

2014: C come...Corsa!

Le persone stimate con HCV nel mondo, secondo l'OMS, sono circa 184 milioni, mentre in Italia le stime - approssimative perché manca un sistema di sorveglianza specifico - superano il milione di persone. In particolare, tra le persone con HIV, il 30% è portatore anche di virus C. Sono dati allarmanti che riguardano una percentuale non trascurabile della popolazione italiana. Inoltre, per le persone con HIV la coinfezione con l'HCV rappresenta un reale problema, vista la forte sinergia negativa provocata dalla compresenza dei virus.

Attualmente, a 25 anni dalla scoperta dell'HCV, la patologia può essere trattata con l'obiettivo della eradicazione: sono già disponibili i primi farmaci ad azione diretta contro il virus, ma la terapia è ancora complessa, solo parzialmente efficace e soprattutto, comporta effetti collaterali non trascurabili in quanto richiede ancora l'utilizzo di iniezioni di interferone per tempi non brevi.

I numerosi farmaci ad azione diretta, di generazione successiva, saranno prossimamente disponibili ed hanno un profilo di tollerabilità e di efficacia nettamente migliore: la combinazione di più medicinali da assumere solo oralmente, consentirà cicli di terapia più brevi e probabilmente risolutivi.

Si apre così la "corsa" verso l'eradicazione dell'HCV, che mette all'ordine del giorno il problema dei prezzi di questi farmaci e la determinazione del momento ottimale dell'intervento terapeutico.

Il dibattito sarà con certezza di non semplice soluzione: rinnoviamo l'invito alla comunità, alle industrie farmaceutiche e ai medici di unire gli sforzi affinché le istituzioni assicurino l'accesso ai nuovi farmaci.

CROI 2014

BOSTON 3-6 marzo 2014



2 BREVI

5 RIMEDI NATURALI

6 CROI 2014

8 CROI/EPATITE C/HCV

10 DOLUTEGRAVIR

12 NUOVE LINEE GUIDA

15 EQUIVALENTI: INTERVISTA

AL PROF. LAZZARIN

16 DI ARTE E DI PARTE

18 TERAPIA COME

PREVENZIONE

20 IL GIOCO DEI RISCHI

BREVI

FILIPPO VON SCHLÖSSER

PATOLOGIA

GONORREA E CLAMIDIA

Negli USA sono stati diagnosticati 1,4 milioni di casi di clamidia e 335 mila di gonorrea nel 2012. La gravità della situazione è data dal fatto che il trattamento della gonorrea è meno efficace con fluorochinoloni a causa dell'aumentata resistenza.

La raccomandazione del CDC prevede l'uso di terapia duale con ceftriaxone e azitromicina o doxiciclina.

CDC, gennaio 2014

SIFILIDE

Se fino all'anno 2000 la sifilide primaria e secondaria era diminuita, tra il 2010 ed il 2012 si è riscontrato un aumento di 16 volte rispetto agli anni precedenti.

Il 75% dei casi di sifilide è stato riscontrato negli MSM e 4 MSM su 10 che hanno avuto diagnosi di sifilide avevano anche l'HIV.

TUBERCOLOSI

Confermata l'accuratezza del test EXPERT MTB/RIF per diagnosticare la TBC resistente alla rifampicina. Tale test è particolarmente importante in questo periodo dato che l'OMS dichiara che, solo nel 2012, 8,6 milioni di persone hanno sviluppato la malattia e 1,3 milioni di essi sono morte.

Se la TBC è diagnosticata in tempo e trattata adeguatamente, può essere curata con una notevole riduzione del tasso di mortalità.

Dato che la rifampicina è il farmaco basilare nel trattamento della TBC, appare importante la diagnosi di una eventuale resistenza.

Stengart et al, Liverpool School of Tropical Medicine, gennaio 2014

MOLECOLE PROINFIAMMATORIE

La terapia attuale per l'HIV migliora la durata della vita della maggior parte dei pazienti, ma non è capace di diminuire il pericolo dello stato di infiammazione cronica presente nel corpo a causa del virus.

Queste le conclusioni dello studio dell'Università di Boston, che ha osservato i marcatori infiammatori delle persone con HIV che fanno uso di

alcol. I fattori che influenzano le differenze nel risultato della terapia ARV sono stati identificati e comprendono, oltre a CD4 e HIV/RNA, la coinfezione con l'epatite C, l'abuso di sostanze (compreso l'alcol) e la non aderenza alla terapia.

La presenza di una molecola infiammatoria, interleukina-6, è stata identificata come quella maggiormente associata alla mortalità dei pazienti nello studio.

Questa molecola è stata trovata particolarmente nelle persone con HCV cronico ed in quelle che fanno uso eccessivo di alcol.

EurekAlert, gennaio 2014

SOCIALE

OMS E GENERICI

Alla riunione del Board esecutivo dell'OMS, tenutasi lo scorso gennaio, il segretario generale, Precious Matsoso, ha riportato i risultati delle recenti attività per raggiungere la copertura universale della salute.

In particolare, ha sottolineato che nessun governo deve sentirsi intimidito ad

affrontare le spese necessarie per garantire i servizi di salute pubblica, per quanto concerne l'HIV/AIDS. Il costo annuale della terapia per persona dall'anno 2000 ad oggi è sceso da 10.000 a 1.000 dollari. "Non sarebbe stato possibile senza il contributo dei farmaci generici", ha dichiarato Matsoso, aggiungendo che oggi, grazie ai generici, 2,4 milioni di persone

hanno accesso alla terapia. Ciononostante, solo il 4% dei sudafricani ha accesso alla terapia di seconda linea, mentre tale percentuale dovrebbe aumentare al 14% al più presto.

Gli studi hanno confermato che, al di là delle malattie AIDS correlate, le persone con HIV in terapia stabile hanno una aspettativa di vita almeno uguale alla popolazione generale.

ASPETTATIVE DI VITA E HIV

Le persone con HIV che iniziano la terapia al di sopra dei 350 CD4 hanno una aspettativa di vita uguale o maggiore della popolazione generale negli USA.

Questi i risultati di uno studio che dimostra che la mortalità delle persone con HIV è nella media della popolazione generale la cui aspettativa di vita è di 77

anni per gli uomini e 62 per le donne. Un altro studio, che ha valutato l'incidenza di morte sia nelle persone HIV positive che in quelle negative, ha riscontrato che i tassi di mortalità dovuti a malattie non AIDS-collegate in coloro che avevano iniziato la terapia sopra i 350 CD4 non erano maggiori di quelli della popolazione generale.

Samji H et al. *Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada.* PLOS ONE 8(12): e81355. Doi:10.1371/journal.pone.0081355. 2014.

Wada N et al. *Cause-specific mortality among HIV-infected individuals, by CD4+ cell count at HAART initiation, compared with HIV-uninfected individuals.* AIDS 28:257-265. 2014.

Miller V and Hodder S *Beneficial impact of antiretroviral therapy on non-AIDS mortality.* AIDS 28:273-274. 2014.

EPIDEMIOLOGIA IN EUROPA

L'infezione continua a crescere e il miglioramento delle misure preventive è lo strumento chiave per combatterla. Infatti, nel 2012 sono stati riportati 131.000 nuovi casi di HIV (secondo

l'OMS), ovvero 10.000 in più rispetto all'anno precedente. Dei nuovi casi, circa 102.000 sono avvenuti nei paesi dell'est europeo e nell'Asia centrale, mentre solo 29.000 in Europa occidentale.

L'OMS conferma che la trasmissione si concentra in categorie identificate: MSM in occidente, IDU nell'est europeo e tra gli eterosessuali in tutto il continente.

I casi di AIDS diminuiscono in occidente del 54%, mentre aumentano di tre volte nei paesi dell'est europeo.

L'OMS conferma l'importanza di promuovere servizi di counselling e di test accessibili a tutti per ridurre le diagnosi tardive e per far conoscere i benefici di test e terapia.

LA SPESA FARMACEUTICA NEL 2013

Presentata dall'AIFA nel febbraio 2014 la relazione sulla spesa farmaceutica nazionale dei primi 9 mesi del 2013 che ammonta ad una somma di 19,5 miliardi di euro. Il 74,7% di tale somma è stato rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale.

I farmaci maggiormente prescritti sono per il sistema cardiovascolare, l'ap-

parato gastrointestinale, il sangue ed organi emopoietici, il sistema nervoso centrale e per quello respiratorio.

I medicinali a brevetto scaduto, o generici, hanno costituito il 46% del totale della spesa.

Il rapporto può essere consultato sul sito www.agenziafarmaco.gov.it

Curno et al, International Workshop on HIV and Women, Jan 2014, abs 03

DONNE E STUDI CLINICI

Gli studi clinici sugli antiretrovirali effettuati dal 1994 hanno arruolato solo il 20% delle donne, in particolare nei 53 studi sui vacci-

ni la presenza femminile è stata del 38,5%. Nei 387 studi sull'HIV hanno rappresentato il 19,2%.

Dato che le donne con HIV rappresentano una percentuale molto più elevata di quella riscontrata nella statistica, ci si chiede la ragione di questa disparità.

In ogni caso, considerando le diverse caratteristiche fisiologiche e organiche tra uomo e donna, rimane sempre incerto se l'applicazione dei risultati degli studi nella pratica clinica possa avvenire in modo adeguato.

TERAPIA

PERCHÈ ALCUNI RIFIUTANO LA TERAPIA?

All'inizio del periodo ART alcune persone non volevano iniziare la terapia. Tra le motivazioni principali c'erano la paura degli effetti collaterali e la difficoltà di integrare l'alto numero di medicinali da assumere con il proprio stile di vita. Tra il 2011 ed il 2012, i ricercatori hanno osservato 508 persone con una media di 37 anni (84% uomini, 16% donne, diagnosticati tra 1 e 4 anni prima) con carica virale > 10.000 copie e oltre 500 CD4. I medici hanno riferito che la maggior parte di queste persone non ha avuto effetti collaterali all'inizio della terapia.

Coloro che avevano ritardato l'inizio della terapia confidavano sul proprio corpo per determinarne il momento più opportuno, ma il 47% di essi ha anche affermato di non voler iniziare la terapia perché gli ricordava la propria sieropositività.

In particolare, coloro che iniziavano la terapia sotto 350 CD4 erano depressi, non capivano l'importanza del trattamento e facevano uso di sostanze; coloro che hanno iniziato tra 350 e 500 CD4 erano spariti prima della terapia, erano molto depressi e non capivano l'importanza del trattamento.

Coloro che hanno iniziato la terapia al di sopra dei 500 CD4 avevano famiglie non consapevoli dell'HIV e il lavoro impediva una buona aderenza alla terapia. Questo studio indica quali barriere devono affrontare medici e pazienti di fronte al problema dell'inizio della terapia. Viceversa, sarebbe importante affrontare questi temi direttamente per ampliare i benefici dell'uso della terapia comprendendo il significato psicologico che soggiace il rifiuto ad iniziarla.

CATIE, 19/02/2014

MARIJUANA E SISTEMA IMMUNITARIO

Vi sono sempre maggiori evidenze che l'assunzione cronica di THC, ingrediente psicoattivo primario nella marijuana, può proteggere i tessuti critici del sistema immunitario che sono nell'intestino ed aumentare l'immunità in presenza di HIV. P Molina, dell'Università della Louisiana, ha riportato che la somministrazione cronica di THC si associa con notevole sopravvivenza delle popolazioni di cellule T e riduce la morte cellulare

nell'intestino dei macachi, target tipico dell'HIV.

Molina, pur non spiegando i meccanismi di tale fenomeno, ha dedotto che tale studio è importante per iniziare a capire come il THC può rallentare la progressione della malattia.

Modulation of Good-Specific Mechanisms by Chronic Tetra Hydrocannabinol Adm., EATG, 19/02/2014

ARV E COINFEZIONE

Un'analisi su 10.040 coinfezioni della coorte di veterani americana, ha confermato che il fegato scompensa in un numero minore di persone (1,4%) se la terapia ARV è iniziata in fase precoce con lo scopo di prevenire o diminuire il rischio di uno stadio finale della malattia epatica. Attualmente le linee guida americane raccomandano la ARV a tutte le persone coinfezionate senza considerare il numero di CD4, mentre le linee guida europee devono ancora essere aggiornate.

J P Anderson et al, Clinical Infectious Diseases 58 (5): 719 – 727, 1/03/2014

TRASMISSIONE SESSUALE DOMESTICA

Se ne parla poco in Italia, ma di recente uno studio svizzero ha rilevato che vi sono implicazioni precise nella trasmissione sessuale dell'HCV da persone coinfecte con l'HIV ai propri partner.

L'incidenza maggiore si è riscontrata tra gli MSM, nonostante i me-

canismi non siano ancora chiari. Raggruppare la prevalenza di HCV ha permesso di riscontrare che la filogenicità delle nuove infezioni deriva dai partner coinfecti. Il rischio di contrarre l'HCV dal proprio partner è di 2 volte superiore a quello di contrarlo per altre vie. Del resto, negli ultimi anni si è

riscontrato l'aumento di trasmissione di epatite C negli MSM sieropositivi al virus dell'HIV. Lo studio conferma una nuova metodologia per identificare le persone a maggior rischio di coinfezione.

Int. J. Epidemiol. Advance Access, January 22, 2014

EFFICACE LA TERAPIA ORALE DI ABBVIE NELLO STUDIO DI FASE IIB

Il nuovo regime terapeutico in studio della AbbVie per la cura dell'HCV (composto da ABT-450, ABT-333 e ABT-367 + ribavirina) ha dimostrato in fase II di curare l'88% di pazienti con HCV (genotipo 1), di essere ben tollerato nelle 8 settimane di terapia e di aumentare il successo terapeutico nel 95% dei pazienti trattati per 12 settimane.

Lo studio aveva arruolato 571 pazienti con HCV cronica, genotipo 1. 438 di essi erano *naïve* e 133 avevano fallito le precedenti terapie con interferone.

Circa il 30% dei *naïve* ed il 50% dei pretrattati aveva vari stadi di fibrosi. Sono stati studiati vari dosaggi per durate da 8 a 24 settimane.

I risultati principali dimostrano successo virologico sostenuto in tutti i sottogruppi che va dall'83% al 100%.

In tutti i gruppi la risposta virologica è stata simile a prescindere dal sottotipo del genotipo, dalla razza o dall'HCV/RNA basale e tutti i diversi regimi studiati sono stati ben tollerati.

Solo 8 pazienti (1%) hanno riscontrato eventi avversi ed hanno dovuto interrompere la terapia.

Gli effetti collaterali più frequenti sono stati astenia, mal di testa, nausea ed insonnia.

Tutti i regimi sono risultati efficaci sia nei pazienti *naïve* che in quelli pretrattati e gli sperimentatori hanno concluso che un regime con questi principi attivi e ribavirina è efficace nei pazienti senza cirrosi. Inoltre, si è dimostrato che non vi è una differenza di successo terapeutico tra la percentuale dei pazienti pretrattati e quella dei *naïve*.

KV Kowdley, E Lawitz, FPoordad, et al. Phase 2b Trial of Interferon-free Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 1. *New England Journal of Medicine* 370(3):222-232. January 16, 2014.

L'IMPEGNO ISTITUZIONALE

Il Ministro della Salute conferma l'impegno per dare priorità a modernizzare il sistema sanitario attraverso il Patto per la Salute con le Regioni, sottolineando che la logica dei tagli lineari è pericolosa perché rischia di far collassare il sistema. Conferma anche l'importanza della sfi-

da che il sistema sanitario deve affrontare con l'arrivo di nuovi farmaci per l'epatite C, che sembrano capaci di eradicare il virus e che avranno un impatto sulla spesa farmaceutica per la salute.

4/2/2014

APPROVATO IN EUROPA IL SOFOSBUVIR

L'agenzia europea dei medicinali (EMA) ha approvato il sofosbuvir, nuovo farmaco per la cura dell'epatite C, in molti casi senza l'uso di interferone. Il dosaggio approvato è quello di 400 mg al giorno in una sola somministrazione per via orale. Il nome commerciale sarà Sovaldi ed è stato sviluppato da Gilead.

Gli studi clinici di supporto per l'approvazione del farmaco sono stati il NEUTRINO, FISSION, POSITRON e FUSION. In tre di questi studi, sofosbuvir è stato studiato in combinazione con ribavirina per la cura del genotipo 2 o 3 in persone

naïve. Nello studio FISSION sono stati arruolati pazienti *naïve*, nel FUSION quelli pretrattati e nel POSITRON quelli intolleranti a interferone.

Nel NEUTRINO, invece, il farmaco è stato studiato con interferone per il trattamento di pazienti *naïve* con genotipo 1,4, 5 e 6. La durata della terapia, a seconda del genotipo e dello scompenso epatico, variava da 12 a 24 settimane.

Nel caso di pazienti in attesa di trapianto, la terapia è stata somministrata fino al momento del trapianto.

Il nuovo farmaco è risultato ben tollerato e sono stati riscontrati eventi avversi lievi, con maggior frequenza e intensità in coloro che assumevano la combinazione con interferone.

Il farmaco è indicato per tutti i pazienti affetti dalla malattia e quindi per tutti i sei genotipi. L'azienda sta sviluppando attualmente un farmaco di associazione (sofosbuvir + ledipasvir) in quanto ha dimostrato il 100% di successo virologico negli studi preliminari.

Cfr EPAC onlus, 20/01/2014

RIMEDI NATURALI... SENZA PERDERE DI VISTA LA TERAPIA

UNA PICCOLA FINESTRA SULLE PROPRIETÀ TERAPEUTICHE DEI RIMEDI NATURALI CHE, COADIUVATE DALLE CURE ALLOPATICHE, CERCANO DI INTERAGIRE NELLA RIUSCITA DEI RISULTATI. IL LORO USO, PERÒ, NON DEVE SOSTITUIRE LE TERAPIE PRESCRITTE DAL PRO-

PRIO MEDICO, SIANO ESSE ANTIRETROVIRALI O PER LA CURA DEL CUORE, DELL'IPERTENSIONE O DELLA PSICHE. VA ANCHE RICORDATO CHE, PUR TRATTANDOSI DI RIMEDI NATURALI, IL LORO USO DEVE ESSERE CONCORDATO CON LO SPECIALISTA.

ANSIA, LE CURE VERDI PIÙ EFFICACI

Chi soffre d'ansia per ritrovare la serenità può contare anche sull'aiuto di alcuni rimedi naturali, come segnala una recente rassegna sul tema, pubblicata sulla rivista Nutrition Journal. L'analisi dei dati raccolti in 24 ricerche, condotte su più di duemila persone, documenta l'efficacia di alcune piante prese in esame.

ANGELICA



È una pianta che appartiene alla famiglia delle Umbrellifere. Il nome botanico latino è: Angelica Archangelica L. detta Archangelica officinalis Hoffm. Angelica dal greco anghelos, cioè angelo annunziatore, pianta venuta dal cielo. Archangelica, dal credo arco = il primo, il capo: pianta dell'Arcangelo. Secondo altri vorrebbe dire: pianta che supera, per le sue virtù medicinali, all'Angelica.

Si tratta di una grande pianta coltivata o spontanea, erbacea, biennale, alta. Arriva a oltre un metro e mezzo. La sua origine botanica è dell'Europa settentrionale, ma naturalizzata e cresce spontanea nei luoghi incolti, nei campi, prati, lungo gli argini, le strade, nelle zone montane inferiori dell'Europa meridionale e della Russia centrale. Si trova lungo i fiumi e nei terreni paludosi e umidi. Nell'Asia del Nord. Si coltiva in Germania, Francia, in Scandinavia e in Siberia. Le parti usate sono le radici.

PROPRIETÀ

Tra i molti impieghi di questa pianta officinale l'Angelica è molto efficace contro una digestione lunga e difficoltosa, contro l'altitosi, i disturbi psicosomatici e i dolori mestruali. È molto utile anche contro lo stress. E il suo utilizzo è impiegato nei casi di affaticamento generale dell'organismo, in quanto quest'erba tonifica l'ipotalamo e stimola l'ipofisi.

Parallelamente combatte le insufficienze epatiche e si impiega nei vomiti spasmodici e nei gonfio-

ri del ventre, è ottima anche nei casi di tracheiti, bronchiti croniche e asma nervose. L'Angelica è una pianta veramente versatile e oltre a scopi farmaceutici e decorativi, può essere utilizzata anche molto efficacemente in cucina.

Le giovani foglie si consumano sia crude sia cotte, mentre i gambi teneri, una volta canditi, possono servire come decorazione per le torte.

Ottimo è anche il liquore casalingo ottenuto mettendo a macerare in mezzo litro d'alcool purissimo mezzo etto di radice fresca, ben tritata, e tre mandorle amare.

NELLA DEPRESSIONE

Viene consigliata in alcune forme di nevrosi con somatizzazioni viscerali, per brevi periodi e comunque unicamente su base empirica, senza alcuna prova di efficacia. Adirittura in alcuni testi divulgativi o siti Internet viene consigliato di assumere i fiori per trovare un'immediata sensazione di benessere.

NELLA DISPEPSIA

La sua radice contiene un olio essenziale e principi amari che favoriscono le secrezioni gastriche, normalizzano la motilità dello stomaco e riducono il contenuto gassoso nel tubo digerente, migliorando sensibilmente la digestione. La pianta tuttavia contiene anche furocumarine potenzialmente fotosensibilizzanti, sostanze diffuse soprattutto tra le Umbrellifere. L'Angelica deve pertanto essere utilizzata per brevi periodi, evitando prolungate esposizioni al sole o ai raggi UV. Controindicata in gravidanza.

Angelica (Angelica archangelica): tintura 40 gtt, prima dei tre pasti con una tazza di tisana.

Se il paziente invece presenta un prevalente senso di peso postprandiale, con meteorismo e sintomatologia dolorosa, potranno essere utilizzati:

Anthemis nobilis es 200 mg/cps
S: 200 mg, prima dei tre pasti principali; oppure,

Foeniculum volgare oe 2-5% in soluzione alcolica
S: 30 gtt dopo i pasti, in mezzo bicchiere d'acqua.
Una valida alternativa è senz'altro la miscela Tinture di Valnet: Finocchio, Carvi, Angelica e Coriandolo

ana; assumere un cucchiaino da caffè in acqua, dopo i pasti principali.

MODALITÀ DI ASSUNZIONE

Quando e come utilizzare l'Angelica è bene consultare l'erborista a seconda del bisogno specifico. In ogni caso alcuni esempi: per la digestione difficile 20 gocce di tintura madre in un po' d'acqua tre volte al giorno per periodi non superiori a venti giorni. Per i dolori mestruali 20 gocce di tintura madre sempre in un po' d'acqua per tre volte al giorno. Mentre per l'inappetenza alcune gocce di tintura madre in un po' d'acqua venti minuti prima dei pasti sempre per periodi non superiori ai venti giorni.

L'utilizzo dell'olio essenziale, che risulta un buon stimolante (dispepsia) e un valido antispasmodico (dismenorrea) deve essere attentamente controllato e non superare le tre gocce su una zolletta di zucchero, 1-2 volte al di.

Radici e frutti possono essere impiegati, per le proprietà carminative, nelle affezioni gastrointestinali sotto forma di polvere (4-10 g) o infuso al 5%: più efficaci ancora gli steli freschi, particolarmente aromatici.

Può essere interessante segnalare uno studio che evidenzia l'azione protettiva di Angelica sinensis nei confronti dall'infarto del miocardio tramite aumento del flusso coronarico e riduzione del consumo di ossigeno.

CURIOSITÀ

L'Angelica è una pianta antica, coltivata dai monaci durante tutto il Medioevo e il Rinascimento per le sue virtù, vere e presunte. Secondo l'abate Fournier, il nome dell'Angelica deriva dalla leggenda che attribuiva all'arcangelo Raffaele (che protegge la salute e il cui nome in ebraico significa "Dio che guarisce") la rivelazione a un eremita delle sue proprietà utili per combattere la peste.

Nei secoli passati si riteneva che l'Angelica avesse la capacità di garantire una lunga vita: a conferma di tale qualità, si narra il fatto di un certo Annibal Camoux, che consumava ogni giorno radici di angelica, morto nel 1759 all'età di 121 anni. Insomma era considerata un "jolly" della medicina e non a torto era chiamata anche "erba degli angeli" o "erba dello Spirito Santo".



Una conferenza che si è sempre occupata di retrovirus e malattie opportunistiche, come indica il nome stesso, ha dedicato quest'anno particolare attenzione alla gestione clinica dell'HCV.

Lo scenario sta rapidamente cambiando grazie all'imminenza di nuovi farmaci che hanno fornito risultati di efficacia su oltre il 90% dei pazienti in studio, anche nei pazienti già trattati ed in quelli con cirrosi. Confermato il risultato anche sulle persone coinfecte con HIV. Dopo lo studio PHOTON-1, primo tra quelli che non utilizza l'interferone "abbiamo riscontrato successi

fino al 100%, ma dobbiamo cercare di ripetere questi dati sulla popolazione infetta ed imparare a gestire i nuovi farmaci", sostiene Anita Kohli dell'NIH. I pazienti coinfecti, con le nuove terapie, rispondono come i monoinfetti, ma ancora più rilevante è il fatto che esse funzionino anche in presenza di cirrosi epatica e fegato scompensato. "I dati fanno pensare che è finita l'era delle biopsie epatiche", ha dichiarato Pawlotzky (Università di Parigi Est).

Riguardo lo scenario dell'HIV, la conferenza ha dedicato ampio spazio agli studi su formulazioni di antiretrovirali a lunga durata

che renderebbero più semplice l'aderenza alla terapia (anche se questa è sempre un'arma a doppio filo), ma anche più realizzabili i programmi per la PreP.

Presentati, inoltre, studi sull'entrata in terapia con un numero ridotto di farmaci, sui benefici della terapia precoce, su epidemiologia, trasmissione, risposta alla terapia, trasmissione materno-fetale, HPV, TBC e SNC. Il fatto che non vi siano grandi novità sui farmaci, come in passato, ci conferma che l'armamentario a disposizione ha una durata più lunga e sempre più sperimentata (J Courier, ACTG).

HIV

STUDI CLINICI

Studio ACTG 5257 (Landovitz RL, 85) - 1809 pazienti naïve sono stati randomizzati a ricevere TDF/FTC in associazione a ATV/r, DRV/r e RAL. I risultati a 96 settimane **con endpoint composito sulla efficacia e sulla tollerabilità** hanno mostrato la superiorità di RAL rispetto agli IP/r (ATV/r e DRV/r) sia su efficacia sia su tollerabilità. Inoltre, ATV/r è inferiore sia a RAL sia a DRV/r in merito alla tollerabilità. Infine, DRV/r è superiore a ATV/r in merito a efficacia/tollerabilità. Da notare che il 70% dei pazienti aveva al basale una carica virale < 100.000 cp/mL e il 30% CD4 < 200.

Studio NEAT 001/ANRS 143 (Raffi F, 84LB) - 805 pazienti naïve sono stati randomizzati a ricevere DRV/r + RAL (regime senza NRTI) o TDF/FTC + DRV/r. I risultati a 96 settimane **con endpoint composito clinico e virologico** hanno mostrato che la combinazione senza NRTI rappresenta una valida alternativa in prima linea specialmente in pazienti con CD4 > 200. Da notare, una tendenza migliore del braccio TDF/FTC + DRV/r in persone con carica virale al basale > 100.000 cp/mL.

Studio PIVOT (Paton N, 550LB) - 587 pazienti stabili (carica virale soppressa) hanno partecipato ad uno studio prospettico,

randomizzato e controllato che, nel gruppo d'intervento, ha semplificato persone che assumevano regimi classici basati su NNRTI e IP a monoterapia con IP/r. Il gruppo di controllo era il mantenimento del regime a 3 farmaci. Nell'80% dei casi l'inibitore della proteasi era il DRV/r. Nel momento in cui vi era un rebound virologico, si interveniva con l'intensificazione con 2 NRTI. Il risultato dello studio ha confermato che la strategia di monoterapia, con eventuale reintroduzione degli NRTI in caso di necessità, è una strategia di lungo termine perseguibile e preserva future opzioni terapeutiche. Questo studio è stato definito "pragmatico", ossia "di pratica clinica", in quanto l'obiettivo primario era 'la perdita di future opzioni terapeutiche'.

Switch a TDF/FTC/EVG/COBI (Arribas J, 551LB; Pozniak A, 553LB) - presentati due studi, ognuno su oltre 400 pazienti, di 'semplificazione' a favore di Stribild® (TDF/FTC/EVG/COBI) in pazienti stabili provenienti da regimi composti da IP/r o NNRTI + TDF/FTC. Le conclusioni a 48 settimane sono favorevoli su questo cambiamento di terapia in quanto la percentuale di soppressione virologica rispetto ai gruppi di controllo è risultata più elevata e non vi è stata alcuna emergenza di resistenza.

Studio SECOND-LINE (Janaki A, 540) - l'associazione Raltegravir + Lopinavir/r ha dimostrato non inferiorità rispetto ad un classico regime 2NRTI + LPV/r a 96 settimane come terapia di seconda linea. In particolare, 541 pazienti che avevano fallito un regime di prima linea contenente 2 NRTI + 1 NNRTI sono stati randomizzati a ricevere o 2-3 NRTI + LPV/r o RAL + LPV/r. I pazienti non dovevano essere stati precedentemente esposti a IP o INI e non dovevano avere HBV. Erano già stati diffusi i risultati a 48 settimane, ma anche a 96 settimane il regime senza NRTI continua a dimostrare simile efficacia (circa dell'80%), sicurezza e tollerabilità rispetto al regime di standard di controllo.

Questo studio è stato condotto in Africa, Australia, America Latina e Europa e autorizza a utilizzare questa combinazione come regime di seconda linea. Ricordiamo che in questi contesti il test di resistenza non è sempre disponibile: nello studio era consentito, ma non obbligatorio.

NUOVI FARMACI

Doravirina (Morales-Ramirez JO, 92LB) - nuovo NNRTI sviluppato da Merck (anche conosciuto come MK-1439). Su 200 pazienti naïve in uno studio a 24 settimane di fase II

(quindi vari bracci per differenti dosaggi), il farmaco ai dosaggi 25, 50, 100 e 200 mg QD in associazione a TDF/FTC ha mostrato sia una potente attività antivirale sia un favorevole profilo di sicurezza/tollerabilità paragonato ad EFV. Il dosaggio 100 mg è stato selezionato per continuare lo sviluppo clinico della molecola.

BMS-663068 (Lalezari J, 86) - inibitore d'ingresso sviluppato da BMS che si lega direttamente alla proteina gp120 dell'involucro di HIV-1. Lo studio a 24 settimane di fase IIb, su 250 pazienti pretrattati associa questa molecola ai dosaggi 400 BID, 800 BID, 600 QD, 1200 QD con RAL + TDF. Braccio di confronto: RAL + TDF + ATV/r. Il farmaco si è dimostrato capace di ridurre la carica virale a percentuali paragonabili con il braccio di controllo e il profilo di tollerabilità si è dimostrato favorevole.

Studio Latte (Margolis DA, 91LB) - questo studio su 240 pazienti ha preso in esame il farmaco GSK1265744 (744, analogo al dolutegravir), iniettivo e a vari dosaggi, somministrato assieme rilpivirina compresse (RPV) come terapia di mantenimento confrontata con 2NRTI + EFV. La terapia di mantenimento è stata preceduta da un periodo di induzione di 24 settimane a "schema classico", ossia 2NRTI + terzo farmaco (744 vs efavirenz). I risultati a 48 settimane (quindi 24 di induzione + 24 di mantenimento) hanno mostrato una sostanziale tenuta del regime 'dual' dal punto di vista virologico (carica virale < 50 cp/ml: 82% 744 vs 71% EFV). È in corso di valutazione l'opzione RPV a formulazione iniettiva da associarsi al 744, in modo di tentare di individuare un regime iniettivo a lento rilascio.

TRASMISSIONE

Nessuno, con carica virale non rilevabile, gay o etero, che ha avuto rapporti sessuali senza preservativo o anali o vaginali, ha trasmesso l'HIV secondo i risultati dei primi due anni dello **studio PARTNER** che al momento ha reclutato 1110 coppie sierodiscordanti, delle quali circa il 40% è gay. Le coppie dovevano dichiarare di fare sesso senza preservativo ogni tanto. Questa analisi interna ha coinvolto 767 coppie. Tra quelle eterosessuali, il partner con HIV era nel 50% di sesso maschile. Durante il periodo di follow-up, tutti i partner etero HIV negativi hanno riportato di aver avuto sesso senza preservativo, il 72% con eiaculazione. Importante anche la presenza, specie tra le coppie gay, di malattie a trasmissione sessuale. Questo studio, oltre ad occuparsi

della 'non trasmissione di HIV' in presenza di carica virale non rilevabile, costituisce una importante base per la costruzione di **'strategie di de-stigmatizzazione'** dell'HIV (**Rodger A, 153LB**).

TUMORI

Le persone con HIV muoiono di più di vari tumori rispetto alla popolazione generale, secondo un ampio studio di coorte americano. Una spiegazione può essere il differente accesso alle cure oncologiche, ma secondo i ricercatori non può essere escluso un ruolo attivo del virus. Studi precedenti avevano mostrato un'incidenza maggiore dei tumori nelle persone con HIV. Ora, invece, appare chiaro che anche la prognosi è differente. I tumori più responsabili di questa tendenza sono quello al seno per le donne, alla prostata per gli uomini, al polmone per ambo i sessi (**Coghill A, abs 99**).

SOSTANZE

In questa sessione (**Kamarulzaman A, abs 20**), la presentatrice prende atto del fallimento delle politiche globali per la riduzione di nuove trasmissioni. Soprattutto nei paesi a basso reddito ove alcuni interventi chiave, quali il programma di scambio delle siringhe e la terapia assistita (oppiacei), non sono applicati. La massima concentrazione di utilizzatori di droghe iniettive si trova nell'est europeo, nel sud est asiatico ed in Tanzania. Ma sono in costante aumento l'uso di metamfetamine, ecstasy, cocaina, ketamina e GHB. Una nuova droga ha grande successo nei momenti di aggregazione quali le discoteche ed è il mefedrone.

Se l'utilizzo delle droghe a uso ricreazionale è occasionale, l'aumento si riscontra soprattutto tra i più giovani che vivono nelle grandi città. Il prezzo dell'eroina, di fronte alle attuali preferenze del mercato, è crollato del 79%. La ricercatrice sottolinea, inoltre, che le politiche punitive nei confronti di chi fa uso di sostanze è inutile, non ha arrestato il consumo e ha aumentato l'incidenza di malattie infettive.

Gli MSM HIV-positivi che utilizzano non saltuariamente metamfetamina hanno una maggior attivazione e proliferazione delle cellule T rispetto a chi non la utilizza o la utilizza saltuariamente, anche se hanno carica virale non rilevabile. È quanto emerge da uno studio su 50 uomini effettuato a San Diego, che ha inoltre rilevato come, in questa popolazione, sia anche maggiore il reservoir di HIV DNA (e di HIV RNA nel liquido seminale), così

come sia più alto il rischio di problematiche cognitive e di progressione all'AIDS. Le ragioni di tutto questo non sono chiare, tuttavia la più scarsa aderenza potrebbe spiegare alcune di queste situazioni, pur in presenza di non rilevabilità di HIV RNA plasmatico (**Masanella M, abs 306**).

NEUROHIV

L'impatto sul sistema nervoso centrale (SNC) è conosciuto e provato. Data la particolarità del CNS e la persistenza del virus all'interno di esso, nonostante la terapia ARV sia sufficientemente penetrativa, riuscendo a migliorare la maggior parte dei casi di *dementia* da HIV, numero di biomarcatori suggeriscono che l'SNC non si normalizzi e possa rappresentare uno dei serbatoi di latenza. I 1555 partecipanti alla coorte CHARTER hanno fornito dati molto significativi (**Spudich S S, abs 66**). Il 18 e il 50% di essi mostra disordini neuro cognitivi e, nonostante la ARV, i volumi del cervello, visualizzato con neuroimaging, risultano ridotti rispetto a quelli della popolazione generale.

La coorte MACS conferma che vi sono differenze nell'invecchiamento cellulare in presenza di HIV ed in effetti, la curva della performance cerebrale segue una linea più obliqua nel tempo. Ciò può essere dovuto, al di là delle patologie specifiche, da un basso numero di CD4, dalla resistenza insulinica, dalla presenza di allele APOE, dall'uso di sostanze, dall'età (oltre i 50 anni), dalla ridotta esposizione alla terapia e dall'attivazione immunitaria cronica.

A tale proposito, la ricercatrice ha richiamato la Tabella di Letendre, che è stata aggiornata, ricordando l'importanza dell'utilizzo dei farmaci con maggiore capacità penetrativa anche in quanto l'attivazione di macrofagi e monociti comincia con l'infezione primaria, producendo subito un danno neurologico. In alcuni casi, la ferita al sistema cognitivo persiste anche in presenza di terapia. Se è vero che il 50% dei pazienti in studio non presenta disordini mentali, è vero anche che il 33% ha disordini asintomatici, il 12% mostra ferite al sistema e che il 2% presenta *dementia* conclamata. Alcuni di essi mostrano danni irreversibili. Ci si chiede se i pazienti asintomatici progrediranno o meno.

La sperimentatrice conclude che l'HIV invade l'SNC precocemente ed inizia il percorso di infezione e di attivazione immunitaria producendo un potenziale serbatoio di compartimentazione virale.



HPV

Circa il 10% delle donne con HPV sviluppa cancro della cervice, soprattutto nei paesi in via di sviluppo (**Lowy R D, abs 19**). Globalmente l'incidenza degli altri tumori provenienti dai ceppi oncogeni dell'HPV (il 16 ed il 18) si indirizza verso ano, vagina, pene e cavo orofaringeo. In particolare l'incidenza delle manifestazioni orofaringee, negli ultimi anni, è aumentata di 3 volte. Attualmente vi sono 2 vaccini, il Gardasil (quadrivalente, approvato anche sull'uomo) e il Cervarix (bivalente, solo per donne). L'obiettivo di un vaccino di seconda generazione è quello di proteggere contro una quantità maggiore di ceppi e di prevenire l'HPV nella popolazione generale.

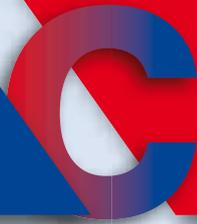
La struttura è fortemente immunogenica e si lega alle membrane memori e non a quelle dell'epitelio creando anticorpi neutralizzanti. Del nuovo composto, saranno date 3 somministrazioni nelle donne con < 16 anni e 2 somministrazioni nelle adolescenti.

Questo vaccino, se avrà successo, aiuterà a contenere i costi dello screening e le nuove infezioni che potrebbero degenerare in tumori. Oltre ai ceppi noti, il nuovo vaccino proteggerà anche dai ceppi 31 e 58, sarà attivo per contrastare una varietà maggiore di malattie associate e prolungherà il periodo di protezione.

TBC

Presentati i dati sulla rifapentina, nuovo antibiotico per bacilli resistenti. La terapia innovativa è composta da questo antibiotico in associazione con moxifloxacina, isoniazide e pirazinamide (**Dorman S, abs 36**). Nello studio per l'approvazione, i pazienti avevano ricevuto il trattamento per 9 settimane con controllo settimanale dello sputum.

Il braccio di controllo riceveva la terapia standard. Dopo 71 giorni il braccio che ha ricevuto la nuova terapia ha ottenuto maggiore successo terapeutico e le culture si sono negativizzate nel 94%. Nel braccio di controllo la conversione è stata nel 73% dei pazienti. Dorman conclude che la sperimentazione ha dato successo ma il dosaggio di rifapentina deve essere aumentato.



EPATITE/HCV

RISPOSTA IMMUNITARIA

Solo il 5% della popolazione che ha l'HCV ne è a conoscenza in quanto, nella maggior parte dei casi, è un'infezione che rimane silenziosa per anni e quindi il soggetto colpito non si sottopone al test. Ciononostante, il virus può portare alla morte dell'organo, alla cirrosi, alla fibrosi ed al carcinoma epatocellulare (**Cox A, abs 59**).

L'avvento di nuovi farmaci capaci di bloccare la replicazione dell'HCV e di sostenere il blocco fino a quando il virus scompare definitivamente dal corpo è questo l'auspicio delle nuove terapie. Ma Cox avverte che non deve essere sottovalutato il problema della risposta immunitaria innata contro l'HCV. La risposta viene data dall'impegno di ricettori (NOD) che attivano la risposta infiammatoria e che la sperimentatrice chiama "inflammasone".

Le citochine che vengono prodotte dai monociti in seguito a tale processo infiammatorio sono l'IL-18 e l'IL-1 beta, che amplificano la risposta immunitaria, ma che a livelli elevati sono associate alla malattia cardiovascolare ed alla sindrome metabolica. La diminuzione di tali ricettori è proporzionale all'andamento clinico della malattia ed il sistema immunitario da solo non riesce a bloccare il fenomeno.

Sono in fase di studio anticorpi monoclonali HCV E1/E che sembra diminuiscano la produzione di IL-18.

TRASMISSIONE SESSUALE DI HCV NEGLI HIV+

Il 'collo di bottiglia genetico' determina quante varianti virali saranno trasmesse in caso di contagio: se è 'stretto' una o poche; se è 'ampio' un numero più consistente. Gli MSM HIV+ che avevano acquisito diverse varianti di HIV al momento del contagio hanno più probabilità di diventare co-infetti con HCV, secondo i risultati ottenuti su 558 maschi della Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Lo studio supporta l'ipotesi che il 'sesso frequente a rischio'

e una 'barriera mucosale lesionata' (ampio collo di bottiglia genetico) sono elementi chiave nella **trasmissione sessuale di HCV** (**Kouyos RD, 675**).

NUOVI FARMACI

STUDIO SYNERGY (Kohli A, 27LB) - promosso dal National Institute of Health (NIH) ha arruolato 60 pazienti naïve tradizionalmente 'difficili da trattare', ossia persone che hanno fattori associati a scarsa risposta al trattamento. In particolare, il 70% dei partecipanti erano uomini, il 90% afro-americani, l'85% con varianti genetiche difficoltose e l'80% con il sottotipo 1a. In un quarto dei partecipanti si riscontrava fibrosi o cirrosi.

La co-formulazione **Sofosbuvir + Ledipasvir** (rispettivamente inibitore della polimerasi di HCV e inibitore del NS5A) è stata somministrata **per 12 settimane** nel primo braccio, mentre nel secondo braccio **per sole 6 settimane** si è somministrata la **stessa co-formulazione + un terzo farmaco** (o l'NN di HCV GS-9669 o l'IP di HCV 9451). In quest'ultimo braccio sono stati esclusi i cirrotici.

Risultati: **il 100% dei pazienti ha ottenuto SVR12 (ossia risposta virologica dopo 12 settimane dalla fine del trattamento)** sia nel primo braccio sia nel braccio a 6 settimane di trattamento con GS 9669, mentre nel braccio a 6 settimane con GS-9451 vi è stato 1 fallimento (quindi SVR12: 95%). I partecipanti del braccio con GS-9669 hanno riscontrato più mal di testa, stanchezza e diarrea, ma in generale tutte le terapie sono state ben tollerate. Questo studio in futuro mostrerà altri risultati su differenti tipologie di pazienti e minori tempi di somministrazione.

Studio PEARL-III (Ferenci P, 29LB) - **99% di SVR12** - su 419 pazienti naïve o pretrattati, con o senza cirrosi e con genotipo 1b - è il risultato di uno dei più grandi studi di Abbvie che ha somministrato **per 12 settimane ABT-450/r** (IP

di HCV potenziato con ritonavir a basso dosaggio) **co-formulato con ABT-267** (inibitore del NS5A) + **ABT-333** (NN di HCV). Questa "tripletta" (chiamata 3D) di farmaci è stata testata **con o senza Ribavirina**. Vi è stato solo un fallimento su un paziente naïve, mentre gli altri 2 pazienti conteggiati come fallimento in realtà non si sono presentati alla visita di monitoraggio per il riscontro della SVR12.

Circa la metà dei partecipanti erano donne (nel braccio con RBV), il 77% è stato arruolato in Europa e l'età media era di 49 anni. Il trattamento è stato ben tollerato e la presenza o meno di ribavirina è stata ininfluente ai fini della risposta, ma non trascurabile rispetto agli effetti collaterali. In merito alla stessa combinazione (**Lalezari, 662LB**), di rilievo che, in associazione con RBV, **la SVR12 è stata del 97.4% in 38 pazienti in contemporaneo trattamento con metadone o buprenorfina.**

Studio LEAGUE-1 (Zeuzem S, 28LB) - Daclatasvir (DCV, inibitore del NS5A) 30 mg QD (basso dosaggio) + **Simeprevir** (SMV, inibitore del NS3/4A) 150 mg QD, **con o senza Ribavirina**, ha raggiunto **SVR12 nel 75-85% dei pazienti naïve** e nel **65-95% di pazienti 'non rispondenti a precedenti terapie'** con genotipo 1b **dopo 12 o 24 settimane di trattamento**; nel 67% con genotipo 1a (più difficile da trattare). Il 21% dei pazienti era cirrotico. Vi sono stati due pazienti che hanno manifestato effetti collaterali gravi (neurotossicità e problemi epatici) e 1 decesso. In 17 pazienti la bilirubina totale è aumentata considerevolmente (soprattutto nel gruppo con ribavirina). 3 pazienti hanno manifestato tossicità tali da dover abbandonare lo studio (neurotossicità, insonnia, costipazione).

Studio AI443-014 (Everson GT, 25) - la combinazione 'all oral BID' **Daclatasvir + Asunaprevir (NS3 IP) + BMS-791325 (NS5B, inibitore della polimerasi) 75 mg o 150 mg**, senza interferone e ribavirina, ha raggiunto in questo studio **oltre il 90% di SVR12 dopo 12 settimane di trattamento.**

La maggior parte dei 166 pazienti aveva genotipo 1a, IL28B non CC e avanzata cirrosi. I fallimenti totali sono stati 11 (genotipo 1a). Le combinazioni sono state ben tollerate: in entrambi i gruppi vi è stata 1 sola interruzione per evento avverso serio. Nel breve, usciranno risultati numericamente più consistenti (studi UNITY 1 e 2) in merito a questa promettente combinazione.

NUOVI FARMACI PER HIV/HCV

Studio PHOTON-1 (Naggie S, 26) - in pazienti con genotipo 1 (naïve) o 2/3 (naïve e pretrattati) la combinazione **Sofosbuvir (NS5B inibitore) + RBV per 12 o 24 settimane** (solo nei pretrattati con genotipo 2/3) **di trattamento**, ha mostrato **SVR 12 e SVR 24 nel 75% (genotipo 1), nel 88% (genotipo 2), nel 67% (genotipo 3) dei casi.** I farmaci anti-HIV co-somministrati sono stati i più svariati, compresi gli IP/r per HIV, poiché i pazienti erano tutti in cirrosi compensata. La terapia è stata complessivamente ben tollerata.

Studio C212 (Dieterich D, 24) - Simeprevir (12 settimane) + PEGIFN + RBV per 24 o 48 settimane in pazienti - naïve o pretrattati - con genotipo 1a (n=88) o 1b (n=18) ha raggiunto una **SVR12 nel 74% dei pazienti** (risultato simile ai monoinfetti). Da notarsi che i pazienti non cirrotici e coloro che avevano avuto ricombinazione hanno ricevuto PEGIFN+RBV per 24 o 48 settimane, i cirrotici e i non rispondenti in precedenza per 48 settimane. I farmaci anti-HIV co-somministrati sono stati, in varie combinazioni, TDF, ABC, RPV, ENF, RAL, MVC. Dalle analisi effettuate, le caratteristiche al basale, tra cui lo score di fibrosi, il sottotipo di genotipo1, il polimorfismo Q80K, il genotipo IL28B, il livello di CD4 non hanno influenzato la risposta al trattamento.

Studio STARTVerso4 (Dieterich D, 23) - faldaprevir (NS3/4a PI, 12 o 24 settimane al dosaggio 120 mg o 240 mg QD) + **PEGIFN + RBV per 24 o 48 settimane** (dipendendo dalla risposta), in 308 pazienti - naïve o pretrattati - con genotipo 1 a o b, ha raggiunto una **SVR12 nel 72% dei casi.** I farmaci anti-HIV co-somministrati hanno determinato il dosaggio di faldaprevir. 1 persona per gruppo ha dovuto interrompere per evento avverso serio, il 7% in ogni gruppo ha interrotto il trattamento.

Studio C-WORTHY (Sulkowski M, 654LB) - MK-5172 (NS3/4a PI) 100 mg + MK-8742 (NS5a inibitore) 50 mg ± RBV in 59 pazienti naïve e non cirrotici con genotipo 1 a o b ha raggiunto HCV RNA < 25 IU/mL in tutti i pazienti dopo 4 settimane di trattamento, dato paragonabile ai pazienti HCV mono-infetti. I farmaci anti-HIV co-somministrati sono stati RAL + 2NRTI. Al momento promettenti i dati di sicurezza.



È IN ARRIVO

DOLUTEGRAVIR (TIVICAY®)

DOLUTEGRAVIR (DTG, TIVICAY®) È UN INIBITORE DELL'INTEGRASI (INI) DI SECONDA GENERAZIONE, CON CARATTERISTICHE INNOVATIVE RISPETTO AGLI ALTRI DELLA CLASSE RAL-

TEGRAVIR (RAL) E ELVITEGRAVIR (EVG). AUSPICIAMO CHE, NEL BREVE, SIA IN COMMERCIO NEL NOSTRO PAESE, AVENDO GIÀ OTTENUTO L'APPROVAZIONE EUROPEA.

CHE COSA CARATTERIZZA DTG TRA GLI INI?

Una maggiore forza e una più lunga durata di legame della molecola nel complesso formato con DNA-integrasi (complesso DTG-DNA-integrasi) e una più elevata barriera genetica di resistenza, con protezione del backbone. Queste caratteristiche conferiscono al farmaco un profilo di efficacia clinica differenziante.

STUDI PRINCIPALI (DI FASE III)

La tipologia e il numero di pazienti inclusi nel piano di sviluppo clinico di DTG è tale che ha consentito l'indicazione immediata (sia statunitense che europea) su tutte le tipologie di pazienti HIV-positivi: da quelli naïve al trattamento con antiretrovirali a quelli fortemente trattati. Di seguito proponiamo un riassunto dei risultati dei principali studi, che abbiamo già descritto in precedenti numeri di Delta, quando presentati alle conferenze.

Pazienti naïve alla terapia

- **Studio SPRING-2:**
 - › L'efficacia virologica di DTG, somministrato una volta al giorno è risultata non-inferiore quando confrontata a RAL somministrato due volte al giorno, con un profilo di sicurezza comparabile: alla settimana 48 la percentuale di pazienti virologicamente soppressi (HIV-1 RNA <50 c/mL) è stata dell'88% di DTG vs 85% di RAL.
 - › Un'efficacia significativamente superiore di DTG, somministrato una volta al giorno, verso RAL nei pazienti con carica virale al basale > 100.000 c/mL: 78% di DTG vs 63% di RAL (p=0.026).
- **Studio SINGLE:** l'efficacia virologica di DTG, quando associato in Fixed Dose Combination a ABC/3TC, è significativamente superiore a quella di TDF/FTC/EFV (sempre in FDC) dopo 48 settimane, con migliore tollerabilità.

- **Studio Flamingo:** l'efficacia virologica di DTG è significativamente superiore a quella di Darunavir/ritonavir (DRV/r), entrambi associati a backbone nucleotidico e somministrati una volta al giorno; da notare che l'efficacia di DTG rispetto a DRV aumenta notevolmente nei pazienti ad elevata carica virale basale.

Pazienti pretrattati, ma mai con inibitori dell'integrasi (ossia INI-naïve)

- **Studio SAILING:** l'efficacia di DTG, somministrato una volta al giorno, è significativamente superiore rispetto a quella di RAL somministrato due volte al giorno, con un profilo di tollerabilità comparabile: alla settimana 24 la percentuale di pazienti virologicamente soppressi (HIV-1 RNA <50 c/mL) è stata 79% con DTG vs 70% con RAL; p=0.003; alla settimana 48: 71% con DTG vs 64% con RAL; p=0.03.

Pazienti pretrattati resistenti agli inibitori dell'integrasi (RAL e EVG) ed ad altre classi di farmaci antiretrovirali

- **Studio Viking 3:** DTG, somministrato due volte il giorno, ha dimostrato un'elevata e sostenuta efficacia: infatti, il 63% dei pazienti in studio ha ottenuto la soppressione virologica a 24 settimane ed il 56% dei pazienti a 48 settimane. Il profilo di sicurezza osservato è stato simile a quello evidenziato negli studi in cui DTG è stato somministrato una volta al giorno.
- **Studio Viking 4:** la monoterapia funzionale con DTG 50 mg BID è risultata statisticamente superiore al placebo (PBO), entrambi in aggiunta al regime di fallimento in atto per 7 giorni, confermando l'elevata efficacia di DTG in pazienti multiresistenti; la riduzione media di HIV-1 RNA rispetto al basale è stata di -1.06 log₁₀ c/mL con il farmaco vs 0.10 log₁₀ c/mL con

placebo. Dal giorno 8, open-label di DTG 50 mg BID + OBT i cui risultati sono al momento non noti.

ASPETTI VIROLOGICI

- Nessuna mutazione che porti a resistenza al DTG e/o a RAL è stata riscontrata in tutti i pazienti naïve trattati con DTG.
- Nessuna nuova resistenza a INI, analoghi nucleosidi(tidici) (NRTI) e inibitori della proteasi (IP) è stata rilevata nei pazienti naïve trattati nel gruppo DTG rispetto ai gruppi di confronto con RAL ed EFV (si parla di "protezione del backbone").
- Nello studio SAILING (pazienti pretrattati, ma naïve agli INI) nessuna resistenza fenotipica agli INI è stata riscontrata nel gruppo di pazienti trattati con DTG rispetto a RAL.
- Dagli studi VIKING (in pazienti resistenti a RAL ed EVG e alle altre classi di antiretrovirali) si dimostra come il fallimento virologico a DTG 50 mg BID avvenga in presenza solo di ben caratterizzate resistenze multiple (mutazione Q148 + ≥2 mutazioni secondarie).
- Dagli studi virologici in vitro e dai dati virologici degli studi di sviluppo clinico emerge un profilo di elevata barriera genetica di DTG (simile agli IP), e assenza di resistenza crociata con gli altri inibitori dell'integrasi (RAL e EVG).

ASPETTI FARMACOCINETICI

- Lunga emivita plasmatica (circa 15 ore) da consentire un'unica somministrazione giornaliera (a differenza di RAL).
- Bassa variabilità intra ed inter-paziente del profilo farmacocinetico (a differenza di RAL).

La Tabella riassume i principali risultati riscontrati negli studi.

STUDIO ID	TRATTAMENTO	NUMERO DI PAZIENTI	RISULTATI
SPRING-2 ING113086	DTG 50mg QD + 2NRTI ^a vs. RAL 400 mg BID + 2NRTI ^a ^a ABC/3TC o TDF/FTC	827	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia DTG non inferiore a RAL a 48 sett.: 88% DTG vs 85% RAL Efficacia DTG non inferiore a RAL a 96 sett.: 81% DTG vs 76% RAL Efficacia DTG superiore a RAL a 96 sett. nei pazienti con BL HIV RNA > 100.000 c/mL: 78% DTG vs 63% RAL (p=0.026)
SINGLE ING114467	(DTG 50mg + ABC/3TC) FDC vs. TDF/FTC/EFV (FDC)	827	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia DTG+ ABC/3TC superiore a TDF/FTC/EFV 88% vs 81% (p=0.003) a 48 sett.
FLAMINGO ING114915	DTG 50mg QD + 2NRTI ^a vs. DRV/r 800 mg/100 mg QD + 2NRTI ^a ^a ABC/3TC o TDF/FTC	488	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia DTG superiore a DRV/r a 48 sett.: 90% vs 83% (p=0.025) Efficacia DTG superiore a DRV/r nei pazienti con HIV RNA > 100.000 c/mL al basale: 93% vs 70% (p=0.005)
SAILING ING111762	DTG 50mg QD vs. RAL 400 mg BID Entrambi in combinazione con un regime di background contenente 1 o 2 farmaci attivi	724	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia DTG superiore a RAL a 24 sett.: 79% vs 70% (p=0.003) Efficacia DTG superiore a RAL a 48 sett.: 71% vs 64% (p=0.03)
VIKING-3 ING112574	DTG 50 mg BID + OBT (Optimized Background Therapy)	183	<ul style="list-style-type: none"> Elevata efficacia di DTG: 69% dei pazienti (n=183) in soppressione virale a 24 sett.; 56% dei pazienti in soppressione virale a 48 sett. (dato riguardante i 144 pazienti disponibili a 48 sett.)
VIKING-4 ING116529	DTG 50 mg BID vs PBO, entrambi in aggiunta al regime di fallimento in atto per 7 giorni.	30	<ul style="list-style-type: none"> Risultati preliminari: variazione media vs valore al basale di HIV-1 RNA al giorno 8 nel braccio DTG statisticamente superiore vs braccio PBO HIV-1 RNA (log₁₀ c/mL): DTG -1.06 log₁₀ c/mL vs PBO +0.10 log₁₀ c/mL (p<0.001)

La Tabella riassume i dati di resistenze a oggi sviluppate negli studi registrativi su pazienti naïve ai tre INI.

	MUTAZIONI MAGGIORI DI RESISTENZA A INI	MUTAZIONI MINORI DI RESISTENZA A INI	PERCENTUALE DI MUTAZIONI DI RESISTENZA A NRTI ASSOCIATE
RAL	Y143 N155N Q148	Multiple	Elevata
EVG	T661 E92Q N155H Q148	Multiple	Elevata
DTG	NESSUNA	NESSUNA	NESSUNA

La Tabella riassume le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche che maggiormente differenziano i tre INI.

	EMIVITA PLASMATICA (ore)	IQ - quoziente di inibizione (volte)	TEMPO DI RESIDENZA SUL SITO TRANSCRITTASI (ore)
RAL	7	Circa 10	8,8
EVG	6-9	Circa 10	2,7
DTG	12,5	Circa 25	71

- Non necessita di booster farmacocinetico per sostenere la sua efficacia (a differenza di EVG).
- Può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione del pasto.
- Scarsa interazione con il citocromo P450 (di conseguenza scarse interazioni con altri farmaci).

PROFILO DI TOLLERABILITÀ

- Comparabile a quello di RAL sia nei pazienti naïve che pretrattati.
- Migliore di EFV: inferiore percentuale di interruzione del trattamento per evento

avverso nel gruppo trattato con DTG; minore incidenza di eruzioni cutanee e di eventi avversi legati al sistema nervoso centrale; migliore tollerabilità a livello del profilo lipidico.

- Migliore di DRV/r: inferiore percentuale di interruzione del trattamento per evento avverso nel gruppo trattato con DTG; migliore tollerabilità gastro-intestinale; migliore tollerabilità a livello del profilo lipidico.
- DTG, quando somministrato a 50 mg due volte al giorno (ossia nei pazienti plurifalliti con resistenze agli INI), dimostra un profilo di sicurezza simi-

le a quello evidenziato negli studi in cui è stato somministrato al dosaggio di 50 mg una volta al giorno.

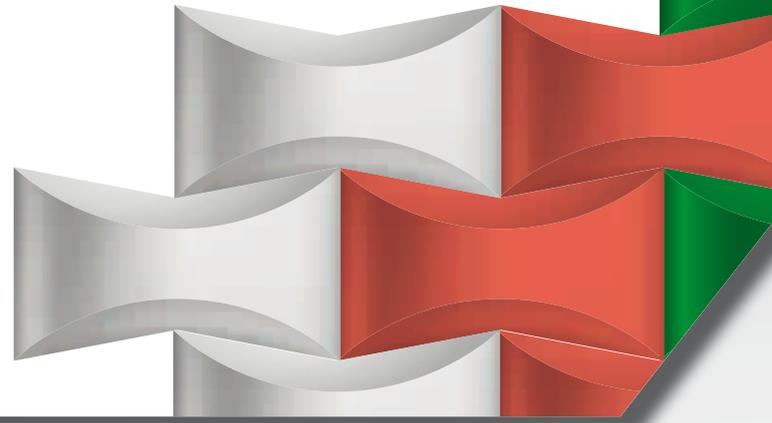
INDICAZIONI TERAPEUTICHE E DOSAGGIO

Può essere utilizzato in pazienti adulti con o senza resistenza alla classe degli INI e in adolescenti senza resistenza agli INI. In assenza di resistenza alla classe degli INI, il dosaggio è di una compressa al giorno da 50 mg senza cibo. In presenza di resistenza agli INI, il dosaggio è di 50 mg due volte al dì con cibo.

QUANDO ARRIVERÀ IN ITALIA?

Al momento il farmaco è in valutazione presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

NUOVE LINEE GUIDA



LE NUOVE LINEE GUIDA ITALIANE SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI E SULLA GESTIONE DIAGNOSTICO-CLINICA DELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV-1, PUBBLICATE A FINE

NOVEMBRE 2013, HANNO UN FORMATO TABELLARE, CONSENTENDO COSÌ AL LETTORE UNA PIÙ FACILE CONSULTAZIONE. PROPONIAMO UNA SINTESI DI ALCUNE PARTI

PREMESSA

Le indicazioni sono state accompagnate dal livello di *forza della raccomandazione* e della *qualità dell'evidenza*: A, B, e C (rispettivamente, raccomandato "Fortemente", "Moderatamente", "Opzionale") e I, II, e III (rispettivamente, dati ricavati da "almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati", "ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte", "rassegne di casistiche o consenso di esperti").

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

L'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è un momento cruciale nella gestione dell'infezione da HIV, il cui successo richiede *accettazione, comprensione e condivisione* da parte del paziente. Il luogo metaforico d'elezione in cui tutto ciò accade è la *relazione medico-paziente*, la quale, al fine di garantire il successo dell'esordio di terapia, deve essere caratterizzata da:

- Un rapporto di reciproca fiducia;
- Una qualità della comunicazione condizionale.

A tal proposito, l'abilità nel dire, ma soprattutto la capacità di ascoltare e di capire trasformano il "semplice" colloquio medico-paziente in un'efficace momento di interiorizzazione dell'informazione da parte del paziente stesso. È dunque fondamentale, a monte, valutare da parte del clinico il livello di ricettività del singolo individuo, che dipende da variabili di tipo sociale, cognitivo ed emotivo e che è capace di condizionare la comprensione o la distorsione dei messaggi informativi a lui/lei forniti.

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

Soppressione virologica: indica il raggiungimento della viremia a valori "non misurabili". Nonostante la disponibilità di metodiche in grado di quantificare la viremia al di sotto delle 50 copie, lo standard clinico di riferimento di soppressione virologica (in termini di "valori non misurabili", o altrimenti detto di "viremia non rilevabile") è tuttora < 50 copie/ml.

Fallimento virologico: indica il mancato raggiungimento entro 24 settimane o la perdita della soppressione virologica dopo l'inizio di una cART (2 valori consecutivi di viremia > 50 copie/mL) [si veda la nota]. I fallimenti virologici possono essere di tre tipi:

- **Soppressione virologica incompleta:** Fallimento virologico caratterizzato da due valori consecutivi > 50 copie/mL dopo 24 settimane di cART senza raggiungimento di soppressione virologica [si veda la nota].
- **Rialzo viremico:** Fallimento virologico caratterizzato da un primo valore di viremia > 50 copie/mL, confermato da un secondo dato consecutivo di viremia > 50 copie/mL, dopo il raggiungimento della soppressione virologica.
- **Viremia bassa persistente:** Fallimento virologico con valori ripetuti di viremia > 50 copie/mL, ma persistentemente al di sotto delle 200 copie/mL.

Blip virale: un valore di viremia > 50 copie/mL dopo la soppressione virologica, seguito però da un nuovo valore di viremia non rilevabile. Esso di per sé non rappresenta un fallimento virologico.

Nota: La viremia pre-terapia ha un ruolo importante nel raggiungimento della soppressione virologica. In presenza di valori di viremie pre-terapia particolarmente elevati, il raggiungimento della soppressione virologica può richiedere un tempo più lungo (a volte superiore alle 24 settimane attese), e/o è meno frequente. Pertanto la frequenza della misurazione della viremia all'inizio del percorso terapeutico rappresenta un elemento fondamentale in una corretta pianificazione terapeutica.

PERCHÈ E QUANDO INIZIARE

La terapia antiretrovirale (cART) nei pazienti con infezione cronica più avanzata (T CD4+ < 350 cellule/ μ L) è associata a un sicuro beneficio clinico documentato da studi randomizzati controllati.

La raccomandazione di un inizio più precoce (cioè con T CD4+ compresi tra 350 e 500 cellule/ μ L) sempre nel paziente con infezione cronica non è invece ancora basata sull'evidenza di dati provenienti da studi randomizzati, poiché non sono al momento disponibili i risultati dello Studio START.

Tuttavia, tale strategia appare giustificata:

- Sulla base di dati provenienti da studi di coorte che dimostrano, in questo contesto e sul paziente in trattamento:
 - > Un *beneficio clinico*, con una ridotta incidenza di eventi sia AIDS sia non-AIDS correlati;
 - > Una *miglior prognosi*, legata alla migliore tollerabilità dei regimi oggi disponibili;
 - > Una *superiore immuno-ricostruzione*, sia quantitativa sia qualitativa.

- Sulla base di dati provenienti da studi che evidenziano il ruolo della cART anche nella riduzione della trasmissibilità dell'infezione stessa e, quindi, nel contenimento dell'epidemia. In conseguenza, si riconosce che gli obiettivi della cART trascendono il solo controllo clinico e immuno-virologico dell'infezione nel singolo paziente in trattamento.
- A livello individuale del paziente, per poterne modificare positivamente il corso;
- A livello di trasmissibilità dell'infezione, in quanto questa fase è legata ad una maggiore infettività dell'individuo.

Forti di queste considerazioni, che complessivamente conducono anche al miglioramento della costo-efficacia del trattamento, si è deciso inoltre di raccomandare un inizio precoce della cART anche in pazienti con infezione acuta o recente (recente: da intendersi entro i sei mesi dal possibile episodio a rischio o sindrome retrovirale acuta), in quanto tale fase di malattia appare un'opportunità unica d'intervento nel corso della storia clinica della malattia da HIV:

COME INIZIARE

Il principale obiettivo della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) nel paziente naïve è quello di ridurre la morbosità e la mortalità correlata all'infezione e migliorare, in conseguenza, la qualità della vita della persona. Inoltre, la riduzione della trasmissibilità dell'infezione e quindi il contenimento dell'epidemia si configurano altresì, quali altrettanto obiettivi a pieno titolo da perseguire.

La soppressione virologica plasmatica (non rilevanza di HIV-RNA) entro 3-6 mesi dall'inizio del trattamento ne consente il raggiungimento, al contempo recuperando e preservando la risposta immunologica del paziente, riducendone i livelli di infiammazione cronica e le complicanze ad essa associate.

Visto il prolungato tempo di cura che, allo stato dell'arte, le persone sieropositive in terapia devono affrontare, nella scelta del regime iniziale pare opportuno, in generale, considerare un criterio di *induzione terapeutica* assolto dal primo regime (mirante a rispondere con decisione agli obiettivi prima enunciati) e a seguire un regime di *mantenimento*, sovente ottimizzato, pensato al fine di rispondere meglio alle necessità cliniche e non cliniche del paziente varianti nel tempo.

Regimi raccomandati

	REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Preferiti	TDF/FTC+EFV	[A]
	ABC/3TC+EFV (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[A]
	TDF/FTC/RPV (utilizzabile solo se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[A]
	TDF/FTC+ATV+r	[A]
	ABC/3TC+ATV+r (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[A]
	TDF/FTC+DRV+r	[A]
	ABC/3TC+DRV+r	[AII]
	TDF/FTC+RAL	[A]
	ABC/3TC+RAL	[AII]
	TDF/FTC/EVG/COBI	[A]
	TDF/FTC+DTG	[A]
ABC/3TC+DTG	[A]	
Alternativi	TDF/FTC+LPV/r	[B]
	ABC/3TC+LPV/r	[B]
	TDF/FTC+NVP	[B]

Note: non riportate per motivi di sintesi.

Regimi opzionali

	REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Opzionali	TDF+3TC+EFV	[C]
	ABC/3TC+NVP	[CIII]
	ABC/3TC+RPV (utilizzabile solo se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[CII]
	LPV/r + RAL	[C]
	DRV+r + RAL	[CIII]
	LPV/r + MVC	[CIII]
	LPV/r + 3TC	[C]

Note: non riportate per motivi di sintesi.

Preferenze dei farmaci all'interno delle classi principali (NRTI, NNRTI, IP/r, INI) e in rapporto a specifiche condizioni.

CONDIZIONI	NRTI backbone		NNRTI		IP/r		INI	
	1° scelta	2° scelta	1° scelta	2° scelta	1° scelta	2° scelta	1° scelta	2° scelta
Dislipidemia/Rischio cardiovascolare	TDF/FTC	ABC/3TC	NVP RPV	EFV	ATV+r DRV+r	LPV/r	DTG EVG/COBI RAL	
Insufficienza renale	ABC/3TC	TDF/FTC	EFV NVP RPV		DRV+r	ATV+r LPV/r	DTG RAL	
Problematiche gastrointestinali	ABC/3TC TDF/FTC		EFV NVP RPV		ATV+r DRV+r	LPV/r	DTG EVG/COBI RAL	
Uso contraccettivi orali	ABC/3TC TDF/FTC		RPV	EFV NVP	ATV/r	DRV+r LPV/r	DTG RAL	EVG/COBI
Uso concomitante PPI (Inibitori di Pompa Protonica)	ABC/3TC TDF/FTC		EFV NVP		DRV+r LPV/r	ATV+r	DTG EVG/COBI RAL	
Terapia sostitutiva con metadone	ABC/3TC TDF/FTC		RPV	EFV NVP	ATV+r DRV+r	LPV/r	DTG RAL	EVG/COBI
Alto grado di interazioni farmacologiche	ABC/3TC TDF/FTC			EFV NVP RPV		ATV+r DRV+r LPV/r	DTG RAL	EVG/COBI
Necessità di miglioramento dell'aderenza/riduzione del pill burden	ABC/3TC TDF/FTC		EFV NVP RPV		ATV+r; DRV+r	LPV/r	DTG EVG/COBI	RAL
Co-trattamento con farmaci anti-HCV	TDF/FTC	ABC/3TC	RPV	EFV NVP	ATV+r	DRV+r LPV/r	DTG RAL	EVG/COBI
Co-trattamento con farmaci Tubercolari	ABC/3TC TDF/FTC		EFV	NVP RPV		ATV+r DRV+r LPV/r	RAL	DTG EVG/COBI
Disturbi cognitivi sintomatici (MND, HAD)	ABC/3TC	TDF/FTC	NVP	EFV RPV	DRV+r LPV/r	ATV+r	DTG RAL	EVG/COBI
Disturbi psichiatrici maggiori	ABC/3TC TDF/FTC		NVP RPV	EFV	ATV+r DRV+r LPV/r		DTG EVG/COBI	RAL
Osteoporosi	ABC/3TC	TDF/FTC	EFV NVP	RPV	ATV+r DRV+r	LPV/r	RAL	DTG EVG/COBI
Gravidanza	ABC/3TC TDF/FTC		NVP	EFV RPV	ATV+r LPV/r	DRV+r	RAL	DTG EVG/COBI

Note: non riportate per motivi di sintesi.

OTTIMIZZAZIONE

Il termine *ottimizzazione della cART* è utilizzato per indicare strategie finalizzate al miglior risultato possibile, attraverso switch terapeutici anche differenti fra loro e con scopi e razionali diversi, ma sempre in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA < 50 copie/mL). Ottimizzazione della cART non significa necessariamente riduzione del numero di compresse o dosi.

Sono immaginabili tre principali modalità di ottimizzazione:

- *Riduzione del numero di farmaci antiretrovirali;*
- *Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, ma sempre ricorrendo ad uno schema di triplice terapia;*
- *Altre strategie di ottimizzazione, che ricorrono ad uno schema di triplice terapia, non necessariamente inquadrabili nel razionale del precedente punto.*

Devono quindi essere accuratamente valutati, bilanciati e discussi i potenziali rischi e i benefici di *schemi individualizzati di trattamento, modulati sulla base delle preferenze e delle esigenze cliniche del singolo paziente.*

Alcune abbreviazioni utilizzate nel testo:

3TC: lamivudina, FTC: emtricitabina, ABC: abacavir, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina, RPV: rilpivirina, LPV: lopinavir, ATV: atazanavir, DRV: darunavir, ELV: elvitegravir, RAL: raltegravir, DTG: dolutegravir, MVC: maraviroc, NRTI: Inibitori nucleosidi(t)ici della trascrittasi inversa, NNRTI: Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, IP: Inibitori della proteasi, INI, Inibitori dell'Integrasi, "r": con booster di ritonavir, COBI: co-cicistat impiegato come booster.

Le Linee guida sono disponibili al link:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2074_allegato.pdf

LINEE GUIDA E FARMACI EQUIVALENTI

IN ACCORDO CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, LE NUOVE LINEE GUIDA ITALIANE, PRIME TRA I PAESI IN CUI LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE DI COMBINAZIONE

È PIENAMENTE DISPONIBILE, INTRODUCONO IL TEMA DEI FARMACI EQUIVALENTI O "GENERICI". PROPONIAMO UN ESTRATTO DEL TESTO.

ENTRATA IN COMMERCIO DEI FARMACI EQUIVALENTI

Alcune co-formulazioni includono molecole già fuori brevetto, altre lo saranno a breve o solo tra qualche anno. Alcune molecole, tutt'ora utilizzate nella pratica clinica, sono già fuori dalla copertura brevettuale ed altre lo saranno a breve. Di conseguenza, si profila un possibile scenario in cui la differenza di prezzo tra il farmaco equivalente e l'*originator* potrebbe comportare un favorevole impatto (riduzione dei costi) sulla terapia antiretrovirale.

Al contempo, tale scenario potrebbe introdurre il rischio di scomposizione delle Fixed Dose Combinations (FDCs) con un possibile impatto sull'aderenza dei pazienti alla terapia.

PRINCIPI D'IMPIEGO

Seppur in mancanza di consistenti dati di letteratura, al fine anche di garantire un responsabile impiego delle risorse, si propongono i seguenti principi d'impiego (qualitativi) per l'introduzione delle specialità medicinali equivalenti, i quali trovano riscontro in molte parti delle presenti

Linee Guida, con la premessa che riguarda la necessità di *garantire, comunque, la continuità e l'appropriatezza del regime terapeutico attraverso un'omogenea e non sporadica disponibilità territoriale delle specifiche specialità medicinali prescelte:*

- **Condividere con il paziente la scelta del regime terapeutico;**
- **Selezionare attentamente il paziente, evitando chi presenta fattori noti di rischio di non aderenza;**
- **Valutare con attenzione l'aderenza, in occasione delle visite cliniche programmate;**
- **Identificare precocemente potenziali fattori favorevoli l'insuccesso virologico.**

È comunque auspicabile l'effettuazione di studi clinici istituzionali su questa materia, che confrontino tollerabilità ed efficacia di diversi regimi con FDCs e con regimi scomposti con l'introduzione di singole molecole equivalenti.

Abbiamo intervistato il Prof. Adriano Lazarin (Università Vita-Salute San Raffaele, Milano), coordinatore delle Linee Guida, per capire meglio l'introduzione del tema dei farmaci equivalenti e chiarire alcuni dubbi, espressi anche dai nostri lettori.

D: Perché l'esigenza di introdurre il tema dei farmaci equivalenti nelle Linee Guida Nazionali?

La disponibilità di farmaci equivalenti ne autorizza automaticamente l'uso al posto degli *originators*. Che nel trattamento dell'infezione da HIV ci si debba attenere a "una regola" diversa non è né corretto dirlo né è lo scopo della nuova parte introdotta. Le Linee Guida, infatti, non mettono in dubbio il principio di equivalenza, anche alla luce del fatto che nei paesi in via di sviluppo i generici sono usati da tempo con successo pari a quello degli *originators*.

Andava però precisato che i principali farmaci in scadenza di brevetto (efavirenz in particolare) sono spesso impiegati in FDCs, associati ad altri che sono o non più coperti o, invece, ancora coperti da brevetto. Le Linee Guida, dunque, consigliano di considerare con la dovuta cautela l'impiego di singole molecole che vanno a sostituire le combinazioni di due o tre farmaci. Alla base di questa considerazione ci sono due elementi di preoccupazione: il primo è che il ritorno alla necessità di assumere più compresse porti al rischio di scendere al di sotto della soglia di aderenza necessaria per garantire il successo della terapia antiretrovirale (attualmente viene

stimato > 80 %), il secondo è la presa d'atto, nella nostra patologia, della mancanza di "indicatori clinici di immediato riscontro" per riconoscere la tossicità o l'inefficacia, le quali sono documentabili quasi sempre solo attraverso i periodici esami di laboratorio.

Non possiamo, infatti, permetterci di retrocedere dalle altissime percentuali di *undetectability* raggiunte dai nostri pazienti (circa il 90% dei trattati), che ci vede in Europa tra gli stati migliori.

D: Alcune realtà locali tendono a fare iniziare la terapia con i farmaci equivalenti solo ai pazienti naïve. Per quale ragione? È, forse, più complicato gestire lo switch da farmaci originators a farmaci equivalenti?

È indubbiamente più complicato: nei casi di successo, le co-formulazioni in essere sono il punto di arrivo spesso di un lungo percorso di cure in cui la triade *convenienza/aderenza/motivazione* ha avuto ed ha un ruolo tutt'altro che secondario.

Quindi, non consentire al paziente di poter avere continuità di cura togliendo la *convenienza* della sua terapia, rischia di invalidare il risultato ottenuto. Mi sembra, invece, meno "irricevibile" una partenza con farmaci generici non co-formulati, non dimenticando che in questo caso il paziente deve avere un programma di osservazione più attento e accurato, perché il fallimento virologico in presenza di livelli subottimali di farmaco può innescare la selezione

di ceppi resistenti che complicheranno molto le cure successive.

D: In caso di switch per qualunque causa da farmaco originator a farmaco/ci equivalente/i, pensa che si dovrebbe prevedere un monitoraggio specifico?

Credo che si possa serenamente affermare, come indicato nel punto dedicato delle Linee Guida, che dopo anni di trattamento dell'infezione da HIV, nella quasi totalità dei casi con FDCs, il successo ottenuto imponga l'onere della prova a schemi di trattamento seppur di poco diversi.

Tenere sotto stretta osservazione i pazienti nei quali è stato indicato lo *switch* (cui fa riferimento il quesito) e raccogliere dati per verificare l'efficacia e la tollerabilità dovrebbe essere imprescindibile.

D: Ma se una persona fosse intollerante al farmaco equivalente, potrebbe tentare di passare al farmaco originator? E se la sua farmacia decide di non acquistarlo?

Entrambe le ipotesi, per fortuna, mi sembrano improbabili. Darei per scontato che la bioequivalenza del bulk (ossia del farmaco non ancora messo nella forma farmaceutica di vendita, ad esempio "la compressa") sia reale e che le eventuali differenze siano dovute agli eccipienti impiegati. Inoltre, non prenderei in considerazione che, a fronte di una evidente necessità clinica, si arrivi alla *bad practice* di negare al singolo caso la possibilità di avere la cura necessaria.

DI ARTE E DI PARTE

DA QUANDO L'HIV È COMPARSO SULLA SCENA MONDIALE, NESSUN'ALTRA MALATTIA HA EMOTIVAMENTE ATTRATTO L'INTERESSE DEGLI ARTISTI NEL RACCONTARE TALE CONDIZIONE ATTRAVER-

**SO LE PIÙ SVARIATE FORME ESPRESSIVE. PROPO-
NIAMO DI SEGUITO UN PERCORSO ATTRAVERSO
ALCUNE DELLE OPERE CHE HANNO RACCONTATO
L'HIV/AIDS NEGLI ULTIMI VENT'ANNI.**

Nel mondo, e in Italia, l'Hiv è diventato il tabù da abbattere. Per molti un evento "rimosso", come diceva Freud, un residuo che la coscienza (individuale e pure collettiva della comunità) ha deliberatamente abbandonato; per altri, invece, materia viva contro il sentimento di colpa che contrassegna gran parte della società spinta a espiare le conseguenze di una colpa atavica.

I contenuti contro la criminalizzazione, contro lo stigma - dolenti, ironici, laceranti o provocatori - sono stati potenti mezzi per fruire una condizione volta a essere normalizzata.

GLI ALIBI DEL CUORE

Quando in Italia, nel 1993, si viveva la malattia come un tunnel senza via di uscita, il commediografo/attore Fabio Maraschi scrisse la prima commedia a tema "Gli alibi del cuore". Di lì a poco, Maraschi sarebbe morto di Aids a soli trentatré anni, come Massimo, il protagonista, un giovane attore alle prese con i più importanti legami della sua vita: la madre, due amiche e il suo compagno.

Il messaggio, allora, non potette che essere lacerante, per quanto l'autore, con estrema delicatezza, fosse riuscito a mettere a nudo i sentimenti, il grado di civiltà e di umanità di quanti venissero in contatto con quella malattia.

Massimo, infatti, è circondato da personaggi che a loro modo affrontano il suo destino: sua madre, protettiva e insopportabilmente invadente, che sembra rifiutare la malattia del figlio continuando a vivere pensando alle difficoltà del suo quotidiano, ma capace d'imprimere ai giorni tragici del figlio un senso di non straordinarietà e impedirgli di scivolare nell'autocommisse-

razione. Andrea, il suo compagno, è incapace di aiutarlo o quantomeno smettere di tormentarlo, vittima di una comprensibile confusione emotiva.

Ma la cartina di tornasole mette in luce anche i veri affetti come quello delle amiche Anna e, soprattutto, Chiara che infonde a Massimo la sua forza e la sua lucida positività, cercando di farlo reagire, non permettendogli di sprecare nulla di se stesso, neppure il dolore. Grazie a lei, Massimo chiarirà il suo rapporto con la madre, con Andrea e con la malattia.

C'è poi, invisibile protagonista, l'alibi, che serve a giustificare la nostra indifferenza.

"Quella che ci ha lasciato Fabio (dice il regista Marco Mattolini) è una commedia sulla vita, sull'amore, sui rapporti che legano il protagonista della storia, un attore malato, a sua madre, alle due amiche, al suo compagno. Nel corso di una giornata questi rapporti s'intrecciano e si aggrovigliano. Esce il ritratto, dolce e ironico, dell'indifferenza, del dolore, della speranza".

Fabio Maraschi era principalmente un attore che ha vissuto fino all'ultimo la sua professione fra cinema e teatro, nella prestigiosa compagnia "Attori e Tecnici" del Teatro Vittoria. "...la vita è un dono, di essa nulla deve essere sprecato nemmeno il dolore." Questo dice Fabio Maraschi attraverso Massimo, il suo alter ego.

Di lui dice Mita Medici, interprete della commedia pochi anni dopo:

"Gli alibi del cuore, spettacolo teatrale tra i più belli che ho interpretato, tratta con delicatezza e lucidità il tema della malattia, in questo caso poi l'Aids, e dello sconquasso emotivo che il dolore porta non solo al ma-

lato, ma a tutte le persone affettivamente al malato legate, troppo spesso lasciate sole, senza alcun sostegno pratico e psicologico."

ANGELS IN AMERICA

In quegli stessi anni, tra il 1992 e il 1996, Tony Kushner ricevette il premio Pulitzer con questa commedia, il cui sottotitolo è "Fantasia gay su temi nazionali", che racconta di un'apocalisse, quella dell'Aids, ambientata nella New York degli anni '80, durante la presidenza Reagan. Si tratta di uno spaccato impietoso che lascia senza fiato ancora oggi dopo tanti anni.

Il testo teatrale fu trasposto nel 2003 in un film per la televisione con Meryl Streep e Al Pacino, nel ruolo di Roy, un avvocato senza scrupoli, segretamente gay il quale, ammalatosi di Aids, insiste a spacciarlo come cancro al fegato, per paura di essere etichettato come omosessuale.

Nella seguente scena, il personaggio dice al suo medico:

ROY: Questa malattia...

HENRY: Sindrome.

ROY: Quello che è. Colpisce soprattutto omosessuali e drogati.

HENRY: Prevalentemente. Risultano a rischio anche gli emofiliaci.

ROY: Quindi stai dicendo che io...

(...)

HENRY: Dove vuoi arrivare, Roy?

ROY: No, dillo. Faccio sul serio. Di': "Roy Cohn, tu sei un omosessuale". E io farò di tutto, sistematicamente, per rovinare la tua reputazione...

HENRY: Roy, tu sei mio paziente, ti ho curato per tutto, dalla sifilide...

ROY: Beccata da una puttana a Dallas.

HENRY: Dalla sifilide ai condilomi. Anali. Che forse ti sarai beccato da una puttana

di Dallas, ma non era certo una puttana donna.

ROY: E allora dillo.

HENRY: Roy Cohn, tu sei... Tu hai avuto rapporti sessuali con uomini, moltissimi uomini, Roy, e uno di loro, o più d'uno, ti ha contagiato. Hai l'Aids.

ROY: Aids. Il tuo problema, Henry, è che sei fissato con le parole, con le etichette, e credi vogliano dire ciò che sembrano voler dire. Aids. Omosessuale. Gay. Lesbica. Tu credi che queste definizioni possano far capire con chi uno va a letto e invece non è così.

(...)

HENRY: Ok, Roy.

ROY: E quale sarebbe la mia diagnosi, Henry?

HENRY: Tu hai l'Aids, Roy.

ROY: No, Henry, no. L'Aids ce l'hanno gli omosessuali. Io ho un cancro al fegato.

Anche in questa commedia ci sono figure di madri, colme di fede, oltre a rabbini, smemorati (perché la pièce vuole rappresentare diverse minoranze, non solo quella omosessuale, ma anche quella ebraica e mormone), giovani uomini che muoiono troppo presto e mogli tradite.

E c'è anche un trentenne, Prior, malato di Aids, che viene abbandonato sul letto d'ospedale dal compagno perché incapace di affrontare la malattia.

OMERTÀ E PAURA

L'omertà è ancora presente e fomenta lo stigma. Nessuno abbandonerà l'idea di "peste" se non lo fa per primo il sieropositivo stesso, affermando non solo di essere in cura, ma che la cura azzerava la viremia e che lui è un soggetto sicuro, a differenza di tanti sconsiderati che non si fanno il test e conducono una vita promiscua.

La paura purtroppo è scalzata dall'ignoranza (quando invece dovrebbe prevalere la consapevolezza) nel tentativo di distorcere la visione dell'Hiv/Aids come una fase superata "perché ci sono le cure".

Non a caso, voglio riportare alcuni passaggi di un interessante articolo, da La Repubblica del 13 gennaio scorso, dal titolo

"Crescono i contagi tra i giovani, così l'Aids torna a fare paura":

Nel paradosso della vittoria si nasconde il rischio della sconfitta, al tempo in cui finalmente la comunità scientifica può dire di aver battuto o comunque messo sotto controllo l'Aids arrivano numeri che raccontano un mondo alla rovescia: i contagiati crescono a ritmi vertiginosi tra i giovani. L'allarme parte dagli Stati Uniti, ma è una tendenza globale, tocca Canada, Australia, Francia, Inghilterra, Olanda e in Cina i ricercatori parlano addirittura "di un'epidemia tra gli studenti".

I "millennials", quelli che hanno tra i 18 e i 30 anni, non hanno mai visto un amico morire in un letto d'ospedale dopo mesi di sofferenza, non hanno memoria delle immense coperte colorate con i nomi delle vittime, non hanno pianto guardando il film Philadelphia e dunque non pensano di

correre un pericolo tutte le volte che fanno sesso non protetto. Oltre il 20% ammette candidamente di non usare il preservativo, ma nei sondaggi ufficiosi la cifra triplica.

"Il problema è proprio l'educazione sessuale. Da noi si concentra sempre di più solo su astinenza e prevenzione della gravidanza. Quasi nessuno si azzarda a parlare di Aids, figuriamoci di omosessualità.", spiega a Usa Today lo psicologo Robert Garafalo. Poi conclude amaro: "Viviamo dentro una contraddizione: mai come ora i nostri ragazzi sono bombardati da messaggi sessuali espliciti, modificano le loro abitudini, hanno rapporti sempre più precoci, cambiano spesso partner e affrontano tutte queste esperienze nella più totale ignoranza".

È drammatico aver ammainato la bandiera della prevenzione attraverso edulcorati messaggi che passano inosservati quanto un raffreddore.

SI TORNA A PARLARE DI AIDS...

Il 30 gennaio di quest'anno è uscito un film tratto da una storia vera che riprende il tema dell'Aids, "Dallas Buyers Club" (due Golden Globe e sei candidature all'Oscar, con Matthew McConaughey e Jared Leto), ma anche di omofobia e cure alternative all'allora unica terapia in sperimentazione: l'AZT.

L'azione si svolge nel 1985, al protagonista, Ron Woodroof, è diagnosticato l'Aids con una conta di 9 CD4 e scarsissime prospettive di sopravvivere. Lui è un cowboy, un eterosessuale al 100% (anche se in una scena di sesso la sua eterosessualità è messa in dubbio), oltretutto omofono: quando si troverà a dividere la camera d'ospedale con il travestito Rayon dalle idee molto chiare, all'inizio lo odierà, ma poi Ron si mette in discussio-

ne, assiste all'abuso di AZT, diventa amico e socio di Rayon e assieme aprono un ufficio, dove non solo spingono i pazienti a dimezzare le dosi di AZT, ma dispensano medicine alternative importate di contrabbando dal Messico, dal Giappone e da alcuni stati europei.

C'è una dura critica all'FDA e al suo tacito accordo con le case farmaceutiche, tanto che si arriverà a un processo che Woodroof perderà dando però inizio a una nuova regolamentazione delle terapie. "Dallas Buyers Club" è rappresentativo di quella che sarà la forza dell'attivismo negli anni a seguire. Woodroof doveva vivere un mese, come gli aveva detto il medico dopo i risultati delle prime analisi, vivrà sette anni battendosi sino all'ultimo giorno.



L'IMPEGNO DELLA COMUNITÀ

QUESTA RUBRICA È DEDICATA ALLE POSIZIONI E AGLI IMPEGNI DEGLI ATTIVISTI SULLE POLITICHE SANITARIE IN AMBITO EUROPEO.

TasP? INUTILE SENZA LA COMMUNITY

Un documento promosso dall'EATG e sottoscritto da decine di organizzazioni di tutto il mondo conferma che è fondamentale rispettare i diritti delle persone con HIV per ottenere i massimi benefici dal trattamento antiretrovirale, anche nel fermare la trasmissione.

È probabilmente la più grande notizia nel campo dell'HIV nell'ultimo decennio: l'impatto che ha sulla vita quotidiana delle persone che vivono con il virus è straordinario. Eppure rischia di diventare un altro strumento usato "contro" le persone con HIV.

Parliamo della strategia denominata *terapia come prevenzione o Treatment as Prevention* (TasP), nata dall'evidenza scientifica che il trattamento antiretrovirale correttamente assunto, oltre a controllare la replicazione virale e restituire una migliore qualità della vita alle persone che vivono con l'HIV, abbatte drasticamente anche la possibilità che trasmettano l'infezione ai loro partner sessuali.

TERAPIA E PREGIUDIZIO

Il concetto è intuitivo dal punto di vista scientifico: se ho meno virus nell'organismo, è meno probabile che possa trasmetterlo. Un sollievo per molti: come ha detto Nikos Dedes dello *European AIDS Treatment Group*, «possiamo non considerare più noi stessi per tutta la vita come una minaccia per le altre persone».

Tuttavia da quando la scienza ha dimostrato dati alla mano che le cose stanno effetti-

vamente così, la voce della comunità delle persone con HIV è rimasta inascoltata: la speranza che questa "scoperta" potesse alleggerire il carico di stigma nei confronti di chi vive con il virus sembra andare incontro a una delusione. L'unica conseguenza della TasP sembra essere un inizio più precoce della terapia: la logica è cercare di evitare che la persona trasmetta l'infezione quando la sua carica virale è ancora molto alta. C'è chi è arrivato a ipotizzare che in questo modo si potrebbe fermare la diffusione del virus a livello planetario. Si tratta sicuramente di un fatto positivo, purché l'inizio della terapia sia intrapreso con l'accordo di chi dovrà poi assumerla per tutta la vita.

COMUNITÀ E IMPEGNO

Insomma se la TasP può contribuire a fermare la trasmissione del virus, questo può avvenire solo con la collaborazione e il coinvolgimento attivo delle persone che vivono con l'HIV.

È questo il concetto di fondo espresso da un documento elaborato per iniziativa dello *European AIDS Treatment Group* (www.eatg.org) che cerca di mettere nero su bianco cosa la comunità si aspetta rispetto alla terapia come prevenzione.

Presentato lo scorso 27 febbraio in una conferenza stampa online, il *Consensus statement* è il frutto di un'opera di consultazione ed elaborazione durata quasi un anno: dalla prima stesura sottoposta ai commenti delle associazioni di tutta Europa e Nord America, si è giunti a una versione che ha ricevuto l'appoggio anche di diverse organizzazioni africane e internazionali. E che ancora oggi è possibile sottoscrivere sul sito www.hiv4p.org.

Partendo dalla consapevolezza che la terapia antiretrovirale riduce le possibilità di trasmettere l'HIV di oltre il 96%, il documento conviene che un maggiore accesso al test e al trattamento è fondamentale per porre fine all'epidemia. Inoltre, la paura di infettare altri è un fardello pesante per molte persone che vivono con il virus.

Tuttavia preoccupa che alcuni paesi stiano valutando la possibilità di introdurre norme

per costringere le persone a fare il test - e magari, in un futuro fosco, ad assumere obbligatoriamente la terapia - così come la considerazione che ad essere tenuti lontani dai servizi sanitari sono proprio le persone che più trarrebbero giovamento da un accesso migliore al test, come chi lavora nel mercato del sesso, i maschi gay, i migranti, le persone che usano droghe e i detenuti. «In molti paesi - si legge nel documento - le popolazioni vulnerabili che hanno più bisogno della terapia hanno il peggior accesso ai servizi per l'HIV. I benefici di prevenzione della terapia non possono concretizzarsi finché non si affrontano questi problemi».

Il concetto di fondo, quindi, è che per mettere in pratica la TasP non si può trascurare il coinvolgimento delle associazioni: «Sin dai Principi di Denver del 1983, la lotta contro l'AIDS nel mondo si è giovata delle direttive e della leadership delle persone che vivono con il virus - ha detto **Gus Cairns**, membro EATG e giornalista di NAM che ha curato la redazione del documento - Ci preoccupava che questo approccio basato sui diritti potesse essere messo in pericolo e abbiamo voluto mettere in chiaro che le persone con HIV devono essere al centro delle decisioni sul loro trattamento».

«Tutte le persone che vivono con HIV dovrebbero avere accesso alla terapia e sulle informazioni su come usarla al meglio per controllare la replicazione e per proteggere da ulteriore trasmissione del virus» aggiunge **Brian West**, presidente dell'EATG mentre **Casper Thomson**, direttore di NAM/Aidsmap, com precisa: «Siamo in un momento fondamentale nella storia dell'epidemia di HIV: abbiamo la possibilità di fermarla usando la terapia ma ci sono molte questioni complesse su come cogliere questa opportunità. Abbiamo imparato che è essenziale assicurare alle persone con HIV un ruolo centrale nella strategia scelta».

L'UNIVERSITÀ DEGLI ATTIVISTI

Si tengono in queste settimane le selezioni per la seconda edizione della *Training*

Academy STEP-UP, l'iniziativa promossa dall'EATG per formare giovani attivisti da tutta Europa.

Si tratta di un progetto di formazione per moduli della durata di un anno su argomenti connessi con il trattamento, la cura e la prevenzione dell'HIV/AIDS. L'obiettivo è di contribuire allo sviluppo personale di donne e uomini che abbiano l'aspirazione e un potenziale realistico per diventare futuri attivisti per il trattamento dell'HIV. Ecco perché il programma si rivolge a persone che abbiano da uno a tre anni di esperienza nel campo dell'HIV, quindi non esperti ma non "vergini".

La prima edizione è stata inaugurata lo scorso ottobre a Bruxelles in occasione della conferenza europea EACS: in quella sede i partecipanti hanno discusso gli elementi fondamentali del trattamento dell'HIV e delle coinfezioni come quella con l'epatite C o la tubercolosi.

Il secondo modulo svolto a gennaio ha trattato la salute sessuale e ha illustrato nomi e classificazione dei farmaci e i criteri con cui si disegna uno studio clinico. Fundraising, presentazione in pubblico e diffusione delle informazioni saranno al centro dei tre moduli successivi che si tengono ad aprile, giugno e settembre 2014.

Un calendario analogo sarà adottato per la seconda edizione che dovrebbe partire ad ottobre e avere la durata complessiva di un anno. Ogni modulo vedrà la partecipazione in qualità di formatori di specialisti che hanno già svolto attività di training per conto dell'EATG.

I materiali utilizzati per i corsi sono sul sito www.eatgtrainingacademy.org, nel quale è anche possibile trovare informazioni per partecipare alle selezioni della seconda edizione.

PRESIDENZA ITALIANA UE: UN IMPEGNO CONTRO L'AIDS

Le organizzazioni di lotta all'Aids del vecchio continente si mobilitano in occasione della presidenza italiana dell'Unione europea. Se ne è parlato durante uno degli ultimi meeting del Civil Society Forum, l'organismo con-

sultivo della Commissione Europea in tema di politiche contro l'HIV e l'AIDS composto dai rappresentanti di diverse associazioni e guidato dall'EATG e da AIDS Action Europe. Le due organizzazioni hanno proposto di chiedere al Governo italiano di farsi promotore, durante il suo semestre di presidenza dell'Unione Europea che si svolgerà da luglio a dicembre 2014, di un evento finalizzato alla revisione della Dichiarazione di Dublino, varata esattamente dieci anni fa.

La Dichiarazione è stata il primo documento ufficiale in cui si sottolinea l'importanza dell'HIV come priorità politica per i paesi dell'Europa e dell'Asia Centrale. Vi si afferma l'impegno di tutti i sottoscrittori ad agire collettivamente per fermare il diffondersi dell'infezione e illustra una serie di azioni per accelerare il raggiungimento di questo obiettivo.

I paesi che l'hanno sottoscritta si sono anche impegnati a monitorare l'implementazione delle azioni illustrate nella Dichiarazione con

il reale coinvolgimento della società civile e delle persone che vivono con l'HIV.

Secondo i presidenti del Civil Society Forum, l'ungherese Tamás Bereczky e l'italiana Lella Cosmaro, «l'impegno politico nella lotta contro l'AIDS è oggi più fondamentale che mai, anche per fermare altre patologie come la tubercolosi, l'epatite e le malattie a trasmissione sessuale. Inoltre, dal 2004, alcuni fattori, a partire dalla crisi economica, hanno fatto sì che lo scenario cambiasse radicalmente: per questo è importante riunire politici, decisori e società civile per discutere le sfide presenti e future».

Nei mesi scorsi una lettera di richiesta in tal senso è stata inviata al Governo italiano ed è circolata tra le associazioni italiane per raccogliere adesioni.

In seguito alla richiesta del Civil Society Forum perché appoggi questa iniziativa, la Commissione Europea si è detta disponibile purché ci sia l'impegno della presidenza italiana.



IL GIOCO DEI RISCHI

IL RUOLO DELLA CARICA VIRALE E DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE NELLA TRASMISSIONE E NELLA PREVENZIONE. È REALISTICO PENSARE AD UN RISCHIO ZERO?

VIRUS E TRASMISSIONE

Quando si parla di carica virale (o viremia plasmatica o HIV/RNA), ci si riferisce alla quantità di virus nel sangue. Normalmente questo dato è utile per controllare la progressione o diminuzione dell'infezione da HIV, per determinare inizio o cambio di terapia e il successo di essa in presenza di livelli non quantificabili.

Di recente si è compresa l'importanza della carica virale collegandola al tema della trasmissione e della prevenzione. Si è capito quindi che il dato è un importante elemento per valutare il rischio dopo l'esposizione al virus. Nel 2011, lo studio HPTN052 ha dimostrato nelle coppie eterosessuali e sierodiscordanti che la terapia precoce riduce significativamente il rischio della trasmissione sessuale. Ma rimangono alcune incertezze nell'uso della terapia come strategia di prevenzione e si è visto che molte persone con HIV tengono in conto la carica virale quando prendono decisioni sull'uso o meno del preservativo.

TERAPIA E TRASMISSIONE

Lo studio HPTN052 ha confermato che nel rapporto eterosessuale, in presenza di tera-

pia, la trasmissione si è ridotta del 96%. Ma questo dato si riferisce a un contesto particolare di partecipanti a uno studio che venivano seguiti con counselling per l'aderenza. Non sappiamo con precisione, pertanto, come questo dato si possa associare al mondo reale. Del resto, se si dimentica una dose della terapia o se sono presenti altre malattie infettive, il trattamento antiretrovirale può essere meno efficace e diminuire la percentuale di successo. Ad esempio, uno studio osservazionale condotto in Cina ha dimostrato che la terapia antiretrovirale da sola riduce la trasmissione solo del 26%.

L'OMS, di recente, ha dichiarato che non vi è motivo per credere che la terapia possa ridurre il rischio di trasmissione in caso di rapporto anale. Attualmente sono in corso studi sulle coppie omosessuali, ma i dati non sono ancora disponibili.

VIREMIA NON QUANTIFICABILE E SESSO NON PROTETTO: QUALI I RISCHI?

Non vi è una risposta univoca dato che non vi sono ricerche effettuate sulle persone che hanno principalmente rapporti sessuali non protetti. L'assenza di trasmissione in presenza di terapia non significa rischio zero in quanto nello studio HPTN052 i partecipanti usavano il preservativo in ogni rapporto. Anche se hanno dichiarato di usare il profilattico più regolarmente di quanto abbiamo realmente fatto, probabilmente l'assenza di trasmissioni è dovuta proprio a questo. In ogni caso, sesso anale e sesso vaginale sono diversi. Inoltre bisogna tenere in

considerazione chi è il soggetto positivo tra il partner ricettivo e il partner attivo. A tale proposito lo studio PARTNER ci fornirà dati più precisi per comprendere meglio il rischio di trasmissione sia in caso di rapporto anale che in quello vaginale.

È da sottolineare che un rischio "estremamente basso" non significa, neanche in questo caso, **rischio zero**. Infatti, sono stati riportati alcuni casi di trasmissione in cui il partner sieropositivo credeva di avere carica virale non quantificabile. Ricordiamo comunque che la non quantificabilità si riferisce alla quantità di virus che i test possono rilevare, cioè 40 - 50 copie/ml. Un livello più elevato di HIV nel liquido seminale o nei fluidi vaginali o del retto potrebbero aumentare il rischio di trasmissione anche se non si riscontrano nel sangue. Non è chiara la frequenza di questi casi.

RAPPORTI OCCASIONALI?

Insistiamo che in caso di rapporti occasionali è importante tenere in conto che il partner occasionale può essere stato infettato da qualche MTS (malattia a trasmissione sessuale) ma non avere ancora sintomi o non esserne a conoscenza.

È opportuno tenere presente che le MTS si accompagnano frequentemente con l'HIV, quindi l'uso del profilattico è indispensabile per diminuire i rischi di contagio. Si consiglia anche il ricorso a test frequenti per sapere se è stata contratta qualche infezione. Nel caso di rapporti occasionali, diminuisce ulteriormente il concetto di rischio "estremamente basso".

Direttore Responsabile

Filippo von Schlösser

Redazione

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

Comitato Scientifico

Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Martin Markowitz (USA), Simone Marcotullio, Stefano Vella, Filippo von Schlösser, Cristina Mussini, Fabrizio Starace, Giulio Maria Corbelli

Supervisione testi e grafica

David Osorio

Grafica e impaginazione

Simona Reniè

Stampa

Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore

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

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

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

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

Ringraziamo Gilead Sciences per il supporto al n. 65 di Delta.

Sito web di Nadir - www.nadironlus.org

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