

Il futuro dopo Waterloo: nuovo governo e costo dei farmaci



Superata la sindrome di Waterloo, la legislatura precedente è stata sepolta insieme ad una strategia sanitaria anemica. Il governo, appena eletto, ha promesso un nuovo impulso in materia.

La neo-eletta Ministro della Salute, nelle sue prime dichiarazioni, ha sottolineato come il programma di governo della coalizione che rappresenta, in materia di salute pubblica, debba essere attuato con **3 interlocutori principali**: medici, regioni, associazioni di "malati".

Siamo contenti di sapere che, pur non essendo un'associazione né di medici né di "malati" ma di "persone" sensibili alla problematica HIV/AIDS, in qualche modo siamo stati inclusi ufficialmente nel gruppo di interlocutori proposto dalla Ministro Turco. Siamo sicuri che questo riconoscimento aiuterà i nostri sforzi nel voler continuare a migliorare la partecipazione del cittadino alla cosa pubblica.

In passato, Nadir aveva denunciato numerose lacune regionali sulla disponibilità di farmaci salvavita e diagnostici per il monitoraggio della patologia. Approfittiamo per ricordare alla Ministro che questo è un problema ancora imminente.

Un altro problema da affrontare è quello della **spesa pubblica per i farmaci**.

Che debba essere contenuta lo sanno tutti, altrimenti non si riesce a far fronte alla richiesta di salute dei cittadini, ma **non a costo dei farmaci salvavita**. In Italia quando si va in farmacia per comprare un farmaco per una patologia non cronica, si deve comprare la confezione, a prescindere da quante compresse o capsule o fiale essa contenga... alla fine del trattamento nei nostri cassetti avanzano scatole iniziate che spesso giungono alla scadenza. In altri Paesi, invece, se il medico prescrive 14 compresse di un qualsiasi farmaco, in farmacia consegnano esattamente la quantità prescritta e non vi sono inutili avanzi e sprechi. Perché non ispirarsi ad un criterio simile per contenere la spesa farmaceutica?

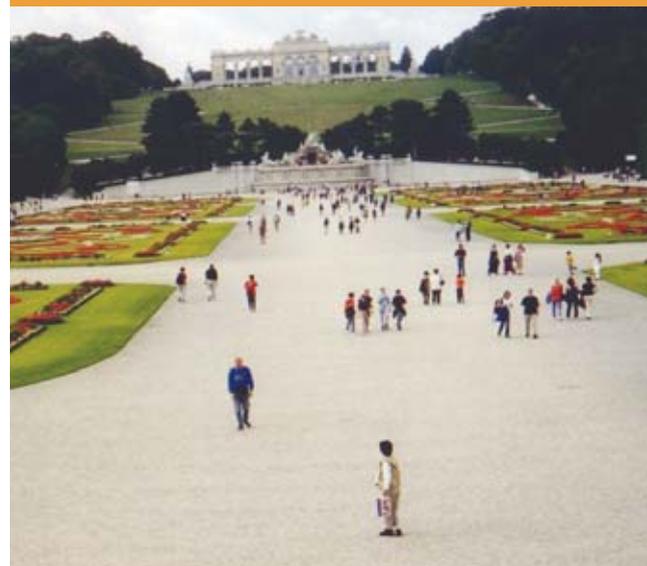
Altrettanto importante per Nadir è la realizzazione di **campagne di prevenzione** per la sensibilizzazione al test dell'HIV, campagne che nei 5 anni precedenti sono rimaste nei cassetti dei generali di Waterloo. Riuscirà il neo-Ministro a realizzarle?

Mentre ci auguriamo di vedere presto messe in pratica le dichiarazioni programmatiche del Ministro Livia Turco, confermiamo la disponibilità dell'Associazione Nadir, composta innanzitutto da cittadini, a **collaborare con le istituzioni** nei contenuti sociali, scientifici ed economici legati alla salute.

in questo numero:

 1 Editoriale Nadir	 7 4° workshop europeo sulle resistenze nell'HIV Schlösser
 2 Linee guida per la gestione dell'HIV/STI Osorio	 14 Terapia antiretrovirale nella coinfezione HIV/HCV Cargnel
 4 IRIS: sindrome infiammatoria da immunoricostruzione Nadir	 16 FondazioneNadir e San Raffaele iniziano lo studio Break
 5 EMEA/CHMP: opinione positiva per Kaletra compresse Nadir	 16 Sostieni Nadir
 6 Vaccinazioni per adulti immunocompromessi Marcotullio	 16 Lettera a Delta

Vienna 26-30 Aprile 2006



41^{MA} conferenza dell'Associazione Europea per lo studio del fegato

pag.8

Marcotullio

Lisbona 20-22 Aprile 2006



7° seminario internazionale sulla farmacologia clinica della terapia per l'HIV

pag.10

Hosein

Disponibili le prime **LINEE GUIDA** per la gestione dell'**HIV/STI**

David **Osorio**

L'Associazione Britannica per la Salute Sessuale e l'HIV (BASHH) ha pubblicato di recente il primo compendio di linee guida per la gestione delle malattie sessualmente trasmesse (STI) nelle persone HIV positive. La pubblicazione include un aggiornamento delle linee guida del 2002 per la gestione della sifilide, dell'herpes genitale (HSV-2), delle verruche genitali e del papilloma umano (HPV), un complemento alle linee guida pubblicate in precedenza sulla profilassi post-esposizione (PEP) ed una discussione su problemi legali ed etici della trasmissione dell'HIV.

Una buona salute sessuale è particolarmente importante per le persone con HIV dato che le STI possono essere più difficili da trattare che nelle persone HIV negative: se non sono trattate possono provocare una progressione della malattia ed aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro. Le STI non trattate aumentano anche il rischio di trasmissione di HIV. Gli obiettivi delle nuove linee guida BASHH STI/HIV intendono aiutare sia le persone con HIV ad avere una buona salute sessuale, sia i medici al momento di offrire un trattamento e una cura adeguate alle persone con HIV. Un ulteriore obiettivo è quello di prevenire la trasmissione associata di HIV e STI.



RACCOMANDAZIONI GENERALI:

- Tutti gli operatori sanitari dovrebbero essere in grado di raccogliere la storia sessuale e di fornire una valutazione precisa della salute sessuale della persona con HIV (in Italia questo è un compito che ancora spetta solo al medico).
- Una valutazione della salute sessuale che include una storia clinica dovrebbe essere documentata alla prima visita e ogni sei mesi per tutte le persone HIV positive che ricevono cura per un lungo periodo.
- Una panoramica completa della salute sessuale (includendo il PAP annuale nelle donne) dovrebbe essere fornito, a prescindere dalla storia della persona e dal risultato documentato nella cartella clinica.
- La sierologia della sifilide dovrebbe essere inclusa nei test di routine del sangue e controllata nelle visite ogni tre mesi per rilevare i casi asintomatici.
- Le modalità locali per la diagnosi, il trattamento ed il lavoro congiunto per la gestione delle STI nelle persone con HIV dovrebbe essere documentato e comunicato a tutti i membri del personale medico e paramedico, e anche alle persone HIV positive.

Gli autori delle linee guida hanno scritto che la maggior parte delle STI – gonorrea, uretrite non -gonococcica, clamidia, LGV (linfogranuloma venereo), trichomonas vaginale, vaginite batterica- nelle persone HIV positive possono essere trattate come nelle persone HIV negative.

SIFILIDE: si raccomandano due iniezioni singole una volta alla settimana

A differenza di quanto stipulato nelle linee guida del 2002 (l'uso consecutivo di un'iniezione intramuscolare al giorno di penicillina procaina per almeno 3 settimane), le nuove linee guida raccomandano un trattamento più gestibile e meno doloroso che prevede l'uso di due dosi di penicillina benzatina G per una sola settimana.

Si tratta, però, di una opzione che dovrebbe essere offerta soltanto a soggetti cui la sifilide è stata rilevata in fase precoce, che non hanno un sistema immunitario molto compromesso e che possono essere seguiti adeguatamente per rilevare possibili ricadute in quanto questo tipo di trattamento comporta un rischio potenziale di recidive.

GESTIONE DELL'HIV/HSV-2

La storia naturale di herpes naturale e di herpes genitale non trattato nelle persone con HIV è significativamente diverso rispetto a quella nelle persone senza HIV. Vi sono alcune evidenze che confermano che il virus dell'herpes attiva quello dell'HIV, facilitando l'infezione di certe cellule. L'herpes genitale aumenta anche il rischio di trasmissione dell'HIV per via sessuale. Il fattore di rischio più importante per la riattivazione dell'herpes è un numero basso di CD4.

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO:

- Il primo episodio di herpes genitale nelle persone con HIV dovrebbe essere trattato con aciclovir 400mg 5 volte al giorno da 7 a 10 giorni. Un trattamento orale alternativo è

l'assunzione di valaciclovir 1g 2 volte al giorno per 10 giorni o famciclovir 250-750mg 3 volte al giorno per 10 giorni.

- Nei casi gravi, potrebbe essere necessario iniziare la terapia con aciclovir endovena 5-10mg/kg di peso corporeo ogni 8 ore.
- Aciclovir, famciclovir e valaciclovir possono essere usati come terapia per gli episodi di herpes nelle persone con HIV. Non vi è una chiara evidenza di superiorità tra di essi. Le linee guida includono l'informazione che riguarda la gestione dettagliata dell'herpes genitale resistente ai farmaci.

GESTIONE DELL'HIV/HPV

Il virus del papilloma umano (HPV) si riferisce ad un gruppo di virus che causano verruche sulla pelle ed ai genitali e che sono associati sia al cancro cervicale sia al cancro dell'ano. Uomini e donne con HIV hanno un rischio maggiore di cancro correlato all'HPV.

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO:

- Crema di imiquimod al 5% che può essere usata come trattamento topico per le verruche genitali, anche se non sono stati fatti studi comparativi.
- A differenza che nelle persone HIV negative, la rimozione chirurgica delle verruche può essere usata in stadi più precoce dell'infezione nelle persone HIV positive.
- Le donne HIV positive dovrebbero sottoporsi ad una citologia cervicale annua (Pap

test), ed il trattamento per basso grado CIN dovrebbe essere considerato, particolarmente in donne con bassi CD4 a causa del rischio di progressione della malattia.

- Uomini e donne HIV positivi con verruche ano-genitali dovrebbe essere sottoposti ad un esame rettale (proctoscopia) dopo aver giustificato i motivi dello studio. Le lesioni dovrebbero essere sottoposte ad un esame istologico.

Comunque, le linee guida non raccomandano la citologia anale, malgrado l'aumento della prevalenza di cancro anale tra gli uomini omosessuali con HIV, dato che "il ruolo di questo esame come metodo di screening ancora non è conosciuto". Attualmente, sia la British HIV Association (BHIVA) e l'UK National Screening Committee stanno esaminando i pro ed i contro di questo esame del cancro anale per le persone con HIV.

RISCHI DI TRASMISSIONE IN SEGUITO AD UNA ESPOSIZIONE CON UNA PERSONA CON HIV

Tipo di esposizione	Rischio stimato di trasmissione
Trasfusione del sangue	(una unità) 90-100%
Anale ricettivo	0.1% - 3.0%
Vaginale ricettivo	0.1% - 0.2%
Vaginale insertivo	0.03% - 0.09%
Anale insertivo	0.06%
Sesso orale ricettivo	(fellatio) 0% - 0.04%
Incidente con un ago	0.3% (95% CI 0.2% - 0.5%)
Scambio di siringhe	0.67%
Contatto con membrane mucose	0.09% (95% CI 0.006% - 0.5%)

ASPETTI LEGALI ED ETICI

Le linee guida includono anche una discussione sui rischi della trasmissione dell'HIV, tra cui i rischi del sesso orale e la preoccupazione per la trasmissione di ceppi resistenti ai farmaci. Tra le coppie HIV sierodiscordanti, confermano le linee guida, vi è il rischio di trasmettere sia le STI sia l'HIV al partner sano durante il contatto sessuale. Nelle coppie sierocoercenti, esiste la possibilità di trasmettere STI e ceppi di virus HIV resistenti. Non è possibile precisare quanto è il rischio di contagio in circostanze individuali a seconda dei tipi di contatto sessuale dato che vi sono molteplici variabili che includono la carica virale dell'HIV nella persona positiva, la presenza di STI concomitanti, ulcerazioni, mestruazioni o lesioni.

E' stata dimostrata una correlazione tra una bassa viremia plasmatica dell'HIV e fluidi seminali con bassa carica virale, ma questo non prova che vi sia meno rischio di trasmissione del virus. E' necessario sottolineare che una bassa viremia plasmatica non quantificabile non implica che la persona con HIV non possa trasmettere il virus. Si pensa che una persona HIV negativa è più a rischio di contrarre il virus in rapporti anali ricettivi non protetti ed è stato riconosciuto che il sesso orale di per sé comporta un rischio di trasmissione dell'HIV e di altre STI.

PRIVACY

"I lavoratori sanitari hanno il dovere di mantenere la privacy dei pazienti, a meno che il paziente abbia consentito a rivelarla... o che sia necessario per problemi di interesse pubblico", hanno scritto gli autori. In circostanze eccezionali, diventa necessario considerare di rivelare l'informazione alla persona con cui il paziente ha avuto un contatto sessuale, se conosciuta, se vi sono motivi per pensare che il paziente non l'ha fatto e non si riesce a convincerlo a farlo."

Attualmente, il problema della privacy e della legge al rispetto è un tema molto delicato. Il BHIVA sta preparando nuove linee guida su come rispondere ai recenti cambiamenti della legge nel Regno Unito.



Riferimenti:

Nandwani R et al. 2006 *United Kingdom national guideline on the sexual health of people with HIV: Sexually Transmitted Infection.*
 UK National Guideline on the sexual health of people with HIV: Sexually transmitted infections. www.bashh.org/guidelines.asp

Adattamento e traduzione: **David Osorio**



Rivista di informazione sull'HIV
 N. 29 - Giugno 2006

Direttore Responsabile: Filippo Schlösser

Redazione: Simone Marcotullio, David Osorio

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

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

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

Stampa: Tipografia Messere Giordana - Roma

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

Sito web di Nadir:
www.nadironlus.org

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

Ringraziamo

Gilead Sciences Srl
 per il contributo per la stampa e la grafica del n. 29 di Delta

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.

IRIS: sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

Nadir

La sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (**immune reconstitution inflammatory syndrome – IRIS**) era, dieci anni fa, più un concetto che una realtà clinica. Da allora, con la progressiva disponibilità della HAART, la storia naturale dell'infezione da HIV è cambiata. Con il tempo si è compreso che l'introduzione della HAART, in alcuni pazienti, può scatenare una reazione infiammatoria patologica diretta verso microbi presenti nel nostro organismo a livello subclinico e che in precedenza potevano aver causato patologie opportunistiche.



Foto: Saro Di Bartolo

www.sarodibartolo.it

Epidemiologia

L'incidenza ed il tempo di insorgenza dell'IRIS nei vari studi è sorprendentemente simile. Limitando l'analisi ai pazienti che hanno già avuto in precedenza patologie opportunistiche, la IRIS compare nel 15-45% dei pazienti e nella maggioranza dei casi si manifesta entro 60 giorni dall'inizio della HAART. Se si analizzano tutti i pazienti che iniziano la HAART, l'incidenza scende al 15-25% con comparsa, per lo più, entro i primi 3 mesi della terapia. In due diversi studi, l'incidenza di IRIS in pazienti con coinfezione da *Mycobacterium tuberculosis* è stata pari a 15.1 e 15.2 casi/100 pazienti/anno di HAART.

Fattori di rischio

Definire i fattori che si associano ad un maggior rischio di IRIS è relativamente difficile. In 2 studi che analizzavano tutti i pazienti che avevano iniziato la HAART, la comparsa di IRIS era più frequente nei pazienti il cui numero basale di CD4 prima della terapia antiretrovirale era più basso.

Anche una elevata carica virale prima della introduzione della HAART sembra essere un fattore di rischio. Iniziata la HAART, un rapido aumento dei CD4 ed un altrettanto rapido declino della carica virale si associano ad un elevato rischio di comparsa della IRIS.

LA RISPOSTA INFIAMMATORIA, DEFINITA APPUNTO SINDROME INFIAMMATORIA DA IMMUNORICOSTITUZIONE, PUÒ MANIFESTARSI CON UN AMPIO SPETTRO DI CONDIZIONI CLINICHE CHE VARIANO DAL PEGGIORAMENTO DI INFEZIONI OPPORTUNISTICHE (OI) GIÀ TRATTATE, ALLA COMPARSA DELLE PATOLOGIE OPPORTUNISTICHE CARATTERISTICHE DELL'INFEZIONE DA HIV, MA CON UN QUADRO SINTOMATOLOGICO ATIPICO, O ALLO SVILUPPO DI PATOLOGIE AUTOIMMUNI COME LA MALATTIA DI GRAVES.

DUE REVIEW, UNA DI MARC LIPMAN E RONALD BREEN DEL ROYAL FREE HOSPITAL DI LONDRA (CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES 2006; 19: 20-25) ED UNA DI SAMUEL SHELburnE E DEI SUOI COLLABORATORI DEL BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE DI HOUSTON (JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2006; 57: 167-170) FANNO IL PUNTO SULL'EPIDEMIOLOGIA, I MECCANISMI PATOGENETICI, LE CARATTERISTICHE CLINICHE, E IL TRATTAMENTO DI QUESTA SINDROME UTILIZZANDO DATI PUBBLICATI NEGLI ULTIMI 2 ANNI.

Meccanismi patogenetici

La IRIS è secondaria ad una variazione relativamente rapida dell'assetto immunitario (secondaria alla assunzione della HAART) caratterizzata da un aumento del numero di CD4, sia quelli con memoria (CD45RO) che quelli naive (CD45RA). Il miglioramento quantitativo e funzionale dei linfociti si traduce in un aumento della risposta cellulare ed umorale a vari agenti patogeni. L'osservazione che l'IRIS è più comune in presenza di una estesa patologia opportunistica suggerisce che, nella patogenesi dell'IRIS stessa, riveste un ruolo importante anche la carica antigenica presente al momento dell'inizio della HAART. Tanto maggiore è la carica antigenica, tanto maggiore è la risposta immunitaria. Infine, è probabile che intervengano anche la iperproduzione di citochine pro-infiammatorie e/o la mancanza di una immuno-regolazione da parte di altri tipi di citochine.

Manifestazioni cliniche

L'IRIS si può manifestare con un ampio spettro di condizioni cliniche che variano dal peggioramento di infezioni opportunistiche (OI) già trattate, alla comparsa di patologie opportunistiche con un corredo sintomatologico atipico o allo sviluppo di una patologia autoimmune come la malattia di Graves. La segnalazione di manifestazioni cliniche delle correlate alla IRIS è in continuo e costante aumento.

Prevenzione

Sulla base delle precedenti considerazioni (maggiore rischio di IRIS in pazienti con basso numero di CD4 e/o con una malattia opportunistica in corso ad elevata carica antigenica), è opportuno ritardare la HAART fin tanto che la carica antigenica sia stata ridotta da un'opportuna terapia. Il ritardo nella introduzione della HAART può dall'altra parte aumentare il rischio di comparsa di altre malattie indicative di AIDS. Ad oggi non esistono dati sicuri che stabiliscano quale sia il tempo ottimale per l'introduzione della HAART nei pazienti con infezioni opportunistiche estese.

Trattamento

Il trattamento dell'IRIS si basa su segnalazioni aneddotiche e sull'opinione di esperti. E' opportuno innanzitutto escludere di essere in presenza di tossicità da farmaci, di progressione della malattia per ridotta aderenza, per resistenza, o per malassorbimento. Di solito, l'interruzione della HAART migliora i sintomi. Essa, però, espone il paziente al rischio di progressione della malattia e non è detto che, una volta ripresa la HAART, la IRIS non si manifesti nuovamente. La strategia migliore sembra essere quella di trattare direttamente le patologie opportunistiche (terapia anti-Herpes, corticosteroidi nelle patologie cerebrali o mediastiniche, a uveite da CMV, terapia anti-criptococcica).

L'opinione del clinico (Antonella Castagna, S. Raffaele)

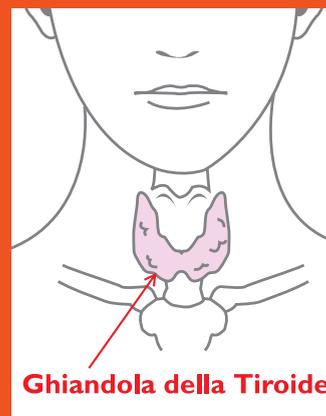
E' difficile stabilire la reale incidenza della IRIS sia per le difficoltà di definizione della sindrome stessa, sia perché la frequenza del problema " clinicamente " manifesto varia molto in relazione al tipo di patologia opportunistica presentata dal paziente prima dell'introduzione della HAART. I dati più attendibili sono quelli relativi ai pazienti con diagnosi di tubercolosi, micobatteriosi atipica e criptococchi nei quali un quadro di IRIS severo può insorgere anche nel 30% dei casi. Credo sia per questo importante, soprattutto nei pazienti che iniziano una HAART in condizioni di immunodeficienza severa, spiegare anche questo possibile rischio al paziente. Con le dovute eccezioni, la IRIS è comunque un rischio reale soprattutto nei primi mesi di trattamento; diventa fondamentale quindi, in particolare nei pazienti con infezione avanzata, sorvegliare con un monitoraggio più frequente le caratteristiche della risposta immunologica che il paziente presenta, controllare con esami di laboratorio l'eventuale riattivazione di patogeni opportunistici batterici e virali, le variazioni degli indici di risposta infiammatoria generale, le tossicità specifiche dei farmaci in modo da effettuare precocemente una diagnosi di IRIS. Penso inoltre che il trattamento della IRIS debba essere davvero valutato paziente per paziente, dopo aver fatto un bilancio attento dei rischi del paziente in relazione al suo stato immunitario, alla possibile tossicità nel combinare farmaci antiretrovirali e trattamento della patologia specifica e alle alternative terapeutiche concrete che possiamo proporre alla risoluzione dell'evento.

Ultimissime

Robertson J e collaboratori, sul numero del 1° Giugno del Clinical Infectious Diseases (Clin Infect Dis 42: 1639-1646, 2006) hanno tentato di identificare predittori clinici per la IRIS per l'aiuto alla diagnosi. Leggendo l'articolo ci si accorge della difficoltà di questa operazione,

CHE COS'È LA MALATTIA DI GRAVES?

L'ipertiroidismo è una disfunzione tiroidea meno comune, che insorge nel momento in cui la ghiandola tiroidea diventa iperattiva e produce ormone tiroideo in quantità superiore alla norma. La forma più comune di tale disfunzione è la malattia di Graves, le cui cause sono tuttora sconosciute. Lo spettro dei possibili segnali e sintomi dovuti ad un'iperattività della ghiandola tiroidea include irritabilità/nervosismo, disturbi del sonno, debolezza muscolare/brividi, crescita eccessiva della tiroide (gozzo), irregolarità del ciclo mestruale, perdita di peso, intolleranza al calore, problemi di vista o irritazione agli occhi. La terapia e la cura dell'ipertiroidismo possono risultare abbastanza complesse e richiedono un programma a lungo termine. Una volta confermata la diagnosi, la terapia ha l'obiettivo di ridurre la quantità di ormone tiroideo secreto dalla ghiandola. Il trattamento dell'ipertiroidismo prevede la cura farmacologica anti-tiroidea, che permette di arrestare la produzione dell'ormone tiroideo, la cura a base di iodio radioattivo, che permette di neutralizzare l'iperattività della tiroide, di cui vengono ridotte le dimensioni, e infine l'intervento chirurgico, volto a rimuovere una parte o tutta la ghiandola. L'intervento viene previsto, in particolare, per curare soggetti molto giovani affetti dalla malattia di Graves e pazienti più anziani con disfunzioni alla ghiandola tiroidea.

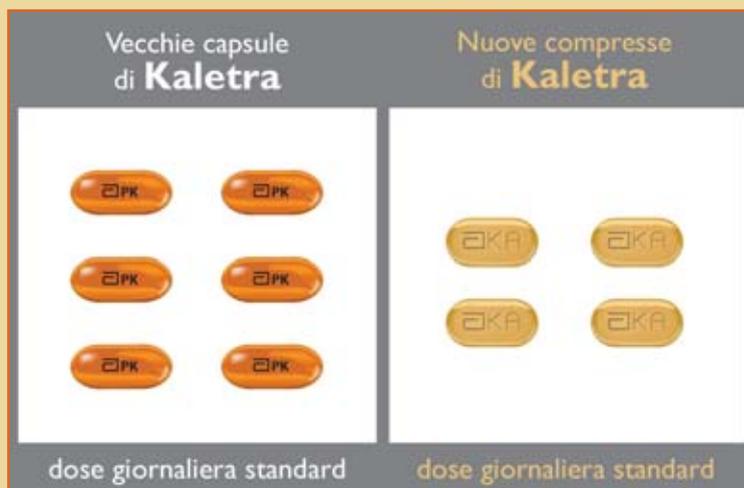


tuttavia gli autori evidenziano alcuni punti su cui porre attenzione: il fatto che un aumento dei CD4 non sia un marker adeguato per la diagnosi, in quanto i valori talvolta non riflettono l'attività reale del sistema immunitario, ed il fatto che il numero di precedenti infezioni opportunistiche (esclusa l'herpes zoster), i livelli di emoglobina ed il numero di CD8 possano consentire un quadro diagnostico più certo.

EMEA/CHMP: opinione positiva per KALETRA compresse

La tanto attesa nuova formulazione di Kaletra (prodotto dalla Abbott) in compresse chiamata Meltrex (melt-extrusion technology) ha ottenuto il via libera dal CHMP, il comitato scientifico dell'EMA, ente regolatorio europeo. Ora è attesa la decisione della commissione europea entro 90 giorni. La previsione di commercio in Italia è tra fine 2006 ed inizio 2007.

Si tratta di compresse (LPV/rtv 200/50 mg l'una). Queste le principali innovazioni: minor numero di pillole rispetto alla precedente formulazione, le quali non richiedono refrigerazione e non richiedono la co-somministrazione di cibo. Schema posologico standard: 2+2 compresse due volte al giorno, oppure 4 compresse una sola volta al giorno in pazienti naive (posologia approvata in USA). Minori anche le interazioni farmacologiche che consentono una più agile somministrazione della specialità medicinale in presenza di NNRTI negli schemi terapeutici.



VACCINAZIONI PER ADULTI IMMUNOCOMPROMESSI

Simone Marcotullio

Le persone immunocompromesse, tra cui anche le persone HIV-positive, dovrebbero porre particolare attenzione a compiere percorsi vaccinali specifici per prevenire che il loro sistema immunitario possa essere ulteriormente indebolito: la vaccinazione infatti è la modalità per eccellenza atta a prevenire possibili infezioni causate da batteri o virus.

Di seguito un elenco di raccomandazioni il cui scopo è sensibilizzare le persone HIV-positive ed auspicare, nel contempo, una corretta azione di counselling da parte dei medici ed operatori sanitari, spesso deficitari su questi aspetti.



CHE COSA SONO I VACCINI?

I vaccini sono composti concepiti per la prevenzione delle malattie infettive. La somministrazione di un vaccino induce una risposta immunitaria dell'organismo che determina la protezione del soggetto vaccinato nei confronti di una o più malattie (nel caso dei vaccini combinati) di origine batterica o virale. I vaccini possono essere costituiti da batteri o virus interi vivi inattivati (uccisi) oppure da frammenti del microrganismo specifico. Questi vaccini cosiddetti inattivati stimolano la risposta anticorpale, ma non causano la malattia. Esiste un terzo tipo di vaccini prodotto con microrganismi vivi attenuati in grado di indurre una forma asintomatica della malattia e quindi la formazione degli anticorpi specifici. Una caratteristica peculiare della vaccinazione consiste nel fatto di non produrre solo effetti sulla persona che riceve il vaccino, ma su tutta la popolazione riducendo la circolazione dell'agente responsabile di quella malattia.

I VACCINI DEGLI ADULTI

Le vaccinazioni dell'adulto ottemperano allo scopo del mantenimento dell'immunità precedentemente conferitagli in età pediatrica (come quella contro il tetano, la difterite, e la polio) e della protezione nei confronti di malattie che in età adulta potrebbero avere complicanze anche fatali (ad esempio l'epatite B). Esse hanno generalmente come target categorie, professionali e non, particolarmente esposte al rischio di contrarre e trasmettere patologie infettive (operatori sanitari ecc.). Gli anziani traggono ampio beneficio dalle vaccinazioni in quanto possiedono un sistema immunitario meno efficiente ed sono più soggetti a perdere la memoria immunitaria nei confronti delle malattie contro le quali avevano effettuato un tempo la vaccinazione. Così anche per i soggetti immunocompromessi. E' importante quindi evidenziare l'utilità della vaccinazione contro malattie frequenti e pericolose come l'influenza e le infezioni da pneumococco.

I VACCINI HANNO EFFETTI COLLATERALI?

I vaccini moderni consentono ampi margini di sicurezza e tollerabilità oltre ad essere immunogeni. I vantaggi della vaccinazione superano di gran lunga il rischio di effetti collaterali peraltro generalmente circoscritti a reazioni locali di lieve e transitoria entità.

VACCINAZIONE PER PREVENIRE...:

TETANO E DIFTERITE: raccomandata per tutti gli adulti immunocompromessi. Dopo le prime tre inoculazioni, è necessario un richiamo dopo 10 anni.

MORBILLO: non raccomandata per gli adulti immunocompromessi (ad esempio in caso di presenza leucemia o linfoma oppure se si è in terapia con corticosteroidi) ad eccezione delle persone HIV-positive, per le quali non sussistono veti a meno di una forte compromissione del sistema immunitario. E' necessaria almeno una inoculazione, seguita preferibilmente da una seconda a distanza di 4 settimane.

VARICELLA: non raccomandata per gli adulti immunocompromessi.

EPATITE B: altamente raccomandata per tutti gli adulti, in particolare per chi ha insufficienza renale oppure un'altra infezione epatica. Dopo le prime 3 inoculazioni in sei mesi è probabile la necessità di un richiamo dopo 10 anni. Previste anche posologie differenti.

EPATITE A: altamente raccomandata per tutti gli adulti, in particolare per chi ha altre malattie epatiche. Dopo le prime 2 inoculazioni a distanza di sei mesi, è probabile la necessità di un richiamo dopo 10 anni.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (HIB): raccomandata per gli adulti che assumono farmaci per sopprimere il sistema immunitario a seguito di un trapianto d'organo, per chi non ha la milza funzionante oppure per chi ha l'anemia falciforme. Necessaria una sola dose di vaccino.

PNEUMOCOCCO: raccomandata per gli adulti a rischio di infezione polmonare, tra cui anche gli immunocompromessi. Necessaria una sola dose di vaccino con richiamo dopo cinque anni.

MENINGOCOCCO: raccomandata per gli adulti che non hanno la milza funzionante o per coloro che hanno problemi al sistema immunitario tali per cui siano a rischio di meningite da meningococco. Necessaria una sola dose di vaccino con richiamo dopo tre-cinque anni in caso di necessità.

INFLUENZA: raccomandata per tutti gli adulti immunocompromessi. Ogni anno è necessaria la vaccinazione.

DIVENTA PROTAGONISTA DELLA TUA SALUTE VACCINANDOTI

Le persone HIV-positive (a maggior ragione quelle coinfecte con l'epatite C per la quale, specificamente, non esiste ancora un vaccino) sono chiamate ad un senso di responsabilità per loro stessi e nei confronti delle altre persone.

RITIENIAMO IMPORTANTE DUNQUE RACCOMANDARE UNA VACCINAZIONE PER EPATITE A, EPATITE B, PNEUMOCOCCO CON VACCINO POLISACCARIDICO 23-VALENTE ED INFLUENZA (PER LA QUALE OGNI ANNO SENTIAMO ANNUNCI TELEVISIVI).

Ogni città ha il suo percorso per ottenere queste vaccinazioni gratuitamente per le persone con HIV. Informati dal tuo medico infettivologo (o dal tuo medico di famiglia): ti indicherà il percorso più idoneo. L'Igiene Pubblica è il luogo per eccellenza dove effettuare queste vaccinazioni: il tuo medico infettivologo (o il medico di famiglia) può farti fare un percorso sicuro, anonimo e gratuito per queste vaccinazioni. Occorre solamente che tu ti senta responsabile e la tua volontà di fare un percorso importante per la tua salute.

IN PRATICA...PER LA PERSONA CON HIV

Spesso accade che il medico infettivologo scriva al collega igienista chiedendo di vaccinarli. Potrebbe farti fare anche alcuni esami del sangue durante un tuo controllo periodico, anche se oggi giorno questi esami non sono più richiesti. Se il tuo infettivologo (o medico di famiglia) scrive al collega igienista della tua città facendoti anche la ricetta con l'esenzione, il percorso diventa per te anonimo e gratuito. Molte persone non lo sanno, ma molti ospedali hanno già, all'interno del loro prontuario ospedaliero, i vaccini per Epatite A, B, Pneumococco ed Influenza. Teoricamente, se c'è la volontà del tuo infettivologo, il percorso vaccinale sarebbe possibile per te anche all'interno del tuo day hospital. Consultati dunque con il tuo medico infettivologo e/o con il tuo medico di famiglia, trova assieme a lui il percorso giusto per la realtà in cui vivi, tenendo presente che per la persona con HIV le vaccinazioni sono gratuite.

4° WORKSHOP EUROPEO sulle RESISTENZE nell'HIV

Monte Carlo, Monaco 29-31 Marzo 2006



Filippo **Schlösser**

RITENIAMO IMPORTANTE, SEPPUR LA MATERIA SIA COMPLESSA, AGGIORNARE I NOSTRI LETTORI IN MERITO ALLE RESISTENZE E ALLE MUTAZIONI AI FARMACI ANTIVIRALI CONTRO L'HIV. LO SPUNTO PER QUESTO ARTICOLO LO ABBIAMO PRESO DAL CONGRESSO EUROPEO DI MONTE CARLO, NEL QUALE ANCHE LE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI EUROPEE (EATG) ERANO COINVOLTE SIA NELL'ORGANIZZAZIONE CHE NEL PROGRAMMA. LE CONSIDERAZIONI QUI ESPOSTE DERIVANO DA ARTICOLI DI ATTIVISTI PRESENTI AL CONGRESSO, IN PARTICOLARE YASMIN HALIMA E STEPHAN DRESSLER, AI QUALI VA IL NOSTRO RINGRAZIAMENTO.

..: Epidemiologia

Sembra che la prevalenza delle resistenze associate ai farmaci anti-HIV, siano esse acquisite o trasmesse, non cresca nel tempo. In merito alle mutazioni acquisite durante il trattamento, vi è forte evidenza che il loro profilo derivi da una pratica clinica storica di terapie sub-ottimali e sequenziali. Per quel che riguarda invece la trasmissione di mutazioni, sembra che si sia raggiunto un plateau epidemiologico con livelli di trasmissione stabili in molte nazioni europee.

Resistenze acquisite durante il trattamento

Studi epidemiologici che coinvolgono coorti osservazionali in trattamento confermano che un'alta prevalenza possa essere correlata a storie di mono o duplici terapie. Dominique Costagliola (Parigi) ha illustrato come in una coorte di 498 pazienti fortemente pre-trattati, con carica virale rilevabile (< 1000 cp/mL), compreso pazienti (12%) che avevano assunto enfuvirtide, il pattern osservato di mutazioni sia costante nel tempo ed ascrivibile a schemi terapeutici del passato sub-ottimali. Le mutazioni rilevate maggiormente appartengono alla classe degli NRTIs, dove la M184V ha mostrato il 58% di prevalenza, seguite dalla T215YF (51%) e dalle TAMs (analoghi timidinici) M41L (50%), D67N (38%), L210W (33%), K219QE (17%) e K70R (16%). Per quel che riguarda le mutazioni degli IP, la M461L (44%), L90M (31%), V82AFLST (27%) e la I84V (19%) sono le mutazioni primarie al gene della proteasi maggiormente rilevate. Molto meno frequenti, sorprendentemente, le mutazioni degli NNRTI, in particolare la K103N. Questa coorte, è bene sottolinearlo, è fortemente pre-trattata con resistenza documentata ad almeno due classi nel ben 19% dei casi.

Trasmissione di ceppi resistenti

L'esperienza europea della trasmissione di ceppi resistenti conferma una prevalenza del 9% nei soggetti di nuova diagnosi, come evidenziano programmi di sorveglianza di vasta scala (citiamo WATCH, CAPTURE e CATCH) che hanno anche rilevato la circolazione di ceppi non B in oltre il 30% dei nuovi casi. Importante il fatto che, in questa analisi, non sia stata riscontrata alcuna differenza epidemiologica e numerica (relativa) tra le persone omosessuali ed eterosessuali.

..: Enfuvirtide (T-20, Fuzeon) e risposta immune

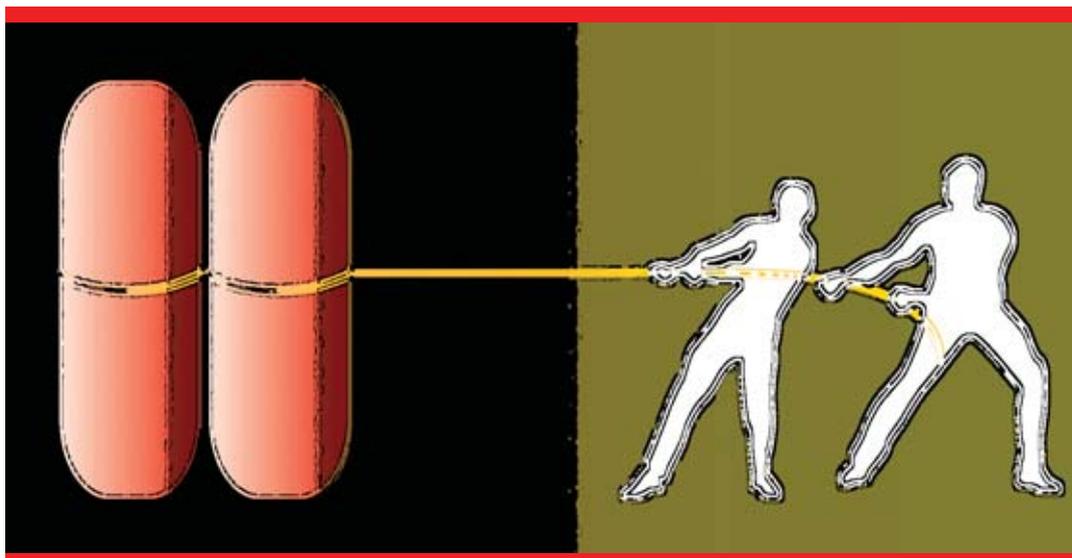
Una risposta immunologica sostenuta in pazienti che hanno assunto vari regimi antiretrovirali consecutivi e fallimentari rimane sempre un punto critico. Valentina Svicher (Roma) ha mostrato come l'aggiunta di enfuvirtide, anche come unico agente attivo, in un gruppo seppur limitato di pazienti (54), possa garantire una risposta immunologica sostenuta a 36 settimane, pur in presenza di un fallimento virologico, innescando il cosiddetto "cambio del trend" (da discendente ad ascendente) dei CD4. Riportato in questo caso un guadagno di circa 80 cellule. Il pattern di resistenze presenti in questi pazienti presentava il seguente profilo: G36D, V38A/E, Q40H, N42S e L45M. Sono state trovate correlazioni tra la mutazione V38A/E e la risposta immunologica: i soggetti che la presentavano riportano un guadagno di CD4 di circa 5 volte maggiore. Forse si potrebbe essere in presenza di un'altra mutazione chiave (come la M184V) per la fitness virale. Ipotizzato, dunque, un doppio ruolo del T-20: riduzione dell'effetto citopatico dell'HIV o addirittura stimolatore della risposta immune. Ma quanto potrebbe durare questo effetto? Se lo è chiesto J Schapiro (Stanford University) a margine di questa presentazione, secondo il quale questo tipo di fenomeno potrebbe essere transitorio.

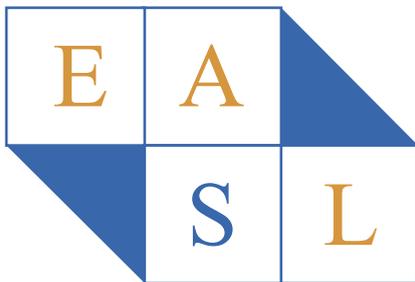
..: CCR5

A.M. Vandamme (Belgio) ha dato un aggiornamento sugli aspetti clinici degli inibitori del CCR5. La resistenza a questa classe di farmaci è già stata dimostrata indipendentemente dallo switch ai recettori CXCR4. Il meccanismo chiave di questa resistenza sembra essere una mutazione nella regione env la quale permetterebbe al virus di utilizzare il recettore R5 anche in presenza dei farmaci inibitori specifici. Sembra comunque che siano necessari altri markers immunologici per poter prevedere il fallimento alla classe (ad esempio il rapporto CD4/CD8 oppure la sequenza V3).

Bibliografia:

- 1 - Costagliola D et al. Prevalence of resistance to at least one drug in treated HIV infected patients with viral load >1000 copies/ml in 2004: A French nationwide study European HIV Drug Resistance Workshop, Monte Carlo, abstract 6, 2006.
- 2 - Kucherer et al High level of resistant HIV-1 in newly diagnosed patients both with documented seroconversion and with unknown date of infection European HIV Drug Resistance Workshop, Monte Carlo, abstract 10, 2006.
- 3 - Okano et al Understanding the past and predicting the future: the evolution of MDR HIV. European HIV Drug Resistance Workshop, Monte Carlo, abstract 3, 2006.
- 4 - Wensing AMJ et al. First representative prospective surveillance data on HIV baseline drug resistance from 17 countries in Europe; the SPREAD-programme. European HIV Drug Resistance Workshop, Monte Carlo, abstract 1, 2006.
- 5 - Svicher V et al. Specific mutations in HIV-1 gp41 are associated with immunological success in HIV-1 infected patients receiving enfuvirtide treatment. European HIV Drug Resistance Workshop, Monte Carlo, abstract 32, 2006.





41^{MA} CONFERENZA dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato

Vienna 26-30 Aprile 2006

Riportiamo alcune delle principali novità presentate a questa importante conferenza riguardanti i nuovi farmaci in studio per la cura dell'epatite C

Simone Marcotullio

INIBITORI DELLA PROTEASI PER VIRUS C

■ SCH 503034

Schering-Plough ha annunciato di aver completato il reclutamento dei pazienti della prima parte degli studi clinici di Fase II mirati a determinare i dosaggi più sicuri per l'inibitore orale della proteasi per epatite C SCH 503034. La sperimentazione del farmaco è condotta in combinazione con peginterferone alfa-2b per il trattamento di pazienti cronici affetti da virus C (HCV) di genotipo I e che non avevano risposto alla terapia combinata di peginterferone e ribavirina. L'azienda ha comunicato che, a seguito del completamento del reclutamento per le dosi previste dal protocollo originale (100, 200, 400 mg TID), continuerà ad esaminare un'ampia gamma di opzioni di dosaggio per la molecola. In virtù di ciò, lo studio di Fase II in corso è stato esteso fino a includere il dosaggio a 800 mg TID su ulteriori 65 pazienti, in combinazione a peginterferone alfa-2b, per la durata di 24 settimane. In totale lo studio di Fase II attualmente in corso recluterà circa 350 pazienti presso centri ubicati negli Stati Uniti ed in Europa, diventando quindi il più ampio studio clinico sinora mai condotto su un inibitore della proteasi HCV.

L'obiettivo primario è quello di determinare la gamma di dosaggi più sicuri ed efficaci del farmaco in combinazione con peginterferone alfa-2b, per pazienti affetti da HCV di genotipo I e che non avevano risposto ai trattamenti precedenti. Gli obiettivi secondari sono quelli di esaminare l'effetto della ribavirina come componente del regime terapeutico e la durata della terapia (24 vs. 48 settimane).

■ VX-950

Presentati i risultati di uno studio di fase Ib dell'inibitore orale della proteasi VX-950 per il virus dell'epatite C (HCV).

Quando il farmaco, sviluppato dalla Vertex Pharmaceuticals, è stato co-somministrato in combinazione con interferone pegilato alfa-2a, tale combinazione è stata ben tollerata ed ha prodotto una notevole riduzione dei livelli di RNA virali nel plasma in pazienti affetti da HCV di genotipo I per i 14 giorni di somministrazione e nel successivo follow-up a 12 settimane. Nessun evento avverso serio descritto. I risultati sono incoraggianti per il disegno degli studi futuri sul VX-950

finalizzati alla valutazione del potenziale di una terapia curativa a breve ciclo.

Lo studio era randomizzato in cieco, controllato con placebo e arruolava 20 pazienti non ancora sottoposti ad alcun trattamento e affetti da HCV di genotipo I, la forma infezione da HCV più diffusa e difficile da trattare. I pazienti sono stati randomizzati per l'assunzione di una nuova formulazione di VX-950 in pastiglie da 750 mg ogni

otto ore (q8h) + una dose standard di peginterferone (n=8), per la stessa dose di VX-950 somministrata da sola (n=8), oppure per una dose standard di solo peginterferone (n=4). La carica virale media per tutti i pazienti all'inizio dello studio era pari a 6,65 log₁₀ IU/mL di RNA di HCV (circa 4,4 milioni di IU/mL).

La combinazione di VX-950 e peginterferone ha prodotto una riduzione iniziale media di RNA di HCV plasmatica pari a oltre 3 log nei primi due giorni, in particolare è stata osservata una riduzione media di 5,5 log nei pazienti che assumevano VX-950 e peginterferone; 6 pazienti su 8 presentavano livelli virali al di sotto del limite di quantificazione (30 IU/mL) dopo 14 giorni, e 4 pazienti su 8 hanno raggiunto livelli virali al di sotto del limite di identificazione (10 IU/mL). È stata inoltre osservata una riduzione media di 4,0 log nei pazienti che assumevano esclusivamente VX-950; 1 paziente su 8 presentava livelli virali al di sotto del limite di identificazione (10 IU/mL). Al contrario si riporta una riduzione media di solo 1,0 log nei pazienti trattati esclusivamente con peginterferone e nessun paziente presentava livelli virali al di sotto del limite di quantificazione (30 IU/mL) a 14 giorni. Negli studi di fase II sono contemplati bracci a 12 e 24 settimane.

■ LA TENTAZIONE DEL RITONAVIR COME BOOSTER PER IP

In studi specifici presentati dalle rispettive aziende in collaborazione con Abbott è risultato come il metabolismo di SCH 503034 e VX-950 sia fortemente inibito dal ritonavir (studi preclinici).

Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci sarebbero conseguentemente aumentate dalla co-somministrazione di ritonavir. Si profilerebbe dunque, se utilizzati con ritonavir, un'attività antivirale di questi farmaci potenziata, un dosaggio più conveniente ed un ritardo di potenziali resistenze agli IP, sporadicamente e confusamente riportate alla conferenza.



Fotografie: **Federico Enni**



Seppur non siano ancora chiari i meccanismi di eventuali resistenze a questi IP per epatite C, è immaginabile che il “jolly” ritonavir, utilizzato come potenziatore, possa trovare uno spazio facile, vista anche la somministrazione attuale prevista di “tre volte al giorno” di questi IP.

INIBITORI DELLA RNA POLIMERASI PER HCV

■ VALOPICITABINA (NM283)

Una dose da 200 mg/die del farmaco valopicitabina (NM283), in combinazione con il peginterferone alfa 2a, ha dimostrato un'attività antivirale paragonabile ai risultati ottenuti a seguito della somministrazione di una dose da 800 mg/die, ma con migliore tollerabilità



(problema del farmaco). Queste indicazioni sono state rilevate durante un'analisi preliminare dell'attuale studio clinico di fase IIb mirato al trattamento di pazienti naïve di genotipo I. Oltre il 70% dei pazienti sottoposti a questo regime hanno ottenuto clearance virale alla dodicesima settimana, percentuale che è più elevata rispetto a quello che siamo soliti vedere nella pratica clinica dei pazienti HCV di genotipo I.

Alla dose da 200 mg/die (gruppo B; n=31), l'87% dei pazienti ha ottenuto una risposta virologica precoce (EVR), definita superiore o uguale a 2 log (100-volte) di riduzione nella carica virale dopo 12 settimane di trattamento, rispetto all'88% nel gruppo ricevente dosi da 800 mg/die (gruppi C, D e E; n=92). A 12 e a 16 settimane, rispettivamente il 71% e il 73% dei pazienti sottoposti a dosi da 200 mg/die avevano ottenuto livelli quasi non rilevabili del virus, inferiori a 600 copie/mL rispetto al 73 e al 74% nel gruppo ricevente dosi da 800 mg/die. Dopo 12 e 16 settimane, rispettivamente il 45 ed il 62% dei pazienti sottoposti a somministrazione della dose da 200 mg/die avevano raggiunto livelli del virus inferiori a 20 copie/mL, rispetto al 56 e al 61% nel gruppo ricevente dosi da 800 mg/die.

Riduzioni medie di HCV-RNA di 3,93 log dopo 12 settimane di trattamento sono state raggiunte nel gruppo di pazienti sottoposti alla dose da 200 mg/die, rispetto al 4,26 log dei gruppi di pazienti ai quali sono state somministrate dosi da 800 mg/die.

I dati parziali relativi alla sedicesima settimana indicati sopra includono 26 pazienti del gruppo che ha ricevuto la dose da 200 mg/die e 74 pazienti del gruppo che ha ricevuto la dose da 800 mg/die. Durante le 12 settimane di trattamento le interruzioni nella somministrazione della dose da 200 mg/die si sono verificate con una frequenza decisamente inferiore rispetto alle somministrazioni di dosaggi più elevati: in particolare 24 pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali, di cui solo 2 erano pazienti che ricevevano la dose da 200 mg/die.

Ad oggi tre gravi effetti collaterali sono stati attribuiti alla valopicitabina. Si è trattato di disidratazione con insufficienza renale e pancreatite, iponatremia/ipocaliemia e disidratazione con gastroenterite acuta. Due di questi effetti collaterali gravi si sono manifestati in associazione ai dosaggi da 800 mg/die e uno in associazione al dosaggio da 200 mg/die. La valopicitabina ha effetti collaterali sull'apparato gastrointestinale, più frequenti solitamente ai dosaggi più elevati (i.e., 800 mg/die), che sono tipicamente da tenui a moderati, e sono meno comuni a livelli di dosaggio inferiori (200 mg/die e 400 mg/die).

■ RI626

La Roche ha presentato i primi dati di fase I del suo nuovo farmaco chiamato RI626. I pazienti HCV+, naïve al trattamento, con genotipo I, sono stati randomizzati a riceverlo due volte al dì a differenti dosaggi (500 mg e 1500 mg) versus placebo per 14 giorni con aggiuntive due settimane di follow-up. Nel dosaggio più alto si è riscontrata una diminuzione media di HCV-RNA di 1.2 log. Nessun evento avverso serio riportato ed il farmaco è stato ben tollerato.

IL FUTURO

La ricerca si sta concentrando nel trovare alternative ad una terapia che come “backbone” concepisce sempre gli interferoni, e come “anchor” uno o più farmaci a somministrazione orale (in sostituzione oppure in aggiunta alla ribavirina), con molecole molto differenti tra loro, in grado di garantire una risposta virologica maggiore degli attuali standard (interferoni peg + ribavirina), soprattutto nei genotipi difficili.



7° SEMINARIO INTERNAZIONALE sulla Farmacologia Clinica della terapia per l'HIV

Lisbona 20-22 Aprile 2006

Sean Hosein

La scienza che studia come i farmaci sono assorbiti, metabolizzati ed escreti, così come il modo come agiscono nel corpo è detta farmacologia clinica e diventa sempre più importante. Proponiamo dunque un report della conferenza internazionale dedicata a questa scienza in ambito HIV.

Tuttavia i livelli "boosterati" di un farmaco possono avere conseguenze non intenzionali che causano effetti collaterali o che riacutizzano quelli pre-esistenti. Questi sono solo alcuni dei motivi per cui studiare l'interazione tra i farmaci è fondamentale. Non tutte le interazioni dei farmaci portano ad un aumento dei loro livelli nel sangue.

Ad esempio è molto noto che la rifampicina, comunemente usata per il trattamento della TBC, interagisce con altri farmaci abbassandone la concentrazione. Essa può abbassare il livello di alcuni farmaci per l'HIV, con un conseguente aumento della replicazione dell'HIV e lo sviluppo di ceppi di virus resistenti. Tutti questi esempi mostrano che, nonostante la terapia combinata sia lo standard per l'HIV/AIDS, è necessario un utilizzo attento ed un aggiustamento delle combinazioni di terapia per ogni situazione. La diagnostica per la valutazione dei livelli di farmaci nel sangue, chiamata monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM), è disponibile in alcuni dei principali centri clinici.

// LE "SUPER-PILLOLE" SONO IL TRATTAMENTO DEL FUTURO?

Quando, tra la metà e la fine degli anni 90, la terapia a tre farmaci di combinazione per l'HIV/AIDS è diventata disponibile, le persone con HIV/AIDS dovevano assumere una quantità di pillole ingente, a volte anche tre volte al giorno e seguendo orari molto rigidi, nonché restrizioni nell'alimentazione. Un decennio più tardi, molte terapie possono essere assunte una o due volte al giorno. Ma la combinazione di terapia ancora prevede l'assunzione di pillole almeno una volta al giorno.

Attualmente due società farmaceutiche, Gilead Sciences e Bristol-Myers Squibb (BMS), hanno lavorato insieme per creare una formulazione di una volta al giorno con i seguenti agenti antiretrovirali, tutti nella stessa compressa:

- efavirenz (Sustiva), 600 mg;
- emtricitabina (Emtriva, FTC), 200 mg;
- tenofovir (Viread, TDF); 300 mg.

Emtricitabina e tenofovir sono già co-formulati in una compressa chiamata Truvada, ma aggiungere un altro farmaco di una classe diversa, l'efavirenz, per produrre una compressa unica a tre molecole non è stato semplice: le case farmaceutiche hanno tentato più volte lo sviluppo della tecnologia necessaria, spesso fallendo in quanto gli studi di bioequivalenza tra i farmaci singoli ed il "pillolone" non davano esito positivo. A questa conferenza la Gilead ha annunciato i risultati di uno studio clinico su persone HIV negative con questa nuova formulazione. Nello studio, la concentrazione di ognuno dei tre farmaci nel sangue dei volontari era uguale a quello rilevato quando ogni farmaco era stato assunto separatamente. Gli effetti collaterali a breve termine più comuni, rilevati nel 24% dei partecipanti, sono stati mal di testa e vertigini.

// INTRODUZIONE: COMBINAZIONI A CUI FARE ATTENZIONE

La maggior parte degli studi sui farmaci in sviluppo per l'HIV usualmente si focalizzano sull'efficacia, ossia sul modo in cui sopprimono il virus ed il conseguente miglioramento del sistema immunitario. Ma i ricercatori hanno anche un altro aspetto da valutare: le potenziali interazioni tra questi farmaci. Ciò è particolarmente importante perché il trattamento contro l'HIV consiste di almeno 3 farmaci assunti in combinazione. Questa combinazione è chiamata HAART (terapia anti-retrovirale altamente attiva). Dato che esistono molte combinazioni possibili, sono anche molte le possibilità di interazioni.

Molte di esse avvengono nell'intestino e nel fegato, ove farmaci come l'inibitore delle proteasi ritonavir (Norvir) riducono la capacità del corpo di metabolizzare gli altri inibitori della proteasi (IP), causandone un conseguente aumento dei loro valori. Queste interazioni possono essere utili. Ad esempio, piccole quantità di ritonavir, quando assunto con quasi tutti gli altri IP, aumentano la concentrazione di quell'IP nel sangue. Quest'interazione è stata sfruttata nel caso del Kaletra: una co-formulazione di due IP, lopinavir e ritonavir. Il ritonavir incluso nella capsula di Kaletra aumenta o potenzia (ossia boosterizza) il lopinavir, facendo sì che Kaletra possa essere assunto una o due volte al giorno.

Con lo stesso razionale il ritonavir è assunto a bassi dosaggi con i seguenti IP:

- atazanavir (Reyataz)
- fosamprenavir (Telzir)
- indinavir (Crixivan)
- saquinavir (Invirase)



Fotografie: **Federico Enni**



La BMS e la Gilead hanno chiesto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA, ente regolatorio americano) per commercializzare la tripla co-formulazione negli USA. Solo in seguito saranno avviate le richieste per l'approvazione al commercio in altri paesi (Canada ed Unione Europea). Una volta che la nuova formulazione sarà approvata, le due aziende farmaceutiche continueranno a vendere le formulazioni separate attualmente disponibili, dato che la nuova super-pillola non sarà utilizzabile per tutti i pazienti. Per molte persone con HIV che tollerano gli effetti collaterali dell'efavirenz (depressione, pensieri strani, insonnia e vertigini) la nuova co-formulazione offrirà una convenienza ed una semplicità che prima non era immaginabile: ad esempio essa potrebbe aiutare a mantenere o a migliorare l'alto livello di aderenza necessario per avere la soppressione virale. E' pensabile per il futuro che la strada di fare compresse uniche che comprendano almeno tre molecole (quindi la totale terapia per l'HIV/AIDS) sia intrapresa anche da altre aziende farmaceutiche, vista la presenza sempre più ampia di studi che dimostrano l'equivalenza o la non inferiorità di alcuni regimi terapeutici rispetto ad altri e visto il vantaggio economico che queste co-formulazioni potrebbero portare alle aziende stesse.

// ATAZANAVIR: MEGLIO SE POTENZIATO CON RITONAVIR

Quasi tutti gli IP hanno qualche impatto sui lipidi, colesterolo e trigliceridi, facendone aumentare i livelli nel sangue. Con il tempo, l'aumento dei livelli lipidici può mettere a rischio la salute costringendo i vasi sanguigni e predisponendo conseguentemente a possibili attacchi di cuore, infarti e complicanze da diabete. Sembra che l'atazanavir sia l'unico tra gli IP, almeno durante il primo anno di terapia, ad avere un basso impatto sui livelli lipidici, addirittura li abbasserebbe leggermente. E' per questo che i medici sono molto tentati nel prescrivere senza ritonavir, per approfittare della probabile neutralità sui lipidi di questo farmaco. Il rischio che comporta questa strategia (senza potenziamento) è che si possa sviluppare resistenza all'atazanavir più facilmente, in quanto i livelli nel sangue possono diminuire sotto il livello necessario che permette al farmaco di sopprimere efficacemente il virus.

Un gruppo di ricercatori di Parigi, per paragonare le concentrazioni di atazanavir nei pazienti, ha arruolato in uno studio 381 persone che avevano usato atazanavir con la seguente posologia:

- atazanavir 400 mg una volta al giorno, associato a due analoghi nucleosidici;
- atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno, sempre associato a due analoghi nucleosidici;

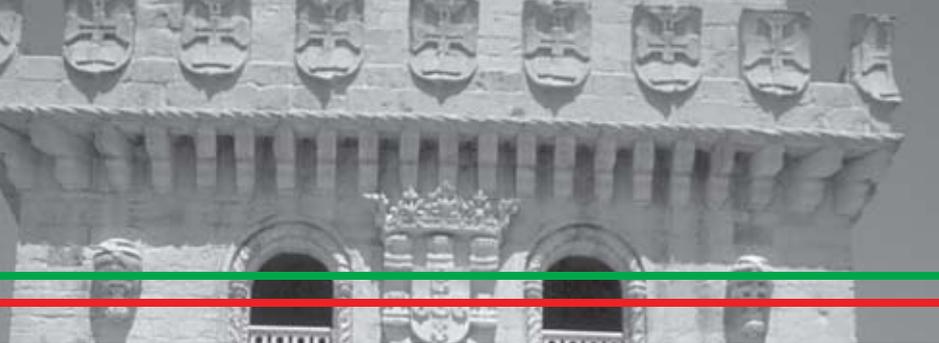
I ricercatori hanno riscontrato che chi assumeva atazanavir boosterato (atazanavir/rtv) aveva livelli significativamente più elevati e più stabili del farmaco nel tempo. Infatti, solo il 38% dei partecipanti che ha assunto atazanavir non boosterato aveva livelli farmacologici significativamente efficaci contro l'HIV al momento in cui era ora di assumere la dose successiva. In confronto, ben il 94% delle persone che assumeva atazanavir/rtv aveva livelli efficaci del farmaco durante tutto il giorno.

Questo studio si era centrato sui livelli di farmaco e non è stata valutata l'emersione di resistenza. Ad ogni modo, se si deve sviluppare una resistenza alla terapia, è più probabile che avvenga quando la concentrazione dei farmaci è più bassa. Il gruppo di ricercatori raccomanda quindi di monitorare i livelli del farmaco attraverso il TDM nei casi in cui esso è prescritto senza booster.

// ELIMINARE IL BRUCIORE DI STOMACO

Il bruciore di stomaco è una complicanza che si presenta spesso tra le persone, includendo quelle con HIV/AIDS. La causa precisa di questo disturbo non è del tutto chiara. Capire ciò che accade nello stomaco è utile prima di parlare dei possibili trattamenti.

Prima di entrare nello stomaco il cibo deve passare attraverso un tubo chiamato esofago e poi un piccolo muscolo chiamato sfintere esofageo inferiore (LES). Dopo che il cibo lo ha passato per entrare nello stomaco, questo muscolo (o sfintere) si stringe per impedire che gli acidi dello stomaco ed il cibo tornino di nuovo nell'esofago (il cosiddetto "reflusso"). Il muscolo LES non è sempre in grado di funzionare correttamente: quando questo accade il contenuto dello stomaco ritorna nell'esofago provocando la sensazione di bruciore. Di solito, l'acidità di stomaco non è una patologia che mette a rischio la vita della persona, ma può causare disturbi e, nei casi più gravi, può interferire nella qualità della vita delle persone. Se hai questo tipo di disturbo, è opportuno parlarne con il medico per avere indicazioni, dato che i cambiamenti dell'acidità dello stomaco possono influenzare la capacità di assorbire i farmaci, includendo quelli della terapia antiretrovirale. Inoltre, abbi presente che alcune sostanze usate per ridurre l'acidità (ARA), possono interagire con altri farmaci, compresi quelli antiretrovirali.



L'Associazione Americana di Gastroenterologia fornisce alcuni suggerimenti semplici per ridurre l'acidità di stomaco:

- Evitare di sdraiarsi appena finito di mangiare e aspettare almeno due o tre ore prima di coricarsi.
- Alzare la testa dal letto da 5 a 15 cm (cioè utilizzare un cuscino).
- Cercare di mantenere il proprio peso forma.
- Non fumare.
- Evitare i pasti troppo abbondanti. Mangiare di meno, ma più volte al giorno.

L'Associazione suggerisce anche di evitare cioccolato, caffè e alcol, cibi fritti o grassi, bevande gassose e succhi citrici, sugo al pomodoro, ketchup, mostarda e aceto, aspirina.

Recentemente l'efficacia di alcuni di questi suggerimenti dietetici è stata messa in discussione. Inoltre le persone possono trovarli troppo rigidi. Quindi indichiamo alcune terapie che potrebbero essere utili per gestire l'acidità di stomaco:

Antiacidi: disponibili normalmente senza prescrizione e spesso contenenti bicarbonato ed i sali di calcio. Queste formulazioni al calcio aiutano a neutralizzare l'acidità e forniscono un sollievo veloce e a breve termine. Uno dei nomi commerciali più comuni è il Maalox.

Antagonisti dei recettori H2: questi farmaci sono antistaminici e sono utilizzati contro il bruciore di stomaco e l'ulcera. Esempi: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, roxatidina.

Inibitori della Pompa Protonica: sono i più potenti e bloccano enzimi che aiutano a produrre gli acidi nello stomaco. Esempi: omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo.

La maggior parte degli IP si assumono con il ritonavir e non sono influenzati dai livelli dell'acidità gastrica. Ma l'atazanavir ha bisogno di un ambiente acido a livello dello stomaco per dissolversi e poter essere assorbito dal corpo. **Quindi le sostanze per ridurre l'acidità gastrica possono impedire significativamente l'assorbimento dell'atazanavir.**

// ATAZANAVIR E SOSTANZE PER RIDURRE L'ACIDITÀ

In particolare gli Inibitori della Pompa Protonica (PPI) non vanno dalle persone che assumono atazanavir. La Bristol-Myers Squibb (BMS), azienda che produce Reyataz (atazanavir), ha completato di recente studi complessi su volontari HIV negativi per valutare l'impatto dei PPI e di altre sostanze contro l'acidità sull'assorbimento dell'atazanavir.

I risultati hanno confermato che dosi relativamente elevate del PPI omeprazolo (40 mg/giorno) riducevano significativamente l'assorbimento dell'atazanavir. Vista l'alta incidenza del problema dell'acidità gastrica nelle persone con HIV, la BMS ha cominciato a disegnare futuri studi clinici per approfondire meglio il problema delle interazioni tra

sostanze contro l'acidità e l'assorbimento dell'atazanavir.

In questi studi futuri, saranno prese in considerazione molte strategie per massimizzare l'assorbimento dell'atazanavir. Alcune di queste sono:

- Dosi più basse di omeprazolo (20 mg/giorno);
- atazanavir boosterato con ritonavir (atazanavir/rtv);
- fare un intervallo tra l'assunzione del dosaggio di atazanavir/r e quello dell'omeprazolo di 12 ore.

Altre strategie prevedono di evitare l'uso dei PPI come classe e studiare invece l'uso di antagonisti dei recettori H2, come la famotidina e la ranitidina, e valutare il loro effetto sull'assorbimento dell'atazanavir/rtv. I ricercatori della BMS stanno considerando la somministrazione dell'atazanavir/rtv due ore prima e almeno 10 ore dopo che è stato somministrato un farmaco appartenente a questa classe. Al momento non è dunque possibile sapere quale sia l'antiacido ideale per le persone che assumono atazanavir.

// INTERAZIONI INATTESE TRA T-20 (ENFUVIRTIDE) ED ALCUNI INIBITORI DELLA PROTEASI

Il T-20 (enfuvirtide, Fuzeon) lavora bloccando la fusione dell'HIV con i CD4, per questo è chiamato inibitore della fusione ed è l'unico farmaco della sua classe attualmente disponibile. Il T-20 è somministrato come iniezione sottocutanea, tuttavia, a livello ancora sperimentale, può essere somministrato anche utilizzando un sistema chiamato Biojector (senza ago). Attualmente il sistema è al centro di alcuni studi clinici e le autorità regolatorie svedesi ne stanno valutando l'uso per verificarne la bioequivalenza. Se fosse approvato dalle autorità svedesi, altri stati dell'Unione Europea potrebbero adottarne la tecnologia. Dato che il T-20 è diverso da altri farmaci contro l'HIV per il meccanismo di azione e gli studi clinici sulle terapie di combinazione con T-20

Riferimenti:

- 1 - Pommier Y, Johnson AA and, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. Nature Reviews Drug Discovery 2005; 4(3):236-248.
- 2 - Melek M, Jones JM, O'Dea MH, et al. Effect of HIV integrase inhibitors on RAG 1/2 recombinase. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2002; 99(1):134-137.
- 3 - Mathias A, Jain A, Hui J, et al. Pharmacokinetic characterization of GS-9137 an HIV integrase inhibitor dosed with ritonavir. Abstract 75.
- 4 - Matthias A, Plummer A, Skillington J, et al. Bioequivalence of the co-formulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir. Abstract 82.
- 5 - Poirier JM, Guillard-Schmid JB, Meynard JL, et al. Atazanavir plasma concentrations in HIV-infected patients treated with 400 mg atazanavir or ritonavir-boosted atazanavir (300/100 mg) qd in clinical practice. Poster 11.
- 6 - Kaltenbach T, Crockett S and Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? Archives of Internal Medicine 2006; 166:965-971.
- 7 - Eley T, Agarwala S, Wang R, et al. Analysis of intra-gastric pH and atazanavir bioavailability in healthy subjects. Abstract 40.
- 8 - Gonzalez de Requena D, Calagano A, Bonora S, et al. Unexpected drug-drug interaction between tipranavir/ritonavir and enfuvirtide. Abstract 52.
- 9 - Curran A, Lopez R, Pou L, et al. Pharmacokinetic evaluation of potential interaction between tipranavir and enfuvirtide. Abstract 53.
- 10 - Sekar V, De Paep E, Vangeneugden T, et al. Absence of an interaction between the potent HIV protease inhibitor TMCI 14 and the fusion inhibitor enfuvirtide in the POWER 3 analysis. Poster 54.



hanno mostrato un beneficio evidente, specialmente su pazienti pre-trattati, vi erano pochi motivi per pensare che il farmaco potesse avere interazioni con farmaci. Ora sembra che i ricercatori dell'Università di Torino abbiano trovato evidenza di interazione del T-20 con due IP: tipranavir (Aptivus) e ritonavir (Norvir).

Tipranavir/ritonavir è utilizzato al dosaggio 500/200 mg, due volte al dì. Tipranavir è stato disegnato per inibire i ceppi HIV resistenti ad altri IP. Il T-20, visto che è usato in persone pre-trattate, spesso è stato anche incluso come parte della combinazione di terapia di questi pazienti.

I ricercatori di Torino hanno studiato campioni di sangue di 55 soggetti HIV+ che prendevano tipranavir/rtv come parte della terapia di combinazione. In questo studio, 27 avevano assunto anche T-20. Si è sorprendentemente riscontrato che i livelli di tipranavir e ritonavir erano aumentati tra quelli che prendevano il T-20. E' importante dire che sono necessari ulteriori studi per scoprire se questa interazione ha un impatto sugli effetti collaterali e l'efficacia della terapia.

Viceversa, uno studio più piccolo dei ricercatori di Barcellona non ha riscontrato nessuna interazione rilevante tra tipranavir e T-20, ma hanno invece trovato che le concentrazioni di tipranavir erano generalmente più elevate nelle donne HIV positive che negli uomini.

Ricercatori del Belgio hanno studiato invece il TMC114, IP sperimentale, in soggetti pre-trattati, di cui 146 prendevano anche T-20 e 146 no. Il TMC114/rtv è in studio al dosaggio di 600/100 mg due volte al giorno. I ricercatori non hanno trovato nessuna interazione tra questi due farmaci.

L'INIBITORE DELL'INTEGRASI DELLA GILEAD

La maggior parte dei farmaci disponibili per la terapia dell'HIV/AIDS lavora bloccando l'attività degli enzimi chiave intracellulari di cui ha bisogno l'HIV per riprodursi ed infettare altre cellule. Gli enzimi che sono colpiti da questi farmaci sono la proteasi e la trascrittasi.

Un altro enzima chiave è chiamato integrasi e aiuta l'HIV a copiare il materiale genetico della cellula all'interno del nucleo del CD4. I ricercatori hanno tentato di sviluppare inibitori dell'integrasi negli ultimi 12



anni e solo di recente hanno ottenuto studi preliminari soddisfacenti. Gli inibitori dell'integrasi debbono essere usati come parte della combinazione di terapia, come succede con tutti i farmaci per l'HIV attualmente approvati. Dato che l'integrasi è un'enzima unico per l'HIV, i ricercatori non si aspettano che questa classe interferisca con la normale attività della cellula. Comunque, esiste in teoria la possibilità che alcuni inibitori dell'integrasi possano interferire con la produzione di un'ampia gamma di anticorpi. Ma prima che gli studi a lungo termine non saranno completati, le tossicità e le interazioni di questa classe di farmaco non saranno completamente comprese.

La Merck e la Gilead stanno sviluppando questa classe di farmaci.

In alcuni studi precedenti a breve termine, si è dimostrato che il GS-9137 (della Gilead) era capace, se assunto in monoterapia, di sopprimere significativamente la replicazione di HIV sia in persone pre-trattate, sia in quelle naive. Il GS-9137 è metabolizzato nel fegato da un gruppo di enzimi chiamato CYP3A, come molti altri farmaci contro HIV. E' dunque molto probabile che abbia una interazione potenziale con altri farmaci. Questa interazione è stata studiata di recente con il ritonavir.

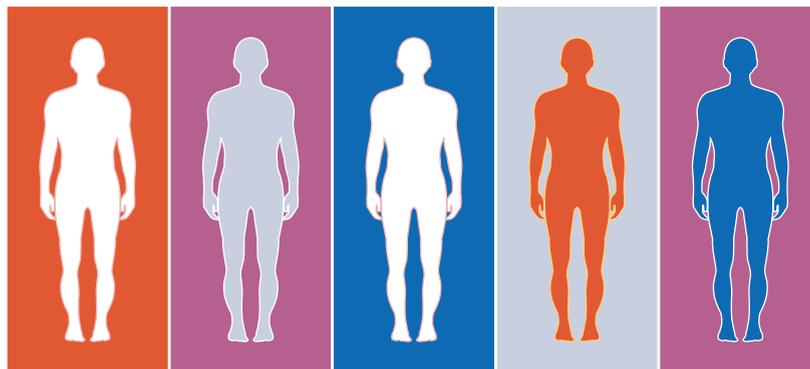
In questi studi, i ricercatori hanno somministrato a 12 volontari HIV negativi il GS-9137, ad una dose di 100 mg due volte al giorno con cibo per 20 giorni. Dopo questo periodo, i volontari non hanno ricevuto più farmaci in modo che l'inibitore della integrasi potesse essere eliminato completamente dal corpo. Nella fase successiva dello studio, è stato dato GS-9137 e ritonavir agli stessi volontari per altri 20 giorni. La dose era di 100 mg due volte al giorno per ambedue i farmaci, con cibo. Il ritonavir è stato usato perché inibiva il metabolismo dell'inibitore dell'integrasi.

Il gruppo di ricercatori ha trovato che, combinando il loro inibitore dell'integrasi con ritonavir, i livelli di GS-9137 aumentavano almeno di un fattore 10. Inoltre i livelli di questo inibitore dell'integrasi nel sangue erano mantenuti per un periodo più lungo. Questo suggerisce la possibile posologia di GS-9137/rtv in una volta al giorno. Altri studi esplorano questa possibilità.

Adattamento e traduzione: David Osorio



E' oramai ampiamente noto come nei paesi dove la HAART risulti facilmente accessibile, l'infezione da HCV rappresenti una rilevante causa di morbilità e mortalità nei soggetti HIV-positivi.



TERAPIA ANTIRETROVIRALE NELLA COINFEZIONE HIV/HCV: BENEFICI E RISCHI

L'entità del problema è così vasta se si considera che in alcune zone dell'Europa mediterranea oltre il 50% dei soggetti HIV-positivi risulta coinfecto con HCV [1].



La **Prof.ssa Antonietta Cargnel**, è
Primario II Divisione Malattie Infettive,
Ospedale Luigi Sacco, Milano

hanno collaborato:

la **Dr.ssa Elena Angeli**,
Dirigente Medico, II Divisione Malattie
Infettive, Ospedale Luigi Sacco, Milano

e la **Dr.ssa Annalisa Mainini**,
Dirigente Medico, II Divisione Malattie
Infettive, Ospedale Luigi Sacco, Milano

Il ruolo del sistema immunitario

Sebbene i meccanismi che determinano la più rapida progressione della malattia epatica non siano del tutto completamente chiariti, un ruolo centrale è rappresentato dalla compromissione del sistema immunitario, come dimostrato da diversi studi che hanno evidenziato che la severità della fibrosi epatica è direttamente associata ad una minore conta di CD4+ [2-4]. L'immunoricostruzione indotta dalla HAART determina, quindi, un effetto positivo nel rallentare la possibile evoluzione della malattia epatica, come documentato dalla riduzione della mortalità epatica nei soggetti HIV/HCV trattati con HAART [5, 6]. Dall'altra parte, tuttavia, nei soggetti coinfecti, tutte le classi di farmaci antiretrovirali sono state associate, seppure con diversa frequenza, ad un incrementato rischio di insorgenza di tossicità epatica rispetto ai soggetti con sola infezione da HIV.

La terapia antiretrovirale e la tossicità epatica

Gli episodi di tossicità epatica associata alla terapia antiretrovirale potrebbero potenzialmente indurre una progressione delle alterazioni istologiche epatiche, determinando, quindi, una possibile progressione della malattia del fegato. Focalizzando la nostra attenzione sul problema della tossicità epatica in corso di terapia antiretrovirale, è stato dimostrato che i soggetti HIV-positivi con coinfezione da HCV presentano un rischio nettamente incrementato di sperimentare una significativa alterazione dei valori delle transaminasi associata alla

terapia antiretrovirale, tale da rendere più frequentemente necessaria una sospensione della terapia antiretrovirale stessa, rispetto ai soggetti con sola infezione da HIV, come indicato dal grafico 1 [7]. Le ragioni di questa aumentata suscettibilità nei soggetti HIV/HCV a sviluppare una tossicità epatica non sono state ancora completamente chiarite. In alcuni casi il danno epatico indotto dalla HAART potrebbe essere dovuto ad una vigorosa risposta immunitaria, in seguito all'immunoricostruzione. In altri casi, si tratterebbe di danno indotto dalle singole classi di farmaci, che presentano meccanismi patogenetici peculiari.

Gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), come la zidovudina, la didanosina e la stavudina, possono causare alterazione della funzionalità mitocondriale a livello cellulare, che clinicamente si manifesta con comparsa di un quadro di acidosi lattica e di steatoepatite. Per quanto riguarda gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), può comparire una tossicità epatica nelle prime settimane di terapia, in seguito all'insorgenza di una sindrome da ipersensibilità, associata a febbre e rash cutaneo, oppure, più frequentemente, dopo mesi dall'inizio della terapia, dovuta ad un effetto cumulativo del farmaco. Infine, il danno epatico associato agli inibitori delle proteasi (PI), seppure non completamente chiarito, sembrerebbe essere associato ad un'alterazione del loro metabolismo, che avviene per tutti prevalentemente a livello epatico. Se vogliamo analizzare la frequenza di epatotossicità in relazione ai

diversi farmaci, i dati sino ad ora disponibili in letteratura non consentono un confronto diretto, in quanto gli studi considerano per lo più popolazioni differenti e, secondariamente, i farmaci vengono utilizzati in combinazione e ciò rende difficile discriminare in quale entità ciascun farmaco contribuisca effettivamente al danno epatico.

Gestione della terapia antiretrovirale in soggetti coinfecti

Una metanalisi recentemente presentata da Benhamou e collaboratori su 20 studi pubblicati per un totale di 7621 pazienti ha evidenziato che la frequenza di tossicità epatica era inferiore nei soggetti trattati con NRTI, seguita dai soggetti trattati con boosted PI, poi dai soggetti trattati con PI ed infine dai soggetti trattati con NNRTI, come descritto dalla Tabella 1 [8]. In base a queste premesse, si comprende come non vi siano al momento specifiche raccomandazioni su quale terapia utilizzare nei soggetti HIV/HCV. Le recenti linee guida americane per il trattamento dell'infezione da HIV forniscono, infatti, raccomandazioni unicamente su eventuali modificazioni del dosaggio di alcuni farmaci antiretrovirali nel caso di una patologia epatica molto avanzata [9]. La gestione della terapia antiretrovirale nei soggetti coinfecti risulta quindi assai complessa e richiede fundamentalmente uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico, soprattutto nelle prime settimane dall'inizio di una nuova terapia, l'astensione dall'uso di farmaci con maggior profilo di tossicità

epatica (quali, ritonavir ad alte dosi, NNRTI, associazione stavudina/didanosina), ed infine, l'acquisizione di dati di farmacocinetica attraverso l'applicazione del Therapeutic Drug Monitoring (TDM) per il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci ed il loro eventuale aggiustamento posologico.

Terapia antiretrovirale e progressione della malattia epatica

Andando a considerare, a questo punto, l'altra faccia della medaglia, ovvero gli effetti della terapia antiretrovirale sulla progressione della malattia epatica, pur con la limitazione degli studi retrospettivi, uno studio spagnolo ha dimostrato come una maggiore durata della terapia antiretrovirale fosse correlata ad una minore gravità della malattia epatica [10]. Inoltre, uno studio collaborativo europeo ha evidenziato l'assenza di una associazione tra uso di NNRTI e severità della malattia epatica [4]. Infine, Benhamou e collaboratori hanno mostrato come l'assenza di PI rappresenti il principale fattore predittivo negativo di evoluzione della fibrosi epatica [11]. Recentemente, alcuni autori hanno dimostrato, sempre in studi retrospettivi, un benefico impatto di una terapia antiretrovirale efficace nel rallentare la progressione della fibrosi epatica, mostrando di raggiungere un tasso di progressione sovrapponibile ai soggetti con sola infezione da HCV [12, 13].

Raccomandazioni specifiche

In conclusione, sebbene da un lato non vi siano sufficienti informazioni per fornire precise raccomandazioni di quale terapia antiretrovirale specifica utilizzare nei soggetti HIV/HCV, dall'altro i benefici della terapia antiretrovirale superano ampiamente il rischio di insorgenza di una possibile tossicità epatica. Quindi, la presenza di un'epatopatia cronica HCV-correlata non deve rappresentare un limite ad intraprendere, se necessaria, la terapia antiretrovirale. E' quantomeno ragionevole utilizzare in prima linea, come precedentemente anticipato, farmaci a minore rischio di sviluppare una tossicità epatica o valutare l'uso di farmaci che sembrano svolgere un ruolo protettivo sulla progressione della fibrosi epatica, come i PI. Tuttavia, la scelta deve essere sempre valutata globalmente sulla base della disponibilità effettiva dei farmaci nel singolo soggetto (che può essere limitata ad esempio, per resistenza o tollerabilità) e del rischio di sviluppare altre tossicità (come le patologie cardiovascolari o metaboliche). In questo senso, il corretto inquadramento dell'epatopatia cronica HCV-correlata in termini di "timing" della terapia anti-HCV risulta assolutamente prioritario, poiché, oltre all'obiettivo primario rappresentato dall'eradicazione virale, può determinare anche un effetto benefico sulla tollerabilità della terapia antiretrovirale. Inoltre, il controllo degli altri fattori implicati nella progressione della malattia epatica, ed in particolare l'abuso di alcol o di altre sostanze epatotossiche, è allo stesso modo fondamentale per rallentare l'evoluzione di questa malattia.

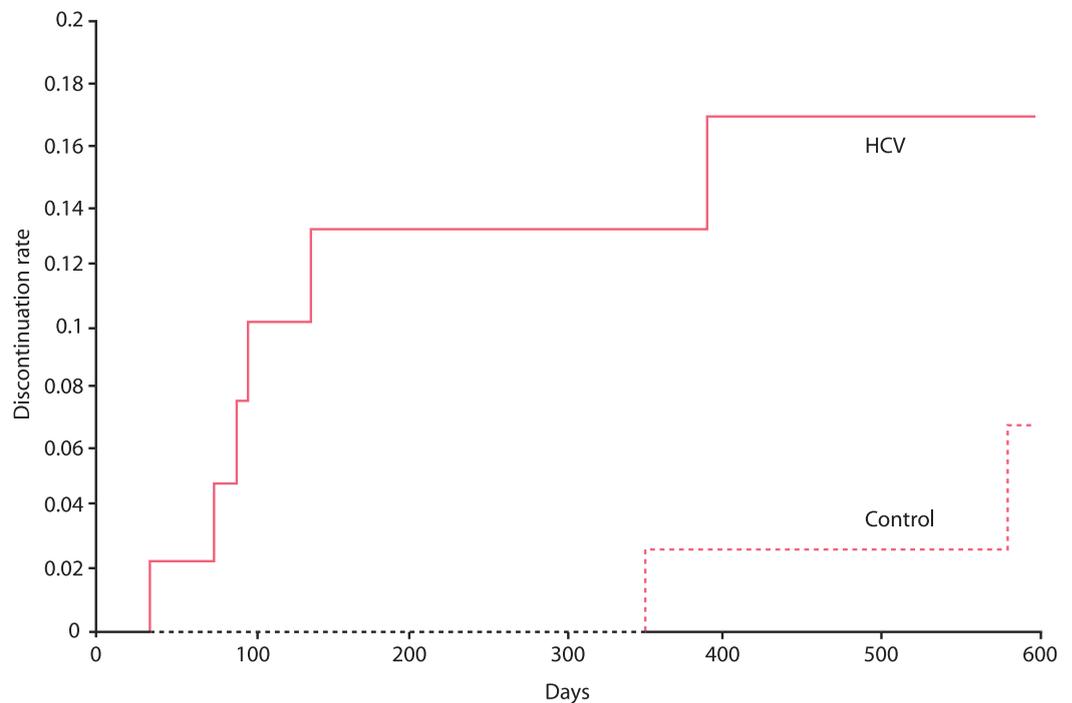


Grafico 1 Tasso di sospensione della HAART nei soggetti HIV/HCV rispetto ai soggetti con sola infezione da HIV

REGIMI A CONFRONTO	% LEE	p
NNRTI vs NRTI	23.26 vs 6.85	0.024
NNRTI vs BPI	23.26 vs 8.82	0.047
PI vs NRTI	14.82 vs 6.85	0.014
NRTI vs mixed	6.85 vs 12.83	0.046

Tabella 1 Frequenza di incremento delle transaminasi (LEE) nei diversi regimi di terapia antiretrovirale

Bibliografia

- 1 - Macias J, Melguizo I, Fernandez-Rivera FJ et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *European J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 775-781
- 2 - Martinez-Sierra C, Arizcarrera A, Diaz F et al. Progressione di chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *CID* 2003; 36: 491-498
- 3 - Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C et al. Impact of immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003; 52: 1035-1040
- 4 - Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *CID* 2004; 38: 128-133
- 5 - Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: the effect of hepatitis C coinfection. *CID* 2004; 38(S2): S104-108
- 6 - Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-1713
- 7 - Melvin DC, Lee JK, Belsey E, Arnold J, Murphy RL. The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14(4): 463-466
- 8 - Benhamou Y, Matz V, Walczak D. Systemic overview of HAART-associated liver enzyme elevation in patients infected with HIV and co-infected with HCV. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006
- 9 - Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 6 Ottobre 2005
- 10 - Tural C, Fuster D, Tor J et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hepatitis* 2003; 10: 118-125
- 11 - Benhamou Y, Martino V, Bochet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34: 283-287
- 12 - Verma S, Wang CH, Govindarajan S et al. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-Hepatitis C virus coinfecting patients? *CID* 2006; 42: 262-270
- 13 - Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatology* 2006; 44: 47-55



LA FONDAZIONE NADIR ONLUS E L'OSPEDALE SAN RAFFAELE INIZIANO UNO STUDIO PILOTA DI MANTENIMENTO TERAPEUTICO PARTICOLARMENTE INNOVATIVO ATTO A VERIFICARE LA SICUREZZA DI ALCUNI REGIMI TERAPEUTICI ANTIRETROVIRALI IPERSEMPLIFICATI PER IL CONTENIMENTO DELLA REPLICAZIONE DELL' HIV.

Studio BREAK: una terapia una volta alla settimana?

Lo studio BREAK, cui parteciperanno pazienti in fallimento terapeutico che hanno CD4 elevati e la mutazione M184V, è un passo cruciale nel disegno di terapie semplici e proponibili per il miglioramento della qualità della vita di pazienti che da tempo assumono terapie molto gravose.

Sei HIV-positivo in fallimento terapeutico? Hai più di 500 CD4 e carica virale sopra le 400 copie/ml?

Sai di avere la mutazione I84V?

Questi sono alcuni semplici criteri che ti rendono candidabile a questo studio. Ce ne sono altri, più complicati, che mirano a verificare se puoi entrare nello studio in termini di sicurezza. Lo studio pilota BREAK prevede l'arruolamento di 60 pazienti, suddivisi in 3 gruppi di 20 ciascuno che assumeranno lamivudina in monoterapia (1 compressa al giorno) oppure emtricitabina in monoterapia (1 capsula al giorno) oppure emtricitabina in monoterapia (1 capsula alla settimana).

Quanto dura? Quali obiettivi?

Lo studio dura 24 settimane. L'obiettivo principale mira a evidenziare eventuali differenze nella risposta immunitaria dopo 12 settimane, con un'ulteriore valutazione dei risultati prevista dopo 24 settimane di monoterapia.

Lo studio potrà aiutare a capire il mantenimento con terapie molto semplici nel momento in cui il paziente ha un buon assetto immunitario (cioè più di 500 CD4) ed un virus HIV con una mutazione molto comune.

Dove si svolge? Vuoi informazioni?

Lo studio si svolge presso la Clinica di Malattie Infettive dell'Ospedale San Raffaele, Via Stamira d'Ancona, 20, 20127 Milano. Telefono: 02/26437934 oppure 02/26437954. Riferimenti: Dr.ssa Antonella Castagna, Dr.ssa Anna Danise, Dr. Alessandro Soria.

Perché questo studio?

Un gruppo di ricercatori dell'Ospedale San Raffaele (gruppo del prof. Adriano Lazzarin e della dr.ssa Antonella Castagna) ha recentemente pubblicato i risultati dello studio E-184V sul numero del 4 aprile 2006 di AIDS, una rivista specializzata del settore.

Lo studio nasceva da alcune considerazioni:

- La HAART (la terapia antiretrovirale con almeno 3 farmaci) può avere pesanti effetti collaterali o risultare inefficace per cui alcuni pazienti sono costretti a interromperla temporaneamente.
- L'interruzione completa della terapia antiretrovirale può però risultare pericolosa, poiché in questo intervallo di tempo la carica virale del virus all'interno del sangue aumenta e le difese immunitarie diminuiscono.

I ricercatori del San Raffaele hanno proposto, come alternativa all'interruzione terapeutica, di non abbandonare tutti i farmaci, ma di continuare almeno l'assunzione di un particolare farmaco, la lamivudina (Epivir®), già comunemente usato nel trattamento dell'AIDS. Questo per sfruttare una caratteristica peculiare della

lamivudina, ovvero la sua capacità di "bloccare" tutte le varianti del virus dell'HIV tranne quelle con una particolare mutazione, chiamata M184V, meno abili delle altre nel replicarsi e meno aggressive nei confronti del nostro sistema immunitario. Lo studio, condotto su pazienti HIV-positivi che stavano fallendo una HAART e che avevano la mutazione virale I84V, ha evidenziato che una semplice terapia con 1 compressa di Epivir® 300 mg al giorno ha consentito un regime ipersemplificato di mantenimento con una minor perdita di CD4 ed una minor risalita della carica virale rispetto alla interruzione terapeutica completa. Questo approccio terapeutico innovativo non ha compromesso la risposta alla HAART introdotta successivamente al periodo di monoterapia con Epivir®.

Come si svolge lo studio BREAK?

La Fondazione Nadir ha deciso di collaborare con gli esperti del S. Raffaele per consolidare questi importanti risultati, partecipando allo studio BREAK anche per verificare se una terapia con solo Emtriva™ (emtricitabina, FTC), un farmaco dal profilo molto simile alla lamivudina, somministrato al dosaggio di una capsula una volta al giorno oppure una volta alla settimana, possa essere utilizzato come regime valido, ipersemplificato, di mantenimento. Nello studio ci sarà anche un gruppo di pazienti che assumeranno lamivudina una compressa al giorno.

Fondazione Nadir e San Raffaele insieme

E' un passo straordinario che nel 2006 una fondazione di pazienti, la Fondazione Nadir Onlus, diventi attore nel proporre studi innovativi assieme all'Ospedale San Raffaele, uno dei centri più importanti e pionieristici nella ricerca contro l'HIV/AIDS presente nel nostro paese.

La Fondazione Nadir ringrazia l'Ospedale San Raffaele per questa opportunità.

::: Nota finale importante :::

Come già detto, lo studio BREAK durerà solo 24 settimane. Se sei HIV-positivo e rispondi ai criteri sopra esposti, oppure se sei un medico infettivologo e ritieni che tra i tuoi pazienti possa esserci un candidato allo studio, è opportuno che medico e paziente "insieme" prendano contatto con l'ospedale S. Raffaele per avere informazioni più precise. La persona con HIV candidata a entrare nello studio sarà assistita al S. Raffaele per la sola durata dello studio per poi rientrare nel suo centro clinico secondo percorsi concordati. E' dunque auspicabile un colloquio "a tre" tra medico, paziente ed i colleghi del S. Raffaele, di modo che vi sia accordo tra le parti per la durata dello studio.

Vuoi aiutare Nadir? Destinaci il 5 per mille...

Il contribuente può destinare la quota del 5 per mille della sua imposta sul reddito delle persone fisiche, relativa al periodo di imposta 2005, apponendo la firma in uno dei quattro appositi riquadri che figurano sui modelli di dichiarazione (CUD 2006; 730/1- bis redditi 2005; UNICO persone fisiche 2006). È consentita una sola scelta di destinazione. Prendi nota degli estremi per aiutare Nadir

5 per mille per l'Associazione Nadir Onlus
Informazione e formazione per le persone con HIV/AIDS
L'Associazione Nadir Onlus opera per informare e sensibilizzare le persone con HIV/AIDS sulle terapie attualmente disponibili, lottando per la discriminazione terapeutica presente nel nostro paese: non tutti infatti hanno accesso alle stesse cure!

CREDI NEL LAVORO DELL'ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS? BARRA LA PRIMA DELLE CASELLE PER IL SOSTEGNO DELLE ORGANIZZAZIONI NON LUCRATIVE DI UTILITA' SOCIALE E INSERISCI IL CODICE FISCALE DELL'ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS, V. PANAMA 88, 00198 ROMA, CF: 96361480583

5 per mille per la Fondazione Nadir Onlus
Sostieni la ricerca indipendente per le persone con HIV/AIDS
La Fondazione Nadir Onlus promuove studi clinici affinché le terapie oggi disponibili per l'HIV/AIDS e le epatiti siano più controllate e studiate per la salvaguardia delle persone con HIV/AIDS. Una ricerca indipendente è la base per rispondere ai reali problemi delle persone con HIV/AIDS.

CREDI NEL LAVORO DELLA FONDAZIONE NADIR ONLUS? BARRA LA PRIMA DELLE CASELLE PER IL SOSTEGNO DELLE ORGANIZZAZIONI NON LUCRATIVE DI UTILITA' SOCIALE E INSERISCI IL CODICE FISCALE DELLA FONDAZIONE NADIR ONLUS, V. PANAMA 88, 00198 ROMA, CF: 08338241006

Lettera a Delta



Riceviamo e pubblichiamo:

"Sono HIV-positiva dal 1995 e dal 2001 prendo Ziagen + Invirase senza Norvir. Il medico mi ha prescritto questa terapia perché avevo le transaminasi alte (ho una coinfezione con epatite C). Tuttavia mi chiedo, avendo letto il vostro poster, se sia corretto assumere Invirase senza Norvir.

Nell'ultimo controllo avevo carica virale non rilevabile e CD4 sopra i 600. Le transaminasi sono leggermente alte"

Lettera firmata.

D: I problemi riguardanti la terapia debbono essere discussi direttamente con il proprio medico. Ad ogni modo, dagli ultimi studi clinici risulta che i farmaci che assumi non hanno particolare impatto sul metabolismo del fegato. Anzi, sono tra quelli consigliati proprio nel caso di coinfezione con HCV. Inoltre, le linee guida per la terapia dell'HIV raccomandano di utilizzare Invirase (saquinavir) con Norvir (ritonavir), in quanto il ritonavir a basso dosaggio è necessario per l'assorbimento del saquinavir, che altrimenti sarebbe molto basso. Sempre secondo le linee guida, la terapia con solo due farmaci invece di tre è considerata sub-ottimale.

Esistono altri farmaci NRTI non tossici per il fegato che potresti aggiungere alla tua terapia attuale. Nonostante il fatto che tu abbia al momento carica virale non rilevabile, sei comunque a rischio di fallimento se assumi solo due farmaci e per giunta con saquinavir senza ritonavir. Ti suggeriamo ancora di parlarne con il medico in modo da esserne informata e ottenere la soluzione più adatta al tuo caso.