

## SE NON SEI GRAVE, NON TI CURO!

La scienza e l'esperienza clinica hanno mostrato che l'epatite C ha una progressione accelerata a fibrosi e cirrosi nella persona con HIV rispetto alla popolazione generale. Ci sono casi che progrediscono a fibrosi di grado III (pre-cirrotica) in 6-9 mesi dall'infezione acuta, mentre normalmente i tempi della popolazione HIV negativa sono di 15 anni.

Per queste ragioni, le recenti linee guida per l'HIV emesse dal Ministero della Salute, così come quelle internazionali dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato, raccomandano l'accesso prioritario alle nuove terapie delle persone con HIV/HCV. Ma l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), che è un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia, sembra non tenerne conto.

Gli esperti di questo ente, infatti, diversamente da chi si occupa della materia (Commissione Nazionale AIDS e Società/Associazioni scientifiche italiane e straniere di riferimento) sostengono che i soggetti coinfetti - che fanno parte di un'ampia classe di HCV positivi ma con fattore di rischio aggiuntivo - possono accedere alla terapia solo quando la gravità del quadro epatico risponda ai criteri previsti dall'ente stesso. In sintesi, l'AIFA ignora la situazione delle persone che lottano con due virus ad esito infausto e non ritiene che un fattore di rischio aggiuntivo di progressione della malattia sia sufficiente per fornire la cura.

I farmaci ci sono, anche se approvati a un prezzo ingiustificato, ma i coinfetti non hanno accesso alla terapia finché non hanno un danno epatico grave (fibrosi III o IV), che in molti casi è irrecuperabile.



**ICAR**  
Italian  
Conference on  
AIDS and  
Retroviruses

2 BREVI

5 ICAR 2015

8 RIMEDI NATURALI

9 TESTIMONIANZA

10 RISULTATI DEL VACCINO

TERAPEUTICO ANTI-TAT

12 EASL 2015

14 L'IMPEGNO DELLA COMUNITÀ

16 EPATITE C/HCV: SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR

18 DI ARTE E DI PARTE

20 NUOVA CAMPAGNA NADIR:

"C'È QUALCOSA CHE NON VA?"

# BREVI

FILIPPO VON SCHLÖSSER

## TERAPIA

### NUOVO MECCANISMO PER COMBATTERE L'HIV

È stato scoperto di recente un nuovo meccanismo di azione per prevenire l'uscita del RNA virale dal nucleo della cellula e quindi prevenire la replicazione dell'HIV.

La molecola che riesce a bloccare la replicazione virale si chiama ABX464. Normalmente l'RNA virale si trasferisce attraverso la proteina REV, che

viene inibita dalla nuova molecola. Nei primi studi si è dimostrata una riduzione notevole della carica virale per varie settimane anche dopo la sospensione del trattamento, mentre il braccio di controllo, che assumeva la terapia standard, ha avuto un innalzamento della carica virale. È stato confermato anche che questa molecola riesce a colpire i serbatoi di cellule infette che

normalmente la terapia non riesce a raggiungere. Sono in corso gli studi di fase IIa per determinarne il dosaggio ottimale.

[www.Retrovirology.com/content/12/1/30](http://www.Retrovirology.com/content/12/1/30)

stata confermata anche la bioequivalenza della coformulazione, che raggiunge livelli ematici analoghi a quelli di elvitegravir/cobicistat/F/TAF.

Sono in fase di elaborazione anche altri due regimi a singola compressa contenenti F/TAF: uno sarà associato con rilpivirina e l'altro con cobicistat e darunavir. L'azienda chiederà l'approvazione europea della coformulazione di F/TAF con emtricitabina entro il 2015.

Gilead Sciences, Inc., 08/04/2015

### RITONAVIR E LIVELLI LIPIDICI

Le concentrazioni finali (trough) di ritonavir non sono associate con l'aumento dei livelli lipidici nel sangue. I bracci di paragone (atazanavir/r, darunavir/r) hanno mostrato profili lipidici paragonabili a 96 settimane (Studio ACTG 5257). Data la analoga concentrazione lipidica tra i bracci, l'ipotesi che sia il ritonavir il responsabile dell'aumento di tali profili, viene messa in discussione. Il terzo braccio in studio (raltegravir/truvada) aveva, ovviamente, un profilo lipidico migliore, però, tendeva a mostrare un notevole aumento della circonferenza della vita.

Il significato a lungo termine dei cambiamenti lipidici riscontrati con l'uso dei due regimi con ritonavir necessita di ulteriori approfondimenti, soprattutto nei pazienti che sono già a rischio di malattia cardiovascolare.

Clin Infect Dis, online edition, 2015

### NUOVA COFORMULAZIONE

Gilead ha chiesto all'FDA l'approvazione di due dosaggi dell'F/TAF, nuovo tenovir alfanamide in combinazione con emtricitabina (200/10 mg e 200/25 mg). Oltre all'efficacia e tollerabilità del nuovo tenofovir, è

### TERAPIA ANTICORPALE

La Rockefeller University ha scoperto una nuova terapia sperimentale in grado di ridurre la carica virale suggerendo che la immunoterapia può essere una nuova strategia per combattere o addirittura prevenire l'HIV. La scoperta si basa sull'utilizzo di una nuova molecola anticorpale, 3BNC117. L'innovazione risiede nel fatto che tale molecola è attiva in oltre l'80% dei ceppi HIV. Lo studio che ha portato a questa scoperta ha fornito a persone HIV negative e positive 30 mg del far-

maco per kg/ peso e sono state monitorate per 56 giorni. Tutti i partecipanti HIV+ hanno mostrato una diminuzione della carica virale di 300 volte dopo solo una settimana di terapia.

Probabilmente il 3BNC117, come altri antiretrovirali, dovrà essere utilizzato in combinazione con altri anticorpi o antiretrovirali per mantenere l'infezione sotto controllo. Contrariamente alla sola ARV, la terapia concepita con ARV + molecole anticorpali può stimolare anche le cellule immunitarie del paziente, neutralizzando più velocemente il virus.

Rockefeller University, 08/04/2015

### STUDI SWORD: DA 3 A 2 FARMACI

È iniziata la fase III degli studi SWORD 1 e SWORD 2 che valutano efficacia e tollerabilità dell'associazione dolutegravir (Tivicay) e rilpivirina (Edurant) come terapia di mantenimento. Gli studi coinvolgono 1000 pazienti di 13 paesi che

hanno già raggiunto la soppressione virale con un regime a tre farmaci. L'obiettivo primario è quello di osservare la proporzione di persone che mantiene carica virale azzerata a 48 settimane. Gli obiettivi secondari includono la va-

lutazione di possibili resistenze virali, la misurazione della tollerabilità e i cambiamenti nei biomarcatori renali, ossei e cardiovascolari.



## ISPESSIMENTO DELLE ARTERIE E CD4

Confermata la relazione tra basso numero di CD4 e ispessimento delle arterie in uno studio che ha paragonato la formazione di placca tra persone sieropositive e sieronegative con fattori demografici e rischi cardiovascolari simili.

Lo studio di coorte ha seguito, dal 2003 al 2013, oltre 1000 donne e oltre 800 uomini (solo due terzi di essi erano HIV+) ed ha riscontrato che vi era un'associazione tra l'infezione da HIV e la formazione di placca sia nelle donne che negli uomini.

Il fattore di rischio è stato maggiorato del 42% nei fumatori. Coloro che al basale avevano CD4 > 500 presentavano un rischio di placca paragonabile alle persone sieronegative, mentre il picco si è riscontrato

in coloro che avevano CD4 < 200. Inoltre, la durata della terapia con IP è stata considerata un fattore di rischio maggiore negli uomini che nelle donne. I ricercatori hanno concluso che, anche in questo caso, l'inizio

precoce della terapia, prima che avvenga il danno immunologico, può diminuire i rischi di malattia cardiovascolare associati all'HIV.

Hanna DB et al., Clin Infect Dis, online edition maggio 2015

## HIV E SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)

L'Istituto nazionale della salute (NIH, USA) ha confermato che nel 30% delle persone con HIV, il SNC mostra segni di infiammazione almeno in modo transitorio e ciò suggerisce che esiste un processo infettivo a livello cerebrale nei primi due anni dall'esposizione al virus.

Nella maggior parte dei pazienti, alcune forme di virus infettano le cellule immunitarie che si spargono nel cervello. In altri pazien-

ti, invece, non si riscontra evoluzione del virus nel sistema cerebrale. Ciò dimostra che l'SNC è un serbatoio compartimentale indipendente del virus, capace di generare mutazioni resistenti alla terapia che potrebbero reinfectare il resto del corpo nonostante una terapia efficace. Questi risultati confermano l'importanza di diagnosi e terapia precoce con gli antiretrovirali.

National Institutes of Health, 30/03/2015

## COPPIE SIERODISCORDANTI

Spesso le coppie sierodiscordanti sono considerate ad alto rischio per il partner sieronegativo. Ma l'innovazione scientifica ci ha permesso di comprendere che il rischio di trasmissione dell'HIV in questo contesto può essere molto basso. Infatti, essere consapevoli della sieropositività impone di seguire le normali regole di prevenzione, so-

prattutto quella legata alla non promiscuità che, inoltre, diminuisce il rischio di contrarre altre malattie a trasmissione sessuale.

Un ulteriore strumento di prevenzione è fornito dal counselling di coppia che affronta le modalità di consenso per ridurre il rischio di trasmissione e il supporto che i par-

ners possono consentire sulle strategie di prevenzione. Resta da definire il ruolo della PrEP che notoriamente ha contribuito a diminuire il rischio di trasmissioni del 90%. Ci si augura che la profilassi farmacologica entri a far parte dell'armamentario di routine.

Da non dimenticare nemmeno i benefici già confermati della PeP che, però, obbliga ad un intervento entro le 24 ore dal contagio. L'ostacolo è che a volte, in una coppia, non è facile individuare quando esso sia avvenuto.

*HIV prevention within serodiscordant couples: A changing paradigm, James Wilton*

## CRIMINILIZZAZIONE VS PREVENZIONE

Il governo australiano si è impegnato ad abrogare la legge che criminalizzava chi trasmette, anche intenzionalmente, l'HIV.

La decisione è stata presa in quanto questa legge risultava controproducente rispetto a tutti gli sforzi di prevenzione. Il procuratore generale

ha dichiarato a tale proposito che le persone con HIV hanno tutti i diritti degli altri cittadini e che il virus non necessita di una legislazione speciale dato che esistono già delle leggi che puniscono chi produce danni fisici volontariamente.

The Guardian, aprile 2015

ha confermato anche che gli MSM hanno più rapporti a rischio e che la dichiarazione della propria positività ancora non è un fatto comune.

Le MTS rappresentano un altro catalizzatore in un ambiente ove è sempre più frequente l'incontro casuale. Tuttavia l'utilizzo della PrEP non è frequente né di facile applicazione data la mancata regolamentazione da parte dei sistemi sanitari.

CDC, 07/04/2015

## VANI GLI SFORZI DI PREVENZIONE

L'European Center for Diseases Control (ECDC) ha pubblicato il documento annuale nel quale gli MSM sono identificati come il gruppo più a rischio nell'Unione Europea, nono-

stante i programmi di prevenzione in corso da decenni. Ciò si spiega date le barriere culturali e linguistiche che ancora stigmatizzano la sieropositività. Uno studio francese

## INFEZIONE ACUTA: IL RISCHIO SESSUALE

Alcuni ricercatori olandesi, nell'ambito dello studio MOSAIC, hanno rilevato i fattori determinanti nella trasmissione dell'epatite C a livello biologico e comportamentale. I più pericolosi sono il rapporto anale, quello di gruppo, la presenza di altre infezioni e l'uso di droghe non iniettive.

La percentuale di rischio di ognuno di questi comportamenti non è facilmente rilevabile in quanto fanno parte della pratica comune in molti MSM. Dallo studio emerge che i fattori di rischio maggiormente associati all'infezione acuta da HCV in ordine decrescente sono: l'uso di droghe iniettive, la presenza di ulcera-

zioni ai genitali, rapporti anali ricettivi, condivisione di oggetti erotici e di cannuce per inalazione di droghe, "fisting", basso conteggio di CD4 prima della positività all'HCV. Promiscuità e sanguinamento anale non sono fattori di rischio indipendente per l'infezione acuta da

HCV. Gli autori dello studio suggeriscono che sarebbe interessante esplorare il ruolo della quantità di CD4 per capire il rapporto tra l'immunità da HIV e l'infezione acuta da HCV.

Vanhommerig JW et al. (CROI), Seattle, USA, abstract 674, 2015.

## TRASMISSIONE: SESSO, DROGHE E CD4 BASSI

Oltre ai fattori di rischio conosciuti, la trasmissione sessuale del virus attraverso il rapporto anale è stata associata, da alcuni ricercatori olandesi, all'uso di droghe iniettive ed al basso numero di CD4. Solo all'inizio del 2000, i ricercatori europei hanno riportato casi di infezione acuta da HCV per via sessuale.

Se all'inizio tali casi provenivano da MSM, si è riscontrato in seguito che la modalità di trasmissione è generalizzata ed è più frequente nei casi di rapporti sessua-

li di gruppo, di presenza di altre MST e dell'uso di droghe non iniettive. Gli autori dello studio, presentato al CROI, suggeriscono l'opportunità di esplorare il ruolo del sistema immunologico come causa delle infezioni acute e raccomandano lo screening delle persone sessualmente attive in quanto appare evidente che il sesso protetto e l'eliminazione di droghe può ridurre notevolmente la trasmissione del virus.

Aidsmap, 31/03/2015

## ADDIO ALL'INTERFERONE?

I dati sono ancora limitati, ma gli effetti della DAA composta da ombitasvir, paritapavir e ritonavir sono favorevoli all'utilizzo della combinazione per la cura dell'epatite C con genotipo 4. Nonostante tale genotipo rappresenti solo il 13% di tutte le infezioni da HCV, la sua incidenza è di oltre il 90% in alcune regioni del mondo.

Lo studio PEARL-I, che ha arruolato 86 persone naive senza cirrosi, assegnate al braccio DAA con o senza ribavirina e 49 persone pretrattate, assegnate solo alla DAA con ribavirina, ha dimostrato una risposta virologica sostenuta

(SVR) del 100% a 12 settimane nel braccio con ribavirina e del 90,9% nel braccio senza ribavirina. Non vi è stato relapse nelle 24 settimane seguenti alla fine della terapia. I ricercatori hanno sostenuto che è superata l'era delle prescrizioni con interferone per l'HCV.

Lancet, 13/04/2015

## GENOTIPO 4

La Merck ha presentato all'FDA la combinazione di grazoprevir/elbasvir in una singola compressa per il trattamento dell'epatite C cronica, genotipo 4 e per i pazienti con avanzato stato di malattia renale in emodialisi con genotipo 1.

Merck, 8/04/2015

## HARVONI FACILITA L'ADERENZA

Oltre alla comprovata efficacia e agli scarsi effetti collaterali di Harvoni, si aggiunge il fatto che sia di facile assunzione (una volta al giorno) e da usare per un periodo massimo di 12 settimane, aiutando il paziente ad essere aderente. È stato confermato in tutti i bracci de-

gli studi (SYNERGY e ERADICATE) ove l'aderenza ha raggiunto livelli superiori al 97%. Interessante notare che oltre il 50% dei partecipanti non ha saltato nessuna dose.

www.HIVandHepatitis.com, 31/03/2015

gono trattati i pazienti più urgenti: quelli con cirrosi compensata, fibrosi avanzata, trapianto e coloro che hanno patologie che minacciano il fegato.

Tra di esse sono considerate l'HIV, l'HBV, la fibrosi moderata e le steatosi non di origine alcolica, il diabete: la cura immediata può diminuire i rischi di epatocarcinoma, di blocco epatico e di morte. Inoltre, mentre la malattia epatica tarda decenni nel produrre danni gravi, in coloro che presentano le casistiche prima menzionate, la degenerazione d'organo è molto veloce.

POZ, 17/04/2015

## LINEE GUIDA USA

Oggi, con le nuove terapie, oltre il 90% delle persone con HCV ha la possibilità di eliminare il virus dopo sole 12 settimane di terapia con effetti collaterali, al momento, minimi. Solo pochi di essi necessitano di un periodo

più lungo che può raggiungere le 24 settimane. Le linee guida americane, molto simili a quelle europee, hanno raccomandato il trattamento per tutte le persone infette. Ma nella realtà, in considerazione dei costi, ven-

**NELLA CORNICE DEL PALAZZO DEI CONGRESSI, AFFASCINANTE OPERA ARCHITETTONICA DI ALESSANDRO ANSELMi, SI È SVOLTA L'ULTIMA EDIZIONE DELLA CONFERENZA NAZIONALE CHE SI CONCENTRA SULL'HIV E LA COINFEZIONE CON**

**EPATITE C. A PARTIRE DAL 2016, PUR NON CAMBIANDO L'ACRONIMO, LA CONFERENZA SI DEDICHERÀ A RICERCA E PROBLEMATICHE SOCIALI DI TUTTE LE PATOLOGIE VIROLOGICHE: ITALIAN CONFERENCE ON ANTIVIRAL RESEARCH.**

## APERTURA

Innovativa l'apertura con la lettura magistrale di M. Giacca (Trieste) sulla integrazione virale nella fase di latenza dell'HIV. Ampio lo spazio dato ai temi di patogenesi riferiti dai ricercatori italiani, mentre nella comunità scientifica nelle associazioni cresce l'interesse sulla "Retention in care" ovvero il costante follow up e mantenimento del rapporto tra il paziente e il centro clinico a lungo termine dato che l'aspettativa di vita della persona con HIV è paragonabile a quella della popolazione generale.

Un'altra innovazione è stata quella del premio offerto agli studenti delle scuole superiori, "RaccontART HIV", per sensibilizzarli sul tema. Premiati i 3 migliori lavori artistici e di comunicazione. Il concorso sarà ripetuto l'anno prossimo.

## SIMPOSI

### OLTRE GLI STANDARD DI CURA *Le situazioni cliniche non ancora risolte*

Le Linee Guida nazionali ed internazionali per la gestione della persona con HIV, sia da un punto di vista diagnostico sia terapeutico, sono uno strumento utilissimo per molti contesti clinici, tuttavia alcune circostanze

intrinsecamente richiedono al medico un intervento basato sulla sua esperienza e/o su quella di pari. Tutto ciò, per definizione non si può trovarlo nei documenti di indirizzo "generalisti". ICAR 2015 ha dedicato un simposio a questo tema, a fronte del fatto che secondo i dati ICONA, il 92% delle persone in trattamento oggi in Italia ha viremia non rilevabile e quindi è necessario fornire risposte anche al residuo 8 %.

In questo contesto **Giuseppe Tambussi** (Milano) ha parlato dell'*infezione acuta*: se oramai non si pone più la questione se trattare o meno il paziente, al fine di ridurre le quantità di riserve virali e le sue dimensioni, rimangono invece forti quesiti irrisolti su ciò che accade a livello linfonodale in questa situazione per poter poi in seguito "sfruttare" il trattamento precoce, anche ai fini di eventuali sospensioni di terapia.

**Martinez-Picado** (Barcellona) ha invece fatto una relazione sulla *persistenza virale* e i limiti di un'eventuale eradicazione, evidenziando i determinanti genetici scoperti, correlati con la riduzione di tale persistenza.

**Antonio Di Biagio** (Genova) ha affrontato l'argomento della persona con HIV che alla diagnosi hanno *viremie molto elevate*: qua-

le schema terapeutico sia il golden standard e su quale classe debba essere basato sono stati i principali argomenti per i quali si è concluso che sono necessari studi e marcatori specifici. Infine, **Antonella Castagna** (Milano) ha fatto notare come, diversamente da un tempo, oggi siano possibili regimi terapeutici da applicarsi in caso di *fallimento virologico* che siano anche *patient-friendly*, in particolare in tema di tossicità e prevenzione del fenomeno dell'invecchiamento.

## INTERVISTA

**Dr. Andrea Antinori**  
Direttore del Dip. Di Ricerca Clinica  
dell'INMI L. Spallanzani.

**Delta: Dr Antinori, ci può spiegare quali sono gli aspetti di rilievo di questa edizione?**

Dr. Antinori: certamente lo è la terapia per la coinfezione legata all'emersione di un sommerso e all'arrivo dei nuovi farmaci ad uso orale. Sono stati presentati i primi dati epidemiologici e abbiamo esplorato i primi risultati sulla efficacia reale al di fuori degli studi clinici.

Per quanto riguarda la PreP, dallo spunto degli studi Proud e Ipergay (europei) abbiamo misurato l'interesse della comunità scientifica e della comunità dei pazienti. Finalmente un tema che era squisitamente americano, dopo la pubblicazione degli studi europei e l'apertura dell'EMA, ha registrato molto interesse anche qui in Italia.

Il nostro istituto ha presentato dati sull'infezione primaria (purtroppo su un limitato numero di pazienti in quanto in Italia le persone scoprono di avere l'HIV molto tardivamente) e sull'importanza del trattamento precoce anche con più di tre farmaci rilevando gli effetti della terapia sul DNA e la sua ricaduta positiva sull'andamento dell'infezione.





## COSA DICONO I PRESIDENTI DI ICAR 2015?

### **Andrea Cossarizza**

**Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia**

[andrea.cossarizza@unimore.it](mailto:andrea.cossarizza@unimore.it)

#### **La ricerca di base è il motore dell'innovazione clinica. A tal proposito, quali sono stati gli aspetti peculiari di ICAR 2015?**

Al Congresso sono sviluppati molti temi sui quali la ricerca italiana si sta distinguendo - con enormi problemi economici - a livello internazionale. In particolare, stiamo dando contributi di grande rilevanza in diverse aree, prima tra tutte quella che riguarda i rapporti tra HIV, attivazione immunitaria e invecchiamento accelerato del sistema immunitario. Diversi gruppi presenteranno, infatti, i loro più recenti lavori in merito, in particolare gli studi sui marcatori molecolari e cellulari di invecchiamento, molecole di attivazione, effetto delle alterazioni del rapporto tra cellule CD4 e CD8 sulle altre sottopopolazioni linfocitarie, meccanismi molecolari di infiammazione. Non mancheranno lavori sulle cellule immunitarie che sono presenti nell'intestino, così come analisi dei meccanismi di danno o morte cellulare indotta da molecole "self", ovvero prodotte dallo stesso organismo.

#### **Nonostante politiche non incoraggianti sulla ricerca sull'HIV/AIDS, c'è ancora entusiasmo tra i ricercatori di base del nostro paese?**

Non è facilissimo avere entusiasmo per la ricerca se non hai soldi per farla. Molti di noi, me compreso, devono fare miracoli per poter comprare reagenti o usare strumenti all'avanguardia. E ci confrontiamo con gente che, rispetto a noi, ha soldi a palate.

L'Italia è stata per molti anni ai primissimi posti nel campo della ricerca sull'HIV/AIDS, sia in termini di qualità dei progetti portati avanti, sia come quantità e livello delle pubblicazioni scientifiche. I risultati ottenuti negli anni passati sono ancora più rilevanti di quanto sembri, considerando la scarsità di risorse che sono state destinate a questo settore. Da troppi anni, però, non ci sono più finanziamenti istituzionali, e il Programma Nazionale AIDS - che ha permesso l'identificazione di numerosi meccanismi d'azione del virus e di diversi meccanismi immunologici di grande importanza per la protezione dell'ospite, nonché lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche - è stato chiuso. Comunque, la ricerca sull'HIV/AIDS che viene fatta nel nostro paese con enormi sforzi continua a essere di altissimo livello. Lo dimostra la recente scoperta del Prof. Mario Giacca, pubblicata lo scorso mese su Nature, che viene discussa per la prima volta a Riccione, ha dimostrato come l'integrazione del virus nel genoma avvenga nel DNA della cellula ospite a livello dei pori nucleari. Questa osservazione individua un nuovo possibile bersaglio terapeutico e può aprire una serie di prospettive e di possibili ricerche.

### **Cristina Mussini**

**Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia**

[cristina.mussini@unimore.it](mailto:cristina.mussini@unimore.it)

#### **Quali sono gli aspetti che Le piace ricordare di questo ICAR 2015?**

Credo che sia un ICAR molto corale, abbiamo cercato di ascoltare tutti, quindi spero rimanga questo senso di appartenenza. Abbiamo lavorato molto sul territorio, or-

ganizzando anche una campagna ad hoc di prevenzione nonché altre iniziative di aggregazione e sensibilizzazione. Mi sembra importante anche il coinvolgimento delle scuole della Regione, che ha portato i giovani a riflettere sulla prevenzione dell'infezione da HIV. Vista l'importanza della terapia dell'epatite C abbiamo collaborato con AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) e credo che, anche per questo ma non solo, il programma sia molto interessante. Abbiamo, inoltre, per la prima volta avuto contributi di giovani ricercatori stranieri e ci siamo interrogati seriamente sulla PreP (Profilassi Pre-Esposizione), un argomento oramai non più trascurabile.

### **Laura Sighinolfi**

**Azienda Ospedaliero Universitaria Nuovo Polo Ospedaliero di Cona (FE)**

[l.sighinolfi@ospfe.it](mailto:l.sighinolfi@ospfe.it)

#### **Quali sono le novità del 2015, in merito alla formazione dei giovani medici e dei partecipanti al congresso?**

Questa edizione propone tre corsi pre-congressuali: il primo verte principalmente sui parametri di frontiera viro-immunologici, cercando di raccordare ricerca e nuove esigenze cliniche, il secondo sul rischio d'infezione da HIV e altri patogeni a trasmissione ematica, indirizzato al personale sanitario e, infine, il terzo è incentrato sulla diagnosi mirata e precoce del paziente HIV con disturbi neurocognitivi e/o anomalie dei ritmi cerebrali che possono portare a futuri deficit.

#### **ICAR è solitamente un'occasione di sensibilizzazione per il luogo che lo ospita. Qual è stato il coinvolgimento del territorio quest'anno?**

La prevenzione rimane un aspetto fondamentale, spesso poco incentivato, nel controllo della diffusione di HIV e di altre malattie infettive. La zona di Riccione ha un'incidenza di nuovi casi superiore alla media regionale e nazionale, quindi sono stati pensati alcuni momenti di incontro "ICAR-popolazione generale" per sensibilizzare maggiormente i cittadini: l'esecuzione del test rapido HIV e HCV in spazi predisposti nei pressi del centro Congressi, l'ICAR-Run, ossia la corsa con percorso nella città e appositi manifesti di sensibilizzazione sono le tre attività programmate.





## DOTTORE, STO INVECCHIANDO!

*Integrazione tra risultati clinici e descrizioni del paziente*

Questo simposio, "Dr. I Feel Old!", è stato dedicato a tre temi legati all'invecchiamento con l'HIV. Il primo tema, *Prospettive del paziente* (M Errico, Presidente NPS), ha presentato i risultati di un survey sui fabbisogni delle persone che debbono gestire l'invecchiamento e l'HIV.

Il secondo tema, *Riferimento dei risultati dal paziente al medico*, PROs, (F Starace, Psichiatra, Modena) definisce qualsiasi dichiarazione sulle condizioni di salute che un paziente riferisce direttamente al medico, senza un filtro esterno.

Le misurazioni dei PROs debbono necessariamente rilevare i risultati sull'aderenza, sulla soddisfazione con la propria terapia, sulla percezione della semplicità, fumo, depressione e uso di sostanze. Starace conclude che le fragilità funzionali sono predittive di risultati clinici poveri e ciò implica uno stato di maggiore vulnerabilità.

Il terzo aspetto affrontato durante il simposio, *Indice di fragilità come fattore predittivo nella gestione clinica* (G Guaraldi, Università di Modena), approfondisce i livelli di capacità intellettuale a svolgere le attività quotidiane, tenendo in conto dalle comorbidità alla sindrome geriatrica. Viceversa, l'incapacità a svolgere tali funzioni è indice di fragilità, ma la medicina geriatrica supporta questo particolare. Ovviamente, la funzione sociale e relazionale svolge un ruolo predominante nel supporto psicologico del paziente che presenta questo tipo di fragilità.

## INTERVISTA

**Prof. Massimo Andreoni**  
Ordinario di Malattie Infettive  
all'Università di Tor Vergata.

**D: Quali sono i temi di interesse del vostro Istituto?**

Prof. Andreoni: abbiamo studiato e presentato i risultati sul ruolo degli inibitori di integrasi che sono di grande importanza grazie alle poche interazioni con altri farmaci (soprattutto antiretrovirali, HCV e cardiovascolari) e grazie alla loro tollerabilità.

Il fattore chiave è che più vi sono alternative farmacologiche, più il clinico può individualizzare la terapia. Nel caso degli inibitori

dell'integrasi ancora dobbiamo intendere se i possibili fallimenti comporteranno mutazioni che conferiscono resistenza.

Sulla problematica neurocognitiva, abbiamo illustrato il progetto nazionale, Test LORETA, che sta per iniziare in 15 centri clinici. Servirà a dimostrare la validità di questo test nella pratica clinica. Ritengo sia di estrema importanza in quanto l'alterazione del sistema neurocognitivo colpisce circa il 46% dei pazienti non in terapia. Ormai si sa che la terapia riduce il danno cerebrale, ma con un test ad hoc si potrà scegliere quella più appropriata e ottenere una risposta virologica più veloce. Tra danno elettroencefalografico ed alterazione dei test neurocognitivi vi è correlazione ma non predittività.



**DELTA**  
rivista di informazione sull'HIV  
n. 70, Estate 2015

### 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 Bristol Myers-Squibb per il supporto al n. 70 di Delta.*

Sito web di Nadir - [www.nadironlus.org](http://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](mailto:redazione@nadironlus.org)*



# RIMEDI NATURALI...

## SENZA PERDERE DI VISTA LA TERAPIA

**PROGETTO "NATURA": 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 PRE-**

**SCRITTE DAL PROPRIO 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.**

### I FUNGHI SHIITAKE



Lo Shiitake (*Lentinus Edodes*) è una qualità di fungo che proviene dall'Estremo Oriente, già diffuso nell'antica Cina prima ancora dello sviluppo della coltivazione del riso e da centinaia di anni parte integrante della dieta in Giappone.

trattamento di alcuni tumori (leucemie e cancro al seno), nella riduzione dei livelli di colesterolo nel sangue, nella stimolazione del sistema immunitario e in particolare contro i virus. Alcuni suoi fito-estratti, inoltre, sono impiegati nell'industria cosmetica per la realizzazione di creme dall'effetto anti-età.

seguito dell'esposizione ai raggi ultravioletti dei funghi durante l'essiccazione. L'acido linoleico contenuto negli Shiitake viene convertito dall'organismo in diversi tipi di prostaglandine (acidi ciclopentanoici derivati dall'acido arachidonico, che rivestono un ruolo biologico importante come mediatori flogistici, ossia mediatori dei processi derivanti dalle infiammazioni).

Il suo nome deriva dall'unione delle due parole giapponesi Shii (quercia) e Take (fungo), perché cresce spontaneamente sui tronchi di questi alberi. Da qualche tempo la sua coltura si sta diffondendo anche in Europa, ma è reperibile più facilmente nei negozi di prodotti biologici in forma secca.

All'apparenza potrebbe sembrare soltanto una variante esotica dei funghi nostrani, in realtà lo Shiitake è dotato di straordinarie qualità extra-nutrizionali, oltre a un grande sapore e un discreto apporto calorico dovuto alla quantità di proteine presenti (296 kcal/1238 kj per 100 gr di prodotto secco).

Non a caso appartiene alla tradizione culinaria orientale, che da sempre associa al piacere del palato una funzione curativa del cibo: durante la dinastia Ming fu definito elisir di lunga vita.

Anticamente era inoltre considerato un importante tonico di reni e fegato ritenuto capace di curare malattie da raffreddamento, di eliminare vermi intestinali e di migliorare l'energia generale dell'organismo.

Ma quali sono le virtù medicinali del fungo Shiitake? Anche se molte culture attribuiscono ai funghi in genere poteri quasi magici (soprattutto psicotropici e allucinogeni), lo Shiitake è da tempo studiato nelle università di tutto il mondo perché alcune sue componenti sono risultate efficaci nel

### PROPRIETÀ

Questi funghi contengono vitamine B1, B2, B6, B12 e D2, alti contenuti in Riboflavina e Niacina. La Eritadenina è un aminoacido in grado di abbassare i livelli di colesterolo nel sangue, prevenendo l'indurimento delle arterie e di riflesso anche l'ipertensione arteriosa. Contiene inoltre Lentinia uno zucchero che stimola la produzione di linfociti T e cellule killer, importanti nella prevenzione dei radicali liberi (con azione preventiva antitumorale nel tratto intestinale, epatico, nello stomaco, nel polmone ed ovaie) e delle infezioni in genere (tanto che è stato dimostrato che la Lentinia è in grado di potenziare l'effetto dell'AZT nel trattamento antivirale contro l'Aids).

Infatti, nella Medicina Tradizionale Cinese è da sempre usato nel trattamento di situazioni virali come morbillo, bronchite, infezioni di herpes simplex e di affezioni correlate a un ampio indebolimento immunologico (allergie, candidosi, dermatiti, etc.).

Negli studi sull'HIV si è usata, per via orale, una preparazione di estratto di micelio (LEM), nel dosaggio di 6g. al giorno. Il LEM, a differenza del Lentinano, che è un farmaco, è considerato un supplemento alimentare, più facilmente assorbibile rispetto anche al fungo intero.

Contengono inoltre un induttore di interferone, l'Ergosterolo che è uno steroide vegetale il quale viene convertito in vitamina D a

### POSOLOGIA

90 grammi di questi funghi al giorno, per una settimana, abbassano il tasso di colesterolo del 12% in media nelle persone sane, e neutralizzano i danni derivanti dalla massiccia introduzione di grassi saturi.

In capsule, è in genere di 1-2 al giorno, anche per alcuni mesi (ad esempio, come prevenzione di influenza e altre malattie invernali). L'utilizzo come integratore, alle dosi raccomandate in micoterapia, è sicuro, ben tollerato e compatibile con altri trattamenti. Solo il consumo prolungato e massiccio del fungo, in rari casi, può dar luogo a effetti collaterali quali fenomeni di fotosensibilizzazione, dermatiti e disturbi gastrointestinali.

Assicuratevi, comunque, che anche le capsule provengano da colture biologiche rigorosamente controllate.

### CURIOSITÀ

I Francesi usano chiamare gli Shiitake "funghi fragranti", perché, a differenza degli altri funghi, hanno un odore ed un aroma particolare.

### COME MANGIARLI

A parte al ristorante, ci sono un'infinità di ricette. Possono essere bolliti oppure tenuti a bagno nell'acqua e poi saltati, o cotti in una zuppa, specialmente in una zuppa d'orzo.



# TUTTO BENE QUINDI?

## SÌ, TUTTO BENE, SE NON FOSSE...

**DICE UN PROVERBIO FINLANDESE CHE A CINQUANT'ANNI HAI UNA NUOVA VITA, ED È PROPRIO IL MIO CASO.**

Sono un uomo omosessuale di 51 anni; circa un anno fa, in seguito ad un'infezione a trasmissione sessuale, che si è poi scoperto essere una clamidia, ho eseguito presso un centro MTS tutti i test connessi, compreso l'HIV, che è risultato positivo.

La sorpresa è stata che non ho avuto nessuna reazione, almeno subito, un po' come se lo sapessi già e avessi dimenticato di ricordarmelo. Negli ultimi mesi si erano manifestati diversi problemi: una strana orticaria, un herpes zoster, una bronchite ... che contrastavano col fatto che nei precedenti cinquant'anni non avevo mai avuto neppure un'influenza. Ero cosciente di aver avuto qualche comportamento "a rischio" negli ultimi tempi.

Sono dovuti passare diversi giorni per metabolizzare la "nuova" situazione: conoscevo e frequentavo da moltissimi anni persone sieropositive, ed era perciò una condizione che mi era familiare o almeno pensavo che lo fosse. È sempre diverso vedere delle esperienze altrui e provarle invece di persona... ora era la mia esperienza!

È stato comunque naturale rivolgermi a loro, persone in terapia, persone in coppia discordante, o amici che operano nel settore; in un certo senso mi sono sentito protetto e non ho avuto difficoltà a reperire informazioni di alcun tipo: cosa fare, dove andare, a chi rivolgermi per ogni tipo di necessità.

Tutto questo ha comunque comportato uno stravolgimento della mia quotidianità: mi sono rivolto a un ottimo medico infettivologo che però operava in una città diversa da quella in cui vivevo e lavoravo, con tutti i problemi logistici del caso. La prima fase di screening che richiede un enorme numero

di esami, di visite ed un continuo contatto col mondo degli ospedali e dei medici, che mi è sempre stato estraneo e che ho scoperto essere un microcosmo popolato da grandi professionisti, indefessi lavoratori, placidi menefreghisti e ottusi burocrati che stanno tutti insieme appassionatamente.

Finalmente, dopo circa due mesi dal primo test, è stata stabilita una terapia, e ho avuto un po' il tempo di valutare e ripercorrere l'intera situazione, partendo dalla ricostruzione del contagio.

Sono riuscito a stabilire pressoché esattamente come, quando e tramite chi il virus è entrato nel mio corpo, ma non sono mai ri-

potenzialmente portatrice di depressioni o rancori. Meglio quindi guardare al futuro: al momento e nella situazione attuale *il futuro è la terapia*. Non è granché a prima vista, una sola pillolina al giorno da prendere con assoluta regolarità; in soli due mesi ha ristabilito la situazione, ormai sono passati dieci mesi e gli esami sono perfetti, il mio medico mi chiama "il diciottenne con la barba bianca", la qualità della vita è molto buona, non ho particolari problemi fisici dovuti alla mia condizione, come ne hanno ad esempio persone con problemi cardiologici od oncologici o quant'altro.

Trattandosi di un'infezione a trasmissione principalmente sessuale o che comunque colpisce la sfera del sesso, mi ha causato - in proposito - all'inizio una forma di blocco. Anche dal punto di vista affettivo ho avuto difficoltà, ma il tutto si è riequilibrato quando ho avuto la certezza di non essere un pericolo per nessuno sotto questo aspetto.

Tutto bene quindi? Sì, tutto bene, se non fosse ....

Ho sempre pensato a un percorso terapeutico con un inizio e una fine, più o meno lungo, più o meno complicato, ma con una fine. In questo caso quello che mi si prospetta è il "fine pena: mai", di ergastolana memoria. E non mi sto lamentando ovviamente della durezza della pena: una sola pillolina al giorno, peraltro senza effetti collaterali, non è certo un impegno gravoso. Quello che mi può generare ansia è il dover dipendere, per sempre, da qualcosa che viene fornito da una "struttura", quella sanitaria statale, per sua natura

dipendente da condizioni sociali, politiche e, potenzialmente ideologiche, e da cui non posso rendermi autonomo a causa dei costi decisamente al di fuori della mia portata.

In fin dei conti, forse, più che ansia da dipendenza si tratta di scarsa fiducia nell'organizzazione, in particolare in questo paese, ma che viene compensata da una grandissima fiducia nella ricerca scientifica.



uscito a vedere la cosa come una questione di "responsabilità". Certo il tutto nasce da una leggerezza mia ed entra tramite un'altra persona, ma di leggerezze potenzialmente fatali ne commettiamo tutti i giorni e la persona in questione non è la causa o il colpevole, semplicemente il mezzo. Mi sono reso conto che fossilizzarsi sulla ricostruzione della "scena del crimine" e la distribuzione delle responsabilità sarebbe stata un'indagine utile forse dal punto di vista storico, ma anche

# RISULTATI A 3 ANNI DEL VACCINO TERAPEUTICO ANTI-TAT

L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ HA TERMINATO LA FASE II ITALIANA DELLO STUDIO CHE MIRA AD IDENTIFICARE LA CAPACITÀ IMMUNOGENICA E A CONFERMARE LA NON TOSSICITÀ DELLA PROTEINA TAT. LO STUDIO È STATO CONDOTTO IN ITALIA E IN SUDAFRICA. L'ISS È AL LAVORO PER CERCARE I FONDI NECESSARI A PASSARE ALLA FASE III CHE POTREBBE FORNIRE

UNA CONFERMA DELL'UTILITÀ DI UNA MOLECOLA CHE APPARE CAPACE DI INTENSIFICARE LA TERAPIA ARV. NADIR È RIUSCITA AD OTTENERE ANCHE IL COMMENTO DELLA PROF.SSA ENSOLI CHE PROMUOVE E SEGUE LO SVILUPPO DEGLI STUDI DA VENTI ANNI, NONOSTANTE LE DIFFICOLTÀ CHE PROVENGONO DA MOLTI FRONTI, SOPRATTUTTO DALLA CARENZA DI FONDI.

## PREMESSE

Lo studio terapeutico di fase II (ISS T-002, Clinicaltrials.gov NCT00751595), multicentrico, randomizzato, in aperto è stato disegnato per valutare l'immunogenicità e la sicurezza della proteina Tat biologicamente attiva - somministrata una volta al mese ai dosaggi di 7.5 o 30 µg, per 3 o 5 volte - e per esplorare biomarcatori di malattia sia immunologici che virologici.

Lo studio è durato 48 settimane, tuttavia molte delle persone che hanno ricevuto il vaccino sono state seguite fino a 144 settimane. Sono riportati i dati conclusivi a 144 settimane di follow-up.

Lo studio è stato condotto in 11 centri clinici italiani in 168 persone con HIV in terapia di combinazione (cART) efficace (con carica virale <50 cp/mL e nei 6 mesi

precedenti l'arruolamento), negativi per anticorpi anti-Tat al basale e con livelli di cellule CD4  $\geq$  200 cellule/µL.

Persone con HIV arruolate in uno studio osservazionale parallelo (ISS OBS T-002, Clinicaltrials.gov NCT0102455) negli stessi centri clinici e con gli stessi criteri hanno costituito un gruppo di riferimento esterno al fine di esplorare comparativamente i biomarcatori di malattia.

## RISULTATI

Il vaccino si è dimostrato sicuro, ben tollerato e ha indotto anticorpi anti-Tat nella maggior parte dei pazienti (79%), con la più alta frequenza e durata nel gruppo in cui il vaccino è stato somministrato al dosaggio di 30 µg (89%) e per 3 volte (92%). La vaccinazione ha generato un duraturo e significativo recupero

ro delle cellule T, B, NK, in particolare delle cellule CD4 e CD8 cosiddette della memoria centrale ("central memory"), da cui originano le cellule CD4 e CD8 effettrici della risposta immune.

Inoltre, a partire da 72 settimane dalla vaccinazione, è stata riscontrata una riduzione significativa del DNA provirale nel sangue periferico, particolarmente in coloro che assumevano una terapia antiretrovirale basata su IP/r e nel gruppo di dosaggio vaccinale di 30 µg x 3 volte, raggiungendo una diminuzione del 70% dopo 3 anni dalla vaccinazione, con una emivita di 88 settimane.

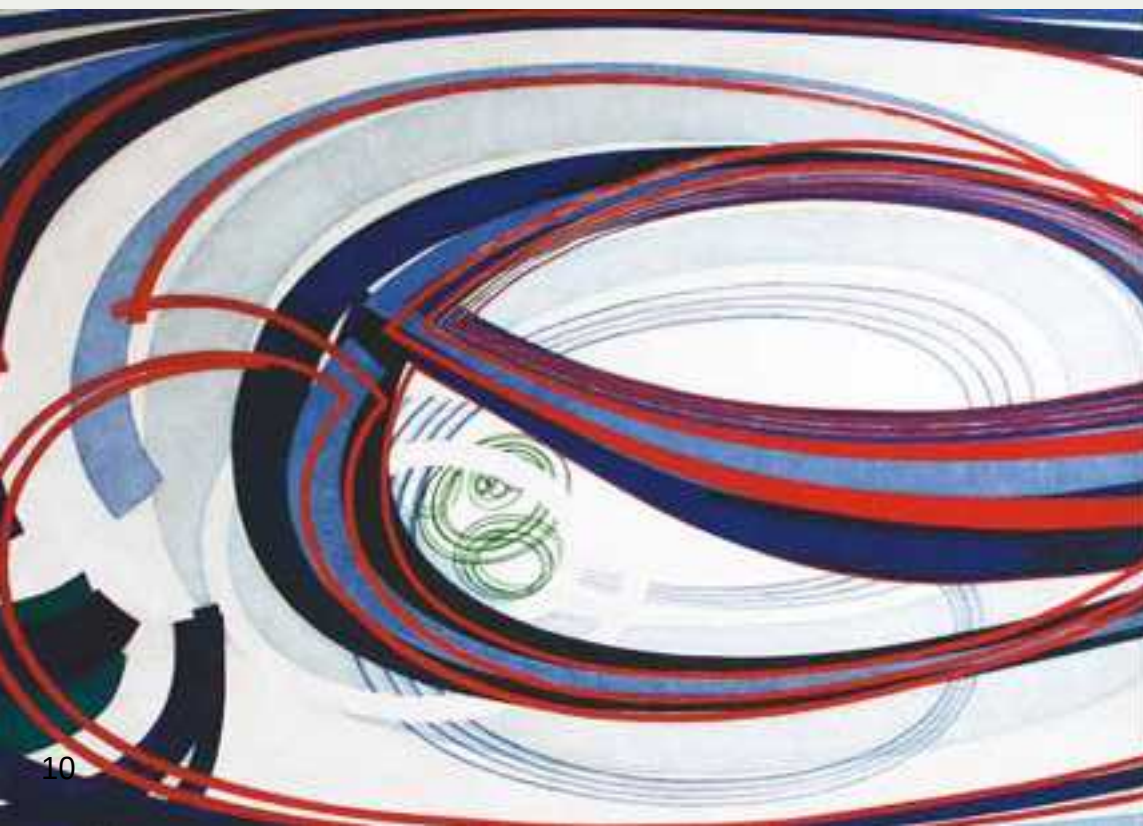
Questa diminuzione è significativamente associata all'induzione di anticorpi anti-Tat IgM e IgG, nonché alla neutralizzazione dell'entrata di Env oligomerico in cellule dendritiche indotto da Tat, che è risultata predittiva della diminuzione di DNA di HIV-1.

Infine, nel gruppo di persone che hanno assunto il vaccino al dosaggio di 30 µg x 3 volte si è registrato un aumento significativo di cellule NK e di cellule CD8 esprimenti HLA-DR, un fenotipo corrispondente a cellule effettrici riscontrato negli *elite controllers* e associato ad una efficace attività citotossica (killing) contro le cellule infettate dal virus.

## CONCLUSIONI

Le risposte immuni anti-Tat sono necessarie per ristabilire l'omeostasi del sistema immunitario e attaccare i serbatoi virali. L'immunizzazione con Tat rappresenta, quindi, un promettente intervento patogenetico, capace di *intensificare efficacemente la terapia antiretrovirale*.

Fonte: Retrovirology (<http://www.retrovirology.com>)





## Intervista alla Prof.ssa Barbara Ensoli, Direttore del Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità

### D: Perché questo studio è importante? Quali sono le possibili implicazioni?

R: Si dimostra per la prima volta che la terapia antiretrovirale di combinazione (cART) può essere intensificata da un vaccino e che il DNA provirale può essere ridotto a livelli non rilevabili. Questi risultati aprono nuovi scenari per indagare se questo vaccino possa avere un ruolo nel controllo del virus anche in pazienti con scarsa aderenza alla terapia cART, e se ciò possa portare alla semplificazione o addirittura all'interruzione della terapia.

Inoltre, i risultati aprono nuove prospettive per verificare se il vaccino possa bloccare la progressione alla malattia in soggetti asintomatici non in terapia, come suggerito da studi dell'infezione naturale indicanti che anticorpi anti-Tat si associano ad un andamento dell'infezione molto più favorevole, con scarsa e lenta progressione verso la malattia (Bellino, Retrovirology 2014).

### D: C'è qualcosa di sorprendente nei risultati?

R: Beh, come sapete, ho sempre affermato, spesso incontrando lo scetticismo di una larga parte della comunità scientifica, che Tat è una proteina importante da colpire con un vaccino. Infatti, gli effetti indotti da questo vaccino indicano chiaramente che la proteina Tat svolge un ruolo molto importante nell'infezione e nella malattia residua e nelle rilevanti complicanze osservate in pazienti in cART, anche in individui con una buona risposta alla terapia. Sono rimasta, però sorpresa dall'ampiezza, forza e durata degli effetti osservati, che è andata oltre le mie aspettative. In definitiva, i vaccinati sono persone che hanno assunto cART da 6 anni in media e che hanno risposto molto bene alla terapia, un gruppo dove non ci si aspetta di vedere molto di più oltre ciò che la terapia ha già fatto.

Soprattutto, è stata veramente inaspettata la progressiva e duratura riduzione del DNA provirale, il serbatoio del virus, nel sangue periferico, che ha fornito per la prima volta la prova che l'obiettivo di una cura funzionale può essere perseguibile e che il vaccino Tat può contribuire a promuovere nuove strategie dirette all'eradicazione dell'infezione.

### D: Perché è così importante avere un periodo lungo di osservazione (tre anni)?

R: L'HIV-1 disabilita lentamente il sistema immunitario fino ad indurre (*in media dopo 10 anni*), in persone che non assumono farmaci, alla grave immunodeficienza che caratterizza l'AIDS.

Allo stesso modo, abbiamo ragionevolmente ipotizzato che il ripristino immunitario durante l'assunzione di cART e del vaccino Tat avvenisse a un ritmo simile. Infatti, mentre alcuni cambiamenti specifici e generati dal vaccino sono stati riscontrati subito dopo l'immunizzazione (come l'aumento delle cellule CD4), altri, quali le variazioni di sottopopolazioni di linfociti T CD8 e NK, sono diventati evidenti solo dal secondo anno in poi, "imitando al contrario" la cinetica dei danni provocati dal virus. Ma c'erano altre questioni importanti da affrontare cui un prolungato follow-up avrebbe potuto dare una risposta: per quanto tempo il vaccino Tat sarebbe stato efficace? Sarebbe servito "un richiamo" (altra dose) per continuarne l'azione di efficacia da un certo punto in poi? Gli effetti del vaccino sarebbero aumentati progressivamente nel tempo o a un certo punto si sarebbe raggiunto un *plateau*? L'intensificazione di cART dovuta al vaccino

Tat avrebbe influenzato l'entità del serbatoio virale nell'organismo? I tre anni di follow-up hanno dimostrato chiaramente che in questo intervallo di tempo l'efficacia del vaccino non diminuisce, il ripristino immunitario prosegue nel tempo e aumenta progressivamente, il DNA provirale lentamente inizia a diminuire.

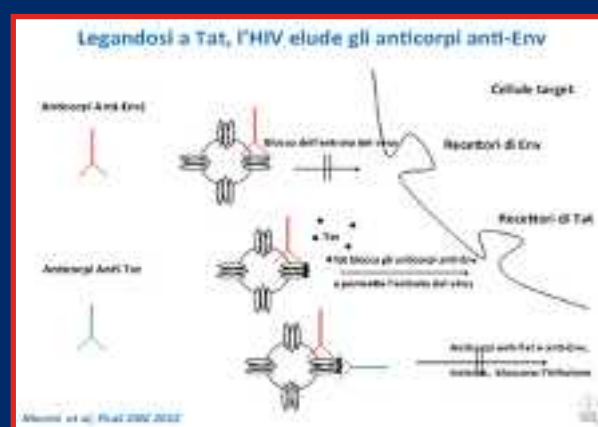
Questi risultati promettenti ci hanno spinto ad avviare uno studio osservazionale di roll-over, in cui sono stati finora arruolati circa la metà (93 su 168) dei vaccinati dello studio ISS-T002, per estendere ulteriormente il follow-up per capire per quanto tempo ancora (oltre i 3 anni) durerà l'effetto vaccinale e, quindi, quando sarà necessario il richiamo.

### D: Che cosa si aspetta di ottenere dalle successive fasi di sperimentazione del vaccino?

R: Gli obiettivi dello studio di fase II esplorativo riportato in questo articolo erano l'immunogenicità (obiettivo primario) e la sicurezza (obiettivo secondario), in linea con quanto deve dimostrare uno studio di fase II. Tuttavia, questo era un studio "in aperto", disegnato specificamente per esplorare in profondità l'effetto della vaccinazione Tat sui biomarcatori di malattia, con il preciso scopo di includere ulteriori analisi, se ritenuto necessario, per comprendere meglio il meccanismo di azione e per definire i biomarcatori appropriati per gli studi futuri.

I risultati di questo studio sono stati confermati in una successiva sperimentazione di fase II con vaccino Tat condotta in Sudafrica su 200 persone, in doppio cieco e con un gruppo placebo di controllo. I risultati di questa sperimentazione, durata 48 settimane, e seguita da uno studio osservazionale di follow up esteso saranno presentati a breve in un'altra pubblicazione.

Naturalmente, il prossimo passo sarà la conduzione di studi clinici di fase III necessari per confermare l'efficacia e, auspicio, per registrare il vaccino, a partire dal Sudafrica, il paese più colpito dall'epidemia, per il quale un nuovo intervento terapeutico che intensifichi cART appare oltremodo necessario.



**Legando Tat, l'HIV blocca l'attività degli anticorpi anti-Env ed acquisisce la capacità di entrare nelle cellule bersaglio utilizzando integrità capaci di legare sequenze RGD, aumentando fortemente il suo potenziale infettivo.** Gli anticorpi anti-Tat indotti dalla vaccinazione bloccano questa via di ingresso riducendo la trasmissione virale che comunque continua al livello dei serbatoi del virus anche in presenza di cART. Da qui la riduzione del DNA nel sangue dei pazienti vaccinati.

A solo un anno dalla precedente conferenza di Londra, nella quale i nuovi farmaci anti-HCV - Direct Antiviral Agents (DAA) - grazie alla loro efficacia e sicurezza, “seppellivano” quelli di prima generazione, si è ora di fronte a qualche cosa di surreale.

In Europa gli standard di distribuzione dei DAA sono ancora in contraddizione con le Linee Guida, ma le industrie pensano già “oltre”: oltre quel 90% di efficacia che ormai non genera più emozioni, oltre quelle

12 settimane di trattamento che devono essere in qualche modo ridotte, oltre la distinzione del “genotipo”. Sono, infatti, moltissimi gli studi sui farmaci DAA al momento in commercio che mirano a generare dati (“oltre” la semplice efficacia) su popolazioni speciali e a ritagliarsi, quindi, fette di mercato molto specifiche.

Riportiamo le ultime Linee Guida disponibili sui nuovi farmaci e ciò che la ricerca, così veloce, ci propone.

Il trattamento è giustificato per le persone con fibrosi moderata (F2): vi possono essere alcune ragioni per trattare queste persone, come ad esempio l'affaticamento. Le persone senza fibrosi (F0) o fibrosi lieve (F1) possono attendere il trattamento, ma devono essere monitorate regolarmente per verificare la progressione della malattia epatica e, comunque, per essere pronti a prendere in considerazione opzioni di trattamento disponibili e economicamente sostenibili.

Il trattamento non è raccomandato per persone che hanno una aspettativa di vita limitata dovuta a condizioni non legate alla malattia epatica.

## NUOVE LINEE GUIDA

L'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL) ha rilasciato le nuove linee guida in merito alla gestione e al trattamento dell'epatite C. I regimi senza interferone presi in considerazione per tutti i genotipi sono numerosi. Sono state, inoltre, fornite raccomandazioni per gruppi di pazienti che rimangono difficoltosi da trattare, come quelli con cirrosi scompensata, tuttavia gli esperti hanno rilevato che in questo campo sono necessari altri studi. Anche le nuove linee guida per la valutazione non invasiva della malattia epatica hanno destato interesse, in quanto hanno affermato che la misura della rigidità del fegato è ora lo standard di cura.

Jean-Michel Pawlotsky, coordinatore delle Linee Guida sulle terapie, ha affermato: “*Virtualmente ogni persona con epatite C ha il diritto di essere curata, ma dobbiamo fare i conti con la realtà: i nuovi farmaci sono troppo costosi e i pazienti sono troppi per poterli trattare tutti in un paio d'anni. In conseguenza, dobbiamo dare delle priorità*”. L'impressione generale è che, pur essendo la materia in continua evoluzione, l'obiettivo - raggiunto - di avere percentuali di successo terapeutico oltre il 90% stia stabilizzando la situazione, facendo sì che la ricerca si concentri ora su nicchie di popolazione (ad esempio chi ha concomitanti malattie renali, cirrosi scompensata, chi è in post-trapianto).

### Obiettivo della terapia

“*Eradicare l'infezione da HCV in modo da prevenire la cirrosi epatica, lo scompenso del fegato, l'epatocarcinoma e la morte.*”

*Tra le persone con cirrosi avanzata, il trattamento può ridurre la necessità per il trapianto epatico*”. Questo è quanto scritto nel documento.

### Chi trattare

“*Dovrebbero essere candidati tutti i pazienti naïve e pre-trattati con malattia epatica cronica riguardante il virus HCV, compensata o scompensata, che vogliono essere trattati e che non hanno controindicazione al trattamento*”. Questo è quanto scritto nel documento. “*Tuttavia, siccome entro l'anno prossimo o circa, non tutti i pazienti potranno essere trattati, è necessario dare delle priorità*”. Tali priorità sono state fornite in base al grado di fibrosi, rischio di progressione, manifestazioni extra-epatiche della malattia, probabilità di trasmissione.

La terapia è una priorità per le persone con avanzato stato di fibrosi o cirrosi (Metavir F3-F4), compreso i pazienti con cirrosi scompensata. Tuttavia le persone con malattia epatica molto avanzata, con score di Child-Pugh-Turcotte sopra il 12 o MELD sopra i 20, potrebbero non beneficiare tanto del trattamento. **Altri gruppi prioritari sono le persone coinfette con HIV** o HBV, persone che stanno attendendo o hanno ricevuto il trapianto di fegato, persone con malattia extraepatica significativa, coloro che hanno affaticamento debilitante. Inoltre, anche chi è ad alto rischio di trasmissione di HCV, compreso i fruitori di sostanze iniettive, omosessuali e bisessuali con pratiche ad alto rischio e donne che vogliono rimanere incinta.

### Regimi raccomandati per genotipi

Quando sono disponibili, la prima opzione sono i regimi senza interferone (DAA), in quanto hanno maggior efficacia virologica, sono di facile assunzione e sono ben tollerati. Se non vi è nessuna di queste opzioni disponibili, si possono utilizzare le terapie subottimali interferone Peg + RIBA + boceprevir o teleprevir.

Le persone con cirrosi o coloro che hanno appena effettuato il trapianto dovrebbero includere - se possibile - la ribavirina nel loro regime con DAA. Per chi non può usarla, il trattamento dovrebbe essere esteso.

La durata standard dei regimi senza interferone è di 12 settimane. Alcuni pazienti con genotipo 1 senza cirrosi possono prendere sofosbuvir/ledipasvir per 8 settimane senza ribavirina. I pazienti con cirrosi e genotipo 1 dovrebbero aggiungere ribavirina ed estendere il trattamento fino a 24 settimane. Anche se il genotipo 1a è considerato più difficile da trattare che il genotipo 1b, le raccomandazioni sono identiche. Non ci sono ancora troppe opzioni per le persone con HCV che hanno genotipo 2 e 3 e ci sono pochi dati per i genotipi 5 e 6.

Per le persone con cirrosi scompensata, ci sono solo alcuni regimi raccomandati: sofosbuvir + ribavirina (genotipi 2 e 3), sofosbuvir + ledipasvir (genotipi 1, 4, 5, e 6), sofosbuvir + daclatasvir (tutti i genotipi).



### Regimi raccomandati senza interferone:

Sofosbuvir + ribavirina: genotipi 2 e 3  
Sofosbuvir/ledipasvir +/- ribavirina: genotipi 1, 4, 5 e 6  
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir +/- ribavirina: genotipo 1  
Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina: genotipi 1 e 4  
Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina: tutti i genotipi  
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- ribavirina: genotipo 4

### Regimi raccomandati con interferone:

Interferone Peghilato alfa-2a + ribavirina + sofosbuvir: tutti i genotipi;  
Interferone Peghilato alfa-2a + ribavirina + simeprevir: genotipi 1 e 4.

#### Bibliografia

JM Pawlotsky, A Aghemo, D Back, G Dusheiko, X Forns, M Puoti, and C Sarrazin, European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*. April 2015.

L Castera, HLY Cha, M Arrese, N Afdhal, P Bedossa, M Friedrich-Rust, KH Hyub Han, and M Pinzani, European Association for the Study of the Liver and Asociacion Latinoamericana

para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive Tests for Evaluation of Liver Disease Severity and Prognosis. *Journal of Hepatology*. April 2015.

Si ringrazia Liz Highleyman: <http://www.hivandhepatitis.com/hcv-treatment/hcv-treatment-guidelines/5176-easl-2015-new-easl-guidelines-prioritize-interferon-free-regimens-for-hepatitis-c-treatment>

## NUOVI FARMACI IN SVILUPPO PER L'HCV

### ◉ Grazoprevir e Elbasvir

12 settimane di trattamento con questi due farmaci in sviluppo dalla multinazionale Merck, rispettivamente un inibitore delle proteasi per HCV e un inibitore dell'NS5A, hanno curato il 90% delle persone ad imminente rischio di fallimento epatico.

Lo studio C-SALT di fase II ha riguardato persone a rischio vita con cirrosi (Child-Pugh B). Le attuali terapie con i nuovi farmaci sono state provate in queste categorie di pazienti, ma i dati sono ancora limitati. I due farmaci sono co-formulati in un'unica compressa e sono stati sperimentati in pazienti con genotipo 1, 4 e 6.

Lo studio è stato diviso in due fasi: una prima fase (fase II) di verifica di farmacocinetica, sicurezza ed efficacia in questa particolare categoria di pazienti confrontati con pazienti non cirrotici, una seconda fase (fase III) di verifica di efficacia su un più ampio numero di pazienti. Sono qui stati riportati i risultati di SVR12 della prima fase: 95% nei pazienti cirrotici versus 100% in quelli non cirrotici. Il genotipo coinvolto era l'1 e per il 90% 1a (I Jacobson, Abs O008).

I due farmaci, somministrati per 12 settimane con l'aggiunta di ribavirina, hanno curato il 95% delle persone con HCV che aveva fallito una precedente combinazione di farmaci con inibitore delle proteasi di prima generazione e/o simeprevir. Lo studio C-SALVAGE è stato effettuato su 79 pazienti con genotipo 1 monoinfetti, dei quali il 42% erano donne, il 34% aveva cirrosi e il 38% aveva genotipo 1a (X Forns, Abs O001).

Nello studio C-EDGE i due farmaci, somministrati per 12 settimane su pazienti naïve con genotipo 1, 4 e 6, cirrotici e non cirrotici, hanno mostrato una SVR 12 superiore al 95%. In particolare: genotipo 6 80%, genotipo 1a 92%, 1b 99%, 4 100% (S Zeuzem, Abs G07).

Nello studio C-SWIFT i due farmaci associati a sofosbuvir somministrati per 8 settimane hanno mostrato efficacia paragonabile alla somministrazione a 12 settimane in pazienti cirrotici e non cirrotici, naïve e con genotipo 1 (F Poordad, AbsO006).

Ottime le performance delle due molecole anche nei pazienti co-infetti HIV/HCV (Studio -EDGE CO-INFN) - in particolare rileviamo nessuna differenza di performance tra cirrotici e non cirrotici, bianchi e neri - e nei pazienti con problematiche renali (C-SURFER).

### ◉ ABT-493 e ABT-530

Le due molecole in sviluppo da Abbvie sono un inibitore della proteasi (ABT-493) e un inibitore dell'NS5A, (ABT-530): gli obiettivi dell'azienda sono avere regimi terapeutici pan-genotipici, di breve durata e senza ribavirina. In particolare, ABT-493 ha mostrato attività antivirale potente e vasta contro più genotipi. Il farmaco è risultato altamente attivo contro il genotipo 3a, rispetto a molti altri inibitori della proteasi che sono meno efficaci.

ABT-493 ha mostrato elevata potenza anche contro importanti varianti cliniche resistenti ad altre proteasi, tra cui le varianti R155 e D168 del genotipo 1. Ha inoltre dimostrato una elevata barriera genetica alla resistenza.

ABT-530 ha mostrato alta potenza pangenotipica, con attività simile contro genotipi dell'Hcv dall' 1 al 6.

L'azione si è dimostrata efficace anche contro varianti dei genotipi 1-6 resistenti ad altri inibitori NS5A, tra cui la variante Y93 del genotipo 1. ABT-530 ha anche dimostrato una elevata barriera alla resistenza. La combinazione di ABT-493 più ABT-530 ha mostrato attività antivirale sinergica in vitro. I risultati preliminari degli studi di fase IIb su 79 pazienti non cirrotici, con genotipo 1 (a e b) che hanno ricevuto per 12 settimane le due molecole hanno mostrato una SVR4 del 99%.

Pur non essendo stati presentati ufficialmente abstract su questi due nuovi composti (lo saranno prossimamente), i rumors sull'evoluzione che queste molecole potrebbero portare al trattamento anti-HCV sono stati davvero numerosi.

### ◉ GS-5816 and GS-9857

I due farmaci in sviluppo da parte di Gilead, rispettivamente un inibitore dell'NS5A (GS-5816) e un inibitore delle proteasi NS3/4a, promettono di poter formare, assieme a sofosbuvir, un regime pangenotipico di breve durata. Un poster late-breaker (LP03) mostra, infatti, uno studio di fase II su pazienti con genotipo 1 che assumono questi 3 farmaci per 6 settimane, raggiungendo percentuali di risposta (SVR 12) del 93% su pazienti non cirrotici e naïve, dell'87% su pazienti cirrotici e naïve e del 67% su pazienti che hanno fallito terapie con due o più DAA.

# L'IMPEGNO DELLA COMUNITÀ

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

## ACCESSO AI FARMACI HCV IN EUROPA

Eppur si cura. Nonostante i prezzi astronomici con cui sono stati lanciati, i nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C possono diventare accessibili a tutte le persone che ne hanno bisogno senza che i sistemi sanitari dei paesi di residenza crollino miseramente.

Lo dimostrano alcune esperienze europee, come quella del **Portogallo** e della **Scozia**: paesi con modalità di erogazione dei servizi sanitari decisamente diversi tra loro – e da quella vigente in altre nazioni dell'Unione – ma che sono riusciti a lanciare un piano per ampliare l'accesso ai nuovi farmaci antivirali ad azione diretta.

In Portogallo le negoziazioni per la determinazione del prezzo di Sovaldi, il primo farmaco anti-HCV ad entrare in commercio, si sono concluse all'inizio di febbraio in un clima particolarmente acceso. Alcune settimane prima, la morte di una donna di 51 anni malata di epatite C e in attesa di ricevere il nuovo farmaco, aveva smosso l'opinione pubblica e fatto comprendere l'importanza di renderlo disponibile a tutti coloro che ne hanno bisogno.

Le associazioni dei pazienti si sono quindi mobilitate: «In realtà - spiega **Luis Mendao**, presidente dell'associazione di attivisti portoghese GAT e membro del consiglio direttivo dell'EATG - per tre anni abbiamo combattuto fermamente per ampliare l'accesso. Solo il 28 dicembre il primo segnale di apertura: il Governo ci ha scritto che c'erano già 37 persone che assumevano Sovaldi grazie a una autorizzazione speciale».

Dopo poche settimane, il Governo portoghese ha sottoscritto un accordo per trattare almeno 13.000 persone con epatite C in tre anni. Con questo impegno, ha ottenuto da Gilead una riduzione del prezzo del farmaco: l'accordo finale non è stato reso noto ma varie fonti riferiscono di un prezzo pari a 25.000 euro per "cura" (vale a dire senza

nessun sovrapprezzo in caso di necessità di prolungare il trattamento e senza pagare i casi di fallimento), sostanzialmente pari a quello concordato in **Spagna**.

Secondo le ultime cifre, da marzo a maggio oltre 3.000 persone hanno già iniziato trattamenti anti-HCV orali senza interferone e almeno 10.000 saranno quelli curati da qui alla fine del prossimo anno. Un ritmo che ha sorpreso persino il ministro della Salute **Paulo Macedo**: «Nemmeno gli stessi specialisti pensavano che si sarebbe potuti essere tanto rapidi. Pensavamo di arrivare a 3.000 persone solo alla fine dell'anno».

L'impegno economico del Governo per fornire il trattamento a queste persone è stato misurato dal Ministro come «superiore a 60 milioni di euro nello spazio di tre mesi».

Uno sforzo gigantesco che verrà comunque ridimensionato gradualmente grazie a un meccanismo di riduzione del prezzo in base al volume di acquisti previsto dall'accordo con le case farmaceutiche.

Più legato ad un ragionamento economico l'approccio che ha reso accessibili i nuovi farmaci anti-HCV in Scozia: una analisi compiuta dallo Scottish Medicines Consortium – un organismo incaricato di valutare i dati farmacoeconomici dei prodotti medicinali di recente approvazione – ha decretato lo scorso marzo che l'uso del farmaco Harvoni, che unisce due principi attivi per una somministrazione unica quotidiana e che costa 3.123 sterline (oltre 4.300 euro) per ciascuna settimana di trattamento, sarà in grado di far risparmiare al sistema sanitario scozzese circa 404.000 sterline per il primo anno, rimpiazzando altri costosi farmaci che non saranno più necessari grazie agli alti tassi di cura.

La Scozia viene presa spesso come esempio positivo per il suo impegno a debellare l'epatite C: nel paese è già in vigore da anni un piano nazionale sull'epatite C diviso in due fasi e il cui svolgimento si è concluso nel 2011. Sia in Scozia che in Portogallo, l'accesso a farmaci anti-HCV non sarà limitato alle persone in stadio avanzato di malattia, come è attualmente previsto in Italia, ma sarà concesso a tutti coloro che ne hanno bisogno.





Più critica la situazione in Spagna dove ogni comunità autonoma ha il proprio sistema sanitario, un po' come accade per le Regioni in Italia.

Il Ministro della Salute ha lanciato un piano per trattare 53.000 persone in tre anni per un costo complessivo di 727 milioni di euro. Ma la copertura di questo piano per ciascuna realtà territoriale non è ancora chiara: il Governo centrale ha lanciato l'ipotesi di aprire un credito verso le comunità autonome ma non si riesce a trovare un accordo su tassi e modalità. Così nel frattempo i **Paesi Baschi** hanno già fatto sapere che rinunciano a questo credito: questo sta creando una situazione di discriminazione per le persone con epatite C di questa regione.

Molti, infatti, dovranno aspettare gennaio del prossimo anno per accedere a un trattamento che invece è largamente disponibile nelle altre comunità autonome spagnole.

Secondo quanto denunciato dai rappresentanti dei pazienti al Parlamento basco, sono stati trattati fino al 12 maggio solo 757 dei 2.500 casi di epatite C, «i più gravi classificati come F4» mentre quelli meno gravi (F2) potranno accedere al trattamento da gennaio 2016.

Nel resto della Spagna, secondo la strategia nazionale individuata dalle autorità, non si distingue per l'accesso al trattamento tra F2, F3 o F4.

### UN WORKSHOP SULLA CURA PER LA COMMUNITY ALL'EACS

In occasione della conferenza EACS in programma a Barcellona dal 21 al 24 ottobre prossimi, lo European AIDS Treatment Group organizza un workshop per la community europea sulla ricerca scientifica diretta alla cosiddetta "cura" dell'infezione da HIV, cioè tutte le strategie che potrebbero consentire alle persone con HIV di vivere senza complicazioni legate all'infezione in assenza di trattamento farmacologico. Il workshop si terrà il giorno prima dell'apertura della conferenza (martedì 20 ottobre) ed è prevista la possibi-

lità di ricevere un aiuto che copre il pernottamento per la notte tra il 19 e il 20 ottobre. Si tratta della seconda edizione, dopo quella realizzata a novembre in occasione della conferenza HIV Therapy di Glasgow: nel corso di una giornata, i maggiori ricercatori impegnati in questo innovativo campo dell'investigazione scientifica presenteranno alla community i loro lavori e risponderanno a tutte le loro domande.

Nell'edizione di Barcellona si darà una particolare importanza, oltre agli aspetti scientifici, anche alle modalità organizzative con cui vengono portati avanti questi progetti di ricerca: quali sono i centri in Europa che svolgono questo lavoro? Come sono organizzati? È previsto un coinvolgimento della community? A queste domande risponderanno i relatori chiamati a partecipare.

Per iscriversi al workshop e chiedere il sostegno per la notte del 19 ottobre (deadline 14 luglio) occorre riempire il form disponibile all'indirizzo [www.surveymonkey.com/s/PQWGX3](http://www.surveymonkey.com/s/PQWGX3).

### ALIMENTAZIONE, ESERCIZIO E INVECCHIAMENTO CON HIV

Lo European Community Advisory Board (ECAB), gruppo di riferimento scientifico dell'EATG, lancia una serie di attività relative al benessere complessivo delle persone con HIV.

Un primo appuntamento relativo a questo programma è rappresentato dal training che si terrà in occasione del meeting ECAB di giugno, in programma a Bucarest, Romania.

Nel corso della sessione saranno presentati alcuni dei dati scientifici più recenti e significativi relativi a come alimentazione, attività fisica e benessere psichico possono contribuire alla salute delle persone con HIV.

In preparazione di questo evento, è stata creata una pagina Facebook sulla quale viene raccolto molto materiale, articoli, indicazioni, eventi relativi al benessere delle persone con HIV.



La pagina, raggiungibile cercando il titolo "HIV Nutrition Exercise Wellbeing", è moderata e basata sulla evidenza che per la salute delle persone con HIV il trattamento antiretrovirale è indispensabile: ad esso la nutrizione, l'esercizio, il benessere possono solo aggiungersi per realizzare un livello di salute maggiore.

A partire dal prossimo anno, inoltre, l'EATG lancerà un grande progetto formativo relativo all'invecchiamento delle persone con HIV.

Grazie all'efficacia dei regimi antiretrovirali, infatti, la vita delle persone che convivono con l'infezione si sta allungando presentando delle problematiche specifiche che non si erano manifestate finora.

L'attività di EATG avrà come obiettivo la creazione di una preparazione scientifica estesa all'interno della community su queste tematiche per stimolare il ruolo di advocacy presso istituzioni ed enti di ricerca. Maggiori informazioni nelle prossime edizioni di Delta.



## SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (HARVONI®)

**È UNA COMBINAZIONE PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C CRONICA NELL'ADULTO. SI TRATTA DI UNA SINGOLA COMPRESSA AD ALTA**

**EFFICACIA E TOLLERABILITÀ, CHE PERMETTE UNA SIGNIFICATIVA SEMPLIFICAZIONE DEGLI SCHEMI TERAPEUTICI.**

Le persone con epatite C hanno vissuto, nell'ultimo anno, una vera e propria rivoluzione per quanto concerne il trattamento della patologia: Sofosbuvir (SOF, Sovaldi®) ha inaugurato la nuova era della terapia anti-HCV, congedando gli schemi di lunga durata, basati su complesse combinazioni di farmaci con effetti collaterali pesanti e gestione difficile sia per il paziente sia per il clinico.

Sofosbuvir ha, infatti, mostrato caratteristiche uniche quali la grande potenza antivirale su tutti i genotipi HCV, l'alta barriera alle resistenze, l'eccellente tollerabilità e la semplicità d'uso, peculiarità che consentono di ottenere la guarigione in un'alta percentuale di casi.

*Dati recenti hanno mostrato che l'associazione di SOF con altri antivirali diretti poteva migliorare ulteriormente le performance della terapia, evitando di usare molecole come Ribavirina ed Interferone che ne peggioravano il profilo di sicurezza. In questo contesto, Harvoni® rappresenta l'ideale evoluzione della terapia HCV, riunendo in una sola compressa due principi attivi ad azione antivirale che bersagliano sinergicamente 2 diverse fasi della replicazione virale.*

### CARATTERISTICHE PRINCIPALI

In una singola compressa ad assunzione 'una volta al dì' (STR, Single Tablet Regimen) vi sono due molecole ad azione antivirale diretta: Sofosbuvir, un potente inibitore pangenotipico della RNA polimerasi di HCV (NS5B) e Ledipasvir (LDV) che agisce bloccando la proteina NS5A, fondamentale per la replicazione e l'assemblaggio delle particelle virali.

*L'azione combinata dei due farmaci risulta in una rapida inibizione della moltiplicazione virale che, nella quasi totalità dei pazienti, esita nell'eradicazione dell'infezione. Gli studi di fase 3 (ION-1, -2, -3, -4, oltre 2200*

*pazienti analizzati) su varie tipologie di pazienti hanno consentito la registrazione del farmaco da parte di FDA e successivamente di EMA. Sono stati inclusi pazienti sia naïve che falliti a precedenti terapie (incluse quelle a base di inibitori della proteasi), sia cirrotici che non cirrotici, con e senza co-infezione da HIV. Il trattamento con la combinazione LDV/SOF ha portato, in queste categorie di pazienti, un tasso globale di risposta virologica sostenuta a 12 settimane post-terapia (SVR12, considerata come la completa eliminazione dell'infezione) superiore al 97% (93-99%).*

Come già evidenziato negli studi con SOF, con Harvoni® è ancora più evidente che i classici fattori sia virali che dell'ospite tradizionalmente associati al fallimento terapeutico con i regimi *interferon-based* perdevano ogni valenza nel predire l'esito del trattamento.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, questo si è rivelato eccellente con una percentuale di pazienti che aveva dovuto interrompere l'assunzione del farmaco per eventi avversi che si aggirava intorno all'1% per il regime STR. Gli effetti collaterali più frequenti in corso di terapia sono cefalea e astenia.

### PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA

Importanti informazioni sono state successivamente aggiunte da numerosi studi di fase 2 che hanno considerato tipologie particolari di pazienti, come ad esempio quelli con malattia di fegato avanzata o terminale. Lo studio Solar-1 ha, infatti, valutato l'efficacia e la sicurezza con ribavirina in soggetti con cirrosi scompensata (classi di Child B e C) HCV-correlata.

I tassi di SVR12 in questa categoria critica di pazienti sono stati dell'86-90% per le 12 o 24 settimane di trattamento.

La grande maggioranza di questi pazienti aveva un significativo miglioramento del quadro clinico, già dalle prime settimane di terapia con una riduzione dello score MELD (che definisce la severità della malattia) di vari punti rispetto al basale. Da notare che solamente 3 pazienti su 108 (1 Child-B, 2 Child-C) avevano interrotto la cura per eventi avversi.

### GENOTIPI

L'azione antivirale di LDV/SOF si esercita sui principali genotipi virali. La maggioranza degli studi ha considerato pazienti di GT1, il più frequente nel nostro paese e quello che, in passato, ha mostrato una maggior difficoltà al trattamento; sono però state considerate anche varie categorie di pazienti con infezione da genotipo 3 (naïve/experienced, cirrotici/non cirrotici) in cui i tassi di SVR12 variavano tra il 73 al 100%.

Anche se meno presenti in Europa, negli studi sono stati inclusi anche i GT4 e GT6. I risultati hanno mostrato un'eccellente efficacia anche in questi tipi virali (SVR12: GT4: 95%; GT6: 96%).

### BARRIERA GENETICA E VARIANTI VIRALI

L'elevata barriera genetica delle molecole LDV/SOF ( , ) consente in sostanza di non avere dei fallimenti terapeutici dovuti all'insorgenza di mutanti virali resistenti (RAVs) al farmaco. Tale caratteristica è stata evidenziata dall'analisi degli studi ION-1, -2, -3, dove la presenza di varianti HCV con mutazioni nelle proteine bersaglio (specialmente NS5A) non modificava significativamente l'efficacia del farmaco (98% SVR in assenza di RAVs; 96% SVR in presenza di RAVs in NS5A al basale).

L'assenza di specie virali resistenti ha consentito di ritrattare con SOF/LDV±RBV i pazienti trattati con schemi a base di SOF/



RBV/IFN che avevano avuto un relapse post trattamento. L'uso di LDV/SOF in questi pazienti portava all'eradicazione del virus nella totalità dei GT1 (SVR12: 100%), come mostrato in 3 differenti studi (Retreatment; Electron-2; Synergy).

### SCHEMI TERAPEUTICI E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

*Le caratteristiche farmacologiche dei suoi componenti fanno sì che per raggiungere la dose efficace sia sufficiente assumere una sola compressa di Harvoni®, una volta al giorno per una durata di 8, 12 o 24 settimane, a seconda del genotipo o delle caratteristiche del paziente.*

Ad esempio, un paziente GT1 non cirrotico che non ha avuto precedenti trattamenti può beneficiare di una terapia di sole 8 settimane costituita da una compressa al giorno, con una probabilità di eradicare l'infezione del 93-97%. In alcune tipologie di pazienti, quali i cirrotici scompensati, pazienti in fase di pre/post-trapianto di fegato o infetti da GT3, a LDV/SOF viene associata la Ribavirina.

Gli studi clinici, anche in questi casi, hanno mostrato un'ottima tollerabilità della terapia con rari eventi avversi legati all'uso di RBV.

Il limitato numero di compresse e la ridotta durata del trattamento influenzano positivamente l'aderenza del paziente alla terapia, portando un incremento nelle percentuali di guarigione.

### INTERAZIONI LIMITATE

Gli studi clinici hanno chiaramente mostrato che l'azione combinata di SOF e LDV, agendo su diversi componenti della macchina replicativa virale, risulta in un rapido abbattimento della viremia e successivamente nell'eradicazione del virus nella quasi totalità dei pazienti.

Questa grande efficacia terapeutica viene mantenuta anche in quelle categorie di pazienti che, storicamente, sono state considerate "difficili" quali ad esempio i pazienti con cirrosi avanzata, con co-infezione HIV o con altre patologie concomitanti.

Questo è reso possibile anche grazie alle limitate interazioni con altri farmaci dimostrate da SOF/LDV, una caratteristica essenziale in pazienti politrattati. Infatti, sia SOF che LDV non utilizzano la classica via metabolica dei citocromi, che rimane disponibile per altre molecole che necessitano di un processing da parte di questi enzimi.

Tra gli esempi più frequenti ci sono vari regimi antiretrovirali e farmaci immunosoppressori utilizzati nei pazienti trapiantati in cui non si deve andare a modificare l'equilibrio raggiunto, a volte con difficoltà, in questi pazienti.

### TOLLERABILITÀ

Negli studi di LDV/SOF è emerso l'eccellente profilo di tollerabilità, con pochi eventi avversi severi ed interruzioni del trattamento in circa 1% dei pazienti. Questa caratteristica è decisiva nell'incrementare i tassi di successo terapeutico in quanto la proporzione di pazienti che non riesce a portare a termine la cura è veramente esigua anche in casi di malattia epatica terminale (Solar-1).

### CONCLUSIONI

La rivoluzione nel trattamento dell'infezione HCV portata da Harvoni® passa, oltre che dall'efficacia, anche dall'estrema semplificazione sia della modalità di assunzione sia degli schemi terapeutici. L'aver unito in una compressa (da assumere una sola volta al giorno) le molecole necessarie alla cura dell'infezione, porta un deciso miglioramento nell'aderenza alla terapia che si riflette in più alte percentuali di successo. La breve durata del trattamento (da 8 a 24 settimane) ed i ridotti effetti collaterali contribuiscono a questo risultato.

#### Principali schemi terapeutici in relazione ai genotipi virali ed alle caratteristiche dei pazienti.

| Popolazione di pazienti                                                               | Trattamento           | Durata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pazienti di CHC di genotipo 1 o genotipo 4</b>                                     |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Pazienti non affetti da cirrosi                                                       | Harvoni®              | 12 settimane.<br><br>• 8 settimane possono essere prese in considerazione nei pazienti non precedentemente trattati con infezione da genotipo 1 (vedere paragrafo 5.1 dell'RCP, studio ION-3).<br><br>• 24 settimane devono essere prese in considerazione nei pazienti precedentemente trattati con successive opzioni di ripetizione del trattamento incerte (vedere paragrafo 4.4 dell'RCP) |
| Pazienti affetti da cirrosi compensata                                                | Harvoni®              | 24 settimane<br><br>• 12 settimane possono essere prese in considerazione per i pazienti giudicati a basso rischio di progressione clinica della malattia e che hanno successive opzioni di ripetizioni del trattamento (vedere paragrafo 4.4 dell'RCP)                                                                                                                                        |
| Pazienti affetti da cirrosi scompensata o in fase di pre- o post- trapianto di fegato | Harvoni® + ribavirina | 24 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 dell'RCP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Pazienti di CHC di genotipo 3</b>                                                  |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Pazienti affetti da cirrosi e/o con fallimento della terapia precedente               | Harvoni® + ribavirina | 24 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 dell'RCP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

# DI ARTE E DI PARTE

Prima parte

**DA QUANDO L'HIV È COMPARSO SULLA SCENA MONDIALE, NESSUN'ALTRA MALATTIA HA EMOTIVAMENTE ATTRATTO L'INTERESSE DEGLI ARTISTI NEL RACCONTARE TALE CONDIZIONE ATTRAVERSO LE PIÙ SVARIATE FORME ESPRESSIVE. IN PASSATO, CI SONO STATE MA-**

**LATTIE DI MODA, QUALI LA PESTE, LA TUBERCOLOSI E LA SIFILIDE, DOVE LA PAURA DEL CONTAGIO HA FATTO, E CONTINUA A FARE, DA TRAIT D'UNION. L'ULTIMA PAURA È RECENTE E SI CHIAMA EBOLA. È SULLA PAURA L'ARTICOLO DI OGGI.**

Queste patologie sono un 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.

## LO SPETTRO DELL'AIDS

*"...Fu in quel dolore che a me venne l'amore, una voce piena d'armonia dice: vivi ancora, io sono la vita, le lacrime tue io le raccolgo. Sto sul tuo cammino e ti sorreggo. Sorridi e spera io sono l'amore..."*

(dal film, Philadelphia - regia di Jonathan Demme).

Era il 1993 quando nei cinema uscì uno dei film più belli, emozionanti e struggenti che Hollywood abbia mai prodotto: Philadelphia. Molti videro questo film, che racconta la storia di un avvocato gay, malato di AIDS, discriminato per la sua malattia (e di conseguenza licenziato); racconta la storia del processo, della richiesta di giustizia, del voler essere considerato normale; e racconta la storia della paura della società, dei pregiudizi e dei giudizi in un mondo che spesso esprime la propria valutazione perché non sa, perché ha paura.

Una delle scene più intense è quando il protagonista, Andrew Beckett, interpretato da Tom Hanks (che vinse l'oscar come migliore attore protagonista) ascolta Maria Callas cantare l'aria "La mamma morta": dopo la distruzione arriva l'amore, e la vita, quella vita che alla fine gli sarà strappata.

Era il biennio 1980/1981, quando cinque omosessuali si ammalarono di polmonite da Pneumocystis Carinii; ed era il cinque

giugno 1981, quando il CDC di Atlanta riconobbe che esisteva una nuova e tremenda malattia che colpiva il sistema immunitario e portava le persone a morire d'infezioni e tumori opportunistici, cioè in grado di manifestarsi solo se il sistema immunitario fosse difettoso, e si capì che questa malattia aveva a che fare in qualche modo con il sesso, ma si pensava solo con il sesso "strano" per qualcuno "perverso", il sesso anale (perché si sa, le brave donne queste cose non le fanno, e forse nemmeno le puttane).

Era il 1981 e questa malattia fu conosciuta come "la malattia dei gay", "delle 4 H (homosexual, heroin, hemophiliacs, Haitians)", che

## LA PAURA

Buddha dice: viviamo nella paura ed è così che non viviamo.

Timore, ansia, paura, panico, terrore sono tutte diverse intensità emotive che esprimono sia un'emozione attuale sia un'emozione prevista nel futuro, una condizione imprevista, oppure un semplice stato di preoccupazione e d'incertezza.

L'esperienza soggettiva, il vissuto empirico della paura, è rappresentata da un senso di forte spiacevolezza e da un intenso desiderio di evitare un soggetto o una situazione giudicata pericolosa. Altre costanti dell'esperienza della paura sono la tensione che può arrivare sino all'immobilità (l'essere paralizzati dalla paura) e la selettività dell'attenzione ad una ristretta porzione dell'esperienza. Questa condizione non riguarda solo il campo percettivo esterno ma anche quello interiore dei pensieri che risultano statici, quasi perseveranti. L'insieme risulta essere negativo, pervaso dall'insicurezza e dal desiderio di fuga.

spaventava e ghetizzava, perché all'inizio colpiva la comunità gay e gli eroinomani, e quindi, forse, era colpa dei diretti responsabili.

Ecco cosa dice Joe Miller (interpretato da Denzel Washington, l'avvocato difensore di Andrew):

*"Voglio dirti una cosa, Andrew. Quando ti educano come hanno educato me e la maggior parte della gente in questo paese, ti assicurano che nessuno ti viene a parlare di omosessualità, oppure, come dite voi, stile di vita alternativo. Da bambino ti insegnano che i finocchi sono strani, i finocchi sono buffi, i finocchi si vestono come la madre, che hanno paura di battersi, che sono... sono un pericolo per i bambini, e che vogliono solamente entrarti nei pantaloni. Questo riassume più o meno il pensiero generale, se vuoi proprio sapere la verità."*  
(Philadelphia).

L'agente eziologico della malattia sarà scoperto due anni dopo. Ovviamente stiamo parlando dell'HIV/AIDS. Sono passati più di trent'anni da quel 5 giugno 1981.

Oggi sappiamo che l'HIV colpisce in maniera indiscriminata uomini, donne, bambini, gay, eterosessuali, transessuali, lesbiche, bisessuali, senza distinzione di razza e ceto.

Nessuno è esente, nessuno al sicuro e ciò che più spaventa è che si trasmette con il sesso: l'aspetto più bello e intimo, l'esperienza più travolgente che una persona possa provare, quel piacere di sentire un corpo che vibra sul tuo e il respiro che diventa, all'unisono, il contrappunto vitale di due esseri che si amano.



## UN'EMERGENZA CHIAMATA EBOLA

Oggi le nuove terapie riescono, nella maggior parte dei casi, a rendere l'HIV una malattia cronica, ma ancora esso divide il mondo: quello ricco che può permettersi i farmaci antiretrovirali e i paesi poveri, dove la malattia è endemica e i farmaci costano troppo. Qualcuno ha detto: noi non moriamo perché ci ammaliamo, ma ci ammaliamo perché siamo mortali. Non so come verrà recepita questa semplicissima verità nel bel mezzo di emergenze sanitarie. Forse potrà sembrare una provocazione inopportuna ma sempre in Africa oggi si muore perché ci si ammala di Ebola. È vero, ci ammaliamo perché siamo mortali, ma non tutti, forse, siamo mortali allo stesso modo.

Il mondo occidentale si sta dando da fare per ottenere i mezzi finanziari per arginare il contagio e proteggersi dal rischio che l'epidemia travalichi i confini; trovato il miliardo di dollari necessario l'America si disinfetterà per bene.

Intanto, però, nonostante le rassicurazioni dell'OMS, si è diffusa la paura: una paura definita ridicola da alcuni osservatori competenti. Piuttosto che considerarla ridicola, bisognerebbe riflettere sul fatto che questa paura possa dirci molto del nostro attuale modo di stare al mondo, della nostra difficoltà ad accogliere la vita con le sue fragilità.

## GROUND ZERO EBOLA

È il titolo di recente pubblicazione edito da Piemme dell'ultimo libro del giornalista e fotoreporter Sergio Ramazzotti. L'opera costituisce un approfondito resoconto del suo viaggio in Liberia a settembre 2014 – nel pieno dell'emergenza Ebola – durante il quale il giornalista ha ricevuto ospitalità e sostegno dalle locali comunità salesiane.

Quando da ragazzo leggeva della peste ne *I Promessi Sposi*, racconta, non avrebbe mai pensato di trovarsi un giorno immerso in una simile apocalisse: morti per le strade e città strette d'assedio da un nemico invisibile e spietato.

Veri e propri "monatti", i volontari che a rischio della vita raccoglievano i corpi, racconta Ramazzotti, che ha parlato con i pochi sopravvissuti al virus e raccolto le loro incredibili testimonianze, entrando nei lazzaretti dove il personale medico lavorava in condizioni difficilissime e anche

solo sfiorarsi per sbaglio poteva significare la morte. Una cosa per lui era certa: senza il sacrificio quotidiano di quegli umili e sconosciuti eroi, Ebola sarebbe stata fuori controllo.

Sergio Ramazzotti, nato a Milano, è autore di centinaia di reportage apparsi sulle principali testate giornalistiche mondiali, scrittore, fotografo, protagonista di alcuni documentari – tra cui "Buongiorno Afghanistan" – e fondatore dell'agenzia "Parallelozero".

*"Preferisco parlare di chi fa i fatti. Di chi si insudicia le mani e poi la sera sta lì a fissarsele sforzandosi di non averne paura (...). In poche parole di quelli il cui operato ti spinge a toglierti il cappello e inchinarti davanti a loro."*

*È dei salesiani che sto parlando, di padre Sony Pottenplackal, di padre Lionel Xavier, di padre Nicola Ciarapica e degli altri che ho conosciuto e di cui sono stato ospite e dei tanti che come loro portano la croce al collo e a volte anche sulle spalle..."*

Sergio Ramazzotti

## SESSO VS AMORE

È dagli anni '80 che i giovani hanno dovuto imparare (e lo stanno ancora facendo) a fare l'amore con il preservativo, perché in fondo forse non valeva la pena rischiare la vita per un orgasmo. Da qui il meccanismo perverso di ghettizzare i malati.

Dapprima altisonante, gridato, poi sempre più taciuto, ma serpeggiante: perché la discriminazione, a causa di quel marchio che da sempre l'accompagna, non ha mai smesso di pesare sulle persone direttamente interessate. Ciò che purtroppo mette d'accordo le masse, è lo stigma sociale che da sempre accompagna tale condizione: l'essere stati colpiti proprio dove ci sentivamo più sicuri, liberi dalle sovrastrutture, e quindi meno vulnerabili

(mentre eravamo stretti tra le braccia di qualcuno che avrebbe dovuto infonderci piacere, renderci desiderati e desiderabili, al di là dei cliché, senza maschere), fa dei sieropositivi individui da giudicare. Sembra parossistico, ma è così; e se il giudizio morale va in secondo piano, allora la compassione prende il sopravvento.

Come se essersela cercata facesse del sieropositivo un debole, un individuo sopraffatto da impulsi indecenti, la cui dignità è imbrattata. Non è così. I movimenti civili, l'impegno degli attivisti, le menti illuminate, e l'evolversi ineluttabile dei tempi con messaggi mediatici efficaci, un giorno faranno vedere tutto questo come un'epoca lontana.



# C'È QUALCOSA CHE NON VA?



TEST LORETA

Indicatore della  
robustezza cerebrale

**L'HIV può provocare danni  
al sistema nervoso centrale.  
Parlane con il medico.**

nadir

[www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org)

Anno 2015

Ringraziamo AbbVie per il supporto a questa iniziativa.  
Associazione Nadir Onlus, Via Palatino 6, 00187 Roma - C.F. 06451401001 - [info@nadironlus.org](mailto:info@nadironlus.org)  
Progetto grafico e supervisione: David Osorio. Disegno grafico e illustrazioni: Simona Renzi. Stampa: Tipografia Messere Giordana, Roma.

**Q**uesta la nuova campagna di Nadir per sensibilizzare le persone con HIV sui problemi che possono sorgere dalla penetrazione del virus nel sistema nervoso centrale.

**C'è qualcosa che non va?** allerta su eventuali disturbi neurocognitivi: attenzione, memoria, capacità di percezione e di ragionamento. È importante rilevare tali disturbi precocemente affinché il medico possa intervenire e risolverli prima che diventino gravi.

La diagnosi può essere effettuata tramite test di vario tipo. È in fase di sviluppo una nuova metodica rivolta, principalmente, alle persone con HIV che non hanno ancora iniziato la terapia per valutare eventuali cambiamenti della funzione cerebrale nel corso del tempo. Il test, chiamato LORETA, misura in modo non invasivo, la fragilità/robustezza di tale funzione attraverso la tecnica dell'elettroencefalografia.

La campagna è composta dal poster, concepito per richiamare l'attenzione su questa problematica, e da una brochure che approfondisce i concetti citati e spiega il ruolo della terapia antiretrovirale nel limitare al massimo la penetrazione del virus nel sistema nervoso centrale. Saranno distribuiti nei centri clinici.

Completa questa campagna la brochure descrittiva del test LORETA, disponibile nei centri di malattie infettive che hanno deciso di approfondire le potenzialità di questo test.

