essendo le compresse di TMC114 da 300 mg e le capsule di ritonavir da 100 mg, il numero totale delle pillole giornaliere è 3 + 3.

Gli studi a 24 settimane su pazienti fortemente pre-trattati hanno mostrato un aumento di CD4 globalmente riassumibile tra i vari studi di 100 cells/mm³ (124 nel Power 1). Pazienti fortemente pre-trattati sono arrivati a livelli di carica virale al di sotto delle 50 cp/mL in percentuali oscillanti tra il 39% ed il 53%, a seconda degli studi, in confronto ai gruppi di controllo con un altro IP/r in cui le percentuali erano oscillanti tra il 7 ed il 18%. Seppur diverse le varie popolazioni di persone pre-trattate dei vari studi, si è notato uno straordinario successo immunologico, accompagnato da un buon successo virologico. Discreta la tollerabilità. Anche se il farmaco, all'interno di un tradizionale schema HAART, risulta candidabile come regime di "anchor" da solo, in alcuni pazienti sono comunque migliori i successi raggiunti in associazione con T-20, dato che non sorprende (l'analisi per stabilire quali sono i pazienti che più beneficiano dell'associazione con T20 o un altro farmaco attivo, è attualmente in corso). La molecola non presenta particolari precauzioni da adottare in merito alle interazioni con altri farmaci antiretrovirali.

:: L'accesso allargato: criteri di inclusione

Il protocollo di accesso allargato (C-226) contiene i seguenti criteri di inclusione:

- . Età > 18 anni;
- . Avere opzioni di trattamento limitate o non averne alcuna a causa di fallimento terapeutico o intolleranza ad altri farmaci antiretrovirali;
- . Aver già assunto terapie appartenenti a tutte le tre principali classi terapeutiche (NRTIs, NNRTIs, IPs), compreso almeno due differenti regimi contenenti IP;
- . Avere CD4+ T-cells < 200 cells/mm³;
- . Avere un quadro viro-immunologico tale da supportare l'utilizzo della molecola a discrezione del medico (ad esempio insuccesso immunologico);
- . Non essere eleggibile per nessun altro studio in corso riguardante la molecola.

:: Centri sul territorio italiano

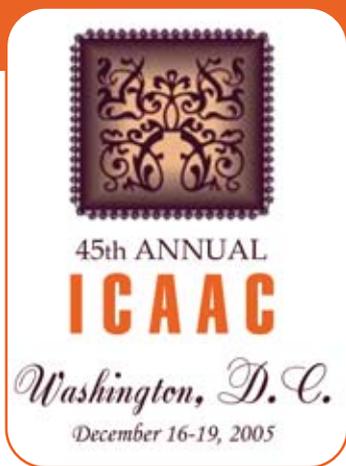
Questo l'elenco dei centri sul territorio italiano che verosimilmente saranno in grado di fornire la molecola tramite l'EAP, salvo approvazione dei comitati etici locali e/o approvazione della CRO internazionale. I centri saranno gradualmente attivati nel 2006.

	Regione	Città	Centro - Dettaglio
1	Abruzzo	Pescara	Azienda Sanitaria Locale Ospedale Civile Dello Spirito Santo
2	Calabria	Catanzaro	Presidio Ospedaliero "A. Pugliese- Ciaccio" U.O. Malattie Infettive
3	Campania	Caserta	Azienda Ospedaliera S. Sebastiano di Caserta Unità Operativa di Malattie infettive e tropicali
4	Campania	Napoli	Azienda Ospedaliera Ospedale Cotugno Malattie Infettive
5	Campania	Napoli	Università degli Studi di Napoli Federico II Dipartimento Universitario di Medicina Pubblica e Sicurezza Sociale
6	Campania	Napoli	Ospedale Gesù Maria: Il Università di Napoli Diagnosi e Terapia per l'immunodeficienza acquisita
7	Campania	Salerno	Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "OO.RR. S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona"
8	Emilia-R.	Bologna	Università degli Studi di Bologna: Policlinico S.Orsola Malpighi Istituto Malattie Infettive
9	Emilia-R.	Ferrara	Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara: Arcispedale S. Anna Unità operativa di Malattie Infettive
10	Emilia-R.	Forlì	Presidio Ospedaliero "Bufalini-Marconi" U.O. Malattie Infettive
11	Emilia-R.	Modena	Clinica Malattie Infettive e Tropicali Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
12	Emilia-R.	Parma	Azienda Ospedaliera di Parma Unità Operativa di Malattie Infettive e Epatologia
13	Emilia-R.	Piacenza	Ospedale Civile Guglielmo da Saliceto Unità Operativa di malattie Infettive
14	Emilia-R.	Reggio E.	Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive
15	Friuli-V. G.	Pordenone	Istituto Nazionale Tumori: Centro di Riferimento Oncologico (CRO), Divisione di Oncologia Medica A
16	Lazio	Latina	Azienda Usl Latina : Ospedale S. Maria Goretti Unità Operativa di Malattie Infettive

	Regione	Città	Centro - Dettaglio
17	Lazio	Roma	IRCCS Ospedale Lazzaro Spallanzani Malattie Infettive
18	Lazio	Roma	Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico Gemelli
19	Lazio	Roma	Policlinico Umberto I - U.O.C. di Immunologia Clinica
20	Lazio	Roma	Azienda Ospedaliera: S. Giovanni Addolorata S.c. Immunologia Clinica ed Allergologia
21	Lazio	Roma	Area Funzionale Aggregata di Medicina Interna Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Tor Vergata"
22	Liguria	Genova	E. O. Ospedali Galliera di Genova Struttura complessa di Malattie Infettive
23	Liguria	Genova	Azienda Ospedaliera Ospedale S.Martino Unità Operativa Malattie Infettive
24	Liguria	Genova	Clinica di Malattie Infettive Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino"
25	Liguria	Imperia	Ospedale di Sanremo Unità Operativa di Malattie infettive
26	Liguria	La Spezia	Ospedale Civile S.Andrea Felettino Struttura Complessa di Malattie Infettive
27	Liguria	Savona	Presidio ospedaliero di Savona: Ospedale San Paolo Unità Operativa di Malattie Infettive
28	Lombardia	Bergamo	Ospedali Riuniti di Bergamo Unità Operativa di Malattie Infettive
29	Lombardia	Brescia	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia Istituto di Malattie Infettive e Tropicali
30	Lombardia	Lecco	Presidio Ospedaliero Di Lecco: Ospedale "Manzoni "Unità Operativa di Malattie Infettive
31	Lombardia	Lodi	Ospedale Siro Delmati U.O. Malattie Infettive
32	Lombardia	Mantova	Azienda Ospedaliera: Ospedale "Carlo Poma" U.O. Malattie Infettive
33	Lombardia	Milano	Azienda Ospedaliera: Ospedale Civile Di Legnano - Cuggiono Unità Operativa di Malattie Infettive
34	Lombardia	Milano	Azienda Ospedaliera Luigi Sacco Unità Operativa Malattie Infettive
35	Lombardia	Milano	Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor Dipartimento di Malattie Infettive
36	Lombardia	Milano	Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria Clinica di Malattie Infettive e Tropicali
37	Lombardia	Monza	Azienda ospedaliera San Gerardo: Ospedale Vecchio Unità Operativa di Malattie Infettive
38	Lombardia	Pavia	IRCCS Policlinico S. Matteo Clinica di Malattie Infettive
39	Lombardia	Varese	Azienda Ospedaliera: Ospedale di Circolo Busto Arsizio Divisione di Malattie Infettive
40	Lombardia	Varese	Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo Fondazione Macchi Clinica di Malattie Infettive e tropicali
41	Marche	Ancona	Azienda Ospedaliera Umberto I Torrette Lancisi Divisione di Malattie Infettive
42	Marche	Pesaro	Ospedale San Salvatore Divisione di Malattie Infettive
43	Piemonte	Asti	Ospedale Cardinal Massaia Unità Operativa di Malattie Infettive
44	Piemonte	Biella	Ospedale degli infermi Struttura Complessa di Malattie Infettive
45	Piemonte	Cuneo	Presidio Ospedaliero A. Carle S.C. Malattie Infettive e Tropicali
46	Piemonte	Torino	Ospedale Amedeo di Savoia Clinica Universitaria di Malattie Infettive
47	Piemonte	Verbania/Pallanza	Ospedali Riuniti Unità Operativa di Malattie Infettive Tropicali
48	Piemonte	Vercelli	Ospedale Sant'Andrea Unità Operativa di Malattie Infettive
49	Puglia	Bari	Ospedale Policlinico Consorziale Bari Clinica Malattie Infettive
50	Puglia	Bisceglie	Ospedale Civile Vittorio Emanuele II Reparto di Malattie Infettive
51	Puglia	Foggia	Ospedali Riuniti di Foggia Unità Operativa Malattie Infettive
52	Puglia	Taranto	AUSL Taranto I : Ospedale S. Giuseppe Moscati Divisione di Malattie Infettive
53	Sardegna	Cagliari	Azienda USL n° 8 - Presidio Ospedaliero SS.Trinità Divisione Malattie Infettive
54	Sardegna	Cagliari	Policlinico Universitario di Cagliari Immunologia Clinica
55	Sardegna	Sassari	Ospedale Civile Vecchio Istituto Malattie Infettive
56	Sicilia	Catania	Azienda Ospedaliera di Cannizzaro Unità Operativa di Malattie Infettive
57	Sicilia	Palermo	Ospedale Casa del Sole - ASL 6 Palermo Divisione Malattie Infettive
58	Toscana	Firenze	Azienda Ospedaliera Careggi: Università di Firenze Unità Operativa di Malattie Infettive
59	Toscana	Firenze	Azienda USL Ospedale S.M. Annunziata Ambulatorio Malattie Infettive
60	Toscana	Grosseto	Ospedale " Misericordia" USL 9 Unità Operativa di Malattie Infettive
61	Toscana	Lucca	Ospedale Campo di Marte U.O. Malattie Infettive
62	Toscana	Pisa	Azienda Ospedaliera Pisana: Ospedale Cisanello Unità Operativa di Malattie Infettive
63	Toscana	Prato	Ospedale Misericordia Unità Operativa di Malattie Infettive
64	Veneto	Padova	Azienda Ospedaliera di Padova Unità Operativa di Malattie Infettive e Tropicali
65	Veneto	Treviso	Ospedale Ca' Foncello : Presidio Ospedaliero di Treviso Divisione Malattie Infettive
66	Veneto	Verona	Centro Medicina Preventiva Dipartimento Dipendenze - ULSS 20
67	Veneto	Verona	Ospedale Maggiore di Borgotrento Dipartimento di Patologia - Malattie Infettive
68	Veneto	Vicenza	Ospedale Civile di Vicenza U.O. Malattie Infettive e Tropicali

Tibotec sottomette all'EMA e all'FDA il TMC 114

Tibotec ha sottomesso i dati riguardanti il TMC 114 (darunavir) alle autorità regolatorie europee (EMA) ed americane (FDA). I dati sottomessi si basano sugli studi di fase IIb (POWER 1 e 2) presentati nel corso del 2005 di cui abbiamo già dato notizia varie volte. Il dosaggio raccomandato è quello di TMC 114/rtv 600/100 mg bis in die. A supporto anche lo studio in aperto non randomizzato POWER 3. Ci si aspetta una approvazione delle autorità regolatorie europee entro l'estate ed una conseguente commercializzazione in Italia all'inizio del 2007.



45° ICAAC

INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY

Washington DC, 16-19 Dicembre 2005

Simone **Marcotullio**
e Filippo **Schloesser**

introduzione

La Conferenza, che ospita il più alto numero di ricercatori e medici data la interdisciplinarietà che la caratterizza, era stata programmata per metà settembre a New Orleans, ma a causa dell'uragano Katrin è stata rinviata a metà dicembre a Washington permettendo a qualche nuovo studio di essere presentato e implicando la cancellazione di altri che sono divenuti obsoleti nel frattempo. Interminabile il numero di sessioni: antibiotici, antibatterici, antimicrobici, vaccini e tecnologie di prevenzione, HIV ed altri retrovirus, infezioni batteriche, micologia, parassitologia, virologia, farmacologia e interazioni cliniche in vivo ed in vitro, malattie a trasmissione sessuale e nosocomiali, diagnostici, patogenesi delle infezioni... Grande e complessa la possibilità di scegliere le sessioni da seguire, spesso parallele, ci siamo concentrati sui nuovi farmaci (HIV e HBV, solo in questa sessione vi erano 162 presentazioni) in sviluppo e sui nuovi vaccini in studio per l'HIV.

NUOVI FARMACI ANTIRETROVIRALI

CCR5 (H-411, P. K. Door): presentato uno studio sulla capacità di legame e sulla attività biologica di differenti molecole antagoniste del recettore CCR5. La metodologia utilizzata è molto innovativa, tuttavia fortemente teorica. Maraviroc (CCR5 della Pfizer) sembra dissociarsi di meno sui corecettori rispetto vicriviroc (CCR5 della Schering Plough), permettendo più biodisponibilità, mentre il primo, in base alla stessa tecnica, sembra meno promettente sui mutanti del corecettore stesso. Va specificato che la tecnica è altamente teorica: sarà la pratica clinica, come sempre, a darci informazioni utili su questi punti.

BrecaNavir (H-412, D. Ward): il nuovo inibitore della proteasi della GSK, sviluppato in collaborazione con Vertex, ha ricevuto dalla FDA il "fast-track" per l'approvazione. Previsto sin dall'inizio il booster di ritonavir, è attualmente in fase IIb di sperimentazione. In questa sede stati presentati i primi dati (a 24 settimane) di sicurezza, tollerabilità ed attività antivirale dello studio in aperto (HPRI0006), a 48 settimane, il nuovo farmaco non ha problemi di interazione con gli NRTI ed in particolare con tenofovir, 3TC e AZT. 31 pazienti (25 con virus wild type e 6 con virus resistente con una media di 2 mutazioni al gene della proteasi e con 4,71 log di HIV-RNA) hanno ricevuto BCV/r, al dosaggio di 300/100 mg bis in die, in combinazione con 2 NRTIs, in base alla storia clinica e al genotipo virale di ogni paziente. L'81% dei pazienti che hanno terminato lo studio (4 si sono ritirati) ha raggiunto, in 24 settimane, HIV RNA < 400 cp/mL (ITT, missing or discontinuation = failure) e il 77% HIV RNA < 50 cp/mL.

Ottima la risposta nei pazienti con ceppi resistenti agli IP: -2.2 log di riduzione di carica virale contro -3.3 log in pazienti senza ceppi resistenti. La riduzione della viremia è avvenuta nelle prime 12 settimane e sono rimasti stabili fino alla fine dello studio. Ottimo il guadagno medio di CD4, rispettivamente 79 cells/mm³ e 122 cells/mm³. Ben tollerato il farmaco: il 13% ha riscontrato astenia, il 10% valori elevati di CPK e il 6% di trigliceridi. In attesa di dati su

più pazienti, è stato comunicato che i prossimi studi (STRIVE trial) saranno sia su pazienti pre-trattati (con almeno 1 mutazione primaria agli IP) che su pazienti naïve.

TMC 114/r (H-413, T. Wilkin): presentati i risultati a 24 settimane dello studio di fase IIb POWER 2. Seppur buoni, va notato che sono leggermente meno entusiasmanti rispetto a quelli di POWER 1: la differenza è forse da imputare alla diversa popolazione. I 278 pazienti avevano già assunto almeno 1 IP, 1 NNRTI e 1 NRTI e presentavano almeno 1 mutazione agli IP. A 24 settimane, sono state effettuate analisi interinali su 201 pazienti. I bracci di valutazione dei dosaggi prevedevano 400/100 QD, 800/100 QD, 400/100 BID, 600/100 BID. Il 62% dei pazienti al dosaggio 600/100 mg, bis in die, ha raggiunto almeno la riduzione di 1 log di carica virale in confronto a solo il 14% del gruppo comparatore (HIV RNA < 50 cp/mL: 39% versus 7%). Buone anche la performance in coloro che lo hanno assunto in associazione con T-20: HIV RNA < 50 cp/mL nel 64% versus 30% in coloro che lo hanno assunto senza T-20. A nostro giudizio è molto significativo il dato che unendo gli studi POWER 1 e POWER 2 (quindi oltre 500 pazienti fortemente pre-trattati), il guadagno di CD4 a 24 settimane è di 100 cells/mm³. I ricercatori hanno sottolineato che il dosaggio ottimale per i pazienti pretrattati è quello di 600/100.

PA 457 (H-416d, G. Beatty): sono i primi dati di uno studio in monoterapia su pazienti HIV+ del primo inibitore della maturazione. Questo farmaco interferisce con la produzione dell'ultimo step della proteina gag (CA-SPI). A somministrazione orale con una emivita molto lunga, per il meccanismo di azione sembra bassa la probabilità di interazione con altri farmaci antiretrovirali. Al dosaggio più alto di 200 mg QD il farmaco ha ridotto la carica virale in media di 1.03 log in monoterapia. I pazienti (24 in trattamento a differenti dosaggi, 8 placebo) erano naïve oppure non in terapia da almeno 12 mesi, con CD4 > 200 cells/mm³ e HIV RNA oscillante tra 5.000 e 250.000 cp/mL. Programmato uno studio di fase IIb per l'anno 2006.



Elvicitabina (LB-27, P. Colucci): unico nuovo analogo nucleosidico in fase di studio, in sviluppo presso la Achillon, precedentemente fermato per tossicità a livello di midollo osseo probabilmente per il dosaggio troppo alto. Ora uno studio su 24 pazienti, tutti riceventi LPV/r BID, ha testato elvicitabina 5, 10 mg QD oppure 20 mg ogni due giorni. Dopo 21 giorni il farmaco è stato interrotto, continuando però LPV/r per altri 14 giorni. La riduzione della carica virale ai differenti dosaggi al giorno 21 è stata rispettivamente di 1.8log, 1.9log e 2.0log. Al giorno 28 i livelli del farmaco rimanevano oltre tre volte superiori all'IC50. Questo supporta il fatto che, forse, siamo di fronte ad un nuovo analogo nucleosidico con dosaggio "una volta alla settimana".

TNX-355 (LB-26/26*, E. Godofsky/D. Norris): nuovo anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al dominio 2 del recettore CD4+, bloccando così l'ingresso dell'HIV nella cellula. Presentati i risultati interinali a 24 settimane di uno studio di fase II. Il farmaco è a somministrazione necessariamente endovenosa. Testati vari dosaggi su 82 pazienti pretrattati con tutte le classi. Il farmaco, assieme ad un regime di background ottimizzato, al dosaggio 10mg/Kg una volta alla settimana per le prime 8 settimane seguito poi dallo stesso dosaggio ogni 2 settimane (n=27), alla 24-esima settimana ha mostrato una riduzione di carica virale di oltre 1 log. Simili i risultati per il dosaggio 15mg/kg ogni due settimane (n=28). Questo ultimo dosaggio ha mostrato anche un guadagno di CD4 pari a circa 50 cells/mm³. Segnalata anche un'attività sinergica con T-20 in vitro e l'indipendenza dell'azione del TNX-355 rispetto al tropismo virale R5/X4.

NUOVO FARMACO NELLA COINFEZIONE CON EPATITE B

Entecavir (H-415, M. Pessoa): potente e selettivo inibitore dell'HBV DNA polimerasi, con nessuna attività antivirale specifica contro l'HIV e nessuna interazione con il citocromo CYP450. Nome commerciale Baraclude[®], prodotto dalla Bristol Myers Squibb. Lo studio presentato è a 48 settimane su 68 pazienti HIV/HBV+, che assumevano HAART contenente lamivudina (3TC, Epivir) e che avevano ceppi di HBV resistenti alla lamivudina. Durante le prime 24 settimane dello studio i pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco ad entecavir (ETV) 1.0 mg QD (n=51) o placebo (n=17).

In seguito, i pazienti in placebo sono stati passati a terapia analoga con ETV. Tutti hanno continuato ad assumere lamivudina come parte del regime antiretrovirale contro l'HIV. La riduzione di HBV DNA dopo 48 settimane di terapia è stata di 4.20 log.

I pazienti che hanno switchato dopo le prime 24 settimane di placebo hanno ottenuto 3.56 log di riduzione. Tra il 30 ed il 40% dei pazienti di entrambi i gruppi hanno normalizzato i valori di transaminasi. Nessuna variazione dei CD4 e dell'HIV RNA, nessun evento avverso particolare e nessun paziente ha dovuto interrompere la terapia a causa di effetti collaterali.

VACCINI CONTRO L'HPV: GSK E MERCK/SANOFI PASTEUR

Due simposi satelliti hanno fatto il punto su due composti vaccinali in sviluppo per la prevenzione dell'HPV (Papillomavirus Umano), agente eziologico (malattia sessualmente trasmessa) responsabile del cancro uterino, condilomi, molti tumori ano-genitali e lesioni della cervice. L'HPV è molto comune nella popolazione con HIV/AIDS. Esistono più di 100 tipi di varianti di HPV. Il vaccino della GSK, Cervarix, è attivo contro i ceppi 16 e 18 (bivalente), responsabili del 70% di tumori alla cervice.

L'azienda farmaceutica pensa di commercializzare il vaccino esclusivamente per le donne con un'azione preventiva. Nessun studio condotto su uomini e cancro anale. Il vaccino della Merck, Gardasil, oltre ai ceppi 16 e 18 include anche il 6 e 11 (quadrivalente). Questi ultimi due ceppi sono implicati nel 90% dei condilomi genitali. Entrambi i vaccini richiedono 3 somministrazioni. Quello della GSK contiene un adiuvante particolare (AS04). Secondo uno studio sul vaccino prodotto da Merck/Sanofi Pasteur

negli adolescenti la risposta anticorpale è stata del 100% per i tipi 6, 11, 16 e del 99,9% per il tipo 18; dimostrandosi anche ben tollerato. Il vaccino della Merck è dunque indirizzato alla popolazione femminile e maschile.

Rimangono aperte alcune questioni che meriterebbero un'indagine specifica, su cui abbiamo comunque trovato un muro abbastanza omertoso da parte delle aziende produttrici: la comunità di persone con HIV richiede che i composti vaccinali vengano testati sulla popolazione HIV-positiva...sono seguiti a queste richieste numerose ed inspiegabili silenzi da parte delle due aziende produttrici. Sarebbe interessante comprendere anche come mai l'Italia sembra rimasta esclusa da questi studi...nonostante il problema dell'HPV sul nostro territorio sia ben presente. Infine ci piacerebbe poter valutare anche un'eventuale azione curativa di tali composti in persone HPV infette, magari su un target misto HIV/HPV.



SECOND
International Workshop on
HIV and Hepatitis Co-infection

Spunti dal
**2° SEMINARIO
INTERNAZIONALE
SU HIV
E COINFEZIONE CON
EPATITE C**

Sean Hosein

Amsterdam 12 – 14 gennaio, 2006

Adattamento di
David Osorio

Fotografie di
Stefano Marchitiello



01.
FIBROSI PIÙ VELOCE con EPATITE C

Il virus dell'epatite C (HCV) infetta il fegato ed una volta che si stabilisce in questo organo, le cellule del sistema immunologico vi si infiltrano per cercare di distruggere le cellule infette da HCV. Sfortunatamente, questa lotta tra il sistema immunologico e le cellule infette produce infiammazione e danno epatico.

Nello sforzo per riparare il danno, il fegato produce collagene, altre proteine ed enzimi necessari per la guarigione. Purtroppo, la riparazione del danno epatico non ha molto successo una volta che l'infezione da HCV si è radicata e la miscela di collagene, proteine ed enzimi generati comportano fibrosi e cicatrizzazioni. Con il tempo, questo danno si allarga a tutto il fegato. È per questo che le complicazioni a lungo termine dell'infezione da HCV possono includere disfunzione epatica, cancro e mortalità. È molto importante determinare il grado di danno epatico (fibrosi) prima di considerare l'inizio della terapia contro l'infezione da HCV. Ad esempio, se la quantità di tessuto epatico con un accelerato processo fibrotico aumenta in un arco di tempo definito, è probabile che si debba iniziare la terapia. I ricercatori, data l'immunodeficienza associata all'HIV/AIDS, hanno speculato a lungo che il decorso del danno epatico da HCV possa peggiorare in caso di coinfezione. Per confermare questa teoria e per individuare i fattori di rischio legati all'aumento di fibrosi, i ricercatori dell'ospedale Sacco di Milano hanno deciso di condurre uno studio.

Dettagli dello studio

Tra il 1985 ed il 2002, il gruppo di ricerca ha arruolato 36 volontari HIV/HCV positive (25% donne, 75% uomini). Tutti i partecipanti avevano avuto almeno 2 biopsie negli ultimi 5 anni. I campioni sono stati esaminati e sono stati paragonati i livelli di fibrosi dei due periodi diversi.

Risultati

Il gruppo ha trovato che il grado di fibrosi era aumentato del 23% nel 50% dei partecipanti.

Collegata ad un peggioramento della fibrosi, la diminuzione dei CD4 di oltre il 10% tra i periodi di biopsia.

Questo studio ha confermato che la fibrosi aumenta più rapidamente nelle persone con HIV/AIDS che in quelle con HCV da solo. Per ridurre il rischio di progressione della fibrosi (e del danno epatico), i medici di Milano hanno incoraggiato l'inizio della HAART (per aumentare i CD4). Hanno invece sconsigliato assolutamente il consumo di alcool in quanto peggiora il danno epatico. I risultati dello studio hanno suggerito biopsie più frequenti per aiutare medici e pazienti a riscontrare tempestivamente qualsiasi cambiamento a livello epatico.

Riferimento: Poster 9

02.
**COMBATTERE L'AFFATICAMENTO
e la DEPRESSIONE nella COINFEZIONE
da HIV/HCV**

Nei paesi industrializzati, la terapia per l'HCV (con o senza coinfezione da HIV) consiste in una combinazione di ribavirina e la versione a rilascio lento di interferone chiamata peg-interferone di cui si è molto parlato in Delta). Gli effetti collaterali di questa combinazione possono includere affaticamento e depressione, in particolare nelle persone HIV/HCV

L'affaticamento può essere dovuto al fatto che la ribavirina riduce i livelli di globuli rossi (RBC). Dato che questi portano l'ossigeno ai tessuti e aiutano a rimuoverne il diossido di carbonio, il loro abbassamento può causare sensazione di stanchezza e di mancanza di energia. L'interferone può colpire il cervello e la tiroide, causando cambiamenti dell'umore ed aumentando il senso di ansia e depressione. Data la paura di soffrire di depressione durante la terapia contro l'HCV, alcune persone coinfezionate con HIV/AIDS tendono a rifiutare la terapia. La d.ssa Kristina Jones e colleghi dell'Ospedale Presbiteriano di New York hanno studiato la depressione nei loro pazienti coinfezionate così come i modi per gestire la depressione e l'affaticamento associato alla terapia contro l'HCV.

Dettagli dello studio

I ricercatori hanno riportato risultati su 72 uomini e 21 donne, tutti coinfecti con HIV e HCV e sottoposti allo studio per 18 mesi. I partecipanti avevano una media di 476 CD4 e dato che erano in HAART, il 73% di loro aveva una carica virale sotto le 400 copie. Tutti i partecipanti avevano carica virale dell'HCV quantificabile e nel 56% livelli di più di 1 milione di copie. I ricercatori hanno anche registrato gli aspetti di ogni storia di salute mentale che i partecipanti avevano prima di entrare nello studio. È stato riscontrato che:

- ▶ il 19% aveva avuto episodi di depressione;
- ▶ il 6% ha riportato tentativi di suicidio;
- ▶ l'1% ha riportato pensieri suicidi.

Durante lo studio, tutti i partecipanti sono stati sottoposti a dosaggi standard di interferone e ribavirina per un anno. Alla fine del trattamento, sono stati seguiti per 6 mesi. Dopo la fine del trattamento, il monitoraggio è proseguito per altri sei mesi.

Risultati - depressione grave

Nonostante il 19% dei partecipanti avesse riportato almeno un episodio di depressione precedente, durante lo studio è stato rilevato che:

- ▶ nessuno ha tentato il suicidio, nonostante uno di essi ci avesse pensato;
- ▶ nessuno ha interrotto lo studio per la paura di commettere il suicidio;
- ▶ nessuno ha sviluppato comportamenti maniaci o psicotici associati alla malattia da depressione.

Risultati - Depressione

Circa il 33% delle persone con HIV ha mostrato depressione durante lo studio. A tale proposito si è scoperto che:

- ▶ ci è voluto più tempo per sviluppare depressione che astenia; nella maggior parte dei casi la depressione è apparsa quattro mesi dopo che i partecipanti hanno iniziato la terapia contro l'HCV;
- ▶ i ricercatori hanno valutato che in molti casi la depressione è apparsa a causa dell'esposizione a interferone in quanto nessuno dei partecipanti ne aveva riferito episodi precedenti.

Nonostante i molti casi di depressione, non essendosi manifestati tentativi di suicidio, i ricercatori hanno attribuito questo aspetto positivo all'uso concomitante di antidepressivi e di trattamento psichiatrico di sostegno al trattamento clinico.

Affrontare la depressione

Sulla base dei risultati, i ricercatori hanno suggerito la seguente modalità di azione per i medici che debbono gestire la depressione collegata alla terapia contro l'HCV dei loro pazienti:

- ▶ valutare i livelli ormonali degli ormoni tiroidei TSH e T4, dell'emoglobina e del testosterone, e prendere misure appropriate (eventuali supplementi);
- ▶ se l'ormone e gli altri dati sono entro i valori normali, i ricercatori suggeriscono la prescrizione di antidepressivi quali citalopram 20 mg/giorno, parossetina 20 mg/giorno o bupropione tra 150 e 300 mg/giorno.

Risultati - affaticamento

▶ I ricercatori hanno trovato che la fatica era una complicazione comune della terapia contro l'HCV, riportata da più del 70% dei partecipanti;

▶ secondo i ricercatori, la fatica si è "sviluppata molto precocemente". Molte persone con HIV/AIDS l'hanno avuta nella prima settimana di trattamento. Ad ogni modo, la depressione non era tanto grave da costringere i partecipanti ad interrompere lo studio.

Combattere l'affaticamento

Sulla base dei risultati, i ricercatori suggeriscono la seguente modalità d'azione per i medici che debbono trattare i casi di astenia grave correlata alla terapia contro l'HCV:

- ▶ valutare i livelli ormonali degli ormoni tiroidei TSH e T4, dell'emoglobina e del testosterone, e prendere misure appropriate (vedi supplementi);
- ▶ se l'ormone e gli altri dati sono entro i valori normali, i ricercatori suggeriscono che i medici considerino l'uso temporaneo di stimolanti come il metilfenidato 10 mg due volte al giorno. Dato che questo è "chimicamente correlato" alle anfetamine, alcuni medici potrebbero rifiutarne la prescrizione. Come alternativa, i ricercatori suggeriscono un altro stimolante, il modafinil (ProVigil), che non appartiene al gruppo delle anfetamine.

Riferimento: Abstract 38

03.

RIDUZIONE del RISCHIO di DANNO EPATICO GRAVE

Il fegato gioca un ruolo molto importante nel corpo in quanto immagazzina i nutrienti, regolando i livelli lipidici nel sangue, producendo ormoni e vitamine e disintossicando molte sostanze che includono i farmaci.

In Italia, le complicazioni correlate al fegato stanno diventando più comuni, in parte perché le persone coinfecte con HIV e HCV vivono più a lungo grazie alla HAART. Nei casi di danno epatico grave, alcune di queste complicazioni includono:

- ▶ aumento dei liquidi a livello addominale;
- ▶ aumento della sensibilità ai farmaci;
- ▶ sanguinamento e vomito con sangue;
- ▶ stati di confusione dovuti all'aumento di tossine.

I ricercatori dell'Università di Brescia hanno condotto uno studio per sapere di più sull'effetto della HAART sulla morte dovuta a problemi epatici di persone coinfecte con HIV e HCV e, in minor grado, all'HBV. Hanno anche cercato di individuare i fattori di rischio che hanno comportato queste morti.

Lo studio ha monitorato la salute di 812 persone coinfecte con HIV/AIDS tra il 1987 ed il 2004 conducendo esami medici e di laboratorio ogni 4 mesi. A continuazione un breve profilo dei volontari al momento dell'arruolamento:

- ▶ donne 30%, uomini 70%;
- ▶ età media: 34 anni;
- ▶ media di 305 CD4;
- ▶ media della quantità di tempo dell'infezione da HIV: 8 anni.

354 partecipanti hanno iniziato la HAART all'inizio dello studio e altri 349 volontari l'hanno iniziata posteriormente.



Risultati

Circa il 3% dei partecipanti è morto durante lo studio a causa di:

- ▶ AIDS – 1%;
- ▶ complicazioni dovute al danno epatico – 1%;
- ▶ altre cause – 1%.

Quando i ricercatori si sono concentrati sull'1% dei partecipanti che sono morti a causa di complicazioni epatiche, hanno riscontrato che la maggioranza delle morti erano dovute sia al danno dell'infezione da HCV o HBV o a quello dovuto all'elevata assunzione di alcool. I partecipanti avevano livelli enzimatici al di sopra della norma (GPT). Sono stati rari i casi di morte dovuti alla tossicità epatica da HAART.

Sembra che i partecipanti che hanno iniziato la HAART con CD4 maggiori di 350 abbiano avuto minor rischio di morte da complicazioni epatiche.

In conclusione, il gruppo di ricerca suggerisce il monitoraggio costante delle persone con HIV coinfecte con HCV o HBV che assumono alcool è essenziale nella prevenzione della mortalità dovuta alle complicazioni epatiche. In queste persone potrebbe essere utile iniziare la HAART prima che i CD4 diminuiscano al di sotto dei 350.

Riferimento: Abstract 3

CROI 2006

Denver Colorado

13° Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections

5 – 8 Febbraio 2006



David Osorio
e Filippo Schloesser

Oltre 920 tra presentazioni orali e poster, hanno reso di particolare interesse la conferenza di Denver: farmacologia, patogenesi, terapia genetica, nuovi farmaci, interruzione di terapia, PEP e PREP, studi di lungo termine e di combinazione su farmaci già commercializzati, epidemiologia e malattie a trasmissione sessuale.

La ricerca ha confermato di essere orientata allo studio di tutti gli aspetti che concernono la terapia per l'HIV e dell'importanza di affrontare anche le problematiche legate all'interazione dei farmaci e a quelle dell'ospite in una patologia definita a livello scientifico sempre di più "sotto controllo" (Steinhart). La presentazione della d.ssa Struble (abs 53), della FDA, sottolinea l'importanza di studiare il profilo del paziente e l'analisi delle interazioni tra farmaci non solo antiretrovirali, i dati individuali di farmacocinetica, gli enzimi utilizzati per la metabolizzazione. L'obiettivo è quello di prevenire i fallimenti virologici e terapeutici oltre alla tossicità della terapia ed ha introdotto il concetto di "minimizzare gli eventi sconosciuti".

Fotografie di
David Osorio

NUOVE MOLECOLE ALL'ORIZZONTE

Molti gli studi in vitro e in vivo su animali: è prematuro pensare che queste molecole possano tutte diventare nuovi farmaci disponibili a breve, ma li citiamo per confermare l'impegno della ricerca e per incoraggiare i centri clinici italiani a proseguirne gli studi programmati.

// **GS 9148:** il nuovo NNRTI in fase di studio in vitro (abs 45) mostra potente attività antiretrovirale e nessuna tossicità sul DNA mitocondriale anche in presenza delle mutazioni più conosciute al gene della trascrittasi inversa (K65R, L74V, M184V). Sono programmati a breve gli studi clinici su persone naive e su pazienti pre-trattati.

// **DOT:** molecola studiata su ratti e scimmie, di ottima biodisponibilità orale e con scarsa tossicità. E' attiva anche sui virus che contengono mutazioni agli analoghi timidinici, la M184V e la K65R (abs 46).

// **TR 290999 e TR 291144:** sono nuovi inibitori della fusione (abs 48) che dimostrano in vitro sostanziali miglioramenti dell'efficacia (oltre 7 volte) e della farmacocinetica rispetto all'enfuvirtide (Fuzeon). Sembra possano essere somministrati una volta alla settimana. Sono in corso programmi per avviare gli studi clinici.

// **KRK-3955 e KRK-3140:** sono nuove molecole per bloccare i co-recettori CXCR4, necessari per infettare i CD4. Studiati in vitro e su ratti, mostrano anche una buona biodisponibilità (abs 49LB).

// **PA-457:** presentati i dati a 10 giorni in monoterapia del primo inibitore della maturazione (abs 52). Nei dosaggi di 25, 50, 100 o 200 mg due volte al giorno ha mostrato dati di farmacocinetica costante con una emivita di oltre 62 ore. Il dosaggio preferito in questa fase è stato quello di 200 mg, che non mostra alcun aumento della tossicità rispetto agli altri dosaggi ed inoltre può essere aumentato ulteriormente (abs 52).

// **SPI 256:** il nuovo inibitore della proteasi (poster 501) ha mostrato in vitro una potente attività antivirale anche in ceppi di virus contenenti 6 mutazioni primarie e 13 mutazioni totali (primarie e secondarie).



STUDI SU NUOVI FARMACI: IP e NNRTI

// **Tipranavir (Aptivus). Studi Resist:** presentati i risultati a 48 settimane di questi studi su 1.483 pazienti (746 con TPV 500/200 mg BID e 737 con altri IP). Noto la differenza dei risultati di HIV RNA e CD4 nel braccio con TPV rispetto agli altri IP. Migliori le risposte immunologiche e virologiche nei pazienti che iniziano TPV con viremia basale più bassa e con CD4 basali più alti (poster 520). **Farmacocinetica:** la somministrazione congiunta di TPV e T-20 (Fuzeon) mostra livelli di concentrazione Through di TPV notevolmente elevati: non si conoscono i meccanismi di interazione né quelli sull'emivita del TPV (Bonora, Di Perri et al. poster 579). Da questo studio emerge la necessità di ulteriori approfondimenti per definire il significato clinico di tali evidenze.

// **TMC 125. TMC 125/TPV:** il nuovo NNRTI in fase di studio clinico è stato analizzato in associazione con TPV/r (500/200mg) in soggetti sani (poster 583). La curva di farmacocinetica mostra una diminuzione di concentrazione di TMC 125 del 76%, tale da avere rilevanza clinica. La concentrazione di TPV è aumentata del 18 – 23 % con 800 mg di TMC 125 BID. Lo studio raccomanda, quindi, di evitare la co-somministrazione dei due farmaci.

TMC 125/TMC 114: gli studi di farmacocinetica, tollerabilità ed efficacia di questa associazione hanno dimostrato che nel breve periodo i pazienti resistenti a tre classi di antiretrovirali hanno avuto una diminuzione media di viremia plasmatica di $-2,55$ log con un aumento medio di 83 CD4. Non sono stati segnalati eventi avversi o cambiamenti nei parametri di laboratorio (poster 575 C). **TMC 125/farmacocinetica:** l'aggiunta di TMC 125 (800 mg BID) a regimi contenenti lopinavir o saquinavir, pur mostrando livelli di concentrazione inferiori dopo due settimane (rispettivamente 11% e 24%) degli inibitori della proteasi, sembra non avere alcuna rilevanza clinica (poster 575B).

// **TMC 114** Sono stati presentati i dati preliminari degli studi POWER 1 e POWER 2 sull'efficacia dell'uso di TMC 114 in pazienti con 4,6 log di HIV RNA basale e con una media di 8 mutazioni associate agli IP. I dati a 24 settimane mostrano che l'utilizzo al dosaggio 600/100 di TMC 114 BID produce una riduzione di viremia > 1 log nel 71% delle persone in trattamento e di queste il 47% raggiunge < 50 copie, mentre nel braccio con pazienti resistenti ad altri IP, la diminuzione di 1 log si riscontra solo nel 14% e di questi, solo il 9% raggiungeva < 50 copie (abs 157).

// **Capravirina** Dopo varie vicissitudini, lo studio a 48 settimane sull'efficacia e la tossicità di questo farmaco (poster 518), ha raccomandato di non proseguire ulteriormente lo sviluppo di questa molecola a causa degli eventi avversi riscontrati e dei problemi di interazione con altri farmaci.

STUDI SU NUOVI FARMACI:
INTEGRASE E CCR5

// **MK – 0518:** il nuovo inibitore dell'integrasi in sviluppo presso la Merck aveva mostrato una diminuzione da 1,7 a 2,2 log di HIV RNA in vitro e non è inibito né indotto dal CYP3A4 (quindi non necessario il booster di ritonavir). Nello studio sono stati randomizzati 127 pazienti (43 con placebo) in doppio cieco con una media di 4,75 log basali a ricevere 200, 400 o 600 mg BID. In 16 settimane oltre il 50% dei pazienti sottoposti a MK – 0518 hanno raggiunto HIV RNA < 400 copie ed il 50% di essi HIV RNA < 50 copie. Si sono osservati 2 log di diminuzione della viremia alla seconda settimana sostenuti nel tempo dello studio. Tutti gli effetti collaterali sono stati di carattere leggero e quello più frequente è stato la nausea (5%). Come eventi avversi gravi, si sono registrati 1 caso di pancreatite, 1 di infarto, 3 di elevazioni di transaminasi, 1 di epatopatia con febbre, 1 di anemia.



// **GS 9137:** inibitore dell'integrasi di diverso meccanismo (diidrochinolone carboxilico) in sviluppo presso Gilead Science con potente attività antiretrovirale in vitro. Induttore, ma non inibitore della CYP3A, raggiunge la massima concentrazione plasmatica nelle 3 ore successive alla somministrazione. Sono stati arruolati 40 pazienti con 4,75 log medi di HIV-RNA e sono stati randomizzati a 200 mg BID, 400 mg BID, 800 mg QD e 50 mg + 100 mg RTV QD. La massima concentrazione di farmaco è stata raggiunta al giorno 11 ove si è vista una diminuzione > 1 log e > 2 log su 3/6 pazienti nei bracci con 800 mg BID e 50 + 100 mg di RTV QD. I ricercatori si stanno concentrando sul dosaggio con RTV per iniziare la fase II in pazienti pre-trattati. Moderati o leggeri gli effetti collaterali che includono astenia, diarrea, nausea. Non si è osservato alcun evento avverso. In 1 caso si è visto aumento di trigliceridi e in un altro l'aumento delle amilasi.

// **VICRIVIROC (anti-CCR5):** come già noto lo studio sui pazienti naive è stato interrotto lo scorso settembre in quanto non ha raggiunto gli stessi risultati del braccio con Combivir, in associazione con efavirenz. I ricercatori sono attualmente alla ricerca del dosaggio ottimale. Il passaggio di tropismo a CXR4 non si è riscontrato con frequenza.

STRATEGIE TERAPEUTICHE DI INTERRUZIONE

L'interruzione strutturata di terapia continua ad essere una possibilità molto attraente per diminuire gli effetti collaterali, sia clinici che di laboratorio, di lungo termine. Ciononostante, rimane ancora un'alternativa molto controvertibile, che implica notevoli rischi di fallimento e di insorgenza di mutazioni conferenti resistenza ed applicabile, pertanto, solo in casi limitati ed in un contesto di sperimentazione clinica.

// L'ACTG 5170 ha studiato 160 persone con CD4 > di 350 e HIV RNA < 55.000 copie in ART per oltre 6 mesi. E' stata poi interrotta l'ART all'inizio dello studio ed i pazienti sono stati seguiti per 96 settimane. Il trattamento è stato iniziato nuovamente a discrezione dei pazienti o del clinico. Alla settimana 48, 12 pazienti avevano CD4 <250, sintomatologia di AIDS. 26 pazienti hanno ripreso la HAART e tre sono morti per motivi non legati alla progressione in AIDS. A 96 settimane, 17 pazienti hanno confermato un numero di CD4 <250 e 46 di quelli arruolati ha iniziato nuovamente la terapia. I ricercatori hanno concluso che una singola interruzione di terapia non ha causato problemi immunologici gravi a due anni per i pazienti arruolati con CD4 > 350 e HIV RNA < 50.000 copie. Tanto maggiore era il numero di CD4 al basale e tanto più basse le copie di viremia, tanto maggiore era il successo dell'interruzione di terapia.

// STACCATO Lo studio, che prevedeva interruzione programmata vs. terapia continua usando come guida la quantità di CD4, ha randomizzato 430 pazienti con CD4 > 350 e viremia plasmatica < 50 copie a continuare la terapia (146 persone) oppure effettuare interruzione programmata (248 persone) senza che i CD4 diminuissero oltre i 350. I risultati dello studio (abs 102) hanno dimostrato che la probabilità di riprendere la terapia del braccio con interruzione era del 53% a sei mesi, del 64% a 12 mesi, e del 74% a 24 mesi. Sono state riscontrate mutazioni conferenti resistenza in 7 dei 125 pazienti (ai quali è stato effettuato il test di resistenza) al gene della trascrittasi inversa e su 3 al gene della proteasi. Gli eventi avversi collegati alla terapia erano più frequenti nel braccio con terapia continua e sono stati riscontrati pochi eventi di resistenza.

// ISS PART Per ottenere un chiarimento sulle caratteristiche cliniche e biologiche che influenzano l'interruzione strutturata di terapia (STI), lo studio (Palmisano, abs 103) ha arruolato 273 soggetti: 136 sottoposti ad interruzione di terapia di 1, 2, 3 mesi, ogni braccio seguito da 3 mesi di terapia dopo ogni interruzione e 137 con terapia continua. L'end-point primario era la proporzione di pazienti con CD4 > 500 a 24 mesi. Al basale, sono state misurate le mutazioni nel DNA provirale e la replicazione residua. Durante lo studio sono stati effettuati test genotipici di resistenza. Il rischio di fallimento virologico è



stato del 30,4% nel braccio con interruzione e dell'11,3% nel braccio con terapia continua. Il rischio di interrompere lo studio era maggiore nel braccio con l'interruzione di terapia (66,5% vs 19,4%) ed un numero maggiore di pazienti ha raggiunto l'end-point primario nel braccio con terapia continua (86,5% vs 69,1%). I ricercatori hanno concluso che si debbono effettuare precise analisi genotipiche anche delle mutazioni archiviate prima di iniziare qualsiasi programma di interruzione di terapia per prevenire l'emergere di mutazioni durante il periodo di interruzione.

// SMART Anche questo studio (abs 106LB), su 5.472 pazienti di 33 paesi studiati per una media di 10 mesi, ha fornito conclusioni scoraggianti sull'interruzione strutturata di terapia ed ha dimostrato che la terapia ART con interruzioni episodiche guidate dal numero di CD4 per mantenere i CD4 > 250 è associata a rischi maggiori di progressione dell'infezione e morte rispetto alla ART continua. Ma vi è da sottolineare l'estrema eterogeneità dei soggetti arruolati.



Rivista di informazione sull'HIV
N. 27 - Febbraio 2006

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

Direttore Responsabile: Filippo Schloesser

Redazione: Simone Marcotullio, David Osorio

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

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

Grafica a cura di: Stefano Marchitello - www.naivstudio.com

Stampa: Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore: NADIR ONLUS via Panama 88 - 00198 Roma

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

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

LETTERA A DELTA

Riceviamo e pubblichiamo:

"...sono finalmente a dovermi confrontare con la terapia, che inizierò da domani sera. Con il medico abbiamo costruito :
1 capsula di viread +1 di emtriva + per le prime 3 sere 1 capsula di sustiva da 200, per le successive 3 sere 2 capsule e poi dalla settima sera 1 compressa da 600. Speriamo bene, più che altro per gli effetti collaterali..." Lettera firmata.

Si conferma dunque, come testimonia il nostro lettore, che le formulazioni composte tipo TRUVADA, o altre, non vengono usate in tutti i centri clinici italiani. Questa è una vergogna! Ripetiamo che invitiamo tutti i centri clinici italiani a utilizzare le formulazioni composte, così come approvate dall'AIFA tempo addietro. Non ci sono scusanti e non ammettiamo scuse.

Ringraziamo Gilead Sciences SRL

per il contributo per la stampa e la grafica del n. 27 di Delta