

Dicembre: ci sono ancora i farmaci?

Alla conferenza sulla Salute di Cernobbio (9-10 novembre) il rapporto Meridiano Salute ha informato che gli italiani hanno a disposizione per la spesa farmaceutica circa 447 euro in meno rispetto alla media degli altri cittadini di paesi europei. La spesa sanitaria pubblica ha rappresentato nel 2008 il 6.8% del PIL contro la media OCSE dell'8.9%.

Anche per l'HIV, come tutti gli anni verso la fine dell'anno, i farmaci antiretrovirali scarseggiano in molte regioni. Si fanno salti mortali per avere la confezione completa, ci si sente colpevoli di essere in trattamento per una patologia grave.

Molti ospedali non hanno soldi per comprarli e li distribuiscono con il contagocce. Alcuni pazienti che dovrebbero iniziare la terapia sono cordialmente invitati a rimandare questo momento importante all'anno nuovo.

Ancora peggiore è la situazione per chi deve cambiare terapia e necessita di accesso a farmaci innovativi, più cari, o alla diagnostica per le resistenze.

Ma è possibile che in tanti anni non si sia ancora normalizzata una situazione che ormai dovrebbe essere di routine?

In effetti non è facile fare bilanci preventivi sulla spesa regionale per la patologia. Ed è ancor più difficile se si pensa che si rendono disponibili farmaci più costosi e non disponibili al momento di preventivare le spese per l'anno seguente.

Molti medici infettivologi, una volta superato il bilancio per la spesa terapeutica vengono multati e vedono ridursi una quota del cosiddetto "stipendio di risultato". Non è spaventoso che un medico che desidera fare il proprio lavoro secondo scienza e coscienza, debba pagare di tasca propria? Sappiamo che molti di essi si sentono orgogliosi di essere multati per avere lavorato con impegno, al di là della logica dell'amministratore che usa solo criteri da ragioniere. E noi li ringraziamo.

Ma quali sono i parametri che vengono usati per valutare il costo della terapia per l'HIV? A pagina 12 un articolo li spiega. Scoprirete il criterio ATC/ddd.

E scoprirete anche che siamo all'età della pietra.

Dopo un Buon Natale e un Buon Capodanno, pensate che l'ATC/ddd guida perversamente la distribuzione degli antiretrovirali. E finché il criterio non sarà cambiato, anche nel 2010 l'accesso agli antiretrovirali continuerà ad essere quello del 2009.



2 BREVI

4 AGGIORNAMENTI TERAPIA

5 STRETT TEST
IL TEST SI FA STRADA

6 HCV NUOVI FARMACI

8 49° ICAAC

12 ANTIRETROVIRALI:
VALUTAZIONE DEI COSTI

14 XII CONFERENZA EUROPEA SULL'AIDS

16 STUDI DELLA FONDAZIONE NADIR
ALL'EACS

18 POSIT: IL PAZIENTE DEPRESSO

20 HIV: "SAPERE SALVA LA VITA!"

DEPRESSIONE: IL MALE DEL XXI SECOLO

L'allarme arriva dal Global Health mental Summit di Atene. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms) la depressione tra 20 anni colpirà più di qualsiasi altra malattia e per le società sarà l'onere sanitario più pesante, tanto da un punto di vista economico che sociale. Nonostante ciò risulta che la gran parte delle società in via di sviluppo spende meno del 2 per cento dei bilanci nazionali per i problemi legati all'instabilità mentale.



I dati dell'Oms rivelano che attualmente oltre 450 milioni di persone soffrono di disturbi mentali, la gran parte proprio nei paesi in via di sviluppo. Il summit darà l'opportunità agli esperti di confrontarsi proprio su quella che ormai è considerata una crisi sanitaria globale. "I dati dell'Oms mostrano chiaramente che l'onere causato dalla depressione probabilmente aumenterà, a tal punto che nel 2030 sarà il costo sociale maggiore tra tutte le altre patologie sanitarie", ha spiegato Shekhar Saxena del Dipartimento di Salute Mentale dell'Onu. Secondo l'esperto Oms, la depressione è molto più comune di tante altre malattie circondate da vasto allarme sociale come il cancro o l'Aids. I dati sono impressionanti: circa la metà delle patologie mentali viene avvertita prima dei 14 anni e si calcola che il 20 per cento della popolazione minorile mondiale abbia patologie legate alla salute mentale o comunque problemi correlati.

Il professor Pince, del King's College di Londra, ha provato a calcolare quanto costa, in termini di costi sociali, una persona depressa: "In primo luogo bisogna calcolare la perdita di produttività perchè le persone con una depressione seria trovano con maggiore difficoltà impiego e difficilmente se lo mantengono. A questo va aggiunto, almeno nelle nazioni più avanzate, il costo degli ammortizzatori sociali che si stima possano raggiungere l'1% del prodotto nazionale lordo".

03/09/2009

BREVI

FILIPPO VON SHLÖSSER

APPROVATA ALL'UNANIMITÀ LA LEGGE SULLE CURE PALLIATIVE

La misura introduce la semplificazione della prescrizione dei farmaci antidolorifici. È stato approvato all'unanimità dall'Aula di Montecitorio il disegno di legge sulle cure palliative e le terapie del dolore. L'obiettivo del provvedimento, che passa ora al Senato, è quello di creare anche una rete di hospice e strutture, partendo da quelle già esistenti sul territorio.

Il viceministro della Salute Ferruccio Fazio ha espresso grande soddisfazione per l'unanimità raggiunta a Montecitorio, su un tema estremamente delicato come quello delle terapie del dolore. Quanto ai fondi resi disponibili per la misura, oggetto di grande scontro quando

il Ddl era all'esame della Commissione Affari sociali, oltre ai 50 milioni già disponibili è previsto lo stanziamento di 100 milioni di euro annui, a partire dal 2009 e poi rinnovati negli anni successivi.

Nel provvedimento vi sono importanti novità anche per la prescrizione dei farmaci antidolorifici, gli oppiacei e i cannabinoidi. La misura introduce la semplificazione della prescrizione e l'abolizione del ricettario speciale finora necessario per questo tipo di prescrizioni.

Sanita.news 16/9/09



VIIV HEALTHCARE

La nuova società creata dalla fusione delle attività HIV di Pfizer e GlaxoSmithKline si chiama Viiv Healthcare e si occuperà esclusivamente dei medicinali per l'HIV. Dunque le due aziende portano rispettivamente come asset della Viiv il maraviroc (Celsentri), l'abacavir (Ziagen), la lamivudina (Epivir), il fosamprenavir (Telzir), l'azt (Retrovir) ed i loro composti (Combivir, Kivexa, Trizivir).

Viiv si occuperà anche dei nuovi antivirali in sviluppo presso le due aziende (2 NNRTI, 2 antagonisti CCR5, 2 inibitori dell'integrasi ed un potenziatore). La quota azionaria di GSK (che attualmente detiene il 19% del mercato HIV) sarà dell'85% e il restante 15% della Pfizer. Viiv Healthcare sarà operativa a partire dal 1 gennaio 2010.



LA SANITÀ ITALIANA È AL QUINDICESIMO POSTO IN EUROPA

I risultati dell'indice europeo dei consumatori stilato dall'associazione Health Consumer Powerhouse. Secondo l'indice europeo dei consumatori stilato ogni anno dall'associazione Health Consumer Powerhouse, che compie sondaggi sulla qualità percepita dai pazienti dei singoli sistemi sanitari dei paesi europei, l'Italia si piazza al quindicesimo posto.

La classifica europea vede al primo posto la sanità olandese, seguita da quella danese e da quella islandese. Il sondaggio valuta 38 indicatori di qualità divisi in sei categorie: diritti dei pazienti e informazione; salute digitale; tempi di attesa; risultati; servizi offerti e farmaceutica.

I paesi monitorati sono 33 e fra i primi dieci figurano anche la Svizzera al quinto posto, la Germania al sesto posto e la Francia al

settimo. L'Italia dal canto suo guadagna una posizione rispetto al 2008, quando l'indice EHCI la collocava sedicesimo.

In generale i trend indicano gli effetti positivi delle riforme sanitarie in Olanda, Irlanda e Repubblica Ceca, mentre continua il declino di Spagna, Portogallo e Grecia, e i paesi dell'Europa dell'Est sembrano scontare più degli altri gli effetti della crisi. L'Italia è risultata assai carente sul versante della digitalizzazione della sanità, mentre sono a un buon livello i dati sulla mortalità infantile e sul numero di vittime del cancro.

Sanita.news, 28/9/09



TERAPIA PRECOCE SEGUITA DA INTERRUZIONE

L'ACTG 371 ha rilevato che nei soggetti che hanno interrotto la terapia dopo un anno dall'inizio, solo una minoranza (40%) di coloro che avevano iniziato la terapia con carica virale minore di 100.000, una volta interrotta la terapia, ha mantenuto la carica virale al di sotto delle 5000 copie per 6 mesi.

Lo studio aveva reclutato 121 pazienti, 50 di essi durante l'infezione acuta (entro il primo mese) e 71 infettati di recente (con diagnosi di HIV nei 2 mesi seguenti).

Ai pazienti era stato somministrato un regime standard di antiretrovirali per un anno. Se la carica virale era scesa al di sotto delle 5000 copie dopo 24 settimane dall'inizio, era stata offerta la possibilità di interrompere la terapia. Ai pazienti la cui carica virale in seguito è au-

mentata oltre le 50.000 copie è stata reiniziata la terapia e si è offerta un'ulteriore interruzione una volta che avevano raggiunto la non quantificabilità per due rilevazioni continue.

Gli sperimentatori sostengono di non poter confermare se questa strategia migliora la risposta immunitaria o produce gli stessi effetti clinici della strategia applicata nello standard di cura. Inoltre "non è confermato che i risultati di interruzione di terapia possano essere permanenti" e "lo studio non è riuscito a stabilire se la terapia precoce o durante l'infezione acuta sia in condizioni di migliorare la soppressione virale, né se la ART iniziata durante l'infezione primaria possa essere realmente interrotta. Non è chiaro, inoltre,

se l'inizio precoce della terapia fornisca reali benefici clinici ai pazienti". L'interruzione di terapia, pertanto, resta ancora una modalità non applicabile nella pratica clinica.

Ref. Volberding P et al. Antiretroviral therapy in acute and recent HIV infection: a prospective multicenter stratified trial of intentionally interrupted treatment. AIDS 23: August 2009.



CONFERMATA L'EFFICACIA DELL'ACIDO TRICLORACETICO NELLE LESIONI ANALI PRECANCEROSE

Il trattamento topico con acido tricloracetico (TCA) all'85% si è dimostrato efficace e ben tollerato in circa due terzi degli uomini HIV positivi con lesioni anali precancerose. Si tratta anche di un trattamento a basso costo.

Nonostante l'efficacia della ART le persone con HIV continuano a sviluppare tumori anali causati da alcuni ceppi dell'HPV (pa-

pilloma umano).

In uno studio su 54 pazienti, il 73% delle neoplasie intraepiteliali anali di grado 1 è stata eliminata mentre il 71% delle neoplasie di grado 2 o 3 è stata ridotta al grado 1. Tale effetto si è ottenuto dopo una media di 2 applicazioni di TCA. Solo il 5% dei pazienti ha riportato dolore su sito dell'applicazione.

I ricercatori hanno concluso che il TCA, di facile applicazione con costi contenuti, è facilmente tollerabile e rappresenta una buona opzione di prima linea per le lesioni anali da HPV.

Department of Internal Medicine, St. Lukes Roosevelt Hospital Center, New York, NY; Yale School of Medicine, New Haven, CT; Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA. www.eatg.org, 05/09/2009

MICROBICIDI

Il National Institute of Health ha erogato 7,2 milioni di dollari all'Università di Yeshiva per lo sviluppo di un microbica vaginale per la prevenzione della trasmissione dell'HIV.

La ricerca si concentrerà sullo sviluppo di un anello intravaginale che fornirà una combinazione di farmaci, tra cui il tenofovir, che è già risultato promettente come microbica topica. Sarà anche verificata l'efficacia di due inibitori della fusione e del maraviroc in quanto bloccano l'entrata del virus nelle cellule target con diversi meccanismi.

Sarà anche posta particolare attenzione nella scelta di microbici che preservano le difese naturali della vagina.

*The Medical News, 17/10/2009
www.news-medical.net*



GARDASIL PER UOMINI?

Sulla base dell'efficacia nel prevenire le verruche genitali nei giovani uomini, Merck sta cercando di ottenere l'autorizzazione dell'FDA per l'utilizzo di Gardasil, vaccino contro l'HPV, per uomini tra 9 e 26 anni di età, stesso raggio di età usato attualmente nelle donne.

www.reuters.com, 19/09/2009



NUTRIZIONE E CD4 IN PERSONE NON IN TERAPIA

La formula NR100157 che contiene ingredienti quali olisaccaridi prebiotici, colostrum bovino e N-acetilcisteina ha dimostrato di diminuire l'abbassamento dei CD4 nelle persone che ancora non assumono terapia antiretrovirale.

Lo studio multicentrico BITE, condotto anche in Italia e diretto a 800 persone sieropositive con circa 400 CD4 e viremia plasmatica media di 32.000 copie, ha dimostrato che nel braccio che assumeva NR100157, la diminuzione di cellule CD4

è stata di 28 all'anno mentre nel braccio di controllo la diminuzione è stata di 68. La formula è stata ben tollerata e i partecipanti non hanno rilevato eventi avversi. L'NR100157 sarà presto commercializzato dalla Danone.

Lange J et al. Reduced CD4+ T cell decline and immune activation by NR100157, a specific multi-targeted nutritional intervention, in HIV-1 positive adults not on antiretroviral therapy (BITE). 49th ICAAC, San Francisco, abs 1230b, 2009.

AGGIORNAMENTI TERAPIA

DELTA N.48 - INVERNO 2009

FARMACI

DAVID OSORIO

INTELENCE: REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ GRAVI

Janssen Cilag ha pubblicato, di concerto con le autorità regolatorie europee (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), una "Dear Dr. Letter" sulla tossicità del farmaco legata a necrosi tossica epidermica (TEN) e rush con eosinofilia e sintomatologia sistemica (DRESS).

La DRESS è caratterizzata da rush, febbre, eosinofilia e sintomatologia sistemica entro 3-6 settimane con esito favorevole in seguito all'interruzione dell'assunzione di Intelence ed alla assunzione di terapia corticosteroidea.

Nel caso si presentino rush gravi o reazioni di ipersensibilità, i pazienti debbono richiedere assistenza medica e, nel caso di diagnosi positiva, debbono interrompere immediatamente il trattamento con Intelence.

Un ritardo nell'interruzione può causare una reazione pericolosa per la vita. I pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni di ipersensibilità non debbono assumere nuovamente il farmaco.

Attualmente Intelence può essere prescritto solo a pazienti pretrattati e deve essere usato insieme ad altri farmaci antivirali comprendenti un inibitore della proteasi potenziato.

NdR: Ci auguriamo che l'azienda produttrice esplori le modalità più opportune per prevenire le sindromi descritte, come in precedenza fu fatto per l'abacavir. Nel frattempo, suggeriamo ai lettori di essere attenti ad individuare tempestivamente i sintomi che potrebbero corrispondere ad una reazione avversa all'Intelence.

Intelence riduce i livelli ematici di Isentress

Alcuni studi di farmacocinetica, pubblicati il 27 aprile 2009 su AIDS, hanno riportato 4 casi in cui si sono riscontrate riduzioni significative nei livelli plasmatici di Raltegravir in pazienti che hanno aggiunto etravirina alla propria terapia. In particolare in un caso, dopo switch da enfuvirtide a etravirina, le concentrazioni di raltegravir sono scese di 10 ng/ml e di ulteriori 5 ng/ml dopo un mese. Nel secondo caso (Truvada + etravirina e raltegravir) le concentrazioni di raltegravir erano di solo di 30 ng/ml. In tutti i casi studiati, le concentrazioni di raltegravir erano al di sotto della concentrazione media "trough" rispetto a quelle osservate negli studi clinici.

Un ulteriore studio su volontari sani ha dimostrato che la co-somministrazione di

raltegravir ed etravirina diminuisce le concentrazioni "trough" di raltegravir del 34%. In ogni caso, vista l'ampia variabilità individuale nella farmacocinetica di raltegravir, gli sperimentatori suggeriscono un approccio cauto in presenza dei due farmaci. Sarebbe opportuno l'utilizzo di TDM nei pazienti che usano i due farmaci in quanto l'interazione può avere significato clinico.

Ménard et al. AIDS 27 aprile 2009, Volume 27, 7, pag. 869-871

Htb, Volume 10, sett-ott 2009, pag. 30

PREZISTA AUMENTA L'ESPOSIZIONE ALLA NEVIRAPINA

La cosomministrazione di farmaci sulla farmacocinetica della nevirapina è stata studiata (Dailly et al) su una coorte di 51 pazienti. Si è riscontrato l'aumento delle concentrazioni plasmatiche "trough" di nevirapina in combinazione con il darunavir ed una conseguente diminuzione della clearance di nevirapina.

Lo studio ha il limite dei piccoli numeri ed è stato elaborato con la somministrazione di darunavir 2 volte al giorno e non con il dosaggio inferiore usato negli studi precedenti di interazione.

www.hiv-druginteractions.org (luglio 2009)

KALETRA

È stata approvata di recente la nuova somministrazione di Kaletra per chi inizia la terapia: una volta al giorno (4 compresse insieme all'orario preferito). Resta sempre valida l'opzione di assunzione due volte al giorno (2 compresse a distanza di 12 ore).

Le persone già in terapia che devono iniziare l'assunzione di Kaletra possono assumere il farmaco solo 2 volte al giorno (ogni 12 ore, per un totale di 4 compresse al giorno).

La maggior flessibilità di assunzione permette di adeguare la terapia alle abitudini delle persone che iniziano la terapia, facilita l'aderenza e, di conseguenza, permette una miglior qualità della vita. Questa novità si allinea con i nostri auspici di personalizzare quanto più possibile la terapia a misura del paziente.



“NEL MIO PRINCIPIO È LA MIA FINE.
VOLTA PER VOLTA
LE CASE S'ALZANO E CADONO,
CROLLANO, SONO INGRANDITE
SON DEMOLITE, DISTRUTTE,
RESTAURATE, O AL LORO POSTO
C'È UN CAMPO APERTO, O UNA
FABBRICA, O UNA STRADA DI
CIRCONVALLAZIONE.”

STREET TEST

IL TEST SI FA STRADA

T.S. Eliot "Quattro quartetti"

Citando il poeta Eliot e il potere che il tempo ha di mutare le cose, a conferma dell'impossibilità dell'uomo di impedire il suo scorrere e l'avvicinarsi dei cambiamenti, le associazioni romane Cooperativa Gaia, Cooperativa Roma, Nadir, Cooperativa Parsec, Solidarietà per l'uguaglianza e Villa Maraini si sono di nuovo unite per promulgare, grazie al sostegno del V Dipartimento Assessorato alle Politiche Sociali del Comune di Roma, un'esperienza che ha visto coinvolti i cittadini sensibilizzati ad affrontare il test dell'hiv, chi per la prima volta, chi per un ulteriore controllo, nelle piazze della Capitale.

È sempre stimolante e coinvolgente un'esperienza progettata per favorire l'accesso al test dell'hiv scendendo in mezzo alla gente, spesso reticente quando si tratta di andare dal proprio medico curante a parlare di un disagio o di una necessità, quale quella del test dell'hiv (che ancora comporta una critica negativa sullo stile di vita del soggetto che si sente colpevole), e di conseguenza di tutte le malattie sessualmente trasmesse, o addirittura farsi forza (per taluni) e affrontare un reparto di malattie infettive in ospedale.

Né paure, né tabù, semplicemente la necessità di rendere normale un passo visto da molti, ancora troppi, come un salto nel buio. Buio non è! Le persone che si sono volute sottoporre al test – per motivi del tutto personali, improvvisi, inconsci o maturati dopo lunghe riflessioni – hanno potuto sperimentare che l'informazione, l'accesso ai control-

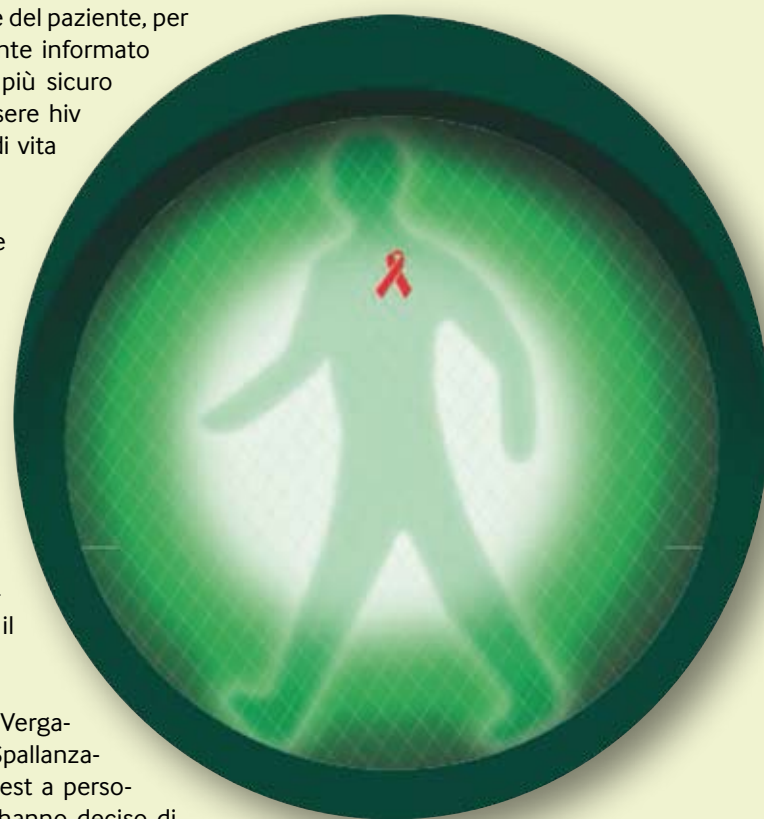
li, l'anonimato e un trattamento altamente qualificato e accogliente fanno sì che la paura ceda il posto alla normalità, lontani ormai da tutte quelle discriminazioni che vedevano l'hiv come un tunnel senza uscita, stigmatizzando i malcapitati.

Oggi, la maggior parte di "quei malcapitati" hiv positivi affronta serenamente una terapia moderna che bada alla qualità della vita e soprattutto alla salute del paziente, per sé e per gli altri. Un paziente informato è senza ombra di dubbio più sicuro di quanti non sanno di essere hiv positivi e conducono stili di vita a rischio.

In un'atmosfera oserei dire molto "pop" lo street test si è svolto a Roma nelle giornate del 15 ottobre a Cinecittà, il 24 ottobre presso il centro commerciale I Granai e il 30 ottobre a Ostia, per culminare con una cerimonia presieduta dal Professor Ferdinando Aiuti il 1 dicembre, giornata mondiale contro l'aids, presso il Campidoglio della Capitale.

Gli Ospedali coinvolti (Tor Vergata, Policlinico Umberto I e Spallanzani) hanno effettuato 222 test a persone che per la prima volta hanno deciso di

sottoporvisi. Tutte le persone hanno avuto la possibilità di avere un colloquio con un counselor e compilare un questionario (formato dalle associazioni) per fornire una documentazione del tutto anonima sia sull'approccio al test, nonché sul modo in cui lo si affronta nel momento in cui si decide di farlo.



DELTA
rivista di informazione sull'HIV

n. 48, Inverno 2009

Direttore Responsabile
Filippo von Schlösser

Redazione
Simone Marcotullio, David Osorio,
Roberto Biondi, Filippo von Schlösser

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

Grafica e impaginazione
Pro Format Comunicazione - Roma

Supervisione
David Osorio

Stampa
Tipografia Messere Giordana Roma

Editore
Associazione Nadir Onlus
via Panama, 88 - 00198 Roma
C.F. 96361480583- P.IVA 078531002

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

La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali dell'associazione Nadir Onlus, attività di utilità sociale non a fini di lucro, il cui scopo primo è l'informazione/formazione a favore delle persone sieropositive.

Le opinioni espresse all'interno della presente pubblicazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei relativi articoli e sono comunque soggette all'approvazione del comitato scientifico e redazionale della rivista.

*Ringraziamo **Abbott s.r.l.** per il supporto al n. 48 di Delta.*

Sito web di Nadir - www.nadironlus.org

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

HCV NUOVI FARMACI

AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



The Liver Meeting®
60TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES 2009

DELTA N.48 - INVERNO 2009

COINFEZIONI

MASSIMO PUOTI

Clinica di Malattie Infettive
Università degli Studi di Brescia

SI È SVOLTO A BOSTON DAL 30 OTTOBRE AL 4 NOVEMBRE 2009 IL 'LIVER MEETING' OVVERO IL MEETING ANNUALE DELL'AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD), CHE È LA CONTROPARTE "AUTUNNALE" STATUNITENSE DEL MEETING ANNUALE DELL'EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) CHE SI SVOLGE OGNI ANNO AD APRILE IN EUROPA.

Entrambi i congressi costituiscono l'occasione per presentare i risultati più "aggiornati" degli studi di fase II e III sui nuovi farmaci anti epatite. Questo fa sì che i risultati di uno studio vengano "snocciolati" in una serie di analisi intermedie, dette "ad interim" e presentati "a puntate" semestrali nel corso dei due congressi. L'uditore viene spesso un po' stordito da queste vere e proprie "soap operas" che probabilmente servono più a galvanizzare gli azionisti delle varie "companies" che ad aumentare le conoscenze su cui si baserà l'impiego terapeutico di questi farmaci.

Durante il meeting sono stati presentati gli "aggiornamenti" degli studi in corso su diversi farmaci anti HCV:

- *Farmaci che costituiscono una versione aggiornata di quelli attualmente impiegati nel trattamento dell'epatite da HCV:* un profarmaco della Ribavirina (la Taribavirina), un interferone ricombinante coniugato con albumina l'albuferon, ed un nuovo tipo di interferone l'interferone lambda.
- *Farmaci innovativi ad attività antivirale diretta.* In particolare:
 1. Gli inibitori della proteasi virale tra cui:
 - i 2 inibitori della proteasi che sono ormai entrati nella fase III di sviluppo: Boceprevir e Telaprevir;
 - gli altri inibitori della proteasi di "seconda" generazione che stanno entrando in fase II.
 2. Gli inibitori della polimerasi virale nucleosidici e non nucleosidici
- *Farmaci innovativi ad attività antivirale "indiretta"* che agiscono mediante la modulazione di proteine dell'ospite come gli inibitori della ciclofillina e la Nitazoxanide.

Nella quasi totalità degli studi presentati i farmaci antivirali ad azione diretta sono stati impiegati come terzo farmaco in combinazione con Interferone Peghilato e Ribavirina. Tuttavia, uno studio ha prospettato l'impiego di questi farmaci in un regime di combinazione "libero" da interferone peghilato e ribavirina per la durata di 14 giorni suscitando un notevole interesse. La necessità di impiegare i farmaci antivirali in combinazione con interferone e ribavirina trova una spiegazione nella fragilità degli inibitori della proteasi dal punto di vista della scarsa barriera genetica (quindi dell'elevato rischio di

comparsa di resistenza virale) e della scarsa potenza degli inibitori della polimerasi (che da soli non riescono a far diminuire la viremia in maniera consistente). Questi limiti dei farmaci antivirali sembrano precludere l'impiego in monoterapia. Due sono le conseguenze:

- l'interferone peghilato e la ribavirina potrebbero rimanere la pietra angolare della terapia anti HCV nei prossimi anni con tutto il loro carico di effetti collaterali e di controindicazioni che ne limita l'impiego ad una vasta platea di pazienti con epatite C (cirrotici scompensati, pazienti con gravi patologie concomitanti, pazienti psichiatrici, anziani ecc.);
- le schedule terapeutiche che scaturiranno da questi studi saranno ancora più impegnative per l'aggiunta degli effetti collaterali e delle interazioni dei nuovi farmaci con altre terapie concomitanti e segnatamente nel caso della confezione da HIV con le terapie antiretrovirali.

Per questo motivo l'interesse suscitato dai dati del primo studio in cui si combinavano due farmaci antivirali seppure solo per 14 giorni è stato altissimo. Lo studio è stato chiamato **INFORM** ed è stato svolto in Nuova Zelanda impiegando due farmaci Roche l'RG 7128, un inibitore della polimerasi con elevata barriera genetica, ma con scarsa potenza e l'RG 7227, un inibitore della proteasi potente, ma a bassa barriera genetica e senza cross resistenza con l'altro farmaco. La percentuale di negativizzazione della viremia da HCV dopo 2 settimane in cui sono stati somministrati diversi schemi di terapia ha oscillato tra il 13% dei soggetti non responders al 63% dei soggetti mai trattati in precedenza e che hanno assunto le dosi più elevate dei due farmaci in combinazione. Sicuramente questo studio rappresenta il primo passo verso terapie di combinazione con antivirali ad azione diretta che potrebbero essere impiegate con o senza interferone e ribavirina.

Per quanto riguarda gli antivirali ad azione diretta impiegati in classici schemi di combinazione con interferone peghilato e ribavirina le novità emerse non sono state molto rilevanti.

Uno studio ha dimostrato l'efficacia del **Telaprevir** anche in 2 somministrazioni giornaliere

raggiungendo per la prima volta percentuali di risposta sostenuta superiori all'80% in soggetti con infezione da genotipo 1. Un'analisi "post hoc" dello studio SPRINT-1 con Boceprevir ha messo in luce come l'aggiunta del farmaco all'interferone peghilato e ribavirina somministrato dopo 4 settimane di pre-trattamento con questi 2 farmaci sia in grado di ottenere risposte sostenute anche in pazienti in cui la somministrazione di interferone peghilato e ribavirina non era stata in grado di diminuire significativamente la viremia HCV. Questo studio dimostra che gli inibitori delle proteasi attivi su HCV sono in grado non solo di inibire la replicazione virale, ma anche di rimuovere l'effetto negativo della proteasi virale sull'attività dell'interferone nelle cellule epatiche, rendendo la cellula epatica infetta da HCV e quindi il paziente più sensibile all'azione dell'Interferone.

Sono stati presentati i dati di tollerabilità ed efficacia a 4 settimane di alcuni inibitori della proteasi di "seconda generazione" somministrati in combinazione con interferone peghilato e ribavirina che ne hanno confermato la più elevata potenza (con percentuali di negativizzazione della viremia superiori all'80%) e la più favorevole farmacocinetica consentendo solo 1 o 2 somministrazioni giornaliere. Questi farmaci sono il **Narlaprevir** (combinato con Ritonavir) **l'MK7009** il **BI 201335**.

Anche gli inibitori della polimerasi non nucleosidici, farmaci meno potenti degli inibitori della polimerasi e con una barriera genetica inferiore agli inibitori nucleosidici della polimerasi sono stati impiegati in combinazione con la terapia standard: **l'ABT 333** ha mostrato una buona tollerabilità in combinazione con l'interferone peghilato e la ribavirina determinando un tasso di negativizzazione della viremia a 4 settimane del 42%. Va ricordato che i pazienti con negativizzazione della viremia HCV dopo solo quattro settimane di

terapia presentano elevate probabilità di guarigione se riescono a completare il ciclo di terapia, pertanto i dati a 4 settimane ancorché preliminari destano un notevole interesse. In Tab. 1 sono riassunti i dati di efficacia degli inibitori della proteasi in combinazione con interferone peghilato e ribavirina.

Tra gli inibitori della polimerasi i dati più interessanti sono stati quelli relativi all'**MK-3281** ed allo **PSI**, che ha mostrato una rilevante potenza rispetto agli altri farmaci della stessa classe (con un decremento superiore a 3 logaritmi di viremia dopo 7 giorni di terapia), seppure con rilevanti differenze di efficacia nell'ambito dei diversi tipi e sottotipi virali.

Per il resto i dati presentati sugli inibitori della **ciclofillina** non sono stati molto rilevanti mentre sono stati presentati dati preliminari sull'impiego della **Nitazoxanide** in pazienti cirrotici senza risposta ad un precedente trattamento.

Deludenti i dati su **Taribavirina** ed **Albinterferon** che non sembrano mostrare vantaggi di efficacia e tollerabilità rispetto ai fratelli maggiori Interferone peghilato e ribavirina, ad eccezione di una minore incidenza di anemia per la Taribavirina, che non si traduce in un incremento di efficacia.

Interessanti i dati molto preliminari sull'**interferone lambda** che sembra avere un profilo di tossicità nettamente migliore rispetto al Peginterferon e buoni risultati di efficacia quando somministrato in combinazione con la ribavirina.

Accanto a questi dati sui mirabolanti frutti della biologia molecolare hanno suscitato stupore ed interesse i dati di un gruppo israeliano che ha portato dal 48 al 96% le percentuali di negativizzazione di HCVRNA a 12 settimane di terapia in soggetti con genotipo 1

semplicemente aggiungendo della vitamina D al regime di terapia standard. Questi dati, se confermati, potrebbero porre la **vitamina D** come il classico "uovo di Colombo".

CONCLUSIONE

I dati sull'impiego di un terzo farmaco in combinazione con l'interferone peghilato e ribavirina sono sempre più interessanti. È probabile che nel 2011-12, quando saranno disponibili Telaprevir e Boceprevir, si possano "portare a casa" percentuali di guarigione superiori al 70% nel genotipo 1 con un attenta gestione delle "debolezze" degli inibitori di proteasi di prima generazione (la tossicità di Telaprevir e la scarsa potenza di Boceprevir). È probabile altresì che questo risultato possa essere ulteriormente incrementato con l'impiego degli inibitori della proteasi di seconda generazione che non saranno però disponibili prima del 2015. Tuttavia l'incremento degli effetti collaterali correlato all'impiego di un terzo farmaco e il rischio di indurre ceppi virali mutanti, resistenti ad un'intera classe di farmaci e persistenti, rende probabile un ulteriore incremento della difficoltà e della complessità della terapia anti HCV.

Per quanto riguarda i soggetti con coinfezione da HIV, oltre all'ulteriore incremento degli effetti collaterali generato dalla possibile contemporanea HAART, un problema non secondario è rappresentato dalle potenziali interferenze di farmacocinetica dei nuovi farmaci anti HCV con i farmaci antiretrovirali. Le sperimentazioni si stanno muovendo "step by step" valutando l'impatto dei nuovi farmaci sull'HIV in pazienti che non assumono HAART e poi l'interferenza con i vari regimi HAART iniziando dai più popolari (Tenofovir-Emtricitabina + Efavirenz o Arazanavir-Ritonavir). Intanto non ci resta che sperare nella vitamina D.

Tabella 1. Nuovi farmaci anti HCV: dati di efficacia degli inibitori della proteasi in combinazione con Interferoni peghilati e ribavirina somministrati fin dall'inizio in combinazione con il nuovo farmaco o 4 settimane prima dell'aggiunta del nuovo farmaco (fase di lead in).

FARMACO	% DI SOGGETTI CON HCVRNA NEGATIVO		
	N. somministrazioni giornaliere	4 settimane	a 6 mesi dalla fine della terapia
Telaprevir PROVE 1 PROVE 2 C-208	3 3 2	79% 69-80% 80-83%	61% 67% 81-85%
Boceprevir Lead-in No lead-in	3 3	62% 38%	74% 66%
Narlaprevir +Ritonavir Lead in No Lead in	1-2	85-87% 58-75%	
BI 201335 Lead in No lead in	1	84-90% 92%	
MK 7009	1 2	75-79% 69-82%	

INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY

DELTA N.48 - INVERNO 2009

CONFERENZA

FILIPPO VON SCHLOESSER

San Francisco,
12-15 settembre 2009



49TH
ICAAC®



QUANDO INIZIARE LA TERAPIA CONTRO L'HIV

La comunità scientifica concorda sui vantaggi dell'inizio precoce della terapia (Gulik, simposio 114), e il ricercatore fa una rassegna delle linee guida in vigore e degli studi sull'inizio di terapia tra i 350 e i 500 CD4, con particolare riguardo allo studio ACCORD che ha confermato i significativi benefici clinici dell'inizio intorno a questi valori, soprattutto per pazienti oltre i 40 anni e le donne in gravidanza. Gulik ha anche menzionato lo studio START (Strategic Time of ART) che ha già arruolato 900 pazienti, ma fornirà dati definitivi solo nel 2015.

FARMACI PER LA PREVENZIONE DELL'HIV

Riferite da Cohen le tecniche di prevenzione della trasmissione con farmaci antiretrovirali: ormai sono circa 20.000 le coppie sierodiscordanti che hanno fatto ricorso alla PREP (ossia all'uso di farmaci antiretrovirali, in particolare di Truvada o di tenofovir, per prevenire il contagio) in Thailandia, Botswana, USA, America Latina. Confermata la buona penetrazione plasmatica dei farmaci sia per via orale, sia come gel microbica. Ottima la risposta, ma il timore dello sperimentatore è che si deve esporre un soggetto sano a farmaci con potenziale di tossicità, oltre al messaggio errato che può essere recepito sui comportamenti a rischio ed al possibile rischio di resistenze in caso di mancata aderenza ed esposizione ad un virus mutato. Inoltre, è poco sostenibile il concetto di fornire farmaci ad alto costo in assenza di una patologia.

FARMACOCINETICA

ATAZANAVIR - Contrariamente all'Europa, negli USA l'**atazanavir** (ATV) può essere prescritto senza il booster di ritonavir (RTV). Ciononostante, molti pazienti anche in Europa tendono ad assumere atazanavir senza RTV per evitare i suoi effetti collaterali. A tale proposito, uno studio presentato sulla variabilità di concentrazione di ATV - in presenza ed in

assenza di RTV (poster A1-1302) - conferma, dopo aver analizzato 94 persone che assumevano atazanavir, che le concentrazioni (trough) in presenza di ritonavir erano in media di 0,66 mcg/ml ed in assenza di booster erano di 0,06 mcg/ml. Gli sperimentatori dell'Università di Buffalo interpretano che la variabilità di concentrazioni possa essere dovuta a interazioni con altri farmaci o alla genetica individuale, confermando che solo il 10% dei pazienti che assumevano anche il ritonavir non raggiungevano il quoziente inibitorio necessario a prevenire il fallimento terapeutico, contro il 67% di coloro che non assumevano il booster.

GS-9350 - Di particolare interesse lo studio sul nuovo booster (poster H-934), ovvero sul 'potenziatore' che potrebbe sostituire il ritonavir in virtù della analoga caratteristica di inibizione del CYP3A. Non avendo attività antiretrovirale, contrariamente al ritonavir, non può produrre mutazioni del virus a livello della proteasi. Il **GS-9350**, in somministrazione orale, ha già dimostrato di essere il booster d'elezione per l'**elvitegravir**, inibitore dell'integrasi in fase di studio presso Gilead Sciences, con effetto limitato sugli adipociti in vitro e proprietà fisico-chimiche ottimali per la co-formulazione con farmaci antiretrovirali. Gli studi di farmacocinetica dell'associazione con elvitegravir mostrano che l'esposizione a questo inibitore dell'integrasi è ottimale dopo l'assunzione a stomaco pieno una volta al giorno (poster A1-1300). Somministrato con atazanavir, il GS 9350 ne ha rafforzato la bioequivalenza in modo analogo al ritonavir. La frequenza di eventi avversi è analoga nei bracci con i due booster. Appare più efficace il dosaggio a 150 mg rispetto all'altro in studio di 100 mg (poster A1-1301). Attualmente è in corso lo studio di fase II.

NUOVI FARMACI

VICRIVIROC - Forniti dallo studio VICTOR-E1 (poster H-923) i dati di tollerabilità ed efficacia a 96 settimane del nuovo anti CCR5 in fase di studio su pazienti pre-trattati. Il dosaggio in studio era di 20 o 30 mg una volta al giorno in regimi con IP boosterato. I bracci con vicriviroc diminuiscono la viremia plasmatica di 2 log a 48 settimane e continuano ad abbassarla fino alla settimana 96 di un ulteriore 0, 32 log. Il numero di CD4 aumenta nel periodo in studio di 192 cellule a 48

INTRODUZIONE

Molti gli studi presentati sul diverso uso di antibiotici in patologie per le quali non erano prescritti finora. Di notevole interesse anche l'attenzione posta alle patologie nosocomiali, sia da un punto di vista clinico che epidemiologico, alla TBC ed allo stafilococco aureo multiresistente. Nuova enfasi anche agli studi di prevenzione delle infezioni fungine.

Ma la ricerca ha fornito pochi dati su nuovi antibiotici in un periodo in cui le resistenze dei batteri rendono la cura delle malattie infettive sempre più complessa.

Simposi ad hoc sono stati organizzati sull'influenza H1N1, anche in luce ai rischi nosocomiali di trasmissione, data l'alta incidenza di mortalità in pazienti colpiti anche da altre patologie, mentre ci si chiede se il vaccino che sarà distribuito in autunno fornirà una copertura totale contro l'influenza.



settimane e di 216 a 96 settimane. La viremia diventa non quantificabile nel 67% dei soggetti in studio. Si sono riscontrati effetti collaterali leggeri (insonnia e sinusite) e solo 2 pazienti dei 79 in studio hanno interrotto la terapia per eventi avversi.

INTERLEUKINA 7 - Presentati (slide session 143 H, late breaker) i dati di miglioramento della maturazione delle cellule T periferiche con IL7, farmaco che potrebbe avere un ruolo nella ricostituzione immunitaria delle persone con HIV. Dopo l'insuccesso degli studi SILCAAT ed ESPRIT sull'IL2, la comunità scientifica si sta concentrando sullo studio di questa citochina in pazienti con soppressione virale e non-responder immunologici.

Dalle prime osservazioni si è riscontrato un aumento dei CD4 in 28 giorni di oltre 100 cellule con il dosaggio di 20 microgrammi per kg corporeo. Sono in corso gli studi per confermare a lungo termine il ruolo e i tempi di somministrazione di questo farmaco.

BEVIRIMAT - Si tratta di un inibitore di maturazione in formulazione liquida a 200 o 300 mg due volte al giorno, attualmente studiato in monoterapia per 14 giorni in pazienti non in terapia (slide session 143 H, 1230). Il farmaco in questa fase ha dimostrato una interessante diminuzione della viremia plasmatica e non si sono riscontrati eventi avversi. Data la tollerabilità e l'efficacia virologica, gli sperimentatori stanno disegnando gli studi

per definire il ruolo e le possibili associazioni di questo farmaco. Anche i dati di farmacocinetica della formulazione in compresse (poster A1-1309) da 100 mg, emivita di 12 ore, confermano che la formulazione può essere assunta a stomaco pieno.

PRO 140 - Anticorpo monoclonale (inibitore d'ingresso). Il farmaco è studiato nella formulazione per uso endovenoso e sottocutaneo (slide session 143, H-1229). Data la lunga emivita, può essere somministrato una sola volta alla settimana in un dosaggio di 10 mg per kg corporeo. La diminuzione rilevata nella carica virale è di -1,30 al 22esimo giorno e non si sono riscontrate tossicità. Il farmaco può rappresentare un'opzione interessante per

MRSA

La diffusione delle infezioni da MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) in ambito ospedaliero (HA-MRSA: Hospital-associated MRSA) rappresenta un serio problema relativamente agli interventi terapeutici. Il più importante serbatoio di MRSA in strutture sanitarie è rappresentato da **pazienti colonizzati o infetti**, ma anche dal *personale con stato di portatore nasale persistente*, il quale ha maggiori probabilità di avere le proprie mani colonizzate.

Sono da considerarsi pazienti ad alto rischio quelli sottoposti a procedure diagnostiche e terapeutiche ripetute ed invasive, o sottoposti a interventi chirurgici.

Di recente è stato isolato un altro tipo di MRSA, responsabile di infezioni "comunitarie" (CA-MRSA: Community-associated MRSA): spesso questi ceppi sono resistenti solo ai beta-lattamici e all'eritromicina, ma causano infezioni della cute e dei tessuti molli e severe forme di polmoniti necrotizzanti.

I dati presentati a San Francisco hanno sottolineato che in una corte di veterani seguiti presso l'*Atlanta Veterans Affairs Medical Center*, sono state identificate 352 infezioni da MRSA (62%) in 528 pazienti (216 infezioni erano causate da MSSA - *S. aureus methicillin-sensitive*). Il rischio di MRSA risultava elevato nei pazienti con una storia di precedente infezione da MRSA (OR, 3.9; 95% CI, 2.3 - 6.4) o di permanenza nei 12 mesi precedenti in una struttura a lunga degenza (OR, 2.0; 95% CI, 1.0 - 4.0), ma era più basso nei pazienti con esecuzione di biopsia chirurgica nei 12 mesi precedenti (OR, 0.7; 95%CI, 0.6-0.9): la maggior parte delle infezioni risultava acquisita in comunità (92%). (**K-1631: R. P. GAYNES1 et al**).

Per quanto riguarda le infezioni nosocomiali, i dati di **A. R. MARRA et al (K-243)** hanno riconfermato come potenziale fattore di rischio per le sepsi nosocomiali l'utilizzo di cateteri venosi centrali: lo studio è stato condotto su 1.715 pazienti con sepsi nosocomiali causate da GRAM-negativi (64.5%), funghi (6.0%) e GRAM positivi (29.5%); il patogeno più comune è risultato

S. aureus (13.9%), seguito da *Klebsiella species* (12.7%), *Stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS)* (12.4%) e *Acinetobacter species* (12.2%). La resistenza alla metilicina è stata riscontrata in 303 isolati di *S. Aureus* (51.5%).

Per quanto riguarda le terapie utilizzate, bisogna considerare che l'utilizzo (spesso non corretto) della vancomicina comporta una diminuzione dell'efficacia terapeutica di quest'ultima nelle infezioni da MRSA, con un impatto negativo in termini di outcome (**K-1624-Y. K. YOON et al**).

Il lavoro di **G. E. STEIN et al (A1-554)** ha mostrato che la Tigeciclina presenta potente attività nei confronti degli isolati da MRSA, inclusi i ceppi vancomicina-resistenti, ed elevata capacità di penetrazione nei tessuti della cute.

Inoltre risultati positivi arrivano da studi di un nuovo oxazolidinone, Terezolid (TR-700), che sembrerebbe attivo anche contro MRSA resistente al Linezolid (**E 808-J. J. PICAZO et al**).



le persone fortemente pre-trattate in quanto sembra avere un profilo di resistenze unico.

S/GSK 1265744 - Farmaco dal nome ostico, è già riconosciuto dalla comunità scientifica come l'inibitore dell'integrasi di nuova generazione e rinominato per brevità '744' (slide session 143 H, 1228). Il profilo pre-clinico è molto interessante e si candida per una somministrazione di una volta al giorno. I primi pazienti in studio hanno riscontrato una diminuzione della viremia plasmatica di 2,34 log nei 14 giorni di mono-somministrazione. Dai primi dati sembra che il dosaggio prescelto per gli studi sarà in compresse di 30 mg. Gli effetti collaterali e gli eventi avversi rilevati finora sono assolutamente uguali al braccio con placebo. Sono in corso di

elaborazione i disegni per gli studi clinici. Molecola scoperta da Shionogi è ora in sviluppo presso GSK e non necessita di booster.

S/GSK 134572, altro inibitore dell'integrasi di GSK, appare altrettanto promettente e sono in corso gli studi di fase IIb sia su pazienti naive che su pre-trattati (poster 931-H).

STUDI CLINICI

RALTEGRAVIR - Studio a 48 settimane con 400 mg BID di raltegravir e con 400 mg di atazanavir QD in pazienti senza resistenze agli IP e senza intolleranza ad altri regimi ARV. Il rationale di questo studio è legato alla possibilità di semplificare la terapia portandola a due soli farmaci senza l'uso di ritonavir. Lo studio ha presentato (poster H-924C)

i dati preliminari a 36 settimane mostrando ottimi risultati sulle lipemie mentre anche il controllo della soppressione virale è confermato.

Presentati anche i dati a 96 settimane dello studio STARTMRK sul raltegravir in pazienti naive (in associazione con con Truvada versus il braccio con efavirenz). Analoga la risposta virologica (79% contro 81% nel braccio raltegravir) e migliori le risposte immunologica e lipidica nel braccio con raltegravir (poster H-924B). In particolare, i valori di colesterolo LDL e di trigliceridi sono più bassi nel braccio con raltegravir (poster H-1571), suggerendo un profilo metabolico migliore e minimi cambiamenti nella composizione corporea nei pazienti naive.

PATOLOGIE FUNGINE

Notevole lo spazio agli studi di epidemiologia atti a mettere in luce la diversa suscettibilità agli agenti antifungini di differenti specie fungine, soprattutto di *Candida* spp. L'interesse all'argomento è ampiamente giustificato dal fatto che la candida è una delle quattro più comuni cause di infezioni nosocomiali negli USA. La diffusione di ceppi discordanti nella sensibilità a diversi agenti antifungini rappresenta una sfida nel panorama della terapia da intraprendere, in particolar modo nei pazienti con patologie fortemente debilitanti.

A. BALTCH et al (M-1697) ha analizzato, con tre metodologie differenti, il diverso grado di suscettibilità di ceppi di *Candida* a tre antifungini differenti appartenenti alla famiglia delle echinocandine (Anidulafungin, Caspofungin e Micafungin). I ceppi analizzati sono stati 56, appartenenti a cinque specie differenti: *C. albicans* (Ca), *C. glabrata* (Cgl), *C. krusei* (Ckr), *C. tropicalis* (Ctr), *C. parapsilosis* (Cpa).

I risultati hanno evidenziato come ci siano state differenze piccole, specie specifiche e metodo-dipendenti nella suscettibilità tra le echinocandine. Ma in totale, l'attività di Anidulafungin e Micafungin è stata più simile o maggiore rispetto a quella del Caspofungin.

S. R. LOCKHART (M-1927) ha analizzato le caratteristiche di suscettibilità di ceppi di *candida*, a partire da dati e materiali raccolti nel 2008, durante un progetto di sorveglianza per la candidemia.

La specie di *candida* più diffusa sul territorio analizzato è risultata *candida albicans* (prevalenza di quasi 40%), mentre minori indici di prevalenza sono stati messi in evidenza per *C. glabrata* (circa 30%) e *C. parapsilosis* (circa 20%). Tuttavia i parametri di incidenza delle differenti specie sono contrastanti: diminuisce l'incidenza di fungiemie da *C. Albicans*, mentre aumenta l'incidenza di fungiemie da *C. Glabrata* e *C. Parapsilosis*.

Per quanto riguarda i profili di resistenza

espressi, la resistenza al Fluconazolo è stata più comune tra i ceppi di *C. Glabrata*.

La resistenza alle echinocandine, anche tra ceppi di *C. parapsilosis*, è risultato essere un fenomeno raro.

Una slide session (M-1245) è stata dedicata allo **SMILES Trial**: si tratta del più grande studio clinico condotto in pazienti affetti da HIV/AIDS cui sia stata diagnosticata **candidiasi orofaringea** (OPC). Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato disegnato per dimostrare la non inferiorità in termini di efficacia e sicurezza di una formulazione di Miconazolo "compresse buccali muco-adesive" (Mucoadhesive Buccal Tablets (MMBT) vs Clotrimazolo troches (CT, veicoli di dosi di farmaco da sciogliere in bocca) in una popolazione di pazienti che rispondessero ai criteri descritti sopra.

Il trattamento viene praticato mediante l'utilizzo di antifungini per via locale, ma molte formulazioni necessitano di molteplici somministrazioni giornaliere, cattiva palatabilità e alto contenuto di zuccheri.

COMMENTO - Ora che il raltegravir è stato approvato anche in Europa per i pazienti naive e che si propone come farmaco potente anche in grado di diminuire l'assunzione di antiretrovirali, non si giustifica più l'elevato costo imposto dalla casa farmaceutica, in quanto ne è a rischio l'accesso e la reale prescrivibilità per i molti pazienti che ne potrebbero trarre vantaggio, non solo grazie all'efficacia, ma anche grazie agli scarsi effetti collaterali registrati fino ad oggi. Inoltre sono in fase di studio altri inibitori dell'integrasi, uno di essi considerato già di seconda generazione, con profilo e caratteristiche molto interessanti.

STUDIO ARTEN - Lo studio di fase IIIB in pazienti non pre-trattati (poster H-924C) ha paragonato l'efficacia virologica e la tollerabilità della nevirapina in rapporto all'atazanavir boosterato, ambedue con Truvada. A 48 settimane sono dimostrate analoghe risposte virologiche, mentre si riscontra nel braccio con nevirapina un migliore profilo lipidico. Non si riscontrano differenze nell'aumento di CD4. Confermata, pertanto, la non inferiorità del regime con nevirapina in pazienti naive a prescindere dai valori basali di viremia plasmatica. Leggermente favorevoli al braccio con nevirapina i tempi di risposta alla terapia, che sono predittivi della risposta virologica a lungo termine dello schema terapeutico.

STUDIO MERIT - Lo studio, già riferito in passato, conferma a 96 settimane, con il test Trofile – ES risultati analoghi di risposta virologica rispetto al braccio con efavirenz (poster H-921). Presentata anche una sub-analisi (poster H-1582) ove si dimostra che i pazienti trattati con maraviroc hanno una maggiore attivazione immunitaria correlata al maggior aumento di CD4 ed una maggio-

re diminuzione dei marcatori di infiammazione (HsCRP > 2) riscontrata nel doppio dei pazienti che invece assumevano efavirenz. Confermati a 96 settimane anche i bassi valori lipidici del braccio con maraviroc ed i ricercatori (poster H-1574) concludono che i valori di colesterolo LDL nel braccio con maraviroc confermano il valore aggiunto dell'uso di dell'anti CCR5.



Le compresse buccali mucoadesive di miconazolo rappresentano una nuova formulazione che può essere una valida alternativa per il trattamento della candidiasi orofaringea, con una buona convenienza in termini di intervallo tra le dosi (once-day) e una bassa incidenza di eventi avversi. Tali compresse si applicano alla superficie gengivale della cavità orale e rilasciano lentamente il farmaco nel sito di infezione mantenendone quindi concentrazioni adeguate nella saliva per tempi prolungati.

In questo studio si è comparato un trattamento di 14 gg con con 50 mg di MMBT una volta al giorno con 10 mg di CT 5 volte al giorno. Lo studio è stato condotto su 578 pz, di cui 291 sono stati trattati con MMBT e 287 con CT.

Considerando vari parametri di efficacia (la completa guarigione o una parziale remissione clinica, la negativizzazione delle colture) e di tollerabilità (studio di eventi avversi, grado di adesione delle compresse e tollerabilità locale) analizzati su 578 pazienti tra il diciassettesimo ed il ventesimo

giorno, è stata dimostrata la pari efficacia e tollerabilità del trattamento once-day con 50 mg di miconazolo (MMBT) nei confronti del trattamento con 10mg di CT 5 volte al giorno.

A questo argomento sono stati dedicati anche due poster:

- il primo (PM-1030) riguarda uno studio open label condotto su 25 pazienti HIV positivi con OPC. I pazienti ricevevano terapia con MMBT per 14 gg, e al 15 gg veniva valutata la risposta clinica (risposta completa o parziale). Sono stati analizzati eventuali AE e la tollerabilità a livello locale della nuova formulazione. Le percentuali di successo sono state ottime: a 15 giorni nel 95% dei pazienti (OT) e nell' 84% (ITT). Inoltre questi parametri, valutati dopo altri 7 giorni, dimostrano alti tassi di successo clinico (risposta nel 89% OT e 80% ITT). La compliance al trattamento è stata soddisfacente ed i sintomi della OPC sono diminuiti in tutti i pazienti. Buona la tollerabilità.

- Il secondo poster (M-1031) riguarda in realtà 213 pazienti affetti da tumori del distretto cervico-facciale con candidiasi orofaringea (l'OPC in questi pazienti è spesso un debilitante effetto collaterale della radioterapia). La terapia è stata intrapresa utilizzando la nuova formulazione once-day di miconazolo verso miconazolo gel orale 125 mg, 4 volte al giorno, per valutare i dati di tollerabilità, i tassi di risposta, sia completa che parziale, e la guarigione micologica a 14 gg dall'inizio della terapia. Anche questo trial ha dimostrato la non inferiorità del miconazolo tablet buccal formulation in termini di tollerabilità ed efficacia: il 53% dei pz in MBTT vs il 52% dei pz in miconazolo gel hanno mostrato una risposta completa a 14 gg. L'MMBT è stato ben tollerato e si sono riscontrate solo modeste differenze nell'incidenza di effetti avversi tra i due gruppi.

ANTIRETROVIRALI: L'IMPORTANZA DI UNA CORRETTA VALUTAZIONE DEI COSTI

Il consumo dei farmaci in una determinata popolazione è valutato attraverso la realizzazione di studi di farmacoutilizzazione e farmacoepidemiologia. In generale tali studi consentono:

- di effettuare statistiche sull'uso dei farmaci in una popolazione definita ed in un determinato periodo, come graduatorie dei farmaci più prescritti e venduti, variabilità prescrittiva tra due popolazioni messe a confronto, ecc.
- di delineare il profilo farmacoepidemiologico valutando, per esempio, la distribuzione per età e sesso dei soggetti trattati con un determinato gruppo di farmaci o la quantità di farmaco (dose media) ricevuta da una popolazione campione nell'arco di un determinato periodo.

Una preziosa fonte di dati utilizzata negli studi di farmacoutilizzazione e farmacoepidemiologia è rappresentata dalla 'banca dati amministrativa', in cui vengono registrate tutte le ricette per farmaci erogati a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN): il codice di identificazione del farmaco (codice AIC), il numero di confezioni prescritte, il codice di identificazione del medico prescrittore e del paziente, la data di prescrizione.

Tuttavia, è evidente che l'analisi di questi soli dati porterebbe a conclusioni scarsamente informative, in quanto consentirebbe al massimo di compilare graduatorie del numero di pezzi o di ricette per tipo di confezione farmaceutica, con il problema di non poter confrontare confezioni diverse dello stesso farmaco contenenti un diverso numero di unità posologiche o, ancor meno, farmaci aventi diversa potenza o diversa durata del ciclo terapeutico.

Pertanto viene adottata a livello internazionale una metodologia denominata ATC/DDD, dalle sigle che individuano i due strumenti di cui essa si serve: l'Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (classificazione Anatomica Terapeutica Chimica, ATC) e la Defined Daily Dose (Dose Definita Giornaliera, ddd). Tale metodologia consente di produrre stime affidabili dell'esposizione della popolazione ai farmaci, di porre a confronto

i consumi di farmaci o classi di farmaci diversi e, infine, di confrontare l'uso di farmaci in aree diverse (Province, Regioni, confronti internazionali).

LA CLASSIFICAZIONE ATC

In questo sistema i farmaci sono suddivisi in gruppi sulla base degli organi o apparati su cui agiscono e delle loro proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche. La classificazione è articolata in cinque livelli gerarchici. I prodotti farmaceutici sono classificati sulla base dell'uso terapeutico (indicazione) principale, seguendo il principio che tutti i prodotti con formulazione analoga, cioè paragonabili per ingredienti, dose unitaria e via di somministrazione, possono avere un solo codice ATC. Tuttavia, uno stesso principio attivo può ricevere più di un codice ATC nel caso siano presenti prodotti chiaramente diversi per indicazione terapeutica, dosaggio e via di somministrazione.

LA DOSE DEFINITA GIORNALIERA (DDD)

Rappresenta l'unità di misura standard internazionale della prescrizione farmaceutica utilizzata per misurare i consumi di farmaci. Essa è definita come la 'dose media di un farmaco assunta giornalmente' da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso. La ddd quindi rappresenta la dose di mantenimento della terapia e non la dose iniziale ed è solo uno strumento tecnico per misurare le prescrizioni dei farmaci e non la dose raccomandata o quella prescritta. Tramite la ddd, i dati si esprimono come numero di giornate "convenzionali" di terapia prescritte e, quindi, sono direttamente confrontabili farmaci che vengono utilizzati a dosi diverse (diversa potenza farmacologica) o anche farmaci con differenti indicazioni.

USO DEL SISTEMA ATC/DDD

Nelle statistiche sull'uso dei farmaci, la classificazione ATC e la ddd vengono utilizzate in modo combinato per ottenere prospetti sintetici degli andamenti della prescrizione. Normalmente i dati vengono espressi in numero di ddd per 1000 abitanti (ddd/1000 ab) indicatore che esprime i consumi dei farmaci e consente di confrontare i volumi di

prescrizioni (consumi) relativi a popolazioni diverse (Regioni, paesi) o ddd/1000 abitanti al giorno (ddd/1000abitanti/die) indicatore che, per i farmaci utilizzati nel trattamento di patologie croniche, consente di ottenere una stima approssimativa dell'esposizione ad un determinato farmaco o gruppi di farmaci in una popolazione. Un approccio molto simile si utilizza anche per i farmaci erogati direttamente dalle farmacie ospedaliere.

La classificazione ATC e le ddd vengono assegnate e mantenute, a livello internazionale, dal Centro Collaborativo OMS per le Statistiche sui Farmaci di Oslo, che pubblica annualmente la lista ufficiale dei farmaci classificati secondo l'ATC con le ddd (<http://www.whocc.no/>).

COSTO MEDIO/DIE

È un parametro definibile in molti modi, e che necessita di approfondite riflessioni. Utilizzando impropriamente il sistema ATC/ddd prima enunciato, a volte questo parametro è definito come *'spesa farmaceutica/die DIVISO il numero di ddd erogate/die'*. Così definito è spesso erroneamente utilizzato nelle valutazioni che gli amministratori della sanità compiono per monitorare la spesa farmaceutica e per confrontare l'andamento della spesa in diversi centri, aree, ecc... A prima vista la definizione sembrerebbe innocua, in realtà, il costo medio/die così definito nasconde qualche inganno.

Ad esempio, dati due centri clinici per la cura di una patologia, che hanno lo stesso numero di pazienti in condizioni cliniche simili e che utilizzano farmaci dal costo simile, ci si aspetterebbe un 'Costo medio/die' simile. Purtroppo, se si utilizza la definizione prima proposta e spesso utilizzata da varie regioni, subentrano le seguenti variabili, che potrebbero fare apparire i due centri clinici molto differenti, pur essendo la reale spesa molto simile:

1. *Le differenti ddd di alcuni farmaci.* Può accadere che – a parità di indicazione, utilizzo e costo – due farmaci abbiano una differente ddd: calcolando il costo medio die con il sistema delle ddd

sono implicitamente favoriti i farmaci che hanno ddd maggiore (essendo, infatti, il numero di ddd al denominatore, si riduce automaticamente il costo medio/die);

2. In patologie che richiedono per il trattamento l'associazione di più principi attivi può accadere che tali medicinali siano talvolta co-formulati (magari anche a parità di costo della co-formulazione): calcolando il costo medio/die con il sistema delle ddd è implicitamente favorita la prescrizione che contempla ddd maggiori ossia la prescrizione dei singoli principi attivi non combinati, essendo che *la ddd dei farmaci co-formulati è minore.*

3. Può inoltre accadere che uno stesso farmaco esista in *più formulazioni, con ugual costo ma ddd differente.*

Ecco allora che non è possibile pensare di utilizzare il sistema ATC/ddd per la valutazione del costo medio/die.

CONCLUSIONI

L'adozione della metodologia di calcolo descritta può portare ad una *situazione di discriminazione terapeutica* all'interno della regione e tra regioni, determinando ingiustificate differenziazioni nell'accesso ai farmaci da parte di pazienti appartenenti a contesti geografici diversi. Per evitare ciò, sarebbe opportuno considerare le potenzialità che il coinvolgimento di tutte le parti in causa, anche per la *valutazione dei costi in ambito sanitario* (le istituzioni sanitarie, i medici specialisti della patologia, le associazioni di pazienti, validi farmacisti), potrebbe avere rispetto ad obiettivi di appropriatezza terapeutica.

La ddd è una misura utile per la stima degli usi dei farmaci, ma non dei costi.

CONFERENZASIMONE MARCOTULLIO
DAVID OSORIO
FILIPPO VON SCHLOESSER

12th European Aids Conference

Colonia, 11-14 Novembre 2009

MOLTI I TEMI TOCCATI IN VARIE SESSIONI PARALLELE E POSTER. DI PARTICOLARE RILIEVO LE SESSIONI DEDICATE A COINFEZIONI, TUMORI CORRELATI E NON ALL'HIV/AIDS, EPIDEMIOLOGIA, TRASMISSIONE MATERNO-FETALE, RIDUZIONE DEL DANNO, RESISTENZE, FARMACOLOGIA E IMMUNOLOGIA. RICORRE INOLTRE, IN PARECCHIE PRESENTAZIONI, LA TEMATICA DELLA SALUTE MENTALE (DEPRESSIONE, PROBLEMI NEURO COGNITIVI, ECC.).

**LINEE GUIDA EACS 2009**

Seppur più articolate rispetto alle precedenti edizioni, tuttavia molti esperti del settore fanno notare ancora una volta la mancanza di parametri certi di indicazione, quali la forza delle raccomandazioni ed i gradi di evidenza. Stupisce inoltre il declassamento di fosamprenavir/r e la non promozione di raltegravir nei regimi di prima linea raccomandati. Sembra anche non importare agli autori la coerenza di quanto scritto con le indicazioni delle agenzie regolatorie (es: Atripla in prima linea, in realtà 'tecnicamente' non permesso). Seppur salutiamo con favore gli approfondimenti sulla gestione del paziente nelle varie comorbidità, tuttavia sentiamo il limite di un panel di esperti molto ristretto e poco rappresentativo della intera realtà europea. Da rilevare le 'indicazioni verbali' alla conferenza a considerare 'le linee guida' come strumento base per la personalizzazione della terapia e del percorso di gestione.

EPIDEMIOLOGIA

Riportate le proporzioni di pazienti con bassi CD4 o AIDS al primo test (Late Presenters - LP) della coorte ICONA (**abs LS2/2**): dei 1902 pazienti inclusi nello studio con un'età media di 36 anni, quelli con età maggiore avevano più probabilità di essere LP, ed in particolare, tra di essi, gli eterosessuali. Non ci sorprende che, in assenza di campagne continuative di prevenzione e di screening, ancora oltre il 60% delle nuove diagnosi sia in queste condizioni. Tale proporzione è stabile nel corso degli anni ed il rischio di mortalità dei LP è di 3-4 volte maggiore rispetto alla popolazione non -LP. La coorte ICONA raccomanda strategie urgenti per stimolare la popolazione al test.

STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE

Darunavir/r monoterapia. Lo **Studio Monnet (abs PS4/1)** su 256 pazienti con carica virale non rilevabile e senza fallimenti virologici ha randomizzato o a monoterapia con DRV/r QD o a triplice con DRV/r. L'84,3% dei pazienti nel braccio di monoterapia ha man-

tenuto il successo virologico (ITT) versus l'85,3% nel braccio a 3 farmaci dimostrando così la non inferiorità a 48 settimane. Analoghi risultati ottenuti **nello studio pilota (abs PS4/2)** utilizzando DRV/r BID in semplificazione da varie coppie di 2 IP/r. Un altro **studio pilota (abs PS4/4)** su 45 pazienti naive è invece stato fermato alla 12-esima settimana per inadeguata risposta virologica.

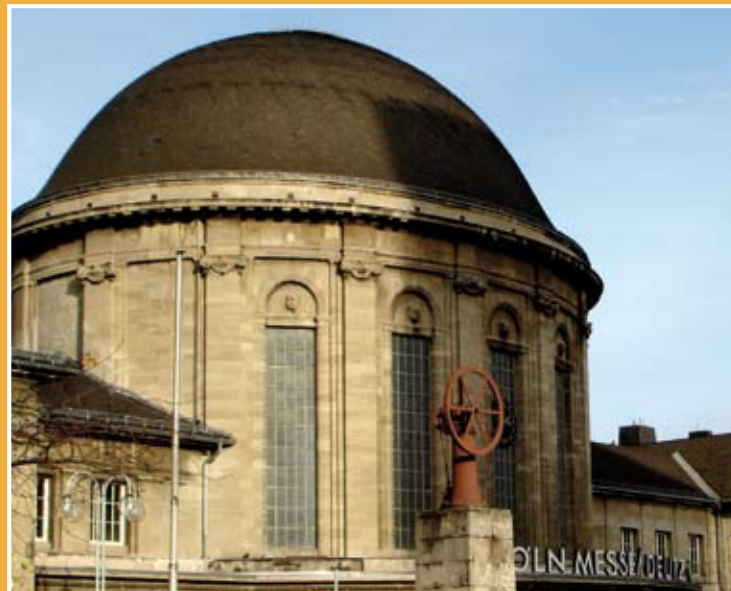
Lopinavir/r monoterapia. Lo **Studio pilota abs PS4/3** su 80 pazienti è di semplificazione da terapia standard. A 48 settimane il 94,9% dei pazienti in monoterapia versus il 93,8% in regime standard ha confermato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità. Lo studio IMANI III (**abs PS4/5**) su 31 pazienti conferma la soppressione virologica del LPV/r in monoterapia QD equivalente alla somministrazione BID.

Atazanavir/r monoterapia. Lo **studio pilota OREY (abs PS4/6)** ha dimostrato che il 79% dei pazienti a 48 settimane ha mantenuto carica virale < 400 cp/mL dopo lo switch a solo ATV/r.

Commento alle monoterapie con IP/r: Tutti gli sperimentatori hanno informato che i pazienti in fallimento virologico nei vari bracci con monoterapia non presentavano mutazioni che conferiscono resistenza, salvo nello studio OREY in cui si è riscontrato un paziente sui 9 in fallimento con mutazione primaria all'ATV. È stato comunque ribadito che il ripristino della triplice ha riportato al successo virologico. Ci chiediamo dunque, a fronte di una tossicità non necessariamente diminuita delle monoterapie, come mai si tenta di sdoganare in semplificazione una strategia non considerando l'archiviazione delle mutazioni virali. Ci sorprende l'avvallo da parte delle linee guida europee, seppur in pazienti intolleranti agli NRTI, basato solo su studi pilota, ignorando invece le associazioni con nuove classi.

SALUTE MENTALE

Come anticipato in premessa, EACS 2009 si



è distinta per l'interesse verso tale problematica: una area molto vasta comprendente depressione, ansia, insonnia, vari problemi neurocognitivi (concentrazione, memoria, demenza, creatività, ecc...), problemi organici del sistema motorio. A tali temi hanno dedicato una presentazione in plenaria (**abs PL4**) e vari studi (**citiamo abs PS5/1 e abs PS5/2**). Partendo dal presupposto che è pur vero che la capacità di penetrazioni di alcuni farmaci nel sistema nervoso centrale è maggiore di altri, ci chiediamo, nella gestione complessiva del paziente, quale sia il 'giusto peso' da dare a questa tematica, visto che, con il prolungamento della vita, le altre complicanze (es: cardiovascolari, epatiche, renali, ossee, ecc...) sono più immediate, urgenti ed emergenti. Rileviamo dunque l'esigenza di uno screening iniziale ad ampio raggio sulla salute mentale su pazienti HIV ad opera di specialisti della materia. Ma qual è la 'disponibilità' del sistema sanitario nazionale per far fronte a questa esigenza?

TUMORI

La coorte **EuroSIDA (abs PS3/3)** ha fotografato la situazione epidemiologica in presenza di NADM (Non AIDS Defining Malignancies) in pazienti con HIV. È emerso che una prognosi negativa di diagnosi di NADM è associata a bassi CD4. Altri di fattori di rischio correlati sono fumo e anemia. Sappiamo che i dati di questa importante coorte europea indirizza le scelte future sulla clinica e la gestione del paziente HIV. Nello **studio abs PS3/2** le NADM sono state associate alla maggiore età ed al nadir più basso di CD4 e sono responsabili dell'incidenza di mortalità. In particolare i tumori con un'incidenza maggiore sono il linfoma di Hodgkin (LH), quello anale e quello epatico. Nello **studio abs PS3/5** è stato messo in evidenza che la HAART fornisce, pur non per cause patogenetiche, un beneficio nella citologia del tumore HPV anale, in particolare quando contiene un IP. Anche lo **studio del S. Raffaele (abs PS6/3)** ha registrato, da un database di 6495 pazienti, che 537 di essi hanno sofferto di vari tipi di tumori e che il tasso di mortalità relativo, in

presenza di HIV, è di 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Le percentuali sono più alte nei pazienti più giovani.

COMPLICANZE DEL METABOLISMO

Nei pazienti con HIV la circonferenza dei fianchi è un marker surrogato della Adiposità Addominale (AA) (**abs PS11/1**) ed inoltre è collegato con la resistenza insulinica e di conseguenza mostra un aumentato rischio cardiovascolare. Lo studio francese su 838 pazienti in terapia ha valutato che la prevalenza di AA rimane alta anche in coloro che utilizzano farmaci più recenti. Questo problema, invalidante per molti pazienti, rimane tutt'ora non affrontato adeguatamente. Lo **studio HERMES (abs PS11/4)** ha valutato i fattori di rischio cardiovascolare associati con l'aterosclerosi carotidea subclinica in pazienti con HIV non in terapia. Nei 140 pazienti arruolati è stato rilevato che i fattori ad essa associati sono l'età vascolare, il BMI, la circonferenza dei fianchi e tutti i fattori classici di predizione del rischio cardiovascolare (CV). Le lesioni carotidiche subcliniche hanno dimostrato un'associazione significativa diretta con tutti i fattori predittivi di rischio CV. I ricercatori raccomandano dunque esami ultrasonografici specifici in tutti i pazienti con HIV con fattori di rischio maggiori o uguale al 6% o con circonferenza dei fianchi elevata. A tale proposito evidenziamo i risultati a 52 settimane dello studio di fase III (**abs BPD2/1**) in doppio cieco del **tesamorelin** su 816 pazienti. Il trattamento giornaliero sottocutaneo con 2 mg del farmaco riduce il tessuto adiposo viscerale (VAT) del 17% e mantiene tali valori preservando il grasso sottocutaneo (SAT), migliorando i trigliceridi, senza modificare il glucosio ematico.

È stato inoltre studiato (**abs PS11/5**) se i 'biomarkers infiammatori' possano predire gli eventi CV in persone con HIV. Sono stati presi in considerazione dai ricercatori della Cattolica di Roma 100 pazienti con età media di 46 anni, colesterolo HDL 45 mg/dL, colesterolo totale 198 mg/dL, pressione

sistolica 127 mm/Hg, CD4 670 cellule, con esposizione pregressa alle tre classi, 14% che assumevano abacavir (ABC). Il biomarcatore hsCRP >3 mg/L e l'attuale o recente uso di ABC predicono l'insorgenza di eventi CV in pazienti trattati indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali. Altri biomarcatori sembrano associati ad un aumento del rischio, non avendo però raggiunto significatività statistica a causa dei limiti dello studio.

COINFEZIONI

Per quanto riguarda la coinfezione HIV/HCV, rimandiamo all'articolo di Massimo Puoti a pagina 6 e 7, nel quale sono illustrati farmaci e strategie sperimentali per il trattamento. Specifichiamo la complessità nell'associare farmaci anti HIV e anti HCV, anche in studi clinici, viste le forti interazioni presenti. Allo scopo, l'EMA ha convocato un meeting per discutere potenziali disegni di studi.

Sifilide - Uno studio (**abs PS8/7**) ha paragonato l'efficacia del trattamento con Penicillina Benzatinica 2,4 Mio versus Ceftriaxone (due dosaggi: 1 gr IV x 10 gg o 3x2,4 Mio IM alla settimana). Studiati solo pazienti coinfecti con HIV e sifilide primaria. Non sono state riscontrate differenze nel successo terapeutico. Nei casi di fallimento, i ricercatori hanno attribuito l'evento a casi di reinfezione.

COSTI DELLA TERAPIA

Di particolare interesse la lettura di **Suarez-Lozano (abs PS4/7)** la quale conferma l'importanza di iniziare la terapia tra 350 e 500 CD4 (inizio precoce) nonostante il costo di terapia per un periodo più lungo sia maggiore. Ciò in quanto il paziente in trattamento precoce, avendo meno possibilità di contagiare, a lungo termine rappresenta un risparmio per la società. Tale concetto è valido se si mira a un bilancio costo/efficacia che includendo le generazioni seguenti. Bisognerebbe dunque che le amministrazioni comprendessero la necessità di analizzare il costo della terapia effettuando piani a lungo termine.



SEI GLI STUDI PRESENTATI DALLA FONDAZIONE. RINGRAZIAMO I RICERCATORI CHE, CON LE LORO IDEE E LA LORO VOLONTÀ, HANNO RESO POSSIBILE UNA 'PRESENZA SCIENTIFICA' COSÌ IMPORTANTE A QUESTA CONFERENZA



STUDIO SNODO: LO SWITCH A NEVIRAPINA (NVP) UNA VOLTA AL DÌ, IN PAZIENTI CON CARICA VIRALE SOPPRESSA, È SICURO ED EFFICACE CON UN PERIODO DI INDUZIONE (DI 2 MESI)

M. Brandolini, A. Cattelan, A. Orani, L. Sighinolfi, M. Andreoni, G. Nardini, G. Sotgiu, Renato Maserati, per lo SNODO Study Group

Obiettivi e metodi - Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di NVP (400 mg al dì) prescritta due volte al dì (BID), come da scheda tecnica, oppure una volta al dì (QD), in associazione con 2 NRTI in pazienti con viremia soppressa da almeno 6 mesi e con un regime terapeutico contenente un IP (inibitore della proteasi). Lo studio è randomizzato, in aperto ed ha arruolato 122 pazienti, di cui 62 randomizzati nel gruppo A (NVP BID) e 60 nel gruppo B (NVP BID per i primi due mesi, poi NVP QD). Il 91.8% dei pazienti sono uomini, l'età media è di 44.7 anni, per il 94.3% di razza caucasica e per il 24.6% con coinfezione HCV. Al basale: CD4+ $538 \pm 242/\mu\text{L}$, colesterolo totale 204 ± 46 mg/dL, trigliceridi 219 ± 145 mg/dL, ALT 33 ± 23 U/L, gamma-GT 54 ± 71 U/L, senza differenza significativa tra i due gruppi.

Risultati - Al completamento dello studio (1 anno, ma è previsto un follow-up di due anni), sono stati riscontrati i seguenti valori (gruppo A versus gruppo B): CD4+ T $573 \pm 259/\mu\text{L}$ vs $594 \pm 234/\mu\text{L}$; colesterolo totale 195 ± 40 mg/dL vs 199 ± 42 mg/dL; trigliceridi 123 ± 54 mg/dL vs 129 ± 66 mg/dL; ALT 44 ± 25 U/L vs 42 ± 33 U/L; gamma-GT 95 ± 69 U/L vs 95 ± 116 U/L (nessuna differenza statisticamente significativa). Una differenza statisticamente significativa, tra i valori del basale ed i 12 mesi, è stata riscontrata sulla diminuzione dei trigliceridi e sull'aumento delle gamma-GT ($p < 0.001$ per entrambi i gruppi). 26 pazienti sono usciti dallo studio, 14 nel gruppo A e 12 nel gruppo B. 2 mesi dopo lo switch si è verificato fallimento virologico in 7 pazienti (5 nel gruppo A) e in 3 pazienti vi è stato un incremento delle gamma-GT di grado 4 (2 nel gruppo A).

Conclusioni - Lo switch a NVP è efficace in questa popolazione di pazienti. Il periodo

di induzione BID di due mesi per la somministrazione QD 400 mg potrebbe essere d'aiuto nel mantenimento del benessere viro-immunologico nonché dell'abbassamento dei trigliceridi e della modulazione della tossicità del farmaco.

Commento di Renato Maserati - Questa esperienza si aggiunge a numerose altre che hanno già focalizzato il ruolo di nevirapina (NVP) come farmaco di "switch" in pazienti con HIVRNA al di sotto del limite di detezione. Questo passaggio (in genere da una HAART basata su inibitori della proteasi) si avvantaggia del profilo che NVP ha da un punto di vista metabolico, essendo ancora oggi uno dei migliori antiretrovirali in questo senso. L'impiego di NVP come farmaco "once-a-day" (una volta al giorno, QD) è stato già validato da un punto di vista farmacocinetico e virologico, mentre qualche perplessità rimaneva sulla sua tossicità/tollerabilità quando confrontata con la più classica schedula "bis-in-die" (due volte al giorno, BID). Lo studio SNODO ha dimostrato come, dopo un periodo di "induzione" con NVP somministrata BID, la schedula QD non sia gravata da una maggiore tossicità né costituisca causa di più frequenti interruzioni della terapia rispetto al gruppo di controllo, ove NVP continuava a essere somministrata BID. Questo dato fornisce al medico un ulteriore elemento di tranquillità nel poter operare semplificazioni di terapia che vadano nel senso di una maggiore comodità di assunzione (poche compresse una sola volta al giorno), che non richiedano particolari modalità di conservazione e siano capaci di impattare in modo significativo sulle perturbazioni del metabolismo lipidico che tutti gli inibitori della proteasi somministrati con ritonavir possono indurre nei pazienti con HIV.

SNODO study Group: 17 centri clinici coinvolti nelle città di Pavia (centro coordinatore, S. Matteo), Biella (Osp. Degli Infermi), Lecco (Osp. A Manzoni), Milano (S. Raffaele, S. Paolo), Cremona (Istituti Ospitalieri), Mantova (A.O. C. Poma), Trento (Osp. Villa Igea), Belluno (Osp. S. Martino), Verona (SERT USSL 20), Rovigo (AULSS 18), Modena (A.O.U. Policlinico), Bologna (Pol. S. Orsola), Ferrara (Osp. S. Anna), Firenze (A.O. Careggi), Bari (Pol. Consorziale), Cagliari (Pol. Universitario).

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV ATTRAVERSO L'ALGORITMO PROBABILISTICO FRAX®

Giovanni Guaraldi, Stefano Zona, Fabio Vescini, Gabriella Orlando, Federica Carli, Alberto Roverato, Roberto Esposito, Helen Joanson, John Kanis e Juliet Compston

CHE COS'È IL FRAX®?

È un algoritmo matematico in grado di stimare il rischio di fratture osteoporotiche nei successivi 10 anni in maschi e femmine di età superiore a 40 anni. Questa formula matematica individua il rischio individuale valutando i fattori di rischio classici per osteoporosi quali età, sesso e altri fattori clinici di rischio come peso (basso BMI), storia di precedenti fratture da fragilità ossea, storia di fratture da fragilità ossea nei genitori, trattamento con glucocorticoidi, attuale uso di tabacco, consumo di alcool (3 o più unità al giorno) e attribuendo un punteggio di rischio aggiuntivo in presenza di malattie croniche,

POSIT: IMMIGRAZIONE, ADERENZA, DIAGNOSI RECENTI, ISTRUZIONE

Rita Murri, Simone Marcotullio, Piergiorgio Lupoli, Filippo von Schloesser.

SONO 4 I POSTER DI POSIT (POPOLAZIONE SIEROPOSITIVA ITALIANA) PRESENTATI ALLA CONFERENZA.



METODO

30 medici italiani di centri clinici differenti hanno partecipato anonimamente al Survey di POSIT 2008. Ognuno di loro ha inserito dati per circa 40 pazienti. I dati raccolti sono di tipo demografico, sociale, clinico, salute mentale e stile di vita. In tutto si sono raccolti dati per 1210 pazienti (34% donne, 27% omosessuali, età media 42 anni). Il 9% dei pazienti sono immigrati (Africa, Asia, Sud America). Il 29% non lavora, il 32% fuma, il 26% è sportivo, e quasi la metà della popolazione presenta segni di depressione da lievi a marcati.

POSIT & IMMIGRAZIONE

Il 60% del campione 'immigrati' è di sesso femminile. Ben il 25% delle donne manifesta volontà di avere una gravidanza. Il 41% è disoccupato e l'età media è più bassa rispetto alla popolazione generale di POSIT. Un dato sicuramente preoccupante: il 39% degli immigrati non informa il/la congiunto/a del proprio status sierologico ed inoltre il 56% ha una scarsa consapevolezza della patologia, probabilmente dovuti a difficoltà linguistiche e culturali.

POSIT & ADERENZA

Il 46% dei pazienti è giudicato dai medici come 'scarsamente aderente'. In particolare si tratta di eterosessuali, disoccupati, fumatori, non immigrati. Fattori cruciali di non aderenza, in un'analisi multivariata, sono risultati essere la depressione, la bassa scolarità, l'essere fumatori. Questa analisi suggerisce come uno screening sulla salute mentale delle persone con HIV, attraverso una 'prevenzione attiva' di possibile non aderenza alle cure, potrebbe essere importante per una scelta più appropriata del regime terapeutico.

POSIT & DIAGNOSI RECENTI

Le persone diagnosticate dopo il 2004 sono più spesso omosessuali o immigrati, con cultura più elevata, psicologicamente stabili, senza coinfezioni con virus epatitici, meno depressi. Sono, inoltre, più attenti all'attività fisica e una maggiore attenzione alla cura di sé, aspetti questi che evidenziano un cambiamento del trend epidemiologico.

POSIT & ISTRUZIONE

Il 40% della popolazione POSIT è stato classificato con istruzione di livello alto. Per la maggior parte sono omosessuali, single, sportivi, viaggiatori, aventi una dieta bilanciata, frequentatori di club, non fumatori e non bevitori, aderenti, non depressi e senza coinfezioni con virus epatitici. Medio/alto il grado di conoscenza della patologia. Essendo molto più attenti ad uno stile di vita salutare, la scelta della terapia dovrebbe essere quanto più personalizzata.

CONCLUSIONI

POSIT, a seconda dell'angolatura, consente di fotografare un preciso volto del paziente con HIV. Oltre a fornire dati di epidemiologia, può aiutare, con i suoi spaccati, nelle specifiche attività di counseling, screening e, soprattutto, nella personalizzazione del regime terapeutico.

Per informazioni su POSIT:
www.posit-nadir.org

come l'artrite reumatoide ed altre in grado di determinare osteoporosi secondarie.

La formula acquista notevole precisione quando a queste variabili si aggiunge anche il valore di densità minerale ossea stimata con un esame radiologico chiamato MOC (mineralometria ossea computerizzata). L'algoritmo di calcolo è basato sulle indicazioni contenute nel Rapporto Tecnico Assessment of osteoporosis at the primary health care level dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Vi accede gratuitamente tramite il sito web: www.shf.ac.uk/FRAX

Il sistema è disponibile per 12 paesi (2009) ed è utilizzato in alcune linee guida sull'osteoporosi (USA, Regno Unito, linee guida europee ESCEO). È bene specificare che non si tratta di uno strumento diagnostico, ma di un algoritmo di previsione del rischio fratturativo: lo possiamo paragonare alla stima del rischio per malattia cardiovascolare eseguito con l'algoritmo di Framingham. È pertanto uno strumento di aiuto al medico per valutare la proposta di 'trattamento preventivo' del paziente per evitare le fratture osteoporotiche.

PRO E CONTRO

Il FRAX® è nato dalla consapevolezza che, sebbene i valori di densità ossea siano un buon predittore del rischio di frattura, molte di esse si verificano anche in persone con valori di densità ossea sopra la soglia di $\leq 2,5$ T-score (valore che definisce l'osteoporosi). Tuttavia, il FRAX® considera nel calcolo solo le fratture di femore e non quelle vertebrali. Inoltre non considera i fattori di rischio legati alle cadute.

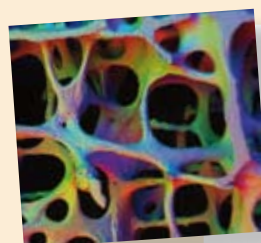
FRAX® IN HIV

Nella ricerca presentata all'EACS dal gruppo modenese, gli obiettivi erano:

1. Applicare l'algoritmo di FRAX® a una coorte di 1177 persone sieropositive per stimarne il rischio fratturativo a 10 anni;
2. Confrontare, in questa popolazione, il valore di rischio stimato dal FRAX® 'con e senza' il valore di densità minerale ossea. Si è proposto di individuare un valore di rischio al di sopra del quale la mineralometria ossea contribuisce significativamente a individuare i soggetti con un rischio fratturativo a 10 anni maggiore del

10 e del 20%. *In pratica: individuare a chi è utile eseguire una MOC.*

In questa coorte di soggetti la probabilità di 'fratture osteoporotiche maggiori' a 10 anni era del 6.74%. Nei soggetti in cui il valore di FRAX® stimato con i soli fattori di rischio cardiovascolare classici erano superiori al 5%, l'aggiunta del dato di mineralometria ossea aumentava ad oltre il 20% la stima del rischio fratturativo. *La conclusione è dunque che la MOC è da proporre a tutti i soggetti con infezione da HIV che presentino punteggio FRAX® >5%.*



IL PAZIENTE DEPRESSO

PIÙ DELLA METÀ DEI PAZIENTI RIFERISCE LA PRESENZA DI DEPRESSIONE E QUASI UN QUARTO DI ESSI CON GRADO MODERATO/MARCATO.

IL METODO

POSIT è un'indagine socio-epidemiologica ideata e curata da Edge Consulting, con il supporto scientifico della Fondazione Nadir Onlus ed il supporto incondizionato di Abbott. Le variabili prese in esame sono demografiche, epidemiologiche, fattori di rischio, patologie concomitanti, utilizzo di altri farmaci non ARV, stile di vita, cura della persona, percezione del medico inerente il

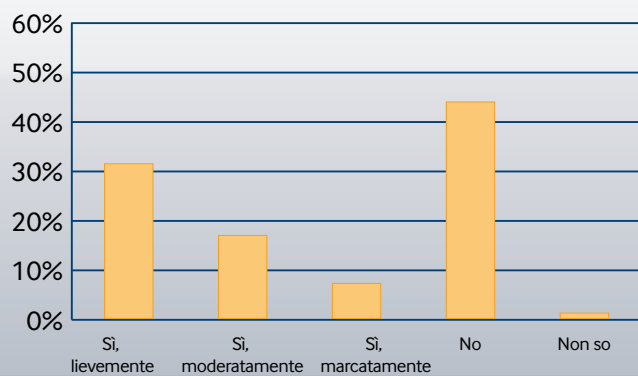
profilo psicologico del paziente.

L'indagine consiste in due rilevazioni svolte una nel 2007 e una nel 2008 (un mese cadauna) con l'aiuto di 30 infettivologi afferenti ai principali centri italiani di Malattie Infettive ed i dati sono raccolti mediante compilazione di un questionario anonimo (oltre 1200 questionari nel 2008, circa 320 in più rispetto al 2007). 36 sono i quesiti posti ai medici sui loro pazienti nel 2008

(con 14 nuove domande rispetto al 2007). Nell'indagine del 2008, l'inserimento del dato relativo all'anno di diagnosi del paziente permette di confrontare abitudini e stili di vita di persone HIV+ con diagnosi effettuata tra il 2004 e il 2008, rispetto a quelle con diagnosi precedente il 2004, consentendo di vedere l'evoluzione sia della popolazione generale che dei singoli profili.

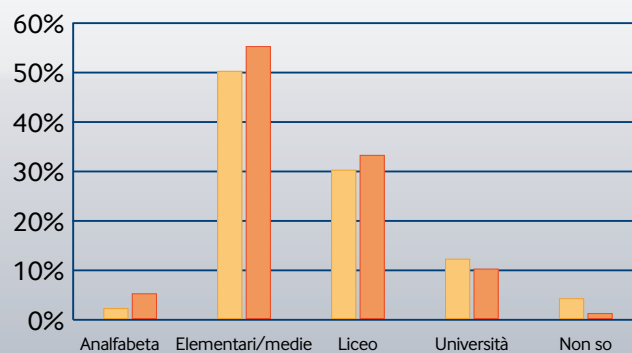
Si sente depresso?

Totale popolazione 2008 (1076)



Livello di istruzione

2007 (890)
2008 (1115)



ALTA INCIDENZA DI DEPRESSIONE

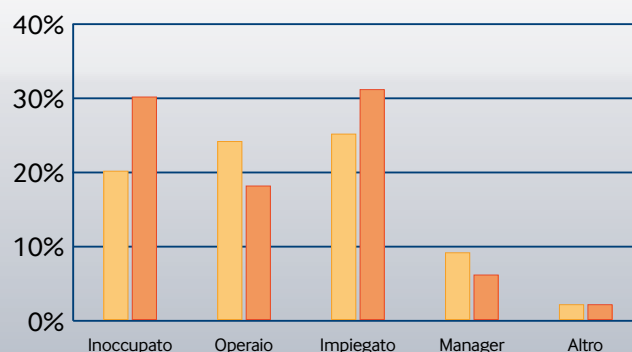
La depressione è presente in oltre la metà del nostro campione ed è indipendente dall'età, dal livello di istruzione e dalla tipologia di professione.

Essa correla invece direttamente con alcuni aspetti della vita quotidiana: **le persone che riportano una depressione moderata/marcata sono più spesso in una situazione di disoccupazione, hanno meno supporto dalla microsocietà che li circonda, hanno più spesso un'alimentazione irregolare, praticano meno attività sportiva, più frequentemente fumano e assumono alcol e, infine, mostrano una più scarsa accettazione della propria malattia.**

Pertanto la depressione potrebbe essere considerata come una delle barriere più forti all'adozione di stili di vita più sani e rispettosi del proprio benessere.

Situazione lavorativa

2007 (838)
2008 (1158)



DEPRESSIONE E 'NON ASSUNZIONE' DI TERAPIA

POSIT evidenzia come l'autosospensione di terapia sia un pericolo reale nella popolazione sieropositiva, alla quale invece è richiesta un'aderenza molto alta per ottenere e mantenere il benessere viro-immunologico:

In particolare evidenziamo che **ben il 55% delle persone con depressione moderata/marcata riporta autosospensioni di terapia, mentre solo il 24% della popolazione sieropositiva 'non depressa' riferisce lo stesso comportamento. Inoltre, la percentuale di persone considerate non aderenti**

è del 42% nella popolazione non depressa e ben del 67% in quella depressa.

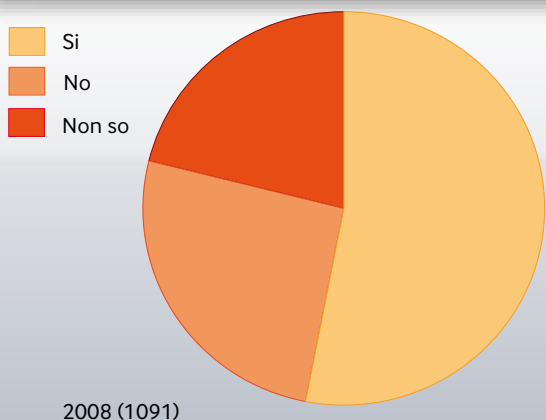
L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI

È quindi fondamentale la valutazione dello stato depressivo prima dell'inizio della terapia e, periodicamente, secondo schedule precise: in proposito esistono strumenti specifici di supporto diagnostico (es.: il questionario CES-D, la Hamilton Rating Scale for Depression, il Beck Depression Inventory, ecc...). In questo contesto ci pare importante anche sottolineare l'esistenza di disturbi neuro-cognitivi (anche minori) nella popolazione HIV: anche in questo caso si consiglia la valutazione con test appositi per la diagnosi, da ripetersi nel tempo.

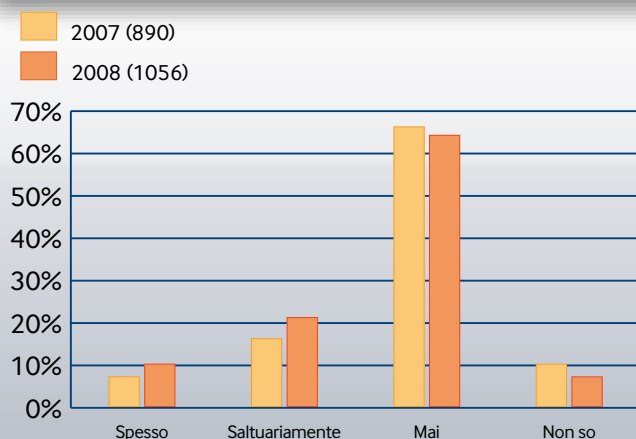
CONCLUSIONI

La diagnosi iniziale e le verifiche periodiche per la depressione nonché per tutto ciò che può inficiare la salute mentale – e riflettersi dunque sulla quotidianità – è raccomandata nel paziente con HIV. Inoltre è accertato che alcuni farmaci possono aggravare la depressione, laddove già riscontrata, così come ve ne sono altri che sono più efficaci nella penetrazione del sistema nervoso: l'idea della personalizzazione del regime terapeutico, anche considerando la variabile 'salute mentale' del paziente (in tutte le sue declinazioni), è dunque rafforzata.

Supporto parenti



Autosospensione terapia



www.posit-nadir.org

NUOVA SEZIONE: SEGNALIAMO L'APERTURA DELLA SEZIONE 'NEWS DA CONGRESSI', CHE RIPORTERÀ LE PRESENTAZIONI DI POSIT AI CONGRESSI SCIENTIFICI.



HIV: “Sapere salva la vita!”

Sapere di essere sieropositivo

ti permette di salvaguardare la tua salute e quella degli altri e di prendere subito le misure più adeguate per combattere il virus.

Sapere di essere sieronegativo

ti stimola a mantenere i corretti comportamenti che continueranno a proteggerti.



Campagna di sensibilizzazione al test lanciata su internet dalla fondazione.

Il video, a due settimane dall'uscita, ha superato le 3000 visualizzazioni.

Collegati per vederlo e saperne di più.

www.testhiv.it

fondazione
NADIR
onlus