

Delta

RIVISTA DI INFORMAZIONE SULL' HIV

Poste Italiane SPA
Spedizione in Abbonamento Postale
D. L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/04 n. 46)
art. 1, comma 2 - DCB - Roma
Reg. Trib. Roma n. 373 del 16.08.2001

N.20 INVERNO 2004

NADIR 2004

Mentre le istituzioni, dopo decenni di involuzioni, dibattono sull'opportunità di parlare del preservativo come strumento per prevenire il dilagare delle infezioni a trasmissione sessuale, dimenticando la necessità urgente di serie ed efficaci campagne di prevenzione, Nadir anche quest'anno ha cercato di apportare il proprio contributo all'informazione soprattutto rivolta alle persone "affected" e "infected".

Delta ha puntualmente raccontato gli sviluppi della ricerca, affrontando molti temi che riguardano le patologie correlate, riportando dati e notizie dalle maggiori conferenze scientifiche dell'anno. Nadir Notizie, inviato per posta elettronica, ha riportato notizie su argomenti di attualità legati alla medicina. Il sito web è costantemente aggiornato e vede accessi sempre crescenti. Il seminario annuale ha avuto luogo alla fine di settembre con la presenza di oltre 50 persone che hanno partecipato attivamente alle relazioni di 3 medici e di 3 membri di Nadir sui temi più attuali della terapia e della ricerca nel 2004. L'attenzione e l'apporto dei presenti all'incontro ci ha spinto a raccogliere un suggerimento per il seminario che intendiamo sviluppare nel 2005: mettere insieme a dialogare e scambiarsi idee 30 medici e 30 persone della comunità per fare un passo avanti nella comunicazione e nella condivisione di problemi ed esperienze.

Abbiamo pubblicato, oltre agli atti del seminario, un volume su HIV e Gravidanza, un volume redatto in collaborazione con la FAO e con l'OMS su alcuni aspetti pratici legati alla nutrizione e un regolo sulle interazioni farmacologiche. Infine abbiamo elaborato, in distribuzione in questi giorni, un manuale per la gestione a lungo termine della terapia contenente informazioni sulla patologia, sulla terapia, sugli effetti collaterali, sull'importanza della dieta corretta e dell'esercizio fisico, sull'importanza della comunicazione medico-paziente. Il testo è innovativo in quanto è stato scritto insieme da membri di Nadir e da medici. E' forse la prima volta nella storia italiana dell'HIV che un testo viene elaborato da clinici e persone della comunità sulla base della loro conoscenza ed esperienza.

Nel 2005 vogliamo proseguire il lavoro sviluppato negli anni precedenti e, con l'aiuto della comunità scientifica, ci auguriamo di poter migliorare il livello dell'informazione, di poter stare con il fiato sul collo della ricerca e di ampliare il ruolo attivo e consapevole nelle scelte terapeutiche e nel miglioramento del servizio sanitario per tutte le persone che ne devono usufruire.

Nadir

IN QUESTO NUMERO

EDITORIALE

Nadir

1

SMART: UNA NUOVA STRATEGIA IN STUDIO

Tambussi

2

LIPOATROFIA FACCIALE

Nadir

3

NEUROPATIA PERIFERICA

Osorio

3

PEP: PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Osorio

4

III CONGRESSO SIMIT

Schloesser/Marcotullio

5

PERSONE CON INFEZIONE DA HIV MULTIRESISTENTE

Schloesser/Marcotullio

6

44-ESIMO ICAAC

Schloesser/Marcotullio

9

ANTI-CCRS

Marcotullio

10

VI SEMINARIO SULLA LIPODISTROFIA

Sean Hosein

12

VII CONFERENZA DI TERAPIA HIV

Schloesser

14

ADERENZA: LA CHIAVE DEL SUCCESSO TERAPEUTICO

Nadir

16

Washington Monument Sunset - Keith Stanley

Presso l'Ospedale San Raffaele di Milano ha avuto inizio una nuova sperimentazione per il trattamento dell'HIV denominata SMART e finanziata da National Institutes of Health (NIH), attraverso Community Program for Clinical Research of AIDS (CPCRA).

Si tratta di uno studio internazionale multicentrico (in Italia parteciperanno diversi centri di Malattie Infettive, vedi l'elenco), randomizzato, che prevede il confronto tra due diversi schemi di terapia antiretrovirale in soggetti HIV-positivi, o in trattamento con farmaci antivirali, o naive per terapia antiretrovirale o che abbiano sospeso la terapia per motivazioni diverse, con CD4 però >350/mm3.

La randomizzazione (procedura che ha come obiettivo minimizzare influenze esterne alla sperimentazione)

prevede che ogni paziente sia assegnato a uno dei seguenti gruppi:

DC ("drug conservation"): nei pazienti che non stanno assumendo la terapia antiretrovirale, il trattamento viene iniziato quando i CD4 sono al di sotto di 250/mm3; nei pazienti che stanno assumendo la terapia antiretrovirale, questa viene sospesa e ricominciata quando i CD4 sono al di sotto di 250/mm3. E' possibile successivamente sospendere nuovamente la terapia antiretrovirale quando i CD4 risalgono al di sopra di 350/mm3.

VS ("viral suppression"): nei pazienti che non stanno assumendo la terapia antiretrovirale, questa viene iniziata immediatamente; in quelli che stanno assumendo la terapia viene continuato lo schema di tera-

pia in atto se la carica virale non è determinabile, altrimenti viene modificato lo schema in atto (lo scopo è infatti la negativizzazione della viremia). I farmaci utilizzati in entrambi i gruppi sono quelli attualmente disponibili e gli effetti collaterali previsti sono quelli già noti della terapia antiretrovirale (nausea e diarrea, astenia, comparsa di lipodistrofia, anemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi). Lo studio durerà circa 9 anni; il soggetto sarà sottoposto a 7 visite e prelievi durante il primo anno e a 3 visite e prelievi all'anno nei successivi. Durante ogni incontro con il medico saranno registrati tutti gli eventi clinici rilevanti e saranno compilati dei questionari. Inoltre una volta all'anno saranno eseguiti un ECG e una BIA (esame di misurazione del grasso corporeo). Come già accennato, potranno partecipare allo studio tutti i pazienti con valore di CD4 > di 350/mm3.

PERCHÉ FARE UNO STUDIO CHE PREVEDE UN USO INTERMITTENTE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE?

Attualmente la terapia viene iniziata secondo le indicazioni delle linee guida internazionali, cioè quando i CD4 sono al di sotto di 350/mm3 e la carica virale è al di sopra di 100.000 copie/ml. L'obiettivo è quello di diminuire la carica virale fino alla sua negativizzazione. Non sempre questo risultato viene raggiunto con la prima combinazione di farmaci utilizzata, per cui può essere necessario cambiarla più volte. Prima di modificare la terapia, generalmente viene eseguito un test di resistenza del virus ai farmaci, per verificare quale sia la terapia con maggiore probabilità di risposta. L'utilizzo della terapia antiretrovirale ha diminuito la mortalità dovuta all'infezione da HIV perché ha diminuito l'incidenza degli eventi di progressione dell'infezione da HIV (infezioni opportunistiche).

Il gruppo di HIV-positivi con maggiore rischio di sviluppare le infezioni opportunistiche, e quindi la progressione dallo stadio di sieropositività per HIV alla malattia conclamata (AIDS), è quello con con CD4 al di sotto di 200/mm3.

Diversi studi dimostrano che il rischio di progressione negli HIV-positivi con CD4 superiori a 250/mm3 non cambia a seconda del numero di CD4, cioè un paziente HIV-positivo con CD4 uguali a 250/mm3 ha lo stesso rischio di sviluppare AIDS di un HIV-positivo con CD4 uguali a 300/mm3.

OBIETTIVO PRINCIPALE

Osservare gli eventi clinici correlati all'infezione da HIV, cioè il tempo di progressione della malattia nei due diversi schemi: il gruppo VS assume continuamente la terapia antiretrovirale, come fanno attualmente i pazienti HIV-positivi; il gruppo DC assume la terapia antiretrovirale in modo intermittente, cioè solo se i CD4 vanno al di sotto di 250/mm3 e la interrompe se sono al di sopra di 350/mm3.

Il risultato atteso è quello di avere un numero molto basso di eventi clinici, ossia una velocità di progressione di malattia, sia nel gruppo trattato

continuativamente con antivirali sia in quello che li assume in modo intermittente, ottenuta però con una minore esposizione ai farmaci e, conseguentemente, minori effetti collaterali. Per poter dimostrare formalmente l'esattezza di questa ipotesi vi è bisogno di un numero elevato di partecipanti (saranno arruolati 6.000 pazienti in tutto il mondo) e un lungo periodo di follow-up, che si stima sia di circa 9 anni.

VANTAGGI E SVANTAGGI

Gli effetti collaterali a lungo termine sono ormai noti. In particolare, negli ultimi anni ha assunto sempre più importanza la sindrome lipodistrofica, cioè l'alterazione della distribuzione del grasso corporeo, che spesso si accompagna ad un aumento di trigliceridi, colesterolo e glucosio nel sangue. Lo studio SMART, oltre al periodo di progressione della malattia, vuole anche confrontare gli effetti collaterali nei due diversi schemi di trattamento.

I **vantaggi** di una terapia intermittente potrebbero comportare minori effetti collaterali in quanto si assumono meno farmaci; inoltre, ci si aspetta una maggiore aderenza (numero di compresse assunte rispetto al numero prescritto), perché la terapia antiretrovirale viene fatta per un periodo limitato di tempo e, conseguentemente, una minore possibilità di fallimento alla terapia.

Lo **svantaggio** principale potrebbe essere l'insorgenza di resistenze ai farmaci; per questo vengono eseguiti i test di resistenza. La probabilità che ciò si verifichi è bassa, perché il paziente può rimanere molto tempo senza terapia e questo sembra favorire la scomparsa di resistenze già in atto. A questo proposito, è stata messa a punto una strategia di sospensione differenziata dei farmaci antivirali, che tenga conto delle caratteristiche farmacologiche di singoli farmaci. Infatti, le tre classi di farmaci comunemente utilizzate nella terapia dell'infezione quali gli NRTI, gli NNRTI e gli IP, persistono nel sangue per tempi diversi una volta interrotta la terapia. Questo fatto implica che se NRTI e IP scompaiono

prima di NNRTI, il virus può diventare resistente alla classe che tarda ad essere eliminata dal sangue e rimane "sola" a combattere l'HIV. La strategia di sospensione dei farmaci nello studio SMART mira a sincronizzare la scomparsa dal sangue di tutti i farmaci in modo da minimizzare questo pericolo.

CONCLUSIONI

E' di fondamentale importanza non solo sperimentare nuovi farmaci per dare alle persone sieropositive sempre più opzioni terapeutiche, ma anche strategie di somministrazione dei farmaci innovative, volte a minimizzare i disturbi legati all'assunzione continuativa delle terapie e gli effetti tossici a medio e lungo termine. Inoltre, l'infezione da HIV, in quanto cronica, deve essere vista e condotta strategicamente nel lungo/lunghissimo periodo di tempo, valutando anche l'opportunità di non bruciare opzioni terapeutiche nuove in sequenza con una gestione dei farmaci disponibili oculata e lungimirante. Lo studio SMART vuole verificare proprio questa strategia.

Dove si possono trovare ulteriori informazioni?

sul sito: www.smart-trial.org e scrivendo a: malattie.infettive@hsr.it



Centri partecipanti in Italia:

- Ospedale San Raffaele, Clinica delle Malattie infettive, Milano.
- Ospedali Civili, Clinica delle Malattie Infettive, Brescia.
- Ospedali Riuniti "Umberto I", Servizio di Immunologia Clinica e di Tipizzazione Tissutale, Ancona.
- Ospedale S. M. Annunziata, U.O. Malattie Infettive, Firenze.
- Ospedale Amedeo di Savoia, Dipartimento Malattie Infettive, Torino.
- Policlinico di Modena, Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Modena.
- Ospedale di Circolo Busto Arsizio, Divisione di Malattie Infettive, Busto Arsizio (Va).
- Ospedale Civile S.S. Giovanni e Paolo, Divisione di Malattie Infettive, Venezia.
- Ospedale San Matteo, Istituto di Malattie Infettive, Pavia.

LIPOATROFIA FACCIALE: CONFRONTO TRA TECNICHE E FILLERS DIFFERENTI



Studio prospettico, parzialmente randomizzato, a 24 settimane che mette a confronto l'efficacia e la durabilità di differenti tecniche chirurgiche ed interventi per il trattamento della lipoatrofia facciale HIV-correlata.

Nell'anno 2002 Nadir Onlus ha istituito un fondo per il sostegno della ricerca scientifica e del progresso clinico diagnostico, di iniziative per la riduzione delle discriminazioni in ambito terapeutico e di servizi ritenuti essenziali per il miglioramento della qualità della vita delle persone sieropositive (Rif: Delta n. 6 e n. 10). Il primo intervento si è indirizzato su un progetto relativo al trattamento di ciò che in letteratura è genericamente chiamata "Sindrome da lipoatrofia".

Attraverso il fondo, ed in collaborazione con una struttura pubblica all'avanguardia per l'attenzione a questo specifico problema, il Policlinico di Modena, Clinica Metabolica diretta dal Dr. Giovanni Guaraldi, l'associazione ha permesso l'acquisto di una parte dei filler sottocutanei (allora non rimborsabili) per il trattamento della lipoatrofia facciale. Tali presidi erano essenziali per l'inizio di un protocollo di ricerca che si propone, tra i vari obiettivi, di mettere a confronto differenti metodi di intervento per il trattamento di questa sindrome.

La collaborazione con Nadir Onlus ha poi permesso di promuovere percorsi assistenziali per il trattamento della lipodistrofia HIV correlata che hanno fatto della Clinica Metabolica di Modena un centro di eccellenza dove questi trattamenti vengono erogati nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale. Di seguito riportiamo la comunicazione orale del Dr. Guaraldi in merito a questo studio, effettuata al

6th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 25-28 October 2004, Washington, DC, USA.

PRESENTAZIONE

Studio prospettico, parzialmente randomizzato, a 24 settimane che mette a confronto l'efficacia e la durata di differenti tecniche chirurgiche ed interventi per il trattamento della lipoatrofia facciale HIV-correlata. Autori: Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, Callegari M, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, Bacarani A, Pinelli M, Borghi V, Nardini G, Beghetto B, Esposito R.

INTRODUZIONE

Gli interventi chirurgici di trasferimento di grasso autologo (AFT) e le iniezioni di vari tipi di materiali riassorbibile e non riassorbibile nelle aree lipoatrofiche del viso sono gli unici disponibili trattamenti per il trattamento della lipoatrofia facciale HIV-correlata. In questo studio si sono volute mettere a confronto differenti tecniche.

METODI

Lo studio è prospettico, multicentrico, parzialmente randomizzato. I pazienti HIV positivi con lipoatrofia facciale hanno ricevuto AFT se era presente grasso sottocutaneo nel tronco, come possibile sorgente, altrimenti essi sono stati randomizzati a ricevere due differenti fillers nel volto: l'acido polilattico riassorbibile (PLA) o il poliaccrilamide non riassorbibile (PAC). Si è utilizzata l'ecografia per valutare lo spessore

sottocutaneo, una scala visiva analogica per la valutazione della soddisfazione estetica del volto (VAS). I soggetti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento.

RISULTATI

Sono stati valutati 59 pazienti: AFT (24), PLA (20), e PAC (15). I gruppi erano ben bilanciati sui parametri clinici HIV-correlati, e per le rilevazioni di VAS. I gruppi PLA e PAC hanno ricevuto rispettivamente 5+1 e 6+2 iniezioni. 6 mesi dopo la fine del trattamento la VAS è notevolmente cresciuta nel gruppo AFT: da 24.7+16.4 a 70.2+21.9 p=.000, nel PLA da 20+20 a 82.8+16.7 p=.001, nel PAC da 25.3+21.7 a 82.8+17.1 p=.000. Nessuna differenza mostrata dal test statistico Anova tra i tre gruppi per le rilevazioni di VAS (F=1.287, p=.288) e per il delta di spessore della cute + strato sottocutaneo misurato tramite ecografia (F=.59, p=.55). Lo spessore delle guance è cresciuto in media di 6.4+7.6 mm. Nessuna differenza significativa tra PAC e PLA nel numero di iniezioni necessarie per raggiungere un risultato soddisfacente. Nessun effetto collaterale grave rilevato.

CONCLUSIONI

Tutte e tre le tecniche si sono dimostrate altamente efficaci per il miglioramento della condizione di lipoatrofia facciale. È chiaramente necessario un follow-up più lungo per ottenere discriminanti in merito alla durabilità.

NEUROPOPATIA PERIFERICA

Efficacia dell' L-carnitene per la neuropatia da tossicità antiretrovirale

David **Osorio**

I risultati dello studio di Andrew Hart e colleghi, del Blond McIndoe Centre di Manchester e del Royal Free Hospital di Londra, confermano l'efficacia dell'uso dell'acetil-L-carnitene come trattamento sintomatico contro la tossicità neuropatica associata alla terapia antiretrovirale (ATN).

L'**ATN** è la causa più comune della neuropatia distale simmetrica che colpisce tra l'11% ed il 66% dei soggetti in terapia antiretrovirale ed è comunemente associata con i farmaci analoghi dideossinucleocidici ddC, d4T e ddI (i farmaci "d"). Le terapie antidolorifiche attualmente disponibili +/- le terapie di sostegno (antidepressivi triciclici, anticonvulsivi, mexiletina e peptidi T) forniscono poco aiuto nel miglioramento della sintomatologia. Il meccanismo dell'ATN crea l'insufficienza del metabolismo ossidativo neuronico mitocondriale. Questi risultati in presenza di un ridotto funzionamento metabolico negli assi periferici lunghi, producono l'effetto responsabile della distribuzione di tale sintomatologia. Sono stati anche descritti pattern/episodi di sudorazioni anormali

(sudorazione notturna), come sintomi di una neuropatia autonoma.

L'**acetyl L-Carnitene (LAC)**, che è fondamentale per il normale funzionamento mitocondriale, è considerato anche un potenziatore del fattore di crescita del nervo, promuove la rigenerazione nervosa periferica ed è anche considerato un neuroprotettore, secondo i risultati di studi di neuropatia diabetica sugli animali. Questo studio fornisce dati di 33 mesi sull'efficacia del LAC a 1500mg due volte al giorno in una coorte di 21 soggetti HIV positivi con sintomi stabili di neuropatia disestesica (di grado 2-4 di gravità). Sono state effettuate biopsie nelle gambe dei soggetti prima del trattamento con l'LAC a intervalli di 6-12 mesi su cinque volontari HIV negativi senza neuropatia. I risultati dello studio hanno mostrato parametri immunologici stabili lungo tutto il periodo. I CD4 iniziali erano in media 286 e la viremia inferiore a 400 copie e il periodo di durata della neuropatia precedente allo studio era di 11 mesi (da 2 a 41).

Da un punto di vista morfologico, i pazienti con ATN hanno dimostrato un'innervamento epidermico totale ridotto e, in modo molto evidente, ghiandole sudorative prima di iniziare il trattamento. Vi è stato un aumento significativo della rigenerazione del nervo durante il trattamento con l'LAC. L'aumento delle fibre sensorie piccolo è stato maggiore di quello di tutte le altre fibre. Si è mostrato un miglioramento continuo oltre 24 mesi dopo il trattamento durante la stabilizzazione del reinnervamento delle ghiandole sudorative. Ciò è stato collegato ad un miglioramento nel grado dei sintomi neuropatici su 15 dei 21 pazienti (76%). Lo studio riporta che il trattamento con l'LAC si associa ad un miglioramento nei sintomi neurologici nel 76% dei pazienti mentre tali sintomi rimangono invariati nel 19%. È in corso uno studio randomizzato con braccio di controllo che utilizzerà la scala del dolore per definire in modo conclusivo i benefici sintomatici. Tradizionalmente la neuropatia periferica è stata la complicazione principale nell'uso di alcuni NRTI ed in questi casi l'LAC può offrire un approccio efficace nella sua gestione.

PEP: PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Nel giugno 2004, "Eurosurveillance", il Bollettino di Informazione sulle malattie trasmissibili della Commissione Europea ha pubblicato le raccomandazioni per la gestione di profilassi post-esposizione all'HIV dopo esposizioni sessuale, parenterale e altre. Il gruppo di lavoro (Euro-NONOPEP Project group) che, tra il 2000 e il 2004, ha elaborato queste raccomandazioni era composto da J Almeda, J Casabona, B Simon, M Gerard, D Rey, V Puro (Italia), T Thomas.

David Osorio

PEP

La profilassi post-esposizione è ormai entrata a far parte dello standard di cura quando un operatore sanitario è esposto accidentalmente a contatto con sangue o emoderivati di persone con HIV. Tale esposizione è detta "occupazionale".

Esistono linee guida per la gestione dell'esposizione all'HIV occupazionale negli Stati Uniti e in alcuni paesi europei, ma pochi paesi hanno adottato linee guida per la gestione dell'esposizione all'HIV di tipo sessuale, per uso di droghe iniettabili o altre esposizioni non occupazionali.

NONOPEP

L'esposizione "non occupazionale" è quella causata dal contatto di sangue o altri fluidi corporei (liquido seminale, secrezioni vaginali, ecc.) che mettono a rischio potenziale di infezione HIV. L'esposizione "non occupazionale" comprende quella che deriva dai rapporti sessuali non protetti, l'esposizione in caso di rottura del preservativo, lo scambio di siringhe nel caso di IDU, ferite accidentali con aghi, ferite da morso, esposizione di mucose, ecc. L'esposizione alle lacrime o al sudore non è inclusa tra i rischi di trasmissione dell'HIV. Nonostante non vi siano studi controllati prospettivi e retrospettivi sull'efficacia potenziale della NONOPEP, questa viene usata in modo sempre più frequente.

Di fronte ad una richiesta di NONOPEP il medico deve rivolgere alcune domande quali il rischio di esposizione o se è opportuno prescrivere una terapia antiretrovirale. Molte domande sulla NONOPEP rimangono senza risposta e tra di esse quelle più importanti tipo la scelta degli antivirali da somministrare, la durata del follow-up e quali siano i test di laboratorio necessari.

CARATTERISTICHE

Le raccomandazioni per la somministrazione di NONOPEP si basano:

1. sulla plausibilità biologica della NONOPEP per la prevenzione dell'infezione.
2. sulla letteratura scientifica dell'efficacia della HARRT come profilassi post-esposizione inizialmente negli animali ed in seguito negli esseri umani sottoposti ad esposizione occupazionale.
3. sugli studi di efficacia della prevenzione di trasmissione madre-figlio.
4. sugli studi di economicità della profilassi stessa.

Una delle caratteristiche tipiche della patogenesi dell'infezione da HIV è quella che si riferisce al periodo che va tra l'esposizione e la replicazione del virus nei linfonodi. Immediatamente dopo l'esposizione avviene l'infezione delle cellule dendritiche nel sito di ingresso del virus. Tali cellule migrano poi nei linfonodi nelle prime 24-48 ore. L'inizio dell'infezione siste-

mica da HIV avviene con l'entrata delle cellule dendritiche infette nei linfonodi. Teoricamente somministrando la ART come profilassi durante questo periodo e prima dell'entrata nei linfonodi si può prevenire l'infezione sistemica.

Anche la prevenzione della trasmissione madre-figlio ha supportato la tesi della probabilità di efficacia della PEP. In uno studio randomizzato la somministrazione di AZT a donne in gravidanza è stato associato con una riduzione di 2/3 delle infezioni da HIV nei neonati le cui madri avevano assunto AZT prima e durante il parto rispetto a coloro che avevano assunto placebo. Nonostante il contatto con il sangue della madre, l'AZT aveva evitato l'infezione nella maggior parte dei casi. Nel 1997 era stato pubblicato uno studio sull'economicità dell'uso di una triplice terapia con zidovudina, lamivudina e indinavir per l'esposizione "occupazionale". Un ulteriore studio aveva confermato i dati precedenti: nel rapporto sessuale anale con persona infetta e nel rapporto vaginale con una persona HIV positiva. Dato che tale prevenzione non solo è economica, ma è un fattore predominante nelle decisioni di salute pubblica, il gruppo NONOPEP suggerisce che sono necessari ulteriori studi di approfondimento. Ma i fattori descritti hanno incoraggiato la standardizzazione dell'esposizione "non occupazionale" nonostante la difficoltà di verifica nei casi di esposizione "non occupazionale" e nonostante i 21 fallimenti avvenuti in casi di esposizione "occupazionale". Le linee guida italiane collegano la PEP in caso di esposizione "non occupazionale" anche di eventi extra professionali. In effetti la probabilità di trasmissione dell'HIV nell'esposizione "non occupazionale" è certamente maggiore di quella "occupazionale", anche se le caratteristiche delle situazioni causali sono diverse. Nel caso di quella "occupazionale" infatti è possibile iniziare la HARRT subito, dato che lo status di HIV+ della sorgente è conosciuto e il follow-up della persona esposta è più semplice. Nel caso dell'esposizione "non occupazionale" il tempo che intercorre tra l'esposizione e l'inizio della HARRT generalmente è più lungo, la possibilità di sapere lo status sierologico della sorgente è inferiore e la percentuale di persone non disponibili ad un controllo di lungo periodo è maggiore. Ciò significa che, oltre ad ulteriori studi di efficacia, vi è la necessità di linee guida specifiche per le situazioni di esposizione "non occupazionale".

La tavola 1 mostra le stime dei diversi rischi di trasmissione da HIV per esposizione "non occupazionale", secondo la letteratura. È importante ricordare che tali stime non sono assolute. Ogni rischio di esposizione dipende anche da alcuni co-fattori: l'infettività della sorgente (una viremia alta aumenta il rischio), ulcere genito-oral, scambio di siringhe con sangue fresco endovenoso versus una ferita da ago accidentale.

TAVOLA 1

Rischio di trasmissione per tipo di esposizione non-occupazionale

TIPO DI ESPOSIZIONE DA FONTE HIV POSITIVA	RISCHIO DI TRASMISSIONE PER ESPOSIZIONE
Ferita accidentale da ago	0.2% - 0.4%
Esposizione delle mucose	0.1%
Sesso orale ricettivo	da 0 a 0.04%
Sesso vaginale insertivo	fino a 0.1%
Sesso anale insertivo	fino a 0.1%
Sesso vaginale ricettivo	0.1% - 0.15%
Sesso anale ricettivo	fino a 3%
Scambio di siringhe IDU	0.7%
Trasfusione	90 - 100%

L'esposizione accidentale si riferisce a operatori sanitari e non si può applicare ad incidenti con aghi abbandonati.

La percentuale di rischio sessuale è stata rilevata negli Stati Uniti e non tiene in conto della differenza tra persone circoncise e non.

RACCOMANDAZIONI

È indispensabile sapere che i medici, messi di fronte ad una richiesta di profilassi post-esposizione non occupazionale, dovrebbero fare i seguenti passi:

1. valutare lo stato HIV e la storia dei comportamenti a rischio del soggetto che riporta l'esposizione all'HIV e se possibile fare un test sugli anticorpi HIV.
2. valutare il rischio di trasmissione a seconda del tipo di esposizione e dei fattori che possono aumentare il rischio (uso o non uso del preservativo, dettagli dell'esposizione tipo rapporto ricettivo o insertivo, rapporto anale o vaginale, presenza di lesioni, numero delle persone che scambiano le siringhe, profondità di eventuali lesioni in caso di scambio di aghi).
3. determinare il lasso di tempo tra l'esposizione e la presentazione al centro clinico per decidere se prescrivere la terapia antiretrovirale. La PEP deve essere somministrata entro 72 ore dall'esposizione.
4. tutti i pazienti devono ottenere una valutazione medica con test di anticorpi HIV all'inizio e periodicamente per almeno sei mesi dopo l'esposizione e i risultati dei test di altri patogeni come HBV e HCV e delle altre infezioni a trasmissione sessuale.
5. in caso di prescrizione ART il trattamento deve iniziare appena possibile. Il monitoraggio della tossicità dei farmaci deve comprendere una biochimica completa con funzionalità epatiche e renali all'inizio e dopo sei settimane dall'esposizione.
6. per le donne esposte all'HIV da rapporto sessuale, deve essere fatto un test di gravidanza ed i risultati debbono essere presi in considerazione prima di qual-

siasi prescrizione. Devono essere consultati ostetrici ed altri esperti dell'HIV in gravidanza. Allo stesso modo per i bambini deve essere consultato il pediatra.

7. la persona esposta deve essere riferita al counseling per prevenire ulteriori esposizioni e per migliorare l'aderenza al trattamento nel caso venga prescritto.

8. in nessun modo la NONOPEP può essere presa in considerazione come strategia di prevenzione.

Le linee guida per il trattamento dell'infezione da HIV raccomandano l'uso di tre farmaci. Si suppone anche che una terapia a tre farmaci possa essere la più efficace in caso di NONOPEP quando vi è un rischio reale di trasmissione per l'HIV. Qualsiasi trattamento completo deve durare quattro settimane. La combinazione dei farmaci deve contenere due diverse classi, e il trattamento con solo due nucleosidici può

essere preso in considerazione. In generale, qualsiasi combinazione di farmaci approvati può essere utilizzato per la PEP e sono preferiti il trattamento più semplice e meno tossico. Quando lo status HIV della fonte non è conosciuto o è HIV positiva ma non in trattamento, o HIV positiva con trattamento di prima linea, la NONOPEP raccomandata è composta da due NRTI e un IP o efavirenz (in particolare zidovudina più lamivudina o stavudina più lamivudina e tra gli IP il nelfinavir, l'indinavir o il lopinavir/r).

Le raccomandazioni sottolineano che un trattamento con due IP è meno appropriato, indinavir e nelfinavir sono associabili ad effetti collaterali ed intolleranza. Non è raccomandato l'uso di abacavir o di nevirapina in un regime di quattro settimane per i rischi collegabili a questi farmaci. È inoltre consigliata la compilazione di un foglio di consenso informato e la conse-

gna di farmaci per due settimane onde rivedere la persona per un follow-up. Nelle donne in gravidanza sono controindicati efavirenz e amprenavir.

CONCLUSIONI

La maggior parte dei concetti espressi in queste raccomandazioni è stata elaborata sulla base del consenso, dell'evidenza indiretta, alcuni di essi restano controvertibili e pertanto il gruppo di lavoro ritiene che debbano essere rivisti e aggiornati periodicamente in relazione ai cambiamenti dello scenario.

Le raccomandazioni hanno già provato di essere utili ed utilizzabili. Alcune nazioni europee hanno già emanato specifiche raccomandazioni per l'uso della NONOPEP, ma la decisione finale sulla prescrizione deve essere fatta sulla base del rapporto medico-paziente anche perché l'efficacia della NONOPEP non è di assoluta evidenza.



III CONGRESSO SIMIT: un'occasione di incontro

Filippo von Schloesser
e Simone Marcotullio

Dall'11 al 14 Ottobre 2004 Firenze ha ospitato il III° Congresso SIMIT, della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. La Presidenza della conferenza è stata di Francesco Leoncini e Francesco Mazzotta, i quali, nella lettera introduttiva al programma, hanno salutato così gli oltre 900 delegati: "Abbiamo ritenuto di non dover ricorrere a relatori stranieri, anche se alcuni di indubbio prestigio avevano già dato la loro disponibilità a partecipare... visto l'eccellenza raggiunta dalla infettivologia italiana". Condividiamo le parole dei Presidenti. E' ora che anche l'Italia diventi un po' campanilista: negli ultimi due/tre anni l'emergere della ricerca italiana è stata di buon livello e questo è dovuto non solamente ai ricercatori qualificati del nostro paese, ma probabilmente anche al fatto di lavorare in team, di unirsi, di pensare assieme. Lo si vede nei lavori presentati ai congressi mondiali su argomenti specifici. Sottolineiamo anche che le esperienze più belle dal punto di vista scientifico si sono avute con il contributo delle persone HIV positive, sempre più coinvolte in boards scientifici e di advisory. E' questo tipo di sinergia che rende un percorso di ricerca veramente completo. Questo gli stranieri lo hanno capito già da tempo. Siamo lieti che anche gli italiani stiano facendo passi in questa direzione. Il programma ha toccato molti temi, tra cui: infezione da HIV, da virus epatici, nei trapianti, le infezioni fungine, ossee, infezioni nella popolazione detenuta, patologie emergenti, nel paziente migrante, malattie sessualmente trasmesse, vaccini, terapie antimicrobiche, vari casi clinici discussi e commentati (quanto è importante questo!). Cosa ci si aspetta da un congresso di questo tipo? Quello che effettivamente è avvenuto, ossia la possibilità di interagire con colleghi, l'opportunità di creare basi per lavorare insieme, attraverso l'esposizione dei lavori delle singole sessioni. La giornata sulla quale riportiamo è quella del mercoledì 13 ottobre, in particolare su alcuni interventi che ci hanno colpito.

La ricerca clinica: infezione da HIV

Tutto ciò che nasce dalla comunità scientifica, ispirata dalla loro diretta e quotidiana esperienza con i

pazienti, ha per noi pazienti un interesse particolare. E' stato il caso dello studio presentato da F. Maggiolo sull'aderenza, che mira a quantificare i livelli di aderenza necessari a prevenire il fallimento virologico in pazienti trattati con NNRTI e IP. Ancora una volta la conclusione più ovvia, e quindi importante per un lavoro continuo di pressione sulle industrie per insistere ad avere terapie semplici, con poche pillole e poche somministrazioni, si è dimostrata vincente. Così come gli studi sulle interruzioni terapeutiche presentati da C. Mussini e A. Boschi. L'esigenza dei pazienti di interrompere lo stress di una terapia è sempre più emergente: trovare le condizioni di sicurezza per potere svolgere questa vacanza è centrale. Un ruolo non secondario sembra averlo il Nadir di CD4 prima dell'inizio della ART. Evidenze modenesi suggeriscono come le tracce di tossicità mitocondriale siano visibili nei CD8, per almeno 4 mesi dopo l'interruzione. Il DNA mitocondriale, dopo questo periodo di tempo, riprenderebbe la sua quantità normale. I CD4 non risentono di quest'effetto, vista la velocità del ricambio.

Il gruppo del S. Raffaele ci ha riproposto lo studio E-184V, per valutare l'efficacia di una monoterapia con lamivudina in alternativa all'interruzione terapeutica in pazienti in fallimento virologico, con mutazione M184V e con linfociti CD4 > 500 cells/mm³, risultati a 24 settimane. Come detto dalla relatrice sarà importante vedere questi risultati, molto interessanti, a 48...ed oltre, questo perché, guadagnare un anno o più in pazienti in fallimento, riducendo notevolmente le tossicità e stabilendo, tramite uno studio ad hoc, criteri di sicurezza, è certamente vantaggioso.

Le complessità nella gestione del paziente HIV

Raffaele Bruno (Pavia) ha fatto un'ottima relazione di insieme sull'impatto della coinfezione in HIV, sulla patologia e sulla gestione del paziente: interessantissimi gli spunti di patogenesi e ancor di più sulle scelte terapeutiche da considerarsi per il paziente coinfecto. M. Andreoni sulla farmacoresistenza e su quali strade

possano essere percorse clinicamente con l'aiuto dei test di resistenza. Massimo Galli ha esposto una serie di raccomandazioni per la gestione delle dislipidemie ed il miglioramento della qualità della vita delle persone HIV-positive, evidenziando sempre più come questo tipo di attenzioni siano necessarie in una patologia che si sta configurando come cronica, almeno dove ci sono i farmaci. G. Di Perri ha infine illustrato le terapie farmacologiche ora disponibili per i pazienti pluritratati.

Accesso alle terapie: una questione sempre aperta

Ci preme sottolineare come ancora in Italia, differenzialmente da regione a regione, ci siano difficoltà oggettive, forse anche culturali, per avere accesso a tutte le terapie innovative per i pazienti HIV-positivi. Riteniamo doveroso denunciare la questione, da ascrivere parte alle istituzioni, ma parte anche alla comunità scientifica, di non utilizzare a pieno tutte le risorse farmacologiche disponibili o sul mercato o in accessi allargati.

Varie le ragioni, tutte assolutamente a scapito della comunità delle persone HIV positive. Invitiamo la comunità scientifica a prendere atto del fatto che ogni farmaco ha "luci ed ombre", sia per il medico che per il paziente: il dialogo e la condivisione della scelta terapeutica con il paziente stesso, sulla base di dati oggettivi di efficacia e minor tossicità, devono essere messi all'ordine del giorno, sempre! Le scelte più complesse e/o più coraggiose, se condivise in coppia, sono la strada necessaria da percorrere in un universo farmacologico come quello attuale per il trattamento dell'HIV.

Ringraziamento

Ci sembra doveroso ringraziare tutti coloro che ci hanno manifestato stima e solidarietà per il lavoro che facciamo. Nadir e Delta ringraziano in particolare Francesco Mazzotta per averci permesso di partecipare al Congresso e la gentilezza dimostrata come ospite.

PERSONE CON INFEZIONE DA HIV MULTIRESISTENTE:

intervista alla dr.ssa Antonella Castagna

Filippo von Schloesser
e Simone Marcotullio

Delta intervista la dr.ssa Antonella Castagna, che lavora presso la Clinica di Malattie Infettive dell'Università Vita e Salute, Ospedale San Raffaele diretta dal prof. Adriano Lazzarin, in qualità di responsabile dell'Unità di terapia antiretrovirale.

Il San Raffaele è diventato oramai da tempo uno dei centri di riferimento per la gestione delle persone HIV-positivo in "difficoltà terapeutica", vale a dire con opzioni terapeutiche limitate, sia perché albergano un virus resistente alla maggior parte dei farmaci antiretrovirali disponibili, sia perché

presentano problemi metabolici o effetti collaterali tali da limitare molto l'impiego dei farmaci antiretrovirali. L'esperienza maturata dal centro negli anni è dovuta, oltre alle professionalità presenti, anche al fatto di essere attivamente coinvolto in protocolli di ricerca per lo sviluppo di nuovi farmaci antiretrovirali e di nuove strategie terapeutiche.

Pensiamo che illustrare la Sua esperienza possa essere di aiuto a molte persone HIV-positivo e a molti medici che si trovano rispettivamente ad essere protagonisti o a dover gestire queste situazioni di criticità.

Quanti pazienti inquadrabili in questo contesto sono seguiti presso la Clinica di Malattie Infettive diretta dal Prof. Lazzarin?

Secondo la definizione generalmente accettata ogni paziente il cui test di resistenza presenti una mutazione per ognuna delle tre classi di antiretrovirali fino ad oggi utilizzate è definito multiresistente. In questa popolazione esistono pazienti che, proprio per l'estesa resistenza agli inibitori della proteasi e della trascrittasi inversa, hanno opzioni terapeutiche limitate frequentemente associate ad immunodeficienza grave. Seguiamo circa 150 pazienti inquadrabili in questo ultimo gruppo.

In questa popolazione, quale è, a Suo giudizio, una definizione "operativa" di fallimento terapeutico? Si discosta da quella "da manuale"?

Il fallimento terapeutico è in primo luogo il fallimento clinico, ossia il passaggio da una fase asintomatica ad una fase sintomatica fino alla progressione ad AIDS. Esistono poi definizioni di fallimento terapeutico basate sulla valutazione dei markers surrogati che la comunità scientifica utilizza per il monitoraggio della storia naturale dell'infezione da HIV e per la valutazione dell'efficacia di un determinato regime terapeutico. In particolare per una persona in terapia antiretrovirale si parla di "fallimento virologico" quando la terapia in atto non riesce più a controllare la replicazione virale e la "viremia", prima negativa, si positivizza. In presenza di un fallimento virologico è opportuno una modifica della terapia antiretrovirale in atto guidata dalla storia clinica del paziente e dal risultato del test di resistenza, al fine di riportare il paziente a viremia negativa. E' però vero che nei pazienti multiresistenti l'obiettivo di "una viremia negativa" è spesso irraggiungibile. Diventa quindi prioritario evitare "il fallimento immunologico", vale a dire la perdita di CD4. In questi pazienti mantenere il numero di CD4 il più possibile costante, pur in presenza di "viremia positiva", è la strategia fondamentale per evitare la progressione ad AIDS o per evitare, in un paziente che ha già avuto malattie opportunistiche, nuovi eventi clinici correlati all'infezione da HIV.



Nel modificare una terapia qual è il peso che Lei dà alla carica virale e ai CD4, sia in valore assoluto che percentuale?

Nel decidere "quando" e "come" modificare la terapia antiretrovirale nel paziente multiresistente noi, come tanti altri clinici, diamo importanza in primo luogo al numero di CD4, alla percentuale dei CD4 e alla stabilità o meno di questo parametro nel tempo. E' comunque corretto parlare di complementarità tra CD4 e carica virale perché, anche in questa popolazione, avere una "viremia" almeno parzialmente controllata è una condizione fondamentale per evitare l'ulteriore perdita di CD4. Scegliere il momento giusto in cui modificare la terapia antiretrovirale è la vera sfida nei pazienti multiresistenti e la modifica della terapia deve essere basata su quattro elementi: la storia clinica del paziente, la stabilità del quadro immunologico, il test di resistenza ed il tempo di attesa per accedere a farmaci necessari per costruire una terapia antiretrovirale triplice attiva. Mantenere il paziente in equilibrio e guadagnare mesi, in situazione di multiresistenza, è spesso la strategia giusta per proporre al paziente non il singolo farmaco nuovo, ma una nuova combinazione terapeutica.

L'interleukina-2 (IL-2) può giocare un ruolo per cercare almeno di mantenere la situazione immunologica, proprio in attesa di costruzione di nuovi schemi con nuovi farmaci?

I pazienti multiresistenti a cui ci riferiamo in questa intervista hanno frequentemente viremie elevate ed un numero di CD4 inferiore a 100, mentre negli studi prospettici basati sull'impiego di IL-2 (ad esempio SILCAAT, seguito nel nostro centro dal Dr. Giuseppe Tambussi e dal suo gruppo) sono stati inclusi pazienti con CD4 un po' più conservati ed una viremia negativa o debolmente positiva. Sicuramente sono necessari studi in questa popolazione perché la strategia di riequilibrare il profilo immunologico del paziente, attraverso l'impiego di IL-2, senza perdere ulteriori opzioni terapeutiche, è attraente. Dobbiamo però valutare accuratamente la tossicità e la difficoltà di gestione dell'IL-2, ancor più in una popolazione che ha già di base pesanti effetti collaterali legati alla esposizione pluriennale alla terapia antiretrovirale, ai problemi metabolici e al rischio cardiovascolare, alla complessità delle terapie proposte. Bisogna dunque, in questo contesto, verificare il bilancio costo-beneficio attraverso studi controllati. Al momento vi sono solo dati aneddotici.

Come procede operativamente nella effettuazione dei test di resistenza: genotipo? Fenotipo? Entrambi? La valutazione è semplice e univoca? Come li "pesa", dopo averli interpretati, per disegnare uno schema terapeutico? Utilizza il fenotipo virtuale?

Io credo che il test di resistenza sia utile nella guida della scelta terapeutica della persona con infezione da HIV. A mio giudizio è utile effettuarlo anche nei pazienti multiresistenti, a maggior ragione se in un determinato paziente potrebbe essere ragionevole effettuare periodi di interruzione terapeutica.

Sospendendo i farmaci o alcune classi di farmaci è infrequente vedere il riemergere, nel paziente multiresistente con grave immunodeficienza, del virus "buono", sensibile ai farmaci, ma assistiamo a

modificazioni del **genotipo** che forse possono essere sfruttate in termini di intervento terapeutico almeno transitoriamente, vale a dire ci possono consentire di scegliere un regime terapeutico parzialmente attivo nel mantenere per alcuni mesi l'equilibrio immunologico. Il nostro centro utilizza il **fenotipo virtuale**. Per la mia esperienza, il valore aggiunto di questo test vale soprattutto per la classe degli inibitori delle proteasi, in quanto aggiunge al dato qualitativo offerto dal genotipo (numero e il tipo di mutazioni presentati dal paziente) un dato quantitativo di stima della riduzione di sensibilità al singolo inibitore della proteasi. Il fenotipo reale non è usato nella pratica clinica, per i costi e la complessità dell'esame. E' inoltre esperienza comune per i medici osservare delle discrepanze sia nell'interpretazione del genotipo a seconda dell'algoritmo diagnostico usato, che nel confronto tra il risultato di un genotipo e di un fenotipo.

In particolare, in caso di paziente multi-resistente con alta carica virale e basso numero di CD4, nessuna manifestazione opportunistica, quali sono le misure terapeutiche a disposizione del paziente? Crede all'interruzione terapeutica?

I pazienti multiresistenti, che non hanno a disposizione farmaci attivi, si possono dividere in linee generali in due grandi gruppi: coloro che hanno un numero di CD4 tale da rendere ragionevole, sotto stretto controllo medico, l'ipotesi di un interruzione terapeutica con lo scopo di far riemergere il virus "selvaggio" e riguadagnare almeno transitoriamente sensibilità ai farmaci già utilizzati e coloro che hanno CD4 più bassi per cui l'interruzione terapeutica è una strategia improponibile perché associata ad un rischio maggiore di progressione clinica e quindi, sintetizzando, pericolosa per la vita. Stiamo valutando strade alternative, caratterizzate da un sequenziamento di interventi terapeutici volti a prevenire il fallimento immunologico.

Per questo **per i pazienti multiresistenti in falli-**

Studio SIFIM (Studio Italiano sul Fallimento Immunologico nei pazienti Multiresistenti)

Si tratta di uno studio di fase IIIb, randomizzato, in aperto, multicentrico; verranno inclusi 250 pazienti, randomizzati in tre gruppi (in un rapporto 1:2:2), a ricevere:

- **Gruppo A:** HAART impostata e modificabile sulla base del genotipo effettuato alla Baseline e successivamente ogni 12 settimane, se a viremia positiva;
- **Gruppo B:** interruzione terapeutica completa, fino a un massimo di 24 settimane o riscontro di CD4 <200/mmc, seguita da HAART, contenente doppio IP/r per le rimanenti 72 settimane;
- **Gruppo C:** interruzione terapeutica completa fino a un massimo di 24 settimane o riscontro di CD4 <200, seguita da HAART, senza IP fino ad un massimo di 48 settimane o CD4 <200/mmc, seguita da HAART contenente IP/r per le rimanenti 24 settimane.

Obiettivo primario: verificare se vi è una differenza nell'incidenza di fallimento immunologico nei tre gruppi.

End-point primario: proporzione di pazienti con CD4 > 200 cellule/mmc in assenza di AIDS-defining Event (ADE) o morte a 96 settimane.

End-point secondari: valutazione a 96 settimane della frequenza di ADE nei tre gruppi; valutazione a 96 settimane della frequenza di eventi clinici gruppo B CDC Atlanta; valutazione a 96 settimane della variazione di CD4 e CD8; valutazione del tempo all'insorgenza del primo ADE; valutazione a 96 settimane della proporzione di pazienti con HIV-RNA <400 copie/mL; valutazione a 96 settimane della proporzione di pazienti con riduzione HIV-RNA > 1 log; valutazione a 96 settimane della variazione di HIV-RNA mediante DAVG; valutazione a 96 settimane nei pazienti a viremia positiva della evoluzione del genotipo (numero e tipo di mutazioni totali e primarie); valutazione a 96 settimane della frequenza di eventi avversi clinici grado 3-4; valutazione a 96 settimane della frequenza di anomalie di laboratorio grado 3-4; valutazione a 96 settimane della variazione di trigliceridi, colesterolo totale, HDL e LDL.

Criteria di inclusione

Età > 18 anni; CD4 250-500/mmc; HIV-RNA > 1000 copie/ml; in HAART stabile da 12 settimane; esposizione a tutte e tre le classi di antiretrovirali; evidenza al genotipo effettuato allo screening di: a. mutazioni primarie per inibitori delle proteasi (30N, 46I/L, 48V, 50V/L, 82 A/F/T/S, 84V, 90M) di cui almeno due delle seguenti (82 A/F/T/S, 84V, 90M); b. almeno 1 tra le seguenti mutazioni per NNRTI (100I, 103N, 106A/N, 108I, 181C/I, 188C/H/L, 190 A/S, 225H, 230L, 236L) al genotipo dello screening o ad un precedente genotipo; c. NRTI: inserzione 69 o 151M o almeno 3 delle seguenti 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219E/Q; d. RX torace negativo o invariato nei 6 mesi precedenti lo **screening**; e. ECG nella norma o invariato nei 6 mesi precedenti lo **screening**.

Criteria di esclusione

HbsAg positivi; DAIDS > grado 3, con esclusione dei trigliceridi; test di gravidanza positivo allo **screening**; uso di immunomodulanti nei 6 mesi precedenti lo **screening**; evidenza di ADE in atto o insorto nei 3 mesi precedenti lo **screening**.



Arianna Amato

mento virologico, con CD4 tra i 250 ed i 500 CD4 abbiamo progettato in stretta collaborazione con gli infettivologi di importanti centri di Malattie Infettive Italiani (Andrea Antinori - Roma, Antonella D'Arminio-Monforte - Milano, Cristina Mussini - Modena, Franco Maggiolo - Bergamo, Carlo Torti - Brescia) uno studio prospettico randomizzato della durata di 96 settimane che si chiama **SIFIM** (Studio Italiano sul Fallimento Immunologico nei pazienti Multiresistenti), finanziato in parte dall'Istituto di Sanità nell'ambito del V° progetto di Ricerca nazionale AIDS.

L'obiettivo principale di questo studio è quello di identificare le strategie terapeutiche più efficaci nel mantenere il più a lungo possibile in questi pazienti, con opzioni terapeutiche limitate, un numero di CD4 superiore a 200 cellule/mm³.

Il raggiungimento di questo obiettivo consentirebbe infatti al paziente di mantenere una buona qualità di vita e guadagnare tempo, in attesa di avere a disposizione farmaci veramente nuovi per poter disegnare uno schema terapeutico efficace.

Lo studio è attualmente al vaglio dei Comitati Etici e proprio in questi giorni, nel nostro centro è stato arruolato il primo paziente. Nel riquadro una breve descrizione del disegno di SIFIM, dei principali obiettivi e dei principali criteri di inclusione, esclusione.

Lei ricicla farmaci già utilizzati? In che misura si basa sui test di resistenza? C'è un razionale immunologico e/o virologico dietro al riciclo di farmaci già assunti da tempo?

La possibilità di riciclare farmaci già utilizzati è un argomento di grande interesse. Sappiamo che a seguito di un'interruzione terapeutica completa o di classe è possibile documentare, effettuando un test di resistenza, se si è verificata o meno la riemersione del virus "wild-type", selvaggio, "buono", sensibile ai farmaci disponibili.

Sappiamo anche che riproponendo al paziente in cui è riemerso il virus "wild-type" farmaci ai quali il paziente aveva fallito in precedenza assistiamo frequentemente al risedizionarsi dei ceppi virali resistenti che rendono vano il nostro intervento terapeutico. Non avviene però in tutti i pazienti, non avviene con la stessa velocità in tutti i soggetti ed è inoltre correlata al tipo di farmaco che stiamo considerando.

Stiamo studiando (e questa è una delle domande che ci siamo proposti di affrontare anche con lo studio SIFIM) se il riproporre una terapia già usata dal paziente, molto probabilmente destinata a fallire nel tempo, non possa ottenere comunque almeno transitoriamente un recupero parziale di CD4 ed un controllo parziale virologico, che possano consentire al paziente di utilizzare più efficacemente le opzioni terapeutiche successive.

Ci commenta l'esperienza francese della GIGHAART?

Ha ottenuto risultati netti, anche se in controtendenza rispetto allo studio pubblicato da J. Lawrence sul NEJM su una casistica ben più numerosa, e a mio avviso poco riproducibile per lo meno nella nostra esperienza quotidiana.

Per le caratteristiche della GIGHAART, il numero di compresse attuali, gli effetti collaterali nonché le interazioni farmacologiche, non ritengo sia una strategia proponibile nel lungo termine al paziente, mentre potrebbe essere interessante studiarla nell'ambito di una strategia a breve termine, in alternanza a periodi di interruzione terapeutica parziale, con risparmio di classi di farmaci antiretrovirali.



Come vede l'utilizzo del doppio IP + booster come regime di salvataggio?

Vi sono pochissimi dati di efficacia sull'utilizzo del doppio inibitore delle proteasi associato a booster rispetto all'utilizzo del singolo inibitore della proteasi derivanti da studi clinici prospettici e randomizzati.

Sono inoltre risultati a breve termine e legati al tipo di combinazione e di conseguenza alle interazioni tra i farmaci associati. Nella pratica clinica stiamo proponendo questa strategia come "induzione" in alcuni schemi di salvataggio e nelle situazioni in cui può essere ragionevole per problemi di tossicità non utilizzare o utilizzare al minimo gli inibitori della trascrittasi inversa.

Lei suggerisce anche farmaci non antiretrovirali da assumere in contesti come quelli qui analizzati? Medicine complementari? Antiossidanti?

Non ho esperienza diretta, se non aneddotica, in questo campo. È importante però far presente al paziente che le medicine complementari non sono

"positive" o "buone" per definizione e sarebbero necessari studi controllati di efficacia, tossicità, interazione farmacocinetica, così come si fa per i farmaci antiretrovirali.

Non va però sottovalutato l'impatto positivo che questo approccio, perlomeno sotto il profilo psicologico, può portare al paziente.

Vuole illustrare qualche nuova strategia terapeutica che sta utilizzando nei pazienti multiresistenti che, a Suo giudizio, possa essere promettente?

Stiamo valutando una strategia per pazienti multiresistenti, in fallimento virologico ed elevati CD4, il cui test di resistenza documenta la presenza della mutazione M184V. Sappiamo che le varianti virali che albergano questa mutazione, selezionata dalla terapia con lamivudina, hanno una ridotta capacità replicativa (ridotta fitness virale), ciò che non sappiamo è se un virus con una minore capacità replicativa è anche meno capace di distruggere linfociti CD4.

Abbiamo condotto per questo nel nostro centro uno studio pilota (Studio E-184V) nel quale 50 pazienti favorevoli all'interruzione terapeutica, con più di 500 CD4, in fallimento virologico, in HAART contenente lamivudina, sono stati randomizzati ad interrompere completamente la terapia o a mantenere la monoterapia con lamivudina.

L'obiettivo principale dello studio è quello di verificare se, mantenendo la mutazione M184V, i pazienti in monoterapia con lamivudina vanno meno frequentemente incontro ad un "fallimento immunologico" (CD4 <350 cellule/mm³). Il disegno dello studio prevede che i pazienti nei quali si assiste ad una riduzione dei linfociti CD4 al di sotto delle 350 cellule/mm³ riprendano immediatamente la terapia antiretrovirale.

A dicembre avremo i risultati definitivi dello studio, i dati che abbiamo presentato a Bangkok a 24 settimane sono incoraggianti: rispetto al gruppo di pazienti che ha interrotto tutti i farmaci antiretrovirali, nel braccio in monoterapia con lamivudina un numero minore di pazienti ha dovuto riprendere la terapia antiretrovirale ed in generale, in questo gruppo, si è osservata una perdita minore dei CD4 e un minore rialzo della viremia.

Sulla base di questo studio abbiamo organizzato, in collaborazione con molti centri (grandi e piccoli) di Malattie Infettive, uno studio nazionale (Mas que Nada, vale a dire meglio la monoterapia con lamivudina che l'interruzione terapeutica completa), che arruolerà 215 soggetti con queste caratteristiche, con l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di questa strategia su più ampia scala.



44TH ANNUAL
ICAAC
Washington, DC

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

Di carattere scientifico, ma con aspetti di sviluppo delle terapie sempre più legati alle problematiche di gestione a lungo termine, ha avuto luogo a Washington DC l'incontro annuale della American Society for Microbiology, ovvero il 44-esimo ICAAC.

Dal 30 ottobre al 2 Novembre sono stati riportati studi che concernono le novità terapeutiche sull'HIV, sulle infezioni opportunistiche con enfasi ed attenzione per le malattie polmonari e le infezioni fungine. Di particolare interesse gli studi preparatori sui farmaci anti-CCR5, che auspabilmente permetteranno una più chiara utilizzazione delle molecole in sviluppo (alcuni di essi sono iniziati anche in Italia).

NUOVI FARMACI

Reverset (RVT): come anticipato alla conferenza di Bangkok, proseguono gli studi su questa molecola, NRTI con potente attività antivirale su ceppi resistenti ad altri nucleosidici. Dopo i 10 giorni di monoterapia studiati in persone non pre-trattate, sono state arruolate 10 persone con CD4 > 50 cells/mm³ e HIV-RNA > 1000 cp/ml, pre-trattate (media di viremia 4.53 log e con almeno 3 mutazioni) a cui sono stati somministrati in doppio cieco 200 mg una volta al giorno di RVT aggiunti al regime in corso. La media di diminuzione dell'HIV-RNA all'11-esimo giorno è stata di 0.8 log ed il 50% dei soggetti hanno raggiunto livelli di viremia < 400 cp/ml. Non sono stati riportati eventi avversi gravi e l'incidenza è stata la stessa anche nel braccio con placebo. I ricercatori hanno concluso che RVT, aggiunto alla terapia in corso (con o senza lamivudina), è efficace anche in soggetti con mutazioni che conferiscono resistenza alla zidovudina e alla lamivudina. Sono iniziati di recente studi su soggetti pre-trattati di lunga durata con dosaggi di 50, 100 o 200 mg una volta al giorno (abs H-1130).

873140 (anti-CCR5, GSK): il numero, apparentemente ostico, rappresenta la sigla del nuovo antagonista del co-recettore CCR5 della GlaxoSmithKline attualmente in sviluppo. I risultati presentati si riferiscono ad uno studio randomizzato con braccio di controllo su 40 persone in 4 bracci (8 con la molecola e 2 con placebo per gruppo). I dosaggi somministrati per 10 giorni con cibo moderatamente grasso sono stati di 200 mg QD (una volta al giorno), 200 mg BID (bis in die), 400 mg QD e 600 mg BID. Sono stati inclusi pazienti non pre-trattati ed in trattamento: i pre-trattati non avevano assunto terapia nelle 12 settimane precedenti e potevano aver fallito fino a 2 regimi HAART, tutti quanti comunque con viremia maggiore di 5000 cp/ml e stabile, CD4 > 200 cells/mm³, virus R5 tropico. Il 16.7% delle persone nel braccio con 200 mg QD ha avuto una diminuzione dell'HIV-RNA fino a 1.18 log, il 75% del braccio con dose 200 BID ha avuto una diminu-

zione fino a 1.69 log, il 62,5% del braccio con 400 QD ha avuto diminuzione fino a 1.80 log ed il 100% del braccio con 600 mg BID ha avuto diminuzione fino a 2.75 log. Gli eventi avversi descritti comprendono mal di testa, stanchezza, diarrea, nausea, ma tutti di grado lieve e risolti entro i primi tre giorni di terapia. I ricercatori hanno concluso che l'attività antiretrovirale è potente e che la molecola è ben tollerata. È stata osservata l'occupazione estensiva e prolungata dei co-recettori sui linfociti e pertanto gli studi di fase IIb inizieranno entro l'anno in corso. La molecola è ampiamente descritta in un articolo dedicato di questo numero di Delta (abs H-1137b).

Tipranavir (TPV, BI): sono stati finalmente presentati i dati dello studio di fase III, RESIST I (USA, Canada e Australia), a 24 settimane, randomizzato, controllato, in aperto, multicentrico, condotto su 620 persone pre-trattate. Trattasi di un inibitore della proteasi non peptidico, potenziato con ritonavir, somministrato al dosaggio TPV/r di 500/200 mg, bis in die.

Lo studio, in due bracci, ha dimostrato una maggiore diminuzione di HIV-RNA nel 41,5% dei pazienti versus il 22,3%, sottoposti rispettivamente a TPV/r e a terapia ottimizzata secondo gli altri IP potenziati con RTV (LPV, AMP, SQV, IDV). In particolare a 24 settimane il 34,7% dei pazienti nel braccio con TPV ed il 16,5% dei pazienti nell'altro braccio, ha raggiunto viremia plasmatica inferiore alle 400 cp/ml e, rispettivamente, il 25,1% versus il 10% ha ottenuto HIV-RNA < 50 cp/ml. L'aggiunta di enfuvirtide (T-20) nei pazienti più immunocompromessi ha migliorato la risposta virologica in ambedue i bracci. Le persone sottoposte a TPV hanno mostrato in generale un maggiore aumento di CD4 rispetto all'altro braccio (rispettivamente + 36 versus + 6 cells/mm³). Simili gli eventi avversi in ambedue i gruppi, tuttavia i pazienti sottoposti a TPV avevano maggiore aumento di transaminasi e di trigliceridi (abs H-1137a). Sulla base di questi dati l'azienda ha chiesto l'approvazione accelerata

alle autorità regolatorie. Riteniamo doveroso sottolineare la necessità di ulteriori analisi qualitative per meglio comprendere i profili di resistenza basali delle persone che potranno giovare del nuovo farmaco.

IL-15: di interesse il piccolo studio italiano su 38 persone con l'obiettivo di verificare l'attività immunomodulante della interleuchina-15. Gli studi iniziali permettono di affermare che tale molecola possa rappresentare un candidato potenziale nella stimolazione immunitaria in presenza di HIV.



TMC 114/r: Tibotec sta effettuando molti studi di farmacocinetica sulle molecole che sta sviluppando: TMC 125 e TMC 114. Quest'ultima, inibitore della proteasi definito potente e di nuova generazione, è stato oggetto di un poster (H-865) ove si conclude che TMC 114/r, in associazione con atorvastatina 10 mg una volta al giorno, produce una riduzione del 15% della statina. L'interazione tra atorvastatina ed altri IP è già stata riportata e per tanto, anche in questo caso, il suggerimento è quello di iniziare con 10 mg al giorno di atorvastatina e di aumentarne il dosaggio sulla base della risposta clinica.

STUDI SU FARMACI GIA' APPROVATI



Barrios (Madrid, abs H-1132) ha riferito i risultati di uno studio a 12 mesi ove combinazioni terapeutiche, comprendenti 400 mg di ddl + 300 mg di TDF oppure 250 mg di ddl + 300 mg di TDF, provocano una diminuzione di CD4 in ambedue i bracci, ma maggiore nel braccio con 400 mg ddl. A suo giudizio, la diminuzione di CD4, pur non essendo dovuta a fallimento virologico, è legata alla alta concentrazione minima plasmatica del ddl. Dato che i due farmaci sono analoghi adenosinici, i metaboliti possono agire sinergicamente causando effetto citostatico attraverso la competizione del pool adenosinico, limitando la fosforilazione e compromettendo la replicazione del turn over dei linfociti T4, con conseguentemente danno mitocondriale.

Bonjoch (abs H-562) ha randomizzato in due gruppi persone con viremia non quantificabile a terapia semplificata per ridurre la tossicità: AZT+ABC+3TC oppure AZT+3TC come farmaci di backbone e nevirapina come farmaco di anchor in entrambi i bracci. Obiettivo dello studio era quello di rilevare quante persone rimanevano con viremia non quantificabile a 48 settimane. Ambedue i bracci hanno mostrato efficacia virologica ed immunologica simili ed hanno migliorato il quadro lipidico.

F. Raffi (Parigi, abs H-569) ha presentato un poster dimostrando che la combinazione di LPV/r + EFV può rappresentare un'alternativa terapeutica che permette di risparmiare gli NRTIs. All'inizio dello studio (multicentrico, in aperto, a 48 settimane) 65 pazienti erano naive e 21 pre-trattati e tutti NNRTI naive, con media di CD4 307 cells/mm³ e HIV-RNA 4.8 log. A 48 settimane il 97% OT (73% ITT) aveva viremia < 400 cp/ml. Il ricercatore ha concluso che i fallimenti virologici erano minimi e dovuti principalmente alla non aderenza. L'interruzione era dovuta agli effetti collaterali dell'efavirenz.

Dejesus (abs A-447) osserva, in uno studio di farmacocinetica, che F-APV (fosamprenavir, 908) e F-APV/r aumentano leggermente la loro concentrazione in presenza di nevirapina. Tuttavia quando la nevirapina è co-somministrata con F-APV/r non vi è necessità di cambiamento del dosaggio.

Di particolare interesse lo studio di farmacocinetica, farmacodinamica e tollerabilità effettuata sull'**enfuvirtide (T-20)** somministrato 180 mg una volta al giorno versus la somministrazione approvata 90 mg due volte giorno. **M. Thompson** (poster 866) conclude che i due dosaggi sono bioequivalenti e che il quoziente inibitorio del dosaggio QD (once-a-day) è del 50% minore del dosaggio bis in die, mentre la concentrazione massima è più elevata del 49% nella somministrazione QD. L'analisi di efficacia mostra che vi è maggiore diminuzione di viremia plasmatica nel dosaggio BID al settimo giorno e che tale diminuzione è collegata al quoziente inibitorio. Un ulteriore studio, il **T20-401**, sta attualmente arruolando pazienti per esaminare l'efficacia della dose unica giornaliera a 24 e 48 settimane.

STRATEGIE DI MARKETING

Gli studi riportati in precedenza hanno un significato sia nello sviluppo della ricerca sia nella gestione della terapia antiretrovirale, intesa come ottimizzazione delle risorse esistenti per una corretta gestione della clinica e per una migliore qualità della vita. Abbiamo assistito però a varie presentazioni di studi che onestamente ci hanno lasciato perplessi.

A titolo esemplificativo ci riferiamo allo studio di B. Gazzard (abs H-1137c) sulla risposta virologica a 48 settimane con analisi interinale a 24 settimane sulla combinazione di TDF+FTC+EFV versus AZT+3TC+EFV in persone naive: il titolo di richiamo annunciava che la prima combinazione aveva "significativamente" migliore risultato della seconda. Viceversa i risultati a 24 settimane mostrano una differenza tra i due bracci di un 7% (95% versus 87%) nel successo virologico e di 18 cells/mm³ nei CD4 assoluti dei due bracci. Non si è inoltre compreso il senso di un'analisi interinale a 24 settimane presentata come Late Breaker.

Altro studio il cui il razionale ci risulta chiaro è quello presentato da Rodriguez (poster H-563) su ABC/3TC/ZDV+TDF in soggetti in fallimento virologico da un regime con AZT o d4T + 3TC + IP o NNRTI. Lo studio, su 51 persone con carica virale tra 400 e 10.000 cp/ml e con

Anti-CCR5: GSK entra nello scenario

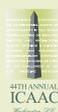
Nel precedente numero di Delta abbiamo descritto il meccanismo di funzionamento della nuova classe di farmaci attivi contro l'HIV, chiamata against-CCR5, ed abbiamo presentato, tramite intervista ai ricercatori, le due molecole più avanzate che sono attualmente in studio sull'uomo, una di Pfizer Inc. e l'altra di Schering Plough. Di seguito presentiamo una terza molecola anti-CCR5 in sviluppo presso GlaxoSmithkline, che entrerà in fase II entro l'inizio del 2005. Ricordiamo che i corecettori CCR5 e CXCR4 sono i principali mediatori dell'ingresso dell'HIV-1 nelle cellule CD4. Ne consegue il tentativo dei ricercatori di bloccarli.

Descrizione

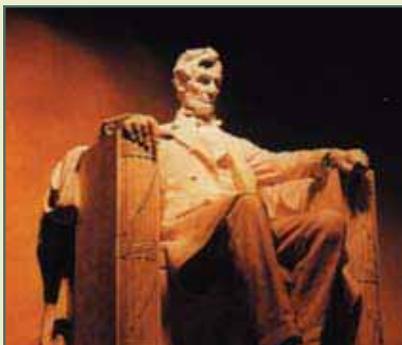
La molecola GW873140 è un nuovo farmaco in fase di sviluppo che appartiene alla macroclasse degli inibitori di ingresso. Essa non colpisce un enzima virale (trascrittasi inversa o proteasi), ma si lega strettamente al corecettore CCR5 ed inibisce selettivamente il legame dell'envlope (superficie) del virus con questo recettore. Riuscire a bloccare la fusione del virus con il linfocita è un passo importante nell'infezione, perché una volta che l'ingresso del virus nella cellula è bloccato, l'HIV non può più replicare. GW873140 è stato studiato sia in vivo sia in vitro, esso si lega al recettore CCR5 con un profilo unico, come evidenziato dall'inibizione selettiva del legame con l'anticorpo monoclonale. A differenza di altri antagonisti del CCR5 in fase di sviluppo, il GW873140 inibisce la replicazione dell'HIV a bassissime concentrazioni (subnanomolari) in modo selettivo. Studi di occupazione del recettore hanno dimostrato un prolungato legame con questo, suggerendo una possibilità di dosaggio sia due volte che una volta al giorno. Sia in vitro che nei primi dati clinici è stato osservato un prolungato effetto antiretrovirale anche dopo la sospensione della terapia.

Studi effettuati

All'undicesimo CROI 2004 Demarest e colleghi avevano presentato i risultati di uno studio che valutava l'impiego di GW873140 su dei volontari sani (57 maschi e 13 femmine). Lo studio era in doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo, a dosaggi crescenti singoli e multipli, e con somministrazione orale. Tre coorti di 10 pazienti (8 attivi/2 placebo) hanno ricevuto una singola dose a digiuno di 50, 200, 400, 800, 1200 mg oppure 400 mg più colazione standard, secondo uno schema di somministrazione alternato. Nella somministrazione a dosaggio crescente multiplo, 4 coorti di 10 pazienti (8 attivi/ 2 placebo) hanno ricevuto dosi di 200, 400, 600 o 800 mg come dose singola il primo giorno e successivamente due volte al giorno per 7 giorni. I risultati preliminari hanno evidenziato la ben tollerabilità, senza eventi avversi seri di grado 3 o 4. Effetti collaterali di lieve o moderata entità includevano crampi



> 100 cells/mm³ di T4, aveva come obiettivo quello di sostituire il regime fallimentare preservando future opzioni terapeutiche con altre classi di antiretrovirali. A 24 settimane la proporzione dei pazienti rispondenti è del 75%. Appare ovvio che a 24 settimane le persone che non presentano la mutazione K65R rispondano a questo schema (nonostante la presenza delle altre mutazioni agli NRTIs), ma ci si chiede a che rischio sono state sottoposte, visti i parametri iniziali di HIV-RNA e CD4.



Infine riportiamo un altro studio a 24 settimane, presentato da Dejesus (poster H-564), su 123 persone naive con carica virale da 4,18 a 6,53 log e con CD4 da 20 a 857 cells/mm³ trattate con AZT+3TC+ABC once a day, con aggiunta di TDF.

Gli obiettivi erano il risultato virologico, l'aumento dei CD4, il profilo lipidico e le resistenze genotipiche e fenotipiche. Dopo le 24 settimane di studio gli autori hanno concluso che la combinazione presenta utilità clinica per risparmiare regimi IP o NNRTI nei soggetti con viremia basale bassa. Le linee guida suggeriscono una strategia di intervento nelle persone con viremia > 4 log che includa farmaci di almeno due classi.

Di conseguenza ci sembra che questo studio non consideri la Good Clinical Practice, né i precedenti di letteratura (sulle reservoirs), e che tenti di includere l'AZT, notoriamente farmaco a somministrazione bis in die, in una strategia once a day in nome di una semplificazione forzata che non ha alcun riscontro negli studi di farmacocinetica. Solleviamo anche dubbi sull'eticità, visti i dati al basale.

CONCLUSIONI

Ci sembra utile sottolineare che alla conferenza è apparso evidente che non vi è un consenso tra i clinici che hanno partecipato alle sessioni interattive sulle strategie di pratica clinica e di diagnostica per quanto riguarda le coinfezioni con epatiti, ed in particolare il caso HIV/HBV. Infatti nella sessione condotta da M. Puoti (Brescia, symposium 134 H), la frammentazione delle risposte dell'auditorio nello studio dei casi clinici proposti è risultata notevole; questo implica la necessità di approfondimenti sia nell'ambito della ricerca sia in quello della pratica clinica.

In questa sintesi sull'ICAAC non riportiamo studi presentati sulle dismetaboliche e problematiche connesse in quanto vi sono già, in questo numero di Delta, pagine dedicate al workshop sulla lipodistrofia, avvenuto a Washington nei giorni precedenti.



44TH ANNUAL
ICAAC
Washington, DC



addominali, nausea e diarrea. Non sono stati rilevati cambiamenti significativi dei parametri di laboratorio e dell'elettrocardiogramma. L'occupazione mediana del recettore a 24 ore dopo i dosaggi singoli variava da 68% a 88%, nonostante le concentrazioni plasmatiche del farmaco fossero inferiori o prossime ai limiti di analisi (Ing/mL). La prolungata occupazione del recettore CCR5 in vivo ha suggerito pertanto una lunga emivita del legame al recettore. Questi primi dati favorevoli hanno portato al disegno di ulteriori studi su persone HIV-positive. I risultati di un altro studio condotto da Demarest e colleghi, sono stati presentati a Bangkok nel corso dell'ultima International AIDS Conference. Lo studio valutava l'attività antivirale in vitro della molecola in laboratorio su PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell) e con isolati clinici virali, o ceppi di laboratorio, rappresentanti differenti sottotipi di HIV-1. Anche i dati di questo studio hanno mostrato che il farmaco esibisce una potente attività antiretrovirale in vitro a valori subnanomolari per la maggior parte degli isolati clinici valutati. La potenza antivirale è risultata confrontabile fra i sottotipi di HIV-1 e ha mostrato variazioni minime tra differenti donatori di PBMC. L'espressione del CCR5 nelle cellule CD4+ in PBMC attivate non ha dimostrato un impatto sull'IC50. Mostrata anche un'attività additiva o sinergica quando provato in combinazione con gli inibitori della trascrittasi inversa o della proteasi attualmente registrati. Attualmente lo sviluppo clinico del farmaco è già passato in fase II. E' stato condotto un primo studio pilota su 40 pazienti HIV+ ed i dati preliminari confermano la potente attività antiretrovirale del nuovo farmaco. Dettagli su questo studio sono riportati in questo numero di Delta nell'articolo sul 44-esimo ICAAC.

Studi programmati

Sono in fase di pianificazione altri due studi clinici (dove è probabile il coinvolgimento dell'Italia), in pazienti HIV-positivi, disegnati con l'obiettivo di studiare il dosaggio e la frequenza di somministrazione appropriati per GW873140 in terapia di combinazione con altri farmaci antiretrovirali. Saranno valutate la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia di varie dosi e posologie allo scopo di identificare la modalità di somministrazione più adeguata da utilizzare negli studi di fase III.

Bibliografia

Berger EA et al. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease, *Annu Rev Immunol.* 1999;17:657-700.

Demarest J et al., Single and multiple dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, and receptor binding of GW873140, a novel CCR5 receptor antagonist, in healthy subjects. In: oral presentations of the 11th CROI, San Francisco, California.

Demarest J et al., A Novel CCR5 Antagonist, 873140, Exhibits Potent In Vitro Anti-HIV Activity. In: oral presentations of the XV World AIDS Conference, July 2004, Bangkok, Thailand.



VI Seminario Internazionale sugli eventi avversi dei farmaci e sulla lipodistrofia

Sean Hosein

25-28 ottobre 2004, Washington D.C.

A. Introduzione sulla lipodistrofia: ieri, oggi e domani

Negli ultimi sei anni questi seminari hanno servito per riunire centinaia di medici e ricercatori che condividono informazioni sulle proprie ricerche sulla sindrome della lipodistrofia da HIV. E' questo il nome che si dà ai cambiamenti fisici e biochimici osservati nelle persone con HIV/AIDS (PHA) che assumono farmaci contro l'HIV.

Questi cambiamenti includono:

- Aumento dei livelli dello zucchero e dell'insulina nel sangue
- Aumento dei livelli delle sostanze grasse - come i trigliceridi ed il colesterolo "cattivo" o LDL.
- Aumento della pressione sanguigna
- Diminuzione dei livelli del colesterolo "buono".

Questi cambiamenti biochimici sono accompagnati da cambiamenti fisici che includono:

- Aumento degli accumuli profondi di grasso addominale (negli uomini e nelle donne) e nel petto (nelle donne).
- Diminuzione del grasso sotto la pelle del viso, le braccia, il torso, le natiche e le gambe.

Questi cambiamenti aumentano il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, infarto del miocardio e diabete. In questo rapporto, ci occuperemo dei punti più importanti del seminario.

Anche se si tratta del VI seminario tenutosi finora per cercare di condividere e di capire l'informazione sulla sindrome della lipodistrofia, vi sono molti aspetti che rimangono ancora poco chiari, ad esempio:

- Che ruolo gioca l'infezione da HIV nella perdita e nell'accumulo del grasso corporeo?
- Esiste un evento biochimico particolare che causa la perdita di grasso? Un esempio potrebbe essere lo sviluppo della resistenza all'insulina.
- Se questo evento (o altri) attivano la perdita di grasso, è possibile che un intervento che preveda cambiamenti della dieta, attività fisica e agenti sintetizzatori dell'insulina possa prevenire o rallentare la perdita di grasso?
- Il numero di CD4 al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) influenza un ulteriore sviluppo di lipodistrofia?

La terapia alcuni anni fa

Ciò che risulta chiaro è che la lipodistrofia sta cambiando. Molti ricercatori hanno commentato che dalla metà degli anni 90 fino alla fine dello stesso decennio, la lipodistrofia era più grave e vi era un'incidenza maggiore tra i pazienti, con più manifestazio-

ni di gobba di bufalo, di aumento del petto e del grasso addominale, rispetto a quella che si registra attualmente. Nel tentativo di spiegare questo cambiamento, un ricercatore ha segnalato che alcuni farmaci o alcune combinazioni di farmaci usati in precedenza potrebbero aver avuto un ruolo nei cambiamenti osservati nella lipodistrofia.

Questi farmaci potrebbero includere quanto segue:

- Dosaggi elevati degli inibitori della proteasi indinavir (Crixivan), ritonavir (Norvir)
- Uso simultaneo degli analoghi nucleosidici d4T (stavudina, Zerit) e del ddl (didanosina, Videx)

La terapia oggi

Con l'avvicinarsi del 2005, negli USA e nei paesi dell'Unione Europea ad alto reddito, vi sono più PHA che usano NNRTI, come l'efavirenz (Sustiva) o la nevirapina (Viramune), invece che gli inibitori della proteasi. Inoltre, a differenza di quanto succedeva a metà degli anni 90, attualmente si usano diversi inibitori della proteasi come atazanavir (Reyataz), lopinavir (nel Kaletra), fosamprenavir (Lexiva o Telzir) e nelfinavir (Viracept). Il ritonavir si usa attualmente a dosaggi ridotti insieme ad altri inibitori della proteasi. Esiste anche una classe di farmaci completamente nuova chiamata inibitori della fusione, T-20 o Fuzeon, che, finora, sembra non aver un ruolo nel sintomo della lipodistrofia. L'uso del nucleosidico d4T come parte di un regime iniziale è sempre più sconsigliato in molte linee guida sui trattamenti in quanto questo farmaco è stato legato al problema della perdita di grasso e, insieme al ddl, all'aumento del rischio di danno ai nervi di mani e piedi (neuropatia periferica), l'infiammazione del pancreas (pancreatite), mettendo a rischio la vita della persona con HIV. Questi cambiamenti nella disponibilità dei farmaci, nei modi di prescrizione e nelle preferenze personali non hanno eliminato, purtroppo, l'incidenza della lipodistrofia, ma sembra che oggi i sintomi di questo sintomo ci mettano più tempo prima di manifestarsi o che alcuni cambiamenti fisici siano meno visibili o frequenti.

La terapia domani

Per il 2006, potrebbero essere approvati nuovi farmaci o rendersi disponibili attraverso programmi di accesso allargato o studi clinici. Questi farmaci funzionano in modi diversi da quelli attualmente disponibili, cioè, bloccando i co-recettori (inibitori dei CCR5 e CXCR4), di cui ha bisogno l'HIV per infettare le cellule, oppure attaccando diversi enzimi o proteine (come l'integrasi), che sono necessari per il virus dell'HIV. Si prevedono l'immissione nella lista dei farmaci disponibili nuovi NNRTI e possibilmente inibitori della proteasi come tipranavir e TMC 114. Comunque, mentre questi farmaci promettono la

soppressione dell'HIV, non si conoscono ancora gli effetti a lungo termine che le combinazioni dei nuovi con i vecchi farmaci possano avere nello sviluppo della lipodistrofia.

B. Stimolazione della produzione dell'ormone della crescita con TH9057

L'ormone della crescita (GH) aiuta il corpo a scomporre ed a bruciare il grasso. Prima della comparsa della sindrome della lipodistrofia, i ricercatori avevano scoperto che le PHA avevano, in generale, livelli di ormone della crescita sotto la norma. Quando i cambiamenti corporei associati alla lipodistrofia sono diventati visibili, in particolare l'aumento del grasso, i medici ed i ricercatori hanno pensato che iniezioni con elevati dosaggi di GH potevano far regredire l'aumento del grasso, almeno quello addominale. Secondo alcuni studi è stato bruciato il grasso addominale, ma anche quello di altre zone, compreso quello sottocutaneo. Il GH, quindi, può avere questo effetto indesiderato, peggiorando la visibilità della perdita di grasso.

Un approccio diverso per aumentare i livelli dell'ormone della crescita è quello di stimolarne la produzione da parte del proprio corpo. *Theratecnologies*, un'industria di Montreal, sta investigando l'uso di una piccola molecola chiamata TH9057.

Questo prodotto è un peptide che stimola il cervello a produrre l'ormone della crescita in piccole quantità, così come si trova in modo naturale nel corpo. Questa è la differenza con i livelli elevati che si usano quando l'ormone della crescita è iniettato. Aumenti più ridotti e in modo più naturale del GH potrebbero non stimolare la perdita del grasso sottocutaneo. Studi su persone HIV negative con diabete leggero suggeriscono che questo è un farmaco sicuro. I risultati di uno studio su PHA, presentato in questa conferenza, suggeriscono che il peptide è sicuro a breve termine e riduce il grasso addominale.

I ricercatori del Canada e degli USA hanno arruolato 61 PHA che avevano eccesso di grasso addominale come conseguenza della lipodistrofia. Tutti erano in HAART e avevano qualche aumento dei livelli di zucchero nel sangue, suggerendo la presenza di diabete leggero. L'età media era di 45 anni e il numero di CD4 di 541. Si è usato lo scanner CAT per valutare i livelli di grasso.

I partecipanti hanno ricevuto una delle seguenti iniezioni sottocutanee una volta al giorno per quattro mesi:

- TH9057 - 1 mg/giorno
- TH9057 - 2 mg/giorno
- TH9057 (placebo)

Risultati - cambiamenti del grasso

I partecipanti che hanno ricevuto 2 mg/giorno hanno avuto la maggior diminuzione di grasso addominale, perdendo almeno 1 kg di grasso in generale ed una diminuzione del 16% del grasso addominale. Non vi è stata una diminuzione significativa di grasso sottocutaneo. I ricercatori hanno notato risultati simili in persone HIV negative quando negli anni '80 si somministrava il GH a dosaggi molto bassi.

Risultati - effetti collaterali

Tra le PHA che hanno ricevuto 2 mg/giorno di TH9057, alcuni hanno riportato effetti collaterali quali mal di testa, rash cutaneo, dolore alle ossa e ai legamenti. Quest'ultimo effetto collaterale non è stato sorprendente in quanto si è verificato a volte in persone che assumevano il GH. I ricercatori non possono, comunque, spiegare la causa del mal di testa. Nessuno dei partecipanti ha sviluppato diabete. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia del TH9057 a lungo termine e per garantirne la sicurezza. Theratechnologies sta programmando uno studio più ampio e più lungo con PHA che assumeranno la dose di 2 mg/giorno del TH9057. (abs 2)

C. Nucleosidici e perdita di grasso

I seguenti farmaci sono analoghi nucleosidici:

- AZT (Retrovir, zidovudina)
- ABC (abacavir, Ziagen)
- d4T (stavudina, Zerit)
- ddI (didanosina, Videx)
- 3TC (lamivudina, Epivir)

Anche se il tenofovir (Viread) è tecnicamente un analogo nucleotidico, è usato come se fosse un analogo nucleosidico e funziona in modo simile a quest'ultima classe di farmaci. Tutti i farmaci menzionati sopra interferiscono con un enzima virale chiamato RT (trascrittasi inversa) e aiutano a ridurre la carica virale e ad aumentare la quantità di CD4 quando sono usati come parte di una combinazione terapeutica.

Vi sono due nucleosidici che sono molto simili:

- AZT
- d4T

In ambedue i casi, la "T" in AZT ed in d4T rappresenta il componente timidina e questi due farmaci sono chiamati a volte analoghi timidinici. I ricercatori di Perth, Australia, hanno condotto alcuni studi in vitro e negli umani per cercar di capire gli effetti degli analoghi timidinici nella perdita del grasso sottocutaneo. In particolare, stanno analizzando l'energia prodotta nel centro (mitocondri) delle cellule grasse. Negli studi in vitro, i nucleosidici, in particolare gli analoghi timidinici, sembrano danneggiare i mitocondri (Mt) delle cellule grasse. Gli Mt, se danneggiati, non possono produrre l'energia sufficiente e le cellule cominciano a funzionare male e possono morire. In alcuni studi australiani fatti in precedenza, i ricercatori hanno valutato i livelli del DNA nei Mt perché quando sono danneggiati dai nucleosidici possono perdere il loro DNA.

I ricercatori australiani, in uno studio che ancora è in corso, hanno arruolato 149 partecipanti per

valutare la salute dei Mt. Finora sono stati arruolati i seguenti tipi di partecipanti:

- 7 persone HIV negative
- 34 persone HIV positive non pre-trattate
- 41 PHA che assumono AZT come parte della loro terapia di combinazione
- 35 PHA che assumono d4T come parte della terapia di combinazione
- 25 PHA che assumono altri nucleosidici diversi degli analoghi timidinici
- 7 PHA in interruzione di terapia

Sono stati prelevati piccoli campioni di grasso dai partecipanti per le analisi di laboratorio. Tra le PHA in HAART, l'età media era di 45 anni ed il numero di CD4 era di 627.

Risultati

Il gruppo di ricercatori ha scoperto che la carica virale, il numero di CD4, il peso, l'altezza, la razza e l'età dei partecipanti sembravano non avere nessun effetto significativo nella salute dei Mt. Tra quelli che assumevano analoghi timidinici (AZT e d4T), in generale, i Mt delle cellule grasse avevano perso circa il 60% del loro DNA. In particolare, i Mt dei partecipanti che prendevano d4T avevano il grado più elevato di danno cellulare, con circa un 18% della loro media di DNA. I Mt di quelli che prendevano AZT avevano circa il 50% del loro DNA originale. Invece, quando le PHA che prendevano d4T hanno cambiato a AZT, il DNA delle loro Mt è aumentato significativamente. Tra le PHA che prendevano abacavir o tenofovir, il livello del DNA dei Mt delle cellule grasse era normale e non è cambiato nel tempo. In modo simile, sembra che gli inibitori della proteasi non hanno avuto nessun effetto sui livelli del DNA mitocondriale delle cellule grasse. Questi risultati supportano i recenti cambiamenti delle linee guida sui trattamenti negli U.S.A. ed in G.B. sul ruolo del d4T nella terapia iniziale contro l'HIV/AIDS. (abs 16)

D. I farmaci per abbassare il colesterolo influenzano la quantità di CD4?

Alcuni dei cambiamenti biochimici osservati nella sindrome della lipodistrofia è l'aumento dei livelli di grasso nel sangue. In particolare, è stato osservato un aumento dei trigliceridi e del colesterolo "cattivo" (LDL-c), mentre i livelli del colesterolo "buono" (HDL-c) diminuiscono.

Queste cambiamenti insieme aumentano il rischio di malattia cardiovascolare e di diabete. La modificazione della dieta (più fibra, frutta e verdura e meno grasso d'origine animale), un programma di esercizi fisici ed evitare il fumo sono i primi passi migliori nel tentativo di abbassare a lungo termine i valori lipidici nel sangue.

Comunque, adottare queste abitudini non è sempre facile e possono richiedere un po' di tempo prima di essere rispettate. Per questo, alcuni medici trovano utile prescrivere farmaci per abbassare i lipidi come i fibrati (ciprofibrati, fenofibrati) e le statine (atorvastatina, simvastatina).

Le statine e i mitocondri

Alcuni ricercatori sono preoccupati dal fatto che le statine possano danneggiare i mitocondri, parte della cellula ove si produce l'energia. I Mt nelle persone con HIV/AIDS possono essere già danneggiati dalla HAART e da una proteina prodotta dall'HIV chiamata Vpr. Per capire di più l'effetto delle statine, i ricercatori di Primagen, Amsterdam, hanno condotto uno studio su 7 PHA prima e dopo aver assunto 40 mg/giorno di simvastatina ed un altro su un gruppo di 6 PHA a cui è stato dato 100 mg/giorno di ciprofibrato. Tutti i partecipanti avevano valori di colesterolo e/o trigliceridi più elevati della norma e hanno fatto la terapia per abbassare i lipidi per due mesi.

I ricercatori hanno scoperto che quelli che prendevano i fibrati non hanno avuto nessun effetto sul DNA dei Mt trovati nei globuli bianchi. Tra quelli che hanno preso le statine, i livelli dei Mt sono aumentati significativamente. I ricercatori sospettano che questo effetto è dovuto al farmaco che blocca la produzione naturale non solo del colesterolo, ma anche dell'antiossidante Co-enzima Q10 (co-Q10). Questo antiossidante gioca un ruolo importante nella produzione di energia dei Mt e li protegge anche da eventuali danni. I ricercatori hanno teorizzato che con meno co-Q10 disponibile, il Mt cerca di produrre altre proteine per aiutarle a compensarlo.

Negli studi in vitro, i ricercatori hanno coltivato cellule in presenza di ddI e d4T con simvastatina e ciprofibrati. Hanno scoperto che la combinazione di nucleosidici e statine causano una tossicità maggiore che le statine o i nucleosidici da soli. Si necessitano ulteriori studi a lungo termine per valutare la sicurezza delle statine per le persone in HAART.

Statine e numero di CD4

Un gruppo di ricerca negli USA ha analizzato i dati a disposizione per cercare di capire se l'uso delle statine ha un impatto sulla quantità di CD4. I ricercatori hanno analizzato i dati tra il 1997 ed il 2003 su 137 persone con HIV che avevano assunto statine e che avevano caratteristiche simili (età, sesso, numero di CD4 iniziale) ed altre 137 PHA che non avevano assunto statine. In tutti e due i gruppi l'età media era di 45 anni ed il 97% erano maschi. Le PHA che non avevano assunto statine erano HIV positive per una media di 2 anni in più di quelle che avevano assunto questi tipo di farmaci. La carica virale iniziale era più elevata tra le persone che non avevano assunto statine.

Malgrado queste differenze, la media delle PHA che non avevano assunto statine ha avuto un aumento dei CD4 tre volte più elevato di quello osservato nelle persone che avevano assunto statine. Data la natura ed il disegno di questo studio retrospettivo, non vi è prova che le statine rallentino l'aumento dei CD4 con la HAART. Comunque apre il cammino a ulteriori studi (abs 69).

Sean Hosein è il Direttore responsabile di Science & Medicine

www.catie.ca

Traduzione: David Osorio



VII CONFERENZA DI TERAPIA HIV

14-18 novembre 2004, Glasgow

Fin dalla cerimonia di apertura, la Conferenza di Glasgow si configura a tutto tondo con due presentazioni scientifiche (di scenario e di approccio alla terapia genica) ed una sui problemi di accesso nei paesi africani, per ricordare ai partecipanti che la scienza e gli sforzi per la sua evoluzione sono diretti all'essere umano ed al primo dei suoi diritti, a prescindere dal luogo ove vive: la salute. La conferenza ha centrato il proprio interesse alla "gestione di una sopravvivenza salutare, mentre, almeno nel mondo occidentale, ci si avvicina ad una terapia cronica", dice Bob Munk, professore all'Università di New Mexico, persona con HIV.

STRATEGIE DI TERAPIA

Premesso che comodità, tossicità e potenza sono i fattori limitanti della terapia di salvataggio, **P. Yeni** (Francia, cerimonia di apertura) conferma che i nuovi farmaci sono più facili, tollerabili ed hanno migliore attività antivirale. Mentre negli anni '90 l'approccio era "hit early" oggi si tende ad un inizio di terapia ritardato e si studiano le strategie di interruzione per migliorare la qualità della vita. Yeni fa una panoramica di tutte le opzioni terapeutiche e conclude che, se da un punto di vista virologico le combinazioni per l'inizio della terapia sono simili, al primo fallimento sono diversi i pattern di mutazioni e pertanto tali varianti debbono essere valutate al momento di decidere la strategia terapeutica iniziale perché è proprio in questo momento che si disegna la terapia di seconda linea. Anche i farmaci in fase di studio (anti CCR5, NRTI, IP e NNRTI) sono promettenti, ma si spera che anche nella pratica clinica confermino i dati ottimistici e la possibilità di regimi semplificati.

Vernazza (Svizzera, PL 1.2) ha fatto una review delle strategie di semplificazione riportando i risultati positivi dello studio OK (only Kaletra, 81% rispondono a 24 settimane), di un altro studio con SQV/r + LPV + 2 NRTI in soggetti naive ed infine lo studio ATARITMO (ATV/r su 30 pazienti con HIV-RNA < 50). Le strategie di semplificazione che includono solo IP, sono studiate per le persone che soffrono di tossicità mitocondriale dovuta a NRTI, ma i dati sono troppo preliminari. L'unico dato positivo al momento è che vi è risposta virologica ed immunologica, diminuisce la tossicità, le persone che falliscono possono essere facilmente sottoposte a salvataggio con altre classi.

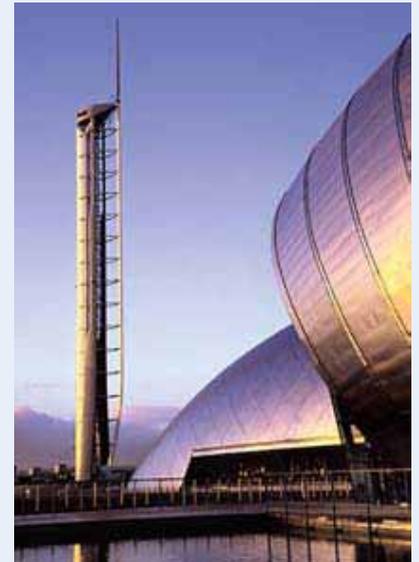
Varie le considerazioni di **Gazzard** (GB, PL 1.3) il quale ha sottolineato che al momento la migliore strategia di salvataggio appare essere quella con TPV + T-20 (tipranavir più Fuzeon), nonostante il tipranavir debba ancora essere posizionato e necessita di studi ulteriori.

L'interruzione strutturata di terapia nella gestione dell'HIV è il tema che **Montaner** (Canada, PL 1.4) definisce "risky business". È chiaro che l'STI non può essere usata nell'infezione acuta, né in salvataggio (salvo l'interruzione per ottenere ceppo selvaggio), rimane pertanto la possibilità di utilizzo nell'infezione cronica. L'obiettivo dell'interruzione è sempre quello

di evitare la tossicità, diminuire la quantità di farmaci, migliorare la qualità della vita e l'aderenza, minimizzare le resistenze e diminuire il costo della terapia. Montaner ha mostrato una slide in cui l'HIV-RNA aumenta inevitabilmente in tutti i pazienti sottoposti a interruzione terapeutica. Ha poi analizzato le varie strategie: sette giorni sì e sette no (WOWO), l'ipotesi di controllare la clinica come unico dato di riferimento e la terapia studiata da Vella cosiddetta "pulse" ove si reinizia la stessa terapia quando i CD4 scendono oltre 350. Si è visto però che le mutazioni aumentano e quindi non è raccomandata nella routine clinica, "né possiamo permettere che il 10% dei pazienti diventi resistente". Sono sempre più evidenti i fallimenti dovuti a resistenze in pazienti aderenti sottoposti ad interruzione, pertanto una valutazione di lungo termine di una strategia di questo tipo necessita di ulteriori studi. Fino a che non saranno visibili i risultati di lungo termine, le interruzioni nella pratica clinica debbono essere prese in considerazione solo per un recupero dagli effetti collaterali e dalle co-morbilità.

Una valutazione sull'utilizzo di strategie con IP, è stata fornita da **Staszewski** (Germania, PL 2.1) il quale ne riporta i vantaggi (azione potente, minore replicazione, maggior durata, minore progressione, aumento CD4, incidenza AIDS) e gli svantaggi (bassa biodisponibilità, alto numero di pillole, interazioni tra farmaci, aderenza, dosaggio tre volte al giorno, tossicità). Su questa base riferisce Staszewski la pratica clinica si è diretta maggiormente agli IP rafforzati o busterati che presentano ulteriori vantaggi (migliore farmacocinetica, minor numero di pillole, dosaggi più lunghi, QD/BID, più potente, barriera genetica migliore) e svantaggi (tossicità, interazioni, resistenze e cross-resistenze). Esempio tipico è la curva di farmacocinetica del lopinavir che da solo ha emivita a 10 ore e con ritonavir a 24 ore. L'amprenavir e il saquinavir presentano curve analoghe. Alterando quindi il PK riusciamo ad ottenere farmaci più facili e più efficaci. Nefinavir non potenziato a 96 settimane mostra il 52% di fallimenti. Tra l'altro, indirettamente, il regime potenziato permette un minor rischio di resistenze nelle altre classi. Anche il Kaletra in terapia singola dà il 90% di risultati virologici fornendo una valida opzione di risparmio di farmaci di altre classi. È certo che vanno valutate le concentrazioni e le interazioni tra i diversi IP.

Maggiolo (Italia, PL 5.2) ha dimostrato che con aderenze simili vi sono differenti risultati virologici a



seconda del tipo di HAART. I pazienti che assumono NNRTI, in virtù della lunga emivita di questa classe, riescono ad avere un maggior successo virologico a sei mesi.

INTERAZIONI E CONCENTRAZIONI

La presentazione di **Back** (GB, PL 6.2) si è centrata sulle interazioni confermando che lo studio .58 ha insegnato molto dato che le concentrazioni ematiche allarmanti tra TPV e altri IP proponevano un fallimento terapeutico. Da non sottovalutare anche le interazioni tra i farmaci e le erbe comunemente reperibili in erboristeria (echinacea, propoli, erba di San Giovanni, zenzero) che aumentano o diminuiscono il citocromo CYP450 aumentando o diminuendo di conseguenza la biodisponibilità degli antiretrovirali. Del resto di recente è stato confermato il fallimento virologico nell'associazione tra TDF e DDI a causa del PNP e degli effetti sinergistici sui mitocondri (che avviene in minor parte con altri NRTI) i quali diminuiscono CD4 e la competizione intracellulare della fosforilazione. A tale proposito **Maitland** (GB, PL 2.5) ha mostrato i dati di fallimento precoce, a 12 settimane, in persone con HIV RNA > 100.000 che utilizzano tale associazione. Bristol Myer Squibb in questi giorni ha emesso a tale proposito negli USA una lettera indirizzata agli operatori sanitari confermando il rischio di questo fallimento.



Integrare resistenze, fitness ed alti livelli di farmaco è il problema del clinico di oggi. Questa affermazione apre la presentazione di **Schapiro** (Israele, PL 6.4) la grande sfida nel 2004 è quella di scoprire la precisa quantità di farmaco che serve per ottenere un risultato specifico in ogni singolo paziente e quale è il farmaco che, a concentrazione non tossica, riesce ad inibire la proteasi dell'HIV. Se questa ipotesi di lavoro è fattibile, si può correggere la quantità di farmaco paziente per paziente, diminuire gli effetti collaterali, scegliere l'IP appropriato, determinare il dosaggio iniziale. Purtroppo, pur esistendo gli strumenti, nella pratica clinica non si possono sempre fare queste valutazioni e quindi ci si deve appoggiare al concetto CHEERS (disponibile, efficace, facile, rapido, che fornisce soluzioni) e dobbiamo ricordare che il concetto valido per l'abbigliamento: "taglia unica", non può essere applicato alla pratica clinica. Schapiro ha inoltre rilanciato l'importanza **del monitoraggio dei livelli ematici** quale strumento necessario in molti casi. Uno studio a 24 settimane ha analizzato la concentrazione di saquinavir più ritonavir con e senza la co-somministrazione di atazanavir. Lo studio di farmacocinetica mostra che la co-somministrazione di SQV/ATV/RTV a dosaggio 1600/200/100 fornisce una concentrazione elevata di saquinavir indicando un effetto di potenziamento indipendente sul saquinavir. Il meccanismo esatto di questo PK deve essere ulteriormente studiato, ma mostra un'interessante interazione tra questi IP.

LIPODISTROFIA

Se il seminario sulla lipodistrofia (relazione a pag. 12 e 13) ha affrontato aspetti più strettamente scientifici, a Glasgow la relazione di **Reiss** (Olanda, PL 7.1) è stata un messaggio ai clinici presenti: i meccanismi di redistribuzione dei grassi corporei sono strettamente correlati alla tossicità del DNA mitocondriale. Dato che non vi sono trattamenti validati per diminuire l'effetto devastante della lipodistrofia ed in particolare della lipoatrofia facciale, l'unico suggerimento è quello di prevenirla diminuendo la somministrazione dei farmaci maggiormente coinvolti in questo processo: gli NRTI. E tra gli NRTI il d4T (Zerit) per primo e, secondo le evidenze attuali il TDF (Viread) per ultimo e a questo si avvicina abacavir (Ziagen). Anche tra gli IP alcuni sono maggiormente coinvolti, altri meno (Reiss si riferisce in particolare alle dislipidemie) ove ATV (Reyataz) appare il meno tossico.

Tra i vari meccanismi che creano la lipodistrofia vi è da citare l'azione inibente degli IP molto forte sulla proteina GLUT4. Una volta attivata la GLUT4 è possibile la captazione del glucosio che rappresenta il primo passo nella sua metabolizzazione. Viceversa, l'azione inibente sulla GLUT4 implica un eccesso di glucosio circolante che crea gluconeogenesi con conseguente resistenza all'insulina e lipolisi. Tutto questo processo altera di conseguenza la distribuzione dei grassi.

Lopez (Spagna, PL 7.3) conferma che la deplezione dell'mtDNA (DNA mitocondriale) crea la lipodistrofia. d4T e DDI sono i più tossici anche a causa del rischio di iperlattatemia presente anche negli studi effettuati in persone HIV-. Lo studio della Lopez ha analizzato se la deplezione (danno della funzionalità) di DNA mitocondriale fosse presente anche prima del trattamento HAART anche con esame del tessuto adiposo. Arruolate 20 persone (8 nel gruppo B non in terapia e 9 gruppo C in HAART, 3 controlli). Nel gruppo B e C è stata notata una diminuzione marcata dell'mtDNA rispetto al gruppo HIV-. La Lopez conclude che la deplezione dell'mtDNA avviene in presenza di HIV e si accentua maggiormente in presenza di HAART. Tale studio, che fornisce alcune informazioni importanti, apre la strada ad uno studio più approfondito del ruolo che svolge l'HIV e quello della HAART nel cambiamento degli adipociti.

Sono stati presentati due studi che paragonano l'uso del nandrolone decaonato (150 mg ogni due settimane per 12 settimane) della wasting da HIV. Il primo, di **Gold** (Australia, PL 7.5), conferma che il nandrolone decaonato aumenta il peso corporeo rispetto al braccio con placebo e mostra un notevole aumento di massa magra rispetto al braccio con placebo e rispetto al braccio con testosterone. Non si è notata alcuna differenza nella performance sessuale, nel valore dei CD4, né nell'HIV-RNA.

Il secondo studio, presentato da **Duncombe**, (Tailandia, PL 7.6) ha confermato l'aumento di massa magra corporea con la somministrazione di nandrolone decaonato. Il braccio che ha avuto risultati migliori è quello che ha usato 150 mg ogni due settimane per 24 settimane.

INFEZIONI E COINFEZIONI

Mulcahy (Irlanda, PL 9.4) ha presentato uno studio sulla sifilide riportando i dati dell'OMS che annuncia 12 milioni di nuovi casi di sifilide ogni anno. Sifilide ed HIV hanno dimostrato una sinergia epidemiologica ove ognuna delle due facilita la trasmissione dell'altra. In presenza di HIV la sifilide può degenerare molto velocemente con manifestazioni cutanee ed una rapida progressione a neurosifilide. A volte in presenza di HIV sono assenti le risposte anticorpali e la diagnosi è più complessa. La terapia corrente si basa sulla penicillina e di recente vi sono alcune esperienze fatte con doxiciclina, tetraciclina o macrolidi, ancora non studiate adeguatamente. L'autrice propone effettuare un test per la sifilide a tutte le persone con HIV, con adeguato e conseguente controllo dei comportamenti a rischio.

Mentre i benefici della HAART sono evidenti, **Rockstroh** (Germania, PL 10.2) sostiene che la tossicità epatica che deriva dal trattamento, spesso ha obbligato l'interruzione o la modifica della terapia antivirale. L'epatotossicità, soprattutto in pazienti coinfectati, può essere ad esito mortale. La sfida è oggi quella di capire la fisiopatologia e la modalità di prevenzio-

ne del danno epatico da HAART. Uno studio su 107 persone coinfectate con HCV è stato effettuato da **Aranzabal** (Spagna, PL 10.3) ove la tossicità epatica da HAART, definita con l'aumento di AST/ALT oltre 5 volte i limiti della norma, è stata notata in 27 casi. L'incidenza era maggiore nei pazienti con fibrosi. Durante lo studio a 86 pazienti sono stati somministrati NNRTI e l'incidenza delle epatotossicità si è mostrata maggiore nelle persone sottoposte a questa classe di farmaco. I livelli ematici di nevirapina, in particolare, aumentano del 40% in presenza di fibrosi epatica. Un partecipante alla conferenza ha fatto notare che in ogni caso non è chiara in nessun modo la tossicità degli antiretrovirali, il loro ruolo nella degenerazione dell'epatocita e quindi il significato clinico dell'uso degli ARV in presenza di epatiti.

STUDI CLINICI

RESIST-2: lo studio europeo di fase 3 a 24 settimane sull'efficacia e la tollerabilità della terapia con tipranavir/r (435 pazienti, 500/200 due volte al giorno) o standard-of-care con IP comparatore (CPI, 428 pazienti) in persone altamente pre-trattate.

I pazienti randomizzati in doppio cieco avevano HIV-RNA > 1000 copie, nessun limite di CD4 e il genotipo mostrava almeno una mutazione primaria alla proteasi ai codoni 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V o 90M e meno di due mutazioni ai codoni 33, 82, 84 o 90. Dovevano essere stati in terapia con NRTI, NNRTI e IP per almeno tre mesi. La risposta al trattamento era definita come: risposta virologica maggiore di un log confermata rispetto al basale a 24 settimane senza aumento di HIV-RNA, cambiamento di terapia, interruzione di studio. Ulteriori analisi pianificate: il cambiamento della viremia dal basale, la proporzione di persone con viremia < 50 e < 400, e il cambiamento nei CD4. Numero totale dei pazienti arruolati 863. Media dei CD4 175 nel braccio TPV, 196 nel braccio CPI; HIV-RNA media 4,78 nel braccio TPV e 4,77 nel braccio CPI. L'11,5% dei pazienti assumeva T-20 (Fuzeon).

L'analisi ITT mostra a 24 settimane una diminuzione di HIV-RNA di 0,72 log nel braccio TPV e 0,22 nel braccio CPI. La proporzione di pazienti con viremia non quantificabile < 400 era del 33,6% nel braccio TPV e del 13,1% nel braccio CPI. La proporzione di pazienti con VL < 50 era di rispettivamente 22,5% e 8,6%. Il cambiamento medio nei CD4 era di + 31 nel braccio TPV e + 1 nel braccio CPI. Nonostante il successo virologico sono stati notati gradi 3 e 4 di eventi avversi con due pazienti in TPV con epatite citolitica ed epatosi, ma nessuno con diarrea. Le analisi di laboratorio hanno mostrato ALT e AST maggiori che nel braccio CPI (5,2 e 3,5 versus 2,2, e 1,2), maggiori livelli di trigliceridi e colesterolo (20,1 e 2,5 versus 10,2 e 0,5). Lo studio, presentato da **Cahn** (Argentina, PL 14.3), conclude che il braccio col tipranavir a 24 settimane fornisce risposta virologica ed immunologica maggiore che nel braccio con CPI e, nonostante l'incidenza maggiore di eventi avversi, il profilo di tollerabilità del tipranavir è consistente.

ADERENZA: la chiave del successo terapeutico

Nell'ambito delle iniziative volte a favorire progetti di ricerca a diretto beneficio delle persone HIV-positive, Nadir Onlus ed Isis Research si sono fatte promotrici di uno studio risultato pioniero nel genere, che potrà essere base per futuri progetti che coinvolgono direttamente le persone HIV+. Un sondaggio proposto via web sull'aderenza alle terapie è stato trasformato in un poster presentato a Glasgow durante il 7° International Congress on Drug Therapy in HIV Infection.

Estremi dello studio

In un'indagine web la terapia antiretrovirale una volta al giorno (ONCE) è preferita dalle persone HIV+ quando il numero di compresse giornaliere totali è basso. Autori: S Marcotullio I, R Murri2, F von Schloesser I, R Crisafulli3, P Lupoli3. INadir Onlus, 2Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, 3ISIS Research, Milano.

Obiettivo dello studio

Valutare il tipo di terapia antiretrovirale assunta, il tasso di aderenza e la preferenza rispetto al numero di dosi/die di persone HIV+ in un'indagine via web.

Metodi

L'indagine è stata proposta su un sito dedicato (<http://www.opinioni.net/aderenzaHIV/>) e divulgata tramite i canali dell'associazione Nadir Onlus (link diretto da www.nadironlus.org) e di ISIS Research. Il sito dell'associazione Nadir Onlus ha 6000 accessi medi mensili e permette l'accesso a numerose informazioni sull'HIV e la relativa terapia. Il questionario include 16 domande e indaga tipo e posologia della terapia antiretrovirale assunta, quanto frequentemente una dose non viene assunta o viene assunta agli orari sbagliati o non viene assunta per un'intera giornata, le cause di non-aderenza, il numero di compresse assunte/die e di dosi/die preferite, il grado di fiducia nell'efficacia della terapia.

Risultati

A 2 mesi dall'inizio dell'indagine: 201 questionari compilati. Età mediana: 40 anni, donne: 15%, disoccupati: 7.7%. In media ogni persona assumeva 6.7 compresse/die (l'11.5% <3 compresse giornaliere; l'11% >12 compresse giornaliere). Il 6.5% del campione assumeva uno schema once-a-day (ONCE), il 66.5% uno schema bi-giornaliero, il 20.4% assumeva 3 dosi/die, il 7% > 3 dosi/die. Media CD4: 558 cells/mm3; viremia non rilevabile nel 73.7% dei casi. 38 persone (18.9%) hanno risposto di non assumere i farmaci almeno 1 volta/settimana, o di assumerli almeno 3 volte/settimana agli orari sbagliati o non assumerli "qualche volta" o "spesso" per l'intera giornata. I pazienti coinfecti con HBV o HCV riferivano un'aderenza media intorno all'80% mentre tale valore scendeva al 42% in presenza di altre malattie concomitanti. Il 70.2% del campione preferiva uno schema ONCE. Se lo schema prevede 4 compresse/die, l'80.1% degli intervistati opterebbe per una terapia ONCE ma se la

terapia prevede 6 compresse/die il 59.7% delle persone sceglierebbe una ONCE. La viremia risulta non rilevabile nel 70% delle persone che ritengono la propria terapia efficace, mentre tale valore scende al 15% per coloro che ritengono la terapia poco o per nulla efficace (p al chi2 test: <0.0001).

Conclusioni

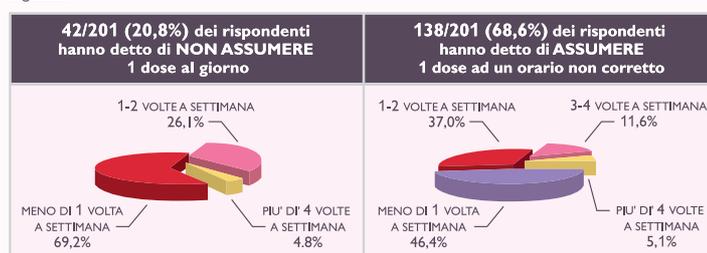
Un'aderenza non ottimale è ancora comune. La terapia ONCE è lo schema preferito quando il numero di compresse giornaliere è <4. Tale preferenza scende sensibilmente se il numero di compresse/die è >4. Tali risultati sottolineano l'importanza di una terapia personalizzata in base alle preferenze e allo stile di vita delle persone HIV+.

Figura 1

Se tu potessi scegliere quante dosi assumere, preferiresti...



Figura 2



Direttore Responsabile: Filippo Schloesser
Redazione: Simone Marcotullio, David Osorio
Comitato scientifico: Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin Markowitz (USA), Dr. Simone Marcotullio, Dr. Filippo Schloesser, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella
Grafica a cura di: Stefano Marchitello
Collaboratori di redazione: Roberto Biondi, Valentina Biagini, Simone Marchi
Stampa: Tipografia Messere Giordana - Roma
Editore: NADIR ONLUS via Panama 88 - 00198 Roma

Per ricevere una copia della rivista ritagliare il riquadro, compilarlo in ogni voce e spedirlo al seguente indirizzo: Nadir Onlus, via Panama 88 - 00198 Roma

Nome _____
Cognome _____
Indirizzo _____
Città _____ Pr. [] [] CAP [] [] [] []
Desidero ricevere copia del n. [] del [] [] []

La foto di copertina, di Keith Stanley, è concessa dall'autore gratuitamente. www.kestan.com

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

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

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

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

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

WorldWideWeb www.nadironlus.org

Ringraziamo Gilead Sciences S.r.l.
per il contributo per la stampa e la grafica
del n.20 di Delta

Il numero 20 di Delta
è dedicato alla memoria di

HANS VON SCHIRACH
IMPRENDITORE

Berlino, giugno 1940
New York, ottobre 1988