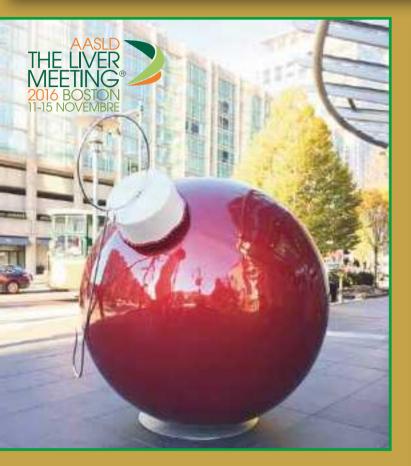


## N. 76 INVERNO 2016

Poste Italiane SPA Spedizione in Abbonamento Postale D. L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/04 n. 47) art.1, comma 2 - DCB - Roma Reg.Trib. Roma n.373 del 16.08.2001





### Sarà vero?

Troppo poche le persone che in Italia sono state curate, circa il 10-15%, da quando sono disponibili i farmaci contro l'HCV. Le istituzioni avevano detto nel 2014 e nel 2015 che i farmaci erano sono troppo cari per curare tutti, si potevano curare solo quelli che stavano peggio; la popolazione infetta era troppa. Sarebbe stato un onere che il sistema sanitario non poteva sostenere dato che il costo di una sola terapia era di oltre 50 mila euro, da moltiplicare per quasi un milione di pazienti.

Tutto ciò non era vero.

Sappiamo ora che le persone diagnosticate con HCV sono circa 300.000 e che il costo dei farmaci per curare la patologia è di 10-15 mila euro, pari a circa due anni di terapia cronica per l'HIV. Pur in assenza di dati precisi sulla diffusione del virus e la mancanza di rispetto delle evidenze scientifiche, l'Italia ha firmato lo scorso ottobre il piano d'azione dell'OMS Regione Europa per HIV e HCV impegnandosi a migliorare gli standard di diagnosi, terapia e assistenza.

Il paese si rivendica? Speriamo.

Ciò che sembra vero è che la ministro della Salute, il 16 novembre scorso, ha dichiarato che stanzierà 500 milioni di euro per i farmaci innovativi utilizzabili per curare prima che il danno epatico diventi di difficile gestione.

Spetta ora alle amministrazioni regionali massimizzare lo sforzo contro l'epatite C ed ottimizzare le risorse finanziarie a loro disposizione.

Sarà vero l'impegno dichiarato? Quanto è successo negli ultimi anni ci lascia poco fiduciosi. La nostra associazione, con la rete di SENZA LA C, collaborerà in questo progetto politico di salute e denuncerà eventuali mancanze, ripensamenti e omissioni.



- 2 BREVI
- **3** HIV DRUG THERAPY 2016
- 4 RIMEDI NATURALI
- **5** ALTERAZIONI METABOLICHE? NUOVA STRATEGIA
- **6** SEMINARIO NADIR 2016
- 8 PROBLEMI NEUROCOGNITIVI
- **10** TERAPIA COMPLESSIVA
- **12** OLTRE LE SBARRE DELLA COMUNICAZIONE
- **14** INIBITORI DELL'INTEGRASI
- **16** AIDS 2016 CONFERENCE
- **18** EUROPA: L'IMPEGNO DELLA COMUNITÀ
- **20** AASLD 2016

# BREVI FILIPPO VON SCHLÖSSER

#### ODEFSEY: SUPERIORITÀ DA PROVARE

Troppo spesso le nuove co-formulazioni si basano su studi di non-inferiorità invece che su studi di superiorità.

Per ragioni di mercato e di velocità nell'approvazione, la superiorità di una nuova coformulazione non viene considerata.

È il caso del Odefsey (Emtricitabina/rilpiviri- terapie approvate e non ha riscontrato alcun na/tenofovir alafenamide), approvato nella vantaggio se non la diminuzione di tossicità terapia per adulti ed adolescenti.

Il German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (QWiG) ha esaminato, infatti, se vi fossero benefici aggiuntivi rispetto ad altre

renale. L'istituto tedesco aggiunge che i benefici dei singoli farmaci non possono essere trasferiti senza precisi studi ad hoc anche alle loro co-formulazioni.

OWIG. 17/10/2016

#### CABOTEGRAVIR: LUNGA VITA, TANTI DUBBI

Ouesto farmaco iniettabile in fase di studio (IIA, Eclair), che potrà forse funzionare anche per la terapia di prevenzione, in alcuni soggetti persiste nel corpo umano per oltre un anno. Il dato è molto importante in quanto la protezione data dal farmaco può variare a seconda degli individui e ciò non permette ancora di comprendere cosa significhi in termini di dosaggio e biodisponibilità.

Per ora i ricercatori dovranno tornare in laboratorio e cercare di correlare la lunga durata del cabotegravir e quale sia la concentrazione nel sangue dopo la sua interruzione. Alle 127 persone che hanno assunto cabotegravir come PrEP in versione orale, nelle 41 settimane di durata dello studio, sono state fatte anche tre iniezioni. L'emivita media dopo la prima iniezione era di 18 giorni, ma dopo la terza aumentava a 40 giorni. In alcune di esse il dosaggio del farmaco dopo 24 settimane è andato al di sotto della curva di efficacia ed in altre era ancora quantificabile nel sangue dopo 52 settimane.

L'indice di massa corporea era maggiore in quelli che hanno assorbito lentamente il farmaco. Queste differenze impongono di capire se il dosaggio vada collegato al peso corporeo, in

quale tipo di paziente avrà un'emivita così lunga, se la tossicità del cabotegravir cambierà a seconda della sua persistenza nel corpo e come saranno gestiti i pazienti che interromperanno il farmaco per passare al Truvada o ad altri farmaci.

> HIV Research for Prevention Conference: abs OA 12.06LB,19/10/2016

#### 100% DI ADERENZA

La soppressione virale non riduce i livelli di infiammazione e di attivazione immunitaria. Lo studio MACS su una popolazione di 912 persone in terapia, seguite per 12 anni, ha dimostrato che i marcatori di infiammazione e di immunoattivazione (CRP, IFNgamma, IL-2, IL-6, TNF-alpha, IL.10) restano identificabili in tutti i partecipanti che avevano una aderenza minore del 100% alla terapia antiretrovirale (ARV). L'assunzione di statine non ha migliorato il problema.

I ricercatori hanno concluso che l'obiettivo di futuri studi mirati a ridurre l'infiammazione cronica ed il reale significato clinico nella vita delle persone con HIV, deve considerare quale sia il ruolo che gioca la diminuzione di aderenza.

Castillo-Mancilla JR et al. Suboptimal cART adherence is associated with higher levels of inflammation despite HIV suppression. Clin Infect Dis, online edition, 2016.

#### **DOLUTEGRAVIR: SINTOMI PSICHIATRICI**

Uno studio osservazionale olandese su pazienti che assumono dolutegravir (Tivicay) ha rilevato che dei 556 pazienti in studio (102 naive), 85 hanno dovuto interrompere il farmaco (15,3%).

In 76 di essi l'intollerabilità era dovuta a insonnia, disturbi gastrointestinali e sintomi neuropsichiatrici quali ansia, psicosi e depressione (4,3%). Nei regimi in cui il dolutegravir era associato all'abacavir, il tasso di intollerabilità è stato più frequente, anche

se non sono stati rilevati fallimenti alla terapia. Questo studio, elaborato dopo le valutazioni per l'approvazione, impone ulteriori ricerche per determinare le cause di questi sintomi che rendono un farmaco di nuova generazione intollerabile per un'alta percentuale dei pazienti.

Un aspetto da analizzare è la storia neuropsichiatrica dei pazienti che assumo dolute-

Wolters Kluwer Health, Inc., 2016 de Boer et al.

#### **CURA PER L'HCV: ATTENZIONE ALL'EPATITE B**

L'FDA avverte sul rischio di riattivazione del virus dell'epatite B nei pazienti trattati con i farmaci DAA per l'epatite C. La riattivazione è avvenuta in 4-8 settimane in 24 casi identificati e riportati all'FDA tra il 2013 e il 2016. È probabile che vi siano altri casi di cui l'FDA non è a conoscenza. Dei 24 riportati, 2 pazienti sono morti ed 1 ha dovuto ricorrere al trapianto. La riattivazione dell'HBV non era stata riportata tra gli eventi avversi rilevati durante gli studi clinici in quanto i pazienti coinfetti con HBV erano stati esclusi.

L'FDA raccomanda infettivologi ed epatologi di controllare la presenza di HBV prima di FDA: 10/04/2016 - Drug Safety Communication

iniziare la terapia per l'HCV e di monitorare i pazienti per eventuali riattivazione dell'HBV durante e dopo la terapia. Si raccomanda anche ai pazienti di comunicare eventuali precedenti di HBV prima di iniziare la cura per l'HCV.



23-26 OTTOBRE 2016



SI CONFERMA L'OTTIMA COLLABORAZIONE TRA LE SOCIETÀ SCIENTIFICHE INGLESI E LE ASSO-CIAZIONI DI PAZIENTI: IL CONGRESSO, ANCHE IN QUESTA EDIZIONE, È RIUSCITO A PROPORRE TEMI ORIGINALI. PER RAGION DI SINTESI, CI CONCENTRIAMO SU NUOVI FARMACI ANTI-HIV, TERAPIA ANTIRETROVIRALE DI MANTENIMENTO, EPATITE CE COINFEZIONE HIV/HCV, EFFETTI COLLATERALI.

#### **NUOVI FARMACI ANTI-HIV**

Promettenti i risultati di fase IIb su 251 pazienti pre-trattati con l'inibitore d'attacco BMS-663068, pro-farmaco di BMS-626529, che si lega direttamente alla proteina gp120 (Granados-Reyes ER, O335A; Llamoso C, O335B). A 96 settimane l'efficacia e la sicurezza di questo nuovo farmaco è confrontabile con quella di ATV/r. Sono in corso gli studi di fase III.

Lo Studio TALENT (Xie D, O336), randomizzato, controllato e in aperto, confronta albuvirtide - un inibitore di fusione iniettabile una volta alla settimana - in associazione con LPV/r versus la triplice, in pazienti che non avevano negativizzato la viremia dopo 6 dall'inizio della cART. I risultati preliminari a 48 settimane su 175 pazienti (di 372 arruolati), hanno mostrato che *l'80,4% dei pazienti in terapia con ALB+LPV/r aveva raggiunto viremia non rilevabile* versus il 66% del braccio di controllo.

#### **TERAPIA CART DI MANTENIMENTO**

Dal vecchio (TDF) al nuovo (TAF) tenofovir - Gli Studi Gilead 1089, 1216 e 1160 di fase III, su pazienti con viremia soppressa, multicentrici, confermano la non inferiorità statistica dei nuovi combinati contenenti TAF, con miglioramenti nei parametri renali e ossei. In particolare, a 96 settimane, lo Studio 1089 su 663 pazienti (Raffi F, O125) considerava, come terzo farmaco, sia quelli da potenziare (darunavir, atazanavir, lopinavir) - per i quali il dosaggio previsto TAF/FTC è di 10mg/200mg - sia quelli da non potenziare (raltegravir, doltegravir, nevirapina, efavirenz, rilpivirina e maraviroc) al dosaggio 25mg/200mg.

Negli altri due studi (630 e 875 pazienti), a 48 settimane, si prendeva in considerazione il passaggio da regimi contenenti rilpivirina (RPV) o efavirenz con TDF/FTC verso regimi contenenti TAF/FTC/RPV (**Orkin C, 0124**).

E/C/F/TAF + Darunavir - Lo Studio GS-US-292-0119 (Margot N, O123) - su 89 pazienti con viremia soppressa, che assumevano un regime complesso (più di 6 compresse) contenente DRV e che avevano due fallimenti passati - ha valutato o il mantenimento dello stesso regime oppure il cambiamento con E/C/F/TAF (Genvoya®) + DRV 800 mg (2 compresse al dì, QD). Vi è stata una miglior risposta virologica a 48 settimane nel gruppo che ha ridotto il numero di compresse (rispettivamente 76% versus 95%, p=0.004).

Dolutegravir + Rilpivirina - Lo Studio DORIVIR (Palacios R, P054), in aperto e preliminare a 24 settimane, conferma su 104 pazienti con viremia soppressa la sicurezza del passaggio a questa nuova duplice terapia (DTG/RPV) da regimi contenti contenenti IP (57%), INI (27%) e NNRTI (16%). Delle 85 persone che hanno raggiunto le 24 settimane di osservazione, solo in 3 vi è stato un rebound virologico (75, 316, 532 copie). Ottimo il profilo di sicurezza lipidico. Si attendono studi di fase III.

Atazanavir/r + lamivudina - Lo Studio ATLAS-M, multicentrico, randomizzato, in aperto su 266 pazienti, conferma la sicurezza del cambiamento di terapia verso questa duplice anche a 96 settimane su chi assumeva 2NRTI + ATV/r. La viremia non rilevabile vi è stata nel 77.4% di chi assumeva la duplice versus il 65.4% di chi continuava la triplice (Gagliardini R, O121).

**Darunavir/r** + lamivudina — Lo Studio DUAL (**Pulido F, O331**), a 48 settimane, randomizzato e in aperto, su 249 pazienti con viremia soppressa, ha dimostrato come *la duplice terapia con IP/r* + 3TC sia non inferiore e ben tollerata rispetto alla triplice con TDF/FTC (o ABC/3TC) + DRV/r.

Dolutegravir MONO - Lo Studio DOMONO (Wijting EA, O333), in aperto e preliminare a 24 settimane, multicentrico, ha randomizzato 1:1 104 pazienti con viremia soppressa o a monoterapia con DTG o al mantenimento della cART in corso. Gli autori hanno concluso che in pazienti ben selezionati dal punto di vista del profilo viro-immunologico e dell'aderenza, la strategia è promettente e non inferiore alla cART, anche se sono stati riscontrati, con più frequenza, bassi livelli di viremia nel braccio della monoterapia.

#### **EPATITE C E COINFEZIONE HIV/HCV**

Il trattamento per 12 settimane del nuovo combinato **Sofosbuvir/Velpatasvir** - attivo sui genotipi di HCV da 1 a 6 - in un'analisi degli Studi ASTRAL (**Mertens M, P259**) ha mostrato la sua **efficacia nel 98% delle 1035 persone con HCV (GT1-6) e nel 95% delle 106 persone con HIV/HCV (GT 1-4).** 

Sono stati molto rassicuranti i risultati sulla sicurezza e sull'efficacia dei farmaci anti-HCV generici comperati su internet (Hill A, P261; Korologou-Linden R, P262; Hill A, P256).

#### **EFFETTI COLLATERALI**

In un'analisi retrospettiva di coorte (Sabranski M, O214), la percentuale di chi ha interrotto dolutegravir per eventi avversi neuropsichiatrici è stata del 6% nei 12 mesi, più alta rispetto a chi assumeva altri inibitori dell'integrasi. Dagli studi registrativi, il dato è stimato sotto il 5%. (Quercia R, P210).



# RIMEDI NATURALI... SENZA PERDERE DI VISTA LA TERAPIA

PROGETTO "NATURA": UNA PICCOLA FINE-STRA 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.

#### **PROPOLI**



Le api utilizzano questa sostanza nei loro alveari sia come materiale da costruzione sia come antisettico.

La propoli viene infatti applicata per sterilizzare l'alveare, in particolare l'entrata delle cellette destinate ad accogliere le uova, oppure per evitare la decomposizione di eventuali intrusi riusciti a penetrare nell'alveare, uccisi dalle api, ma troppo pesanti per poter essere trascinati fuori.

#### **PROPRIETÀ**

Con il variare del periodo di raccolta, del tipo di vegetazione e dalla specie di resina, cambia anche la composizione chimica della propoli, il colore, l'aroma e il sapore.

In generale, si possono individuare, oltre a resine e balsami (50%) e cere (30%), 10% di sostanze volatili (oli essenziali) e 10% di materiali organici (flavonoidi), pollini, minerali e vitamine.

#### **FLAVONOIDI**

Hanno un ruolo molto importante perché assicurano alla propoli gran parte delle sue proprietà antimicrobiche.

In passato la spiccata azione antibatterica e antifungina della propoli veniva assegnata agli oli essenziali presenti, oggi è stato provato che, proprio i flavonoidi, e in particolare la galangina (di cui è ricca la propoli raccolta nei boschi di latifoglie) e la pinocembrina (presente soprattutto nella propoli proveniente dalle conifere) assicurano le sue preziose proprietà antimicrobiche.

#### **ANTIMICOTICO**

È un'altra proprietà molto apprezzata, che può rivelarsi utile sia nel contrastare fenomeni come la micosi delle unghie, che nel contrastare una problematica come l'infezione da Candida. È meno efficace sui funghi che si trovano in profondità.

#### **ENERGIZZANTE**

È capace di donare nuovo slancio in periodi di affaticamento e un po' di risorse in più durante momenti particolarmente stressanti.

#### **ANTIBIOTICO NATURALE**

Se impiegata alle idonee concentrazioni, la propoli è in grado di esercitare diverse azioni. Prima di tutto è uno dei migliori antibatterici naturali con attività sia batteriostatica sia battericida: impedisce la moltiplicazione dei germi e li uccide, e stimola i processi immunitari. Svolge una valida azione su molti ceppi di virus, tra cui molti virus influenzali e parainfluenzali, alcuni rhinovirus e il virus responsabile dell'herpes simplex: in particolare ne inibisce la crescita e ne rallenta la moltiplicazione.

Il suo utilizzo principale è contro il mal di gola, le affezioni delle vie respiratorie (faringiti, tracheiti e tonsilliti) e le affezioni del cavo orale (gengiviti, infiammazioni della lingua e del palato).

#### **CICATRIZZANTE**

Da sempre, poi, questa sostanza è stata impiegata sottoforma di unguento e pomata come cicatrizzante e disinfettante grazie alla notevole capacità di stimolo della rigenerazione dei tessuti in caso di ferite e piaghe.

#### **UN VERO TOCCASANA**

Sempre grazie all'azione dei flavonoidi che irrobustiscono le pareti capillari, infine, la propoli svolge un'azione di prevenzione della permeabilità e fragilità capillare.

La presenza di fenoli consente l'impiego della propoli anche nella conservazione dei grassi e degli alimenti in genere in sostituzione degli additivi chimici.

Oltre a queste proprietà la propoli migliora la secrezione dei succhi gastrici, favorisce la diuresi e l'assimilazione della vitamina C. Insomma, date le sue molteplici funzioni, sempre meglio tenere un po' in casa, per ogni evenienza, questa preziosa medicina naturale.

#### **POSOLOGIA**

20-30 gocce disciolte in acqua o in una tisana. Per la prevenzione delle malattie da raffreddamento delle prime vie aeree può essere associata alla Rosa Canina (fonte naturale di vitamina C), al Ribes Nero (ha proprietà antinfiammatorie, antidolorifiche e antiallergiche) e all'Eucalipto (svolge un'azione balsamica ed espettorante).

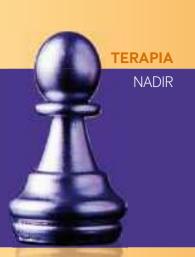
#### **CURIOSITÀ**

La scoperta e l'utilizzo della propoli risalgono a tempi antichissimi, circa 6000 anni fa. I sacerdoti egiziani la usavano per mummificare le spoglie dei faraoni, mentre i medici la impiegavano per trattare le infezioni della pelle, dell'apparato respiratorio e come cicatrizzante e disinfettante delle ferite.

Ma anche i Greci, i Romani, gli Arabi e gli Incas ne conoscevano le proprietà. Negli ultimi decenni, poi, gli scienziati hanno approfondito i suoi compenti, la sua azione e le proprietà.

## **ALTERAZIONI METABOLICHE?**

# **NUOVA STRATEGIA:** ATAZANAVIR + DOLUTEGRAVIR



AL CONGRESSO ICAAR 2016 SONO STATI PRESENTATI I PRIMI DATI SU UNA COMBI-NAZIONE DI FARMACI SEN-ZA NRTI E SENZA POTEN-ZIATORI FARMACOCINETICI.

La disponibilità, oggi, di combinazioni altamente efficaci permette ai clinici di personalizzare la terapia antiretrovirale in modo da gestire o prevenire le tossicità associate all'utilizzo prolungato di farmaci e di gestire le comorbidità legate sia all'infezione in sé, sia all'invecchiamento della popolazione HIV positiva.

L'Italia, differentemente da altri paesi, ha sempre sposato il concetto di flessibilità nella scelta delle associazioni di molecole antiretrovirali: siamo pionieri nell'aver proposto, ad esempio, nelle nostre Linee Guida regimi di duplice terapia nella fase di mantenimento (ottimizzazione), ossia quando la persona con HIV ha ormai raggiunto un controllo virologico stabile e un recupero immunologico soddisfacente.

È in questo contesto che si pone l'analisi presentata a ICAAR di quest'anno rispetto alla combinazione Atazanavir (senza booster) + Dolutegravir. Questi i razionali per cui è stata studiata la combinazione:

- Gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs) possono causare problemi metabolici;
- Il Ritonavir (RTV), utilizzato come potenziatore farmacocinetico, può causare problemi metabolici ed è responsabile di numerose interazioni farmacologiche, aspetto di primaria importanza quando si assumono altri farmaci per patologie concomitanti anche non correlate all'HIV;

- Diversi studi hanno mostrato come Atazanavir (ATV) senza booster di RTV mantiene la sua efficacia, ma risulta maggiormente tollerabile dai pazienti.
- Non sussistono particolari problemi di interazione tra ATV 400 mg e Dolutegravir (DTG) 50 mg. In particolare, i dati di farmacocinetica suggeriscono che l'esposizione plasmatica di DTG in presenza di ATV senza booster (uATV) sia non solo adeguata, ma anche potenzialmente efficace contro ceppi virali con mutazioni di resistenza poiché è simile a quella determinata da un dosaggio di 50 mg ogni 12 ore, senza associarsi ad un incremento dei possibili effetti collaterali di DTG.

la maggior parte di loro era dovuta a tossicità del regime in corso, comorbosità o necessità di semplificazione.

I risultati sono ancora preliminari, ma promettenti: i 53 pazienti analizzati avevano una mediana di follow-up di 4.2 mesi e tutti presentavano una carica virale non rilevabile all'ultimo controllo, anche se 2 pazienti avevano avuto in precedenza un *blip* virale che è, però, rientrato senza modificare il regime terapeutico. I parametri di laboratorio non si sono modificati significativamente dopo lo *switch*. Solo 2 pazienti hanno interrotto il regime antiretrovirale per effetti collaterali. Da notare che nei pazienti, che in precedenza provenivano da un regime con-

#### II "PROGETTO BOOSTER-FREE"

Uno studio osservazionale ha esplorato la sicurezza e l'efficacia dello switch ad uATV + DTG in 55 pazienti con carica virale soppressa di alcuni centri clinici italiani: Milano Sacco, Milano San Raffaele, Torino Amedeo di Savoia, Pavia Policlinico San Matteo, Padova Università di Padova, Brescia Spedali Civili.

Sono stati analizzati i dati relativi ai 53 pazienti per i quali era disponibile almeno una rivalutazione dopo lo switch. Di questi, 52 pazienti hanno assunto DTG 50 mg una volta al giorno e uATV 400 mg una volta al giorno; 1 paziente è stato trattato con DTG 50 mg due volte al giorno. Le persone con HIV dello studio erano in terapia da tempo (durata di infezione da HIV in media di 17.1 anni) e il 24% aveva una storia di malattia avanzata (stadio CDC C2 o C3). L'età media era di 52 anni e la necessità dello switch per

### Risultati dello switch a DTG + uATV nel follow-up

| n= 53         |
|---------------|
| 4.2 (2.3-7.1) |
| 2 (3.8%)      |
| 2 (6%)        |
| 53 (100%)     |
| 1             |
| 1             |
| 1             |
|               |

tenente ATV con booster (38% del totale), si è osservata una riduzione significativa dei livelli di bilirubina totale.

#### **CONCLUSIONI**

Atazanavir senza booster + Dolutegravir sembra una possibile nuova strategia per pazienti con tossicità dovute a NRTIs o RTV e in pazienti con alterazioni metaboliche. Sono però necessari un follow-up più lungo e studi randomizzati per confermare efficacia e sicurezza a lungo termine.

#### Bibliografia

Riva A, Poli A, Rusconi S et al. The BOOSTER-FREE project: a potential role of unboosted-atazanavir (ubATV) plus dolutegravir (DTG) in virologically suppressed HIV-positive subjects with a long-term exposure to antiretrovirals. ICAR 2016 P122.

Ferrara M, Marinaro L, Rusconi S et al. Intensive pharmacokinetics (PK) of dolutegravir 50mg associated with atazanavir 400 mg once daily in the clinical setting. ICAR 2016 P180.





# **SEMINARIO 2016:**

# GESTIONE DEL PAZIENTE E INNOVAZIONE NELLA TERAPIA

IL 15 E 16 SETTEMBRE A ROMA, 50 PERSONE APPARTENENTI A 24 ASSOCIAZIONI DI PAZIEN-TI E/O DELLE COMUNITÀ COLPITE DA HIV/AIDS HANNO PARTECIPATO AL NOSTRO EVENTO. RIN-GRAZIANDO TUTTI, PROPONIAMO UNA SINTESI DEI LAVORI.

#### HIV E IL TUO CORPO: GUARDARE OLTRE LA NON RILEVABILITÀ VIROLOGICA

È innegabile l'efficacia viro-immunologica delle moderne terapie antiretrovirali, che consentono, oggi come oggi, di poter affermare che, laddove esse siano disponibili e assunte con continuità, si sia in presenza di una sostanziale paragonabilità dell'aspettativa di vita delle persone con HIV/AIDS con quelle non infette.

Tuttavia, l'insorgenza di comorbosità più o meno collegate al fenomeno dell'invecchiamento della persona, così come la gestione della tollerabilità delle stesse terapie, sono problematiche all'ordine del giorno e tutt'ora irrisolte della gestione complessiva dei pazienti stessi.

In sostanza, al fine di garantire il benessere a lungo termine delle persone con HIV, nonché la loro qualità di vita, "andare oltre" la sola "non rilevabilità" del virus nel sangue, a favore di un più complessivo approccio di salute che guardi anche ad aspetti connessi alle criticità cardio-vascolari, ossee, renali,

neurocognitive, psicologiche, sessuali e tumorali dovute alla presenza del virus stesso nonché al fenomeno dell'aging, è la vera sfida odierna della gestione - clinica e non - della patologia.

Massimo Andreoni, dell'Università Tor Vergata di Roma, ha aperto i lavori con una relazione dal titolo: "Perché, oggi, siamo autorizzati a guardare oltre la viremia plasmatica non rilevabile?", evidenziando come l'efficacia della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) oggi disponibile, ci imponga di affrontare, con varie strategie e in un approccio complessivo di gestione del paziente, i numerosi problemi patogenetici che il virus comporta: l'infiammazione persistente e l'insorgenza delle comorbosità nonché una presenza di viremia residua difficilmente azzerabile.

Simone Marcotullio ha illustrato i contenuti della campagna "HIV: guardiamo Oltre", che ha visto il patrocinio della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e delle associazioni Anlaids, ArcobalenoAIDS, ASA, Nadir, NPS e Plus, che, sulla scorta dei razionali precedentemente esposti, esorta le persone con HIV a pensare alla salute a lungo termine, guardando oltre i semplici parametri viro-immunologici (http://www.hivguardiamoltre.it).

Nella seconda parte della giornata, *Giulio Maria Corbelli* (Plus Onlus) ha aperto i lavori delle sessione: "*Cosa può accadere durante una visita di controllo?*", illustrando i risultati di un *survey* svolto tra i partecipanti al seminario riguardante le comorbosità, le preoccupazioni per future complicanze e la disponibilità a cambiare i regimi terapeutici proprio per porsi nell'ottica di gestire "al meglio" la salute di lungo termine.

In questa sessione, *Giovanni Guaraldi* dell'Università di Modena e Reggio Emilia ha presentato la "modalità pratica" di gestione complessiva del paziente *simulando una visita di controllo*, valutando tramite un software specifico, i parametri da prendere in considerazione per la gestione della salute delle persone con HIV, *con particolare attenzione alla salute del cuore e delle ossa (case-studies)*.

È emerso come la relazione medico-paziente possa essere uno strumento di educazione per affrontare al meglio non solo il riconoscimento della comorbosità, ma anche la consapevolezza della stessa per prevenirla.

Infine, sempre *Giovanni Guaraldi*, ha chiuso i lavori attraverso una relazione dal titolo: "Ridefiniamo gli obiettivi di salute oltre la viremia plasmatica non rilevabile". Questa la sintesi:

- Le comorbosità sono all'ordine del giorno nella gestione della malattia da HIV odierna.
- La presenza di multi-mobidità testimonia come il paziente con HIV oggi sia definibile "complesso". In questo contesto, la fragilità e la gestione delle disabilità sono i veri parametri da gestire, a fronte di una non rilevabilità della carica virale oramai diffusa (sempre imprescindibile).
- Un approccio multi-disciplinare e multidimensionale è oggi necessario per la gestione della persona con HIV. La di-





sciplina dell'infettivologia applicata alla malattia da HIV è chiamata a rispondere a problematiche che incontrano sempre più intersezioni con quella della geriatria.

Tutte le presentazioni sono disponibili sul nostro sito al link: http://www.nadironlus.org/?p=2363

Siamo grati ai partecipanti che hanno gentilmente scritto, anonimamente, il loro pensiero su cosa significa "guardare oltre". Trovate le riflessioni sul nostro sito.

> Ringraziamo Gilead Sciences per il contributo non condizionante a questa giornata di lavori.

TERAPIA ANTI-HIV A LENTO RILASCIO: SFIDE, OPPORTUNITÀ E CRITICITÀ

È noto dalla presentazione di studi clinici alle principali conferenze internazionali sulla materia che nel breve-medio periodo saranno disponibili, in ambito di medicinali antiretrovirali, farmaci e formulazioni a lento rilascio iniettivi. Tale prospettiva potrà in parte rivoluzionare non solo la gestione della malattia da HIV e del suo monitoraggio.

Tuttavia, si impongono riflessioni sul target di pazienti più idoneo, con valutazioni non solo cliniche, ma anche di *real life*. Questa nuova modalità di poter assumere la cART può contribuire anche ad influire su aspetti sociali ed emotivi.

La seconda giornata del seminario ha voluto indagare aspetti che la "rivoluzione del lento rilascio" può provocare. I pazienti e le associazioni possono certamente contribuire a comprendere meglio gli aspetti di gestione, al fine di catturare meglio i bisogni degli interessati, i desiderata, i vantaggi e i possibili svantaggi, nonché gli elementi di criticità.

Avere elementi "di quadro" condivisi può aiutare a tarare meglio numerosi aspetti, anche di quotidianità, che queste nuove opportunità terapeutiche inevitabilmente porteranno.

Adriano Lazzarin, dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, e Alessandra Cerioli di Lila Bologna hanno aperto i lavori relazionando sui nuovi bisogni delle persone con HIV dal punto di vista,

rispettivamente, della comunità scientifica e della community.

Il problema dell'aging e delle comorbosità sono il punto in comune di maggior preoccupazione. TaSP e "normalizzazione" del percepito della patologia, temi legati allo stigma e alla discriminazione, sono da perseguire con forza.

**Andrea Antinori**, dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani di Roma e **Antonella Casta**-

gna, dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, hanno esposto rispettivamente i razionali delle formulazioni a lento rilascio nel trattamento e nella prevenzione e le sfide per la nuova gestione del paziente.

Gli studi (programma LATTE) sono al momento di fase II e anche in Italia stanno iniziando quelli di fase III, ossia i trial necessari per la registrazione dei farmaci.

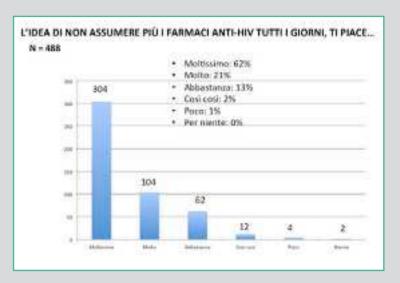
Cabotegravir (un nuovo inibitore dell'integrasi) e rilpivirina (un non nucleosidico già in commercio in formulazione di compressa) sono i farmaci che, associati, sono in sperimentazionei. Il target sarà sia il paziente naïve sia quello pre-trattato, quest'ultimo nelle prime linee di terapia.

Sono in corso anche studi di profilassi preesposizione (Studio ECLAIR). Il gradimento dei pazienti che hanno provato le nuove formulazioni sembra essere elevato.

**Giulio Maria Corbelli** (Plus Onlus) ha esposto i risultati di un *survey* condotto da Nadir sulle formulazioni a lento rilascio nei mesi di aprile e maggio 2016.

Tramite 27 quesiti, si è voluto conoscere alcuni aspetti sulla cosiddetta *Disease Awareness*, ossia sui bisogni, le attese, i dubbi, le opzioni che i farmaci a lento rilascio potrebbero comportare nella vita delle persone con HIV. Sono stati presi in consi-

derazione aspetti gestionali della malattia e le possibili conseguenze sulla *real-life* (cioè nella quotidianità) delle persone con HIV. I rispondenti sono stati 488 (418 maschi,



68 femmine, 2 transgender) e, in sintesi, è emerso come l'individuazione del target idoneo e la spiegazione del meccanismo di azione della tecnologia che consente "il lento rilascio" sono aspetti da approfondire a livello educazionale.

L'entusiasmo di non dover assumere una terapia giornaliera è parso, nei più, un aspetto importante, che sovrasta anche la conoscenza specifica dei farmaci stessi (vedi Figura).

Tuttavia è emerso con chiarezza come sia necessario un approfondimento proprio degli aspetti gestionali del paziente che assumerà le terapie a lento rilascio.

Infine, si è svolta una discussione ragionata con la sala per individuare i punti "di consenso" e "di criticità" in merito all'utilizzo delle formulazioni a lento rilascio.

Sono auspicabili raccomandazioni congiunte della comunità scientifica e di quella pazienti, al fine di poter fruire al meglio di queste nuove opportunità terapeutiche.

Tutte le presentazioni sono disponibili sul nostro sito al link: http://www.nadironlus.org/?p=2348

Ringraziamo ViiV Healthcare per il supporto incondizionato a questa giornata di lavori.

# PROBLEMI NEUROCOGNITIVI: RICONOSCERLI PER AFFRONTARLI

L'INVECCHIAMENTO DELLA POPOLAZIONE HIV-POSITIVA È ALL'ORDINE DEL GIORNO DEL-LA RICERCA CLINICA NAZIONALE E INTERNA-ZIONALE. ANCHE IN QUESTO CONTESTO VANNO AFFRON-TATE LE PROBLEMATICHE NEUROCOGNITIVE PER PREVENIRE E/O INTERVENIRE SULLA SALU-TE COMPLESSIVA DELLA PERSONA.

I farmaci antiretrovirali si differenziano in termini di capacità di superamento delle barriere cerebrali e di efficacia nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), in base alle diverse caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche (peso molecolare, lipofilicità, legame con le proteine, utilizzo di trasportatori di membrana) e alla loro capacità di interferire con la replicazione virale nei macrofagi.

Per definire l'efficacia di una terapia antiretrovirale di combinazione (cART) nel SNC è stato proposto di utilizzare il cosiddetto *CPE*  score (CNS Penetration Effectiveness score), calcolato sommando i punteggi attribuiti ai singoli farmaci in base alla loro potenziale penetrazione-efficacia nel SNC. Gli studi che hanno valutato l'associazione tra CPE score, la rilevazione di HIV-RNA nel liquor e il miglioramento neurocognitivo nel tempo, non hanno portato a risultati convergenti. Per questo motivo il punteggio CPE, derivante dalla somma dei punteggi dei singoli farmaci, non è al momento accettato come strumento di ottimizzazione della terapia.

In conseguenza, per il trattamento di pazienti con disturbi cognitivi sintomatici, è opportuno utilizzare in primo luogo una combinazione di farmaci antiretrovirali che garantisca il massimo dell'efficacia a livello sistemico - in termini di potenza intrinseca, tollerabilità, barriera genetica, aderenza e, naturalmente, mirata in base al profilo di resistenza. Inoltre è consigliato l'utilizzo di farmaci a elevata neuropenetrazione/neuroefficacia, con un punteggio di 3 e 4 nella classificazione CPE (di seguito riportata per i farmaci antiretrovirali più utilizzati).

|   | PUNTEGGIO RELATIVO ALL'EFFICACIA DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI<br>NELLA PENETRAZIONE DEL SNC<br>(maggiore è il punteggio, più il farmaco penetra) |   |                                       |                         |  |
|---|---|---|---------------------------------------|-------------------------|--|
| CLASSE DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI                    | 4   | 3   | 2                                     | 1                       |  |
| NRTI (nucleosidici)                                   | Zidovudina  | Abacavir<br>Emtricitabina                     | Didanosina<br>Lamivudina<br>Stavudina | Tenofovir               |  |
| NNRTI (non nucleosidici)                              | Nevirapina  | Efavirenz                                     | Etravirina                            |                         |  |
| IP (inibitori della proteasi)                         |   | Darunavir/r<br>Fosamprenavir/r<br>Lopinavir/r |                                       | Ritonavir<br>Tipranavir |  |
| Inibitori dell'integrasi/Inibitori di ingresso        |   | Maraviroc<br>Raltegravir                      |                                       |                         |  |
| Fonte: American Journal of Epidemiology, Giugno 2014. |   |   |                                       |                         |  |

#### **DIAGNOSI DEI DISTURBI NEUROCOGNITIVI HIV-CORRELATI**

(dalle Linee Guida Italiane, edizione 2015, versione semplificata)

| Adams Elifes data Rahans, calzione 2013, versione 30mplineata, |   |  |  |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|--|--|
| ESAME/I  | POPOLAZIONE TARGET  | OBIETTIVO/I  |  |  |  |  |  |
| Valutazione neurocognitiva*                                    | Se il paziente/familiari riferiscono o se il<br>curante rileva sintomi di alterazioni cognitive | ldentificazione pazienti con disturbi<br>neurocognitivi (se escluse altre patologie)     |  |  |  |  |  |
| Test di screening per problemi psichiatrici**                  | Se il paziente/familiari riferiscono o se il<br>curante rileva sintomi di depressione o ansia   | Selezione pazienti con possibili disturbi<br>psichiatrici                                |  |  |  |  |  |
| Esame neurologico  |   | Diagnosi di <i>disturbi neurocognitivi HIV-correlati</i>                                 |  |  |  |  |  |
| Risonanza magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto       | Pazienti con problemi cognitivi sintomatici   | con/senza escape liquorale.<br>Funzionale alla diagnosi di esclusione di <i>disturbi</i> |  |  |  |  |  |
| Esame del liquor***  |   | neurocognitivi HIV-correlati   |  |  |  |  |  |

<sup>\*</sup> Si raccomanda per la valutazione neurocognitiva la somministrazione di una batteria di test neuropsicologici che comprenda le seguenti aree: fluenza verbale, funzioni esecutive, velocità di elaborazione delle informazioni, attenzione/working memory, apprendimento verbale e visivo, memoria verbale e visiva e abilità motorie. Considerare, a questo scopo, anche l'esecuzione di batterie di test semplificati, ad esempio CogState, o di test "di screening" approfonditi, ad esempio MoCA. Per verificare il grado di interferenza con la vita quotidiana si suggerisce di utilizzare la valutazione IADL (Instrumental Activities of Daily Living).

<sup>\*\*</sup> Test consigliati: Patient Health Questionnaire Depression Scale (PHQ9) e Generalized Anxiety Disorder (GAD), oppure Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

\*\*\*Esami su liquor per escludere patologie concomitanti; HIV-RNA per identificare/escludere escape liquorale, test delle resistenze genotipiche (GRT), e eventualmente del tropismo virale per eventuale ottimizzazione terapeutica.

#### PROGETTO LORETA: I CENTRI CLINICI OPERATIVI

Ricordiamo che si tratta di una metodologia sperimentale che, attraverso un elettroencefalografo, consente di esplorare alcune aree del cervello utili all'individuazione precoce di disturbi neurocognitivi. L'esame dura solo pochi minuti e non è invasivo. In quanto sperimentale, LORETA non sostituisce gli esami routinari per la diagnosi vera e propria.

|    | CITTÀ   | CENTRO CLINICO   | PRIMARI/REFERENTI   | CONTATTI<br>(Telefoni attivi da LUN a VEN)   |  |  |
|----|---------|--|---|--|--|--|
| 1  | Milano  | Ospedale Sacco, Inf.3  | Prof. Massimo Galli<br>Dr.ssa Cristina Negri  | Tel. 0239042688 (ore 14-17)<br>cristina.negriQunimi.it   |  |  |
| 2  | Milano  | San Raffaele   | Prof. Adriano Lazzarin<br>Dr.ssa Ester Tuveri<br>Dr.ssa Parisi Maria Rita                                 | tuveri.ester@hsr.it<br>parisi.mariarita@hsr.it   |  |  |
| 3  | Firenze | Ospedale Santa Maria<br>Annunziata (Bagno a Ripoli)            | Dr. Francesco Mazzotta<br>Dr. Massimo Di Pietro<br>Dr. Francesco Maria Fusco                              | Tel. 0556936279/0556936512 (ore 11-13)<br>massimo.dipietro@uslcentro.toscana.it<br>francescomaria.fusco@inmi.it                              |  |  |
| 4  | Napoli* | III Divisione Ospedale Cotugno                                 | Dr. Antonio Chirianni<br>Dr. Pasquale Pagliano  | Tel. 0815908458/0815908459 antonio.chiarianni@ospedaledeicolli.it  |  |  |
| 5  | Padova  | Azienda Ospedaliera  | Dr.ssa Annamaria Cattelan<br>Dr.ssa Maria Marzia Franzetti<br>Dr.ssa Serena Marinello                     | Tel. 0498213744 (ore 11-14)<br>dh.malinf@sanita.padova.it  |  |  |
| 6  | Roma    | Ospedale S. Andrea   | Prof. Alfredo Pennica   | Tel. 0633776153/06360906974 (ore 9-13) alfredo.pennica@uniroma1.it   |  |  |
| 7  | Roma    | Policlinico Tor Vergata<br>(Torre 6, 4° Piano, Mal. Infettive) | Prof. Massimo Andreoni<br>Dr.ssa Elisabetta Teti  | Tel. 0620903440 (ore 12-13, 15-16)   |  |  |
| 8  | Roma    | Policlinico Umberto I  | Prof. Vincenzo Vullo<br>Dr.ssa Gabriella D'Ettorre<br>Dr.ssa Alessandra D'Abramo                          | Tel. 3479650959 - gabriella.dettorre@Quniroma1.it<br>Tel. 3384279521 - alessandra.dabramo@uniroma1.it  |  |  |
| 9  | Pescara | Ospedale Civile<br>dello Spirito Santo                         | Dr. Giustino Parruti<br>Dr. Francesco Vadini  | Tel. 3275414170 - parrutig@gmail.com<br>Tel. 3342345998 - francesco.vadini@gmail.com<br>(per entrambi, ore 10-12 nei giorni di LUN, MERC, VE |  |  |
| 10 | Bari    | Policlinico  | Prof. Gioacchino Angarano<br>Dr.ssa Saracino Annalisa<br>Dr.ssa Lepore Luciana<br>Sig.ra Tancorre Tiziana | Tel. 0805593610/0805592771 (ore 9-13) bariloreta@gmail.com   |  |  |
| 11 | Catania | ARNAS Garibaldi  | Dr. Maurizio Celesia  | Tel 0957598445 (ore 9-16)  |  |  |

Queste informazioni sono state fornite a Nadir direttamente dai centri. Ci scusiamo anticipatamente per eventuali errori/omissioni.

# COSA SONO I DISTURBI

Sono alterazioni che evidenziano la diminuzione di una o più delle 4 funzioni cognitive di base, vale a dire, quelle che permettono di interagire con il mondo esterno:

- Attenzione: capire cosa è più importante in un determinato contesto/momento;
- Memoria: apprendere, ricordare, ordinare le informazioni;
- Percezione: il rapportarsi con il mondo esterno e quindi elaborare correttamente ciò che ci circonda;
- Ragionamento: difficoltà nei processi logici, tra cui il linguaggio.

Spesso sono accompagnati da stati di ansia e agitazione e, tramite una diagnostica specifica (test neurocognitivi), vanno distinti da sintomi simili che indicano altre patologie della mente, come ad esempio la depressione.

#### A CHE COSA SONO DOVUTI?

A cause organiche - come l'abuso di alcol, di farmaci, di sostanze, un trauma celebrale - oppure a un danno al Sistema Nervoso Centrale (SNC) provocato dall'HIV, e in tal caso sono detti HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). Può anche esserci il sovrapporsi di entrambe le situazioni.

Sono da distinguersi ai fini della diagnosi i disturbi cognitivi dell'invecchiamento e la demenza senile.

### DISTURBI NEUROCOGNITIVI E

Ricordiamo che le persone a più elevato rischio di sviluppare HAND sono quelle con nadir di CD4 < 200, con età

superiore ai 50 anni, con fattori di rischio cardiovascolare e/o alterazioni del metabolismo glucidico o lipidico, con coinfezione con HCV e con replicazione di HIV in corso.

Talvolta possono anche associarsi a presenza di virus nel SNC (liquor).

In base al grado di interferenza – nessuno, lieve o grave - con la vita quotidiana si parla di:

- **Deficit asintomatico** asymptomatic neurocognitive impairment (ANI);
- Disturbo lieve mild neurocognitive disorder (MND);
- **Demenza** HIV-associated dementia (HAD).

# TERAPIA COMPLESSIVA: ATTENZIONE ALLE INTERAZIONI

È IMPORTANTE INDIVIDUARE REGIMI ANTI-HIV CHE SIANO COMPATIBILI CON LA GESTIONE DI ALTRE PROBLEMATICHE ME-DICHE.

#### OTTIMIZZARE LA TERAPIA GUARDANDO AL FUTURO

Grazie ai numerosi farmaci e ai possibili regimi terapeutici per trattare l'infezione da HIV, è possibile inibire in profondità la replicazione del virus e consentire un buon recupero del patrimonio immunitario della persona con HIV. Tuttavia, il vero limite delle terapie antiretrovirali di combinazione (cART) consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione, obbligando ad assumere la terapia a tempo indefinito.

Nel corso degli anni è dunque possibile/ probabile che insorgano vari problemi, tra i quali quelli di tossicità, di co-morbosità, di aderenza. Inoltre, le persone con HIV incorrono nella gestione di co-patologie legate all'invecchiamento o semplicemente si devono confrontare con la prevenzione di queste patologie.

Al fine di rispondere meglio alle necessità cliniche e non cliniche del paziente, può accadere che si debba scegliere di modificare la cART per prevenire danni d'organo o anche solo per evitare che i farmaci antiretrovirali aggiungano danno alle inevitabili conseguenze dell'invecchiamento stesso. Può anche essere necessario introdurre terapie concomitanti per sopraggiunte comorbosità, con maggior rischio di interazioni farmacologiche e di complicazioni della terapia complessiva del paziente.

Il termine ottimizzazione della cART è abitualmente utilizzato per indicare l'utilizzo di strategie terapeutiche anche differenti fra loro e con diversi scopi e razionali, però sempre finalizzate ad ottenere il "miglior risultato complessivo" possibile, attraverso un cambiamento - personalizzato - del regime terapeutico in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA < 50 copie/mL).

Una cART ottimale, infatti, non necessariamente presuppone una riduzione del numero di compresse o dosi. Si devono quindi valutare, bilanciare e discutere i potenziali rischi e i benefici di schemi personalizzati di trattamento, modulati sulla base delle preferenze e delle esigenze cliniche (e non) del singolo paziente.

Secondo le Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (Disponibili al link http://www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pubblicazioni\_2442\_allegato.pdf), le principali ragioni che possono portare alla scelta dell'ottimizzazione sono:

- Intolleranza al regime in atto (effetti indesiderati, documentata tossicità);
- Regime in atto che possa aggravare comorbosità presenti;
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (pre-emptive switch);
- Regime in atto non più raccomandato;
- Interazioni con altri farmaci, inclusa necessità di cura di altre infezioni;
- Necessità di migliorare l'aderenza alla terapia del paziente;
- Pianificazione di gravidanza;
- Richiesta del paziente.

#### LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Diversi tipi o classi di farmaci antiretrovirali (es.: non nucleosidici, inibitori delle proteasi, anti-CCR5) presentano un elevato potenziale di interazione farmacologica in quanto sono in varia misura substrati, inibitori o induttori del sistema del citocromo P450 (in particolare l'isoenzima CYP3A4 ma anche CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19) e della glicoproteina P (Pgp).

I nucleosi(ti)dici e gli inibitori dell'integrasi (INI) dolutegravir e raltegravir hanno profili metabolici differenziati e pertanto presentano un potenziale di interazione limitato o scarso. Da notare che i due INI si differenziano tra loro in quanto dolutegravir è anche un substrato di UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, e BCRP (Breast Cancer Resistence associated Protein); pertanto l'uso di altri medicinali che inducono questi enzimi possono diminuire le concentrazioni plasmatiche del dolutegravir e ridurne l'effetto terapeutico (a tal proposito si veda la scheda tecnica del farmaco). Raltegravir, invece, non induce il CYP3A4 e non inibisce il trasporto mediato dalla Pgp.

Per una esaustiva trattazione esistono diverse fonti bibliografiche, continuamente aggiornate, riguardanti le interazioni tra farmaci antiretrovirali e tra questi ultimi ed altri farmaci, in grado di fornire indicazioni in tempo reale in merito alla associabilità o meno dei composti. A titolo di esempio citiamo **www-hiv-druginteractions.org**, dell'Università di Liverpool.

In particolare, sarà necessario porre attenzione nel momento in cui, a inibitori delle proteasi potenziati o a alcuni non nucleosidici, si associano psicofarmaci, sostanze d'abuso e/o disassuefazione, contraccettivi orali, farmaci cardiovascolari, antinfiammatori. Sono da non trascurare anche le associazioni con gli immunosoppressori, gli antiblastici, i farmaci per la cura dell'epatite C e della tubercolosi.

Riflettere per mettere a punto un regime terapeutico complessivo, efficace e tollerabile, è dunque prioritario: richiede un impegno da parte del medico, ma anche un'attenzione da parte del paziente. Citiamo a tale proposito anche tutte le sostanze appartenenti alle cosiddette medicine alternative, che sovente vengono utilizzate. L'argomento deve essere dunque all'ordine del giorno del colloquio medico-paziente.

## ASSUMERE TANTI FARMACI: POLYPHARMACY

Con il termine *Polypharmacy* ci si riferisce all'uso di un gran numero di farmaci, comunemente considerato più di cinque. Dal momento che questa condizione è una diretta conseguenza di diverse condizioni mediche da trattare, essa risulta molto più comune nei pazienti anziani. Si stima che circa

dal 30 al 40% dei pazienti anziani assume cinque o più farmaci. Il termine implica un presupposto, ossia che l'utilizzo di uno o più dei farmaci prescritti potrebbe essere messo in discussione. Così, si può anche definire come l'uso di più farmaci rispetto a quanto clinicamente indicato.

Come detto in precedenza, una delle ragioni principali della *polypharmacy* è che un paziente ha molte problematiche mediche coesistenti che necessitano di trattamento. Inoltre, nel caso di malattie come l'insufficienza cardiaca e/o la pressione arteriosa alta, le combinazioni di due o tre diversi farmaci sono comuni e consigliati. Se si aggiungono eventuali farmaci per alleviare una qualunque sintomatologia (es.: antiinfiammatori), è facile capire perché le persone finiscono per assumere un gran numero di farmaci.

Se, a tutte queste possibili condizioni, crescenti con il fenomeno dell'invecchiamento, si associa anche la condizione di HIV-positività, andare oltre i 5 farmaci è davvero molto facile. Può anche accadere che un nuovo farmaco venga prescritto per curare gli effetti negativi di un altro farmaco, quando invece interrompere o cambiare il farmaco incriminato potrebbe risolvere il problema.

Un fattore che contribuisce al fenomeno è che le persone vedono medici diversi per i vari problemi di salute: frequentare diversi specialisti è, infatti, una delle ragioni principali per l'esplosione del fenomeno. Correttamente i vari specialisti si concentrano molto sulla loro area di competenza piuttosto che sul paziente nel suo complesso.

Ecco perché è necessario che vi sia "un regista" per coordinare l'uso di più farmaci: per le persone con HIV è il medico infettivologo, che deve essere costantemente informato dal paziente di tutto ciò che assume.

Ricordiamo, inoltre, che vi è una tendenza a non abbandonare l'utilizzo dei farmaci anche quando non sono più indicati: questo fenomeno è più comune nella popolazione anziana per l'utilizzo di farmaci sintomatici. Il rischio, come abbiamo già detto, è l'aumento delle tossicità (eventi avversi) e/o l'interazione farmacologica tra due o più composti, che può anche comprometterne l'efficacia.

Le persone hanno l'onere di ricordare quando e come assumere i farmaci prescritti. Ovviamente assumere molti farmaci aumenta il rischio di un uso improprio di farmaci attraverso la non-aderenza (anche selettiva).

#### **CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE**

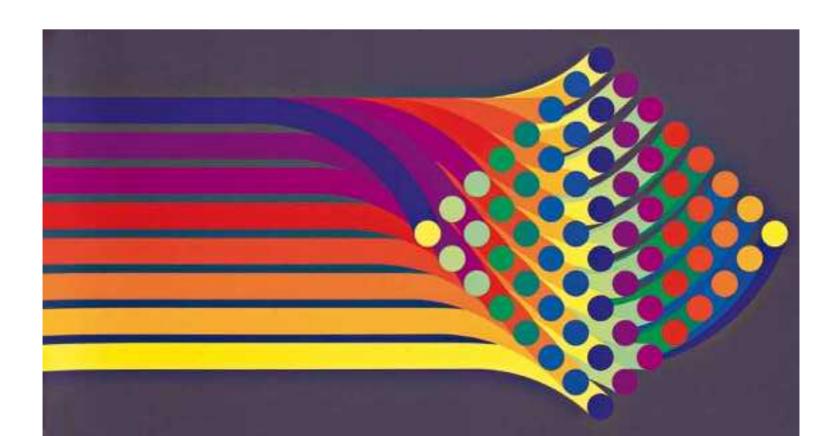
La terapia antiretrovirale assunta dalla persona con HIV può variare nel tempo a seconda delle nuove esigenze cliniche e non cliniche che si manifestano: è dunque importante riflettere periodicamente su una possibile ottimizzazione del regime antiretrovirale.

Il tema delle interazioni farmacologiche non deve mai essere trascurato: esso va tenuto vivo attraverso un colloquio, franco e periodico, tra medico e paziente. Per la persona con HIV, il medico infettivologo è quello di riferimento e deve essere informato di tutti i farmaci assunti, pena l'efficacia e l'insorgenza di tossicità.

Esistono terapie antiretrovirali che sono più indicate proprio per consentire il trattamento di co-morbosità o per prevenirle.

Infine, un qualunque regime terapeutico "complessivo" deve sempre tenere
sempre conto di potenziali cause di non
aderenza e delle possibili interazioni farmacologiche multiple. Questi due fattori, spesso non sufficientemente presi in
considerazione, sono causa frequente
non solo di fallimento terapeutico, ma
anche di possibili problematiche cliniche dovute all'utilizzo improprio dei far-

Anche se il tema dei costi non è oggetto di questo scritto, pare comunque opportuno rilevare che gli sprechi dovuti alla non attenzione a questi temi sono, per i sistemi sanitari, non trascurabili.



## **OLTRE LE SBARRE...**

# DELLA COMUNICAZIONE



ANCHE SE LE SBARRE SPIRITUALI DEL SACERDOZIO (VEDI DELTA N. 75) NON ESISTONO PER I LAICI HIV+, IL TESSUTO SOCIALE RESTA PUR SEMPRE UNA BARRIERA CON CUI CONFRONTARSI.

È sulla difficoltà della comunicazione della propria sieropositività l'articolo di oggi.

Essere eterosessuale, bisessuale, omosessuale o transgender Hiv+ è ancora una situazione complessa e delicata; non solo nella sfera familiare, lavorativa e scolastica (dove la semplice diversità è oggetto di discriminazione), ma anche in quella sentimentale.

#### **DI FRONTE AGLI AFFETTI**

Sono convinto che nessuno voglia vivere in solitudine. Ci sono gli amici, certo, ma quando arriva l'occasione d'incontrare una persona con la quale condividere la propria intimità e intraprendere un percorso sentimentale, non si può evitare di toccare il discorso della sieropositività. Non condividere tutto con il/la partner significherebbe rimanere con un nodo nello stomaco che, presto o tardi, diventerebbe insopportabile. Serenità interiore e condivisione totale sono categorie indivisibili e imprescindibili all'amore.

C'è il rifiuto: a volte, con un semplice dietro front, altre con umiliazioni. Questo non deve far sì di rinunciare alla possibilità di trovare la persona giusta, emarginandosi e lasciando vincere l'ignoranza. Bisogna uscirne più forti e consapevoli che l'integrità morale è il primo dei valori da comunicare.

#### **COSA CI GUADAGNO A DIRLO?**

Quando si affronta l'amore, bisognerebbe sentirsi liberi di abbandonarsi all'immenso piacere del suo dono. E allora, io che sono sieropositivo, come devo comportarmi? In che modo, posso comunicare il mio stato?

Rimanere me stesso, anche davanti all'eventualità di essere rifiutato, può costituire un vantaggio: vale la pena provare per scoprire sin da subito quanto l'altro sia disposto a mettersi in gioco. Ma è anche un segno di profonda maturità personale e un modo di lottare contro il pregiudizio; perché sono io il primo che si mette in gioco.

Aspettare, quando si sa di volerlo dire, può essere un boomerang, perché più si attende, maggiore sarà l'eventualità che il partner fraintenda il silenzio in gioco sporco. Sentirsi dire disonesti, non è mai piacevole. Chi ha un pregiudizio si sottrae alle relazioni stabili, rischiando solitudine e auto-ghettizzazione.

Parlarne, però, equivale a rivivere il problema: l'esito della sieropositività, il trauma, l'ansia e la paura... sino al momento di prendere in mano la situazione, pianificare la terapia e programmare la propria vita in funzione della patologia.

Ma quando s'incontra la persona che non ha preconcetti ed è informata, allora anche rivivere quei momenti che hanno segnato la nostra vita, è appagante.

#### **DI FRONTE AL SESSO**

Non è scritto da nessuna parte di dover dichiarare di essere Hiv+, prima di avere un rapporto sessuale. Purtroppo, si legge sempre più spesso, soprattutto nei profili delle chat per incontri tra uomini, l'insistenza delle persone sulla richiesta di salute, come se avere l'Hiv implicasse per forza la trasmissione del virus.

La paura li mette in condizione di rimanere alla larga da squilibrati e malati e assumere una mentalità anacronistica, da tempi del colera.

Ma non sempre il motivo è questo; spesso scatta un meccanismo perverso, una sorta di gioco delle parti, in cui le richieste d'informazioni si trasformano in una comunicazione distorta.

Dire di voler fare sesso non protetto può essere la mossa astuta per far confessare all'altro di essere sieropositivo e quindi tirarsi indietro.

Viceversa, nel caso il partner accetti, è anche un modo per lasciarsi andare e praticare il sesso senza paura di contagiare o essere contagiato. L'ideale sarebbe dire le cose come stanno sin dall'inizio, senza filtri, doppi sensi e trappole; senza il timore di dichiarare la propria sieropositività. La paura di essere rifiutati non è un difetto, fa parte del gioco della vita, ma solo facendo *un primo passo* si riesce ad abbattere le sbarre della comunicazione.

"Sono Hiv-!"; oppure: "Non ho MST!"

"Tu le hai?" sembra essere il sottotesto.

Sembra il teatro dell'incomunicabilità e della rimozione del problema, in quanto una domanda del genere non implica una risposta seria e la risposta può anche essere menzognera, e vaga, a discrezione dell'interlocutore; dimenticando, inoltre, che ci sono mezzi più semplici di comunicare: sincerità e schiettezza.

Perché ci si composta in questo modo? Cosa sottende questo tipo di approccio? Che, paradossalmente, si possa avere la coscienza a posto e la libertà di non proteggersi, nel momento in cui si fa affidamento a un paradigma di virtù astratte?

Chi vuol fare sesso sicuro, lo fa a prescindere, senza far dipendere la responsabilità della propria salute dalla risposta di uno sconosciuto.

Purtroppo, qualcuno ancora non conosce la differenza tra Hiv e Aids, non sa cosa sia la carica virale, il cui azzeramento impedisce la trasmissione (è un'evidenza scientifica).

La trasmissione si evita prendendo le giuste precauzioni senza nascondersi dietro assurde trincee. Il concetto di Hiv, soprattutto tra i gay, dovrebbe essere ormai assimilato, far parte del quotidiano; invece, è una vergogna da tenere nascosta per paura di essere stigmatizzati.

Ognuno può decidere in piena autonomia se parlare della propria sieropositività, al primo o al secondo incontro, o concedersi il tempo che ritiene opportuno; e se due persone fanno sesso, entrambe hanno un ruolo importante nel proteggersi: la salute di ognuno è responsabilità personale, non delegabile.







#### **II BIANCO E IL NERO**

Ci sono uomini e donne che hanno fatto della propria condizione di sieropositivo un vessillo di orgoglio e forza di carattere per dire a quella parte di società retriva che la paura è l'involuzione dell'essere umano.

Ma ci sono anche individui che non vogliono parlarne con nessuno, nemmeno con gli amici più intimi, costringendosi a relegare il problema nei recessi del proprio animo. Una vita tranquilla? Il rischio è quello di rimanere vittime del proprio personale pregiudizio, essendo un atteggiamento autodiscriminatorio che suscita e giustifica la discriminazione degli altri.

### MA ANCHE... ALCUNE SFUMATURE DI GRIGIO

Il serosorting: ossia, la scelta di un partner sessuale sulla base della propria condizione. È una decisione che aiuta alcuni a sentirsi più compresi. La ricerca di un partner sieropositivo è la soluzione più favorevole. C'è chi cerca quello, e basta, senza correre il rischio che in caso di rottura del profilattico si crei il vuoto e il partner sieronegativo corra in preda al panico a fare le analisi, magari per la prima volta.

Ma la società contemporanea non si può basare solo su questo, perché anche le coppie sierodiscordanti possono sopravvivere lo stesso. Perché il sieropositivo che assume la terapia correttamente, si controlla e ha carica virale zero equivale a un diabetico che non infetta nessuno.

#### IN CONCLUSIONE: SONO GAY E HO L'HIV

La bella, toccante, nuova campagna, lanciata da **GMFA** (*Gay Men Fightin Aids*), chiamata Vivere con l'HIV, ha raccolto le testimonian-

#### LA CACCIA AGLI UNTORI: UN CRUDO SILLOGISMO TRA PESTE E HIV

È del gennaio 2016 il titolo di un giornale: "C'è un altro untore sieropositivo: ha infettato decine di minori per vendetta". "...Davanti a casi di questa gravità non è più sufficiente applicare i reati normalmente previsti, come le lesioni, e non basta neppure il tentato omicidio:" sostiene Calderoli della Lega Nord, "per questo presenterò una proposta di legge per rivedere il reato di epidemia allargandolo a questi untori, a coloro che volutamente cercano di contagiare una malattia sessualmente trasmissibile. Puniamo questi untori con l'ergastolo".

Secondo i dati di epidemilogia dell'ISS e secondo questa teoria, ogni anno dovrebbero essere condannate all'ergastolo circa 4000 persone.

Come la peste nera che imperversò in tutta Europa tra il 1348 e il 1353, anche oggigiorno la paura per il contagio che miete vittime, dà vita a nuovi pregiudizi; e come allora, la diceria non era solo alimentata dalla superstizione e dall'ignoranza popolare, ma trovava conferma nelle teorie di molti dotti.

ze di una decina di ragazzi sieropositivi. È un video contro lo stigma sociale, principale causa di problemi psicologici per i sieropositivi (il *Terrence Higgins Trust* riporta, in un proprio articolo dal titolo *Is depression more common among people with HIV* - visibile online nella sezione *Living With HIV* > *Staying healthy* > *Mental health* > Depression - un tasso doppio di depressione clinica tra i sieropositivi)<sup>1</sup>.

È lo stigma il principale ostacolo alla diffusione del test HIV, che molta gente evita di fare per paura dell'impatto di una positività sulle loro relazioni sentimentali, sociali e professionali. I protagonisti raccontano come il virus abbia influito sulle loro vite, a livello quotidiano, ma anche dal punto di vista dell'orientamento generale verso se stessi e gli altri.

Nonostante la diversità delle persone intervistate, è sottolineato con forza il fatto che l'Hiv non è una barriera che impedisce di vivere una vita piena di relazioni.

Alcuni arrivano a dire che "la diagnosi mi ha permesso di ribaltare la mia vita, prendendo decisioni che non avrei mai preso"; e un suggerimento di molti è più o meno riassumibile così: "Sii aperto e onesto riguardo l'Hiv e la gente non potrà usarlo contro di te"

<sup>1</sup> Fonti. Da uno studio danese sulla depressione in pazienti con HIV: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/19601996 che evidenzia la percentuale dei siero-positivi con una diagnosi di depressione del 20-37%; e la statistica del Mental Health Foundation: http://web.archive.org/web/20140523225512/http://www.mentalhealth.org.uk/help-information/mental-health-statistics/common-mental-health-problems che evidenzia una percentuale del 9% delle persone che rispondono ai criteri di diagnosi.



# **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.

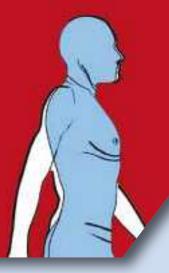
Sito web di Nadir - www.nadironlus.org

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

Realizzato con il contributo incondizionato di ABBVIE Srl



# PRIMI PROBLEMI CON GLI INIBITORI DELL'INTEGRASI?



DALLO STUDIO ACTG A5257, RALTEGRAVIR È STATO ASSOCIATO A UN MAGGIOR AUMENTO DI GRASSO ADDOMINALE DOPO L'INIZIO DEL-

LA TERAPIA CART, RISPETTO AGLI INIBITO-RI DELLA PROTEASI. È UN PROBLEMA DELLA CLASSE?

#### **PREMESSE**

In generale, la terapia antiretrovirale è stata associata ad aumento di grasso centrale, compreso il grasso viscerale addominale (VAT), che è un importante fattore di rischio cardiovascolare.

In particolare, nelle persone con HIV, il VAT - assieme ad altri marcatori - si associa all'aumento della mortalità a 5 anni, per ragioni correlate proprio alla malattia cardiovascolare.

In conseguenza, per le persone con HIV ad alto rischio di malattia cardiovascolare è importante comprendere l'effetto delle varie combinazioni di cART proprio sul VAT.

In precedenza, si è dimostrato che i cambiamenti della circonferenza girovita (WC) correlano fortemente con i cambiamenti di VAT dopo l'inizio della cART.

Nello studio che riportiamo di seguito, proprio la misura della circonferenza girovita è stata utilizzata come misura di cambiamento di VAT.

Essendo una misura soggetta a possibili errori, si sono applicati modelli di standar-dizzazione e aggiustamenti statistici al fine di renderla più precisa possibile, anche con aggiustamenti per fattori confondenti quali il fumo, il consumo di alcolici, l'utilizzo di sostanze ricreative, il reddito, la gratuità della cura e dell'assistenza sanitaria.

#### **LO STUDIO ACTG A5257**

È di fase III, randomizzato, della durata di 96 settimane e si è svolto da Maggio 2009 a Giugno 2013.

I 1814 pazienti naïve erano stati randomizzati 1:1:1 ai seguenti 3 regimi terapeutici: Tenofovir Disoproxil Fumarato + Emtricitabina (TDF/FTC), in associazione o a raltegravir (RAL) o a darunavir/ritonavir (DRV/r) o ad atazanavir/ritonavir (ATV/r).

Il 76% dei pazienti erano maschi, il 42% erano neri non ispanici, 34% bianchi e 22% ispanici. L'età media era 37 anni; al basale il BMI (l'indice di massa corporea) medio era 26, la

misura media della circonferenza girovita era di 90 cm, con un aumento nelle 96 settimane di 3,4 cm. A seguire riportiamo le caratteristiche complete dei partecipanti.

#### **Results: Baseline participant characteristics**

| <b>Baseline Characteristics</b>                              | <b>A5257</b> $(N = 1809)$ |
|--|---------------------------|
| Sex [N (%)]  |                           |
| Male   | 1374 (76%)                |
| Female   | 435 (24%)                 |
| Race [N (%)]   |                           |
| White non-Hispanic   | 615 (34%)                 |
| Black non-Hispanic   | 757 (42%)                 |
| Hispanic   | 390 (22%)                 |
| Other  | 43 (2%)                   |
| Baseline BMI (kg/m²) [N (%)]                                 |                           |
| <18.5  | 61 (3%)                   |
| 18.5-24.9  | 852 (47%)                 |
| 25-29.9  | 552 (31%)                 |
| ≥30.0  | 344 (19%)                 |
| Baseline Waist Circumference (cm) [Mean (SD)]                | 90.6 (14.9)               |
| 96-Week Waist Circumference Change (cm) [Mean (SD)]          | 3.4 (8.1)                 |
| Baseline BMI (kg/m²) [Mean (SD)]                             | 26.1 (5.9)                |
| Age (years) [Mean (SD)]                                      | 37 (11)                   |
| Baseline HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> copies/mL) [Mean (SD)] | 4.6 (0.7)                 |
| Baseline CD4+ (100 cells/mm³) [Mean (SD)]                    | 3.1 (1.9)                 |

#### **Results: Baseline participant characteristics**

|                    | Baseline WC (cm) WC Chan<br>N Mean (SD) N Mean |             | Change (cm) | ange (cm) | Baseline WC (cm)            |      | WC Change (cm) |      |           |
|--------------------|--|-------------|-------------|-----------|-----------------------------|------|----------------|------|-----------|
| Characteristics    |  |             | N           | Mean (SD) | Characteristics             | N    | Mean (SD)      | N    | Mean (SD) |
| Overall            | 1800   | 90.6 (14.9) | 1555        | 3.4 (8.1) | Age (years)                 |      |                |      |           |
|                    |  |             |             |           | 18-30                       | 563  | 85.4 (12.9)    | 468  | 3.0 (7.6) |
| Treatment          |  |             |             |           | 31-50                       | 1010 | 92.6 (15.4)    | 886  | 3.4 (8.4) |
| ATV/r              | 602  | 91.2 (15.2) | 512         | 3.3 (8.0) | 51-76                       | 227  | 94.6 (13.9)    | 201  | 4.1 (7.9) |
| RAL                | 598  | 90.7 (14.3) | 526         | 4.0 (8.3) | Baseline BMI (kg/m²)        |      |                |      |           |
| DRV/r              | 600  | 89.9 (15.2) | 517         | 2.8 (8.0) | Underweight: < 18.5         | 61   | 71.6 (6.6)     | 54   | 5.0 (7.7) |
| Sex                |  |             |             |           | Normal: 18.5-24.9           | 846  | 81.9 (8.5)     | 737  | 3.7 (7.7) |
| Male               | 1366   | 89.1 (13.5) | 1191        | 3.2 (7.2) | Overweight: 25-29.9         | 549  | 93.0 (7.0)     | 472  | 2.5 (7.5) |
| Female             | 434  | 95.3 (17.9) | 364         | 4.1 (4.1) | <i>Obese</i> : ≥30.0        | 344  | 111.7 (13.9)   | 292  | 3.7 (9.7) |
| Race/Ethnicity     |  |             |             |           | HIV-1 RNA Level             |      |                |      |           |
| White non-Hispanic | 610  | 92.3 (13.3) | 537         | 2.6 (7.4) | < 100,000 copies/mL         | 1248 | 91.5 (15.7)    | 1074 | 2.1 (7.5) |
| Black non-Hispanic | 754  | 90.4 (16.9) | 641         | 4.0 (9.0) | ≥ 100,000 copies/mL         | 552  | 88.6 (12.8)    | 481  | 6.3 (8.6) |
| Hispanic           | 389  | 88.9 (12.9) | 333         | 3.7 (7.3) | CD4+ Level                  |      |                |      |           |
| Other              | 43   | 85.0 (12.1) | 41          | 1.0 (5.5) | ≥ 350 cells/mm <sup>3</sup> | 740  | 92.2 (15.5)    | 639  | 1.6 (7.3) |
|                    |  |             |             |           | < 350 cells/mm <sup>3</sup> | 1060 | 89.5 (14.4)    | 916  | 4.6 (8.3) |



#### **RISULTATI**

In sostanza, è emerso che chi assumeva inibitori della proteasi (IP) ha avuto un minor aumento della circonferenza girovita rispetto a chi assumeva RAL nelle 96 settimane.

Inoltre, come di seguito mostrato nella Figura, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nel cambiamento medio della misura rispetto al basale tra chi assumeva DRV/r versus RAL.

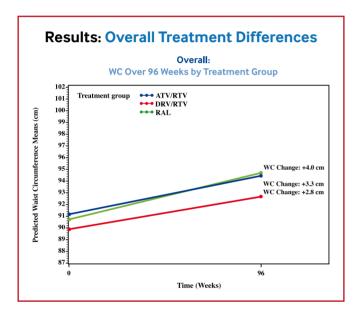
In particolare, la differenza tra l'utilizzo di ATV/r e RAL nell'aumento della circonferenza girovita è risultata più ampia nelle femmine (vedi Figura a seguire).

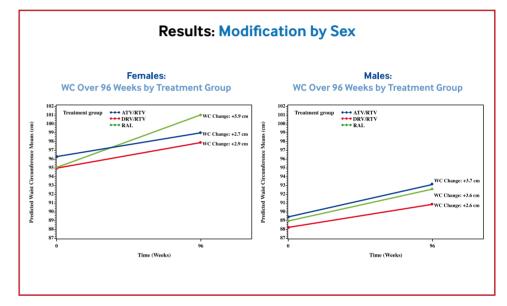
In merito alla razza, la differenza nell'aumento è stata più marcata tra DRV/r e RAL nella razza nera, pur essendo stati i pazienti di razza nera coloro che hanno avuto, in generale, un minor aumento della circonferenza girovita e minor differenza tra i due IP.

Ulteriori analisi hanno mostrato come i CD4 e la carica virale al basale siano forti predittori del cambiamento della circonferenza girovita: più i CD4 erano bassi e la carica virale era alta, più vi era un aumento della circonferenza.

#### Riferimenti

P Bhagwat, I Ofotokun, GA McComsey, TT Brown, C Moser, CA Sugar, JS Currier. 18th International Workshop on Co-morbidities and Adverse Drug Reactions in HIV. 12 Settembre 2016.





Il Prof. Giovanni Guaraldi, dell'Università di Modena e Reggio Emilia, esperto internazionale della materia, era presente al congresso. Chiediamo a lui un breve commento.

L'accumulo di grasso ectopico (cioè non in sede sottocutanea), nella sua componente viscerale (Visceral Adipose Tissue - VAT), epicardica (Epicardial - AEAT) o epatica (liver fat) è un fenomeno in progressione nelle persone che vivono con HIV. È l'espressione contemporanea della manifestazione clinica nota come lipodistrofia, che rappresenta un elemento di specificità della malattia da HIV. Il grasso ectopico è reservoir del virus HIV e si associa a numerose comorbosità quali le malattie cardio e cerebrovascolari, la NASH (steatoepatite non alcolica), la COPD (broncopneumopatia cronica ostruttiva) ed altre.

Lo studio randomizzato ACTG A5257 ci dice che raltegravir è stato associato a un maggior incremento nella circonferenza addominale (girovita) rispetto alle terapie con inibitori della proteasi. La circonferenza addominale è un indicatore, ma non l'esatta misurazione del VAT.

Questo risultato è apparentemente inaspettato in quanto raltegravir non si associa a dislipidemia o diabete, entrambi associati all'incremento di peso che spesso porta all'aumento della circonferenza addominale. Raltegravir si associa invece ad un più elevato fenomeno immuno-ricostitutivo e a un maggior impatto sui reservoir virali, ed evidentemente non a caso in questo studio la circonferenza addominale era funzione dello stato viro-immunologico basale: più bassi i CD4 e più alta la carica virale, maggiore l'incremento della circonferenza girovita.

Sappiamo che:

- 1.La terapia antiretrovirale va iniziata prima della presenza di un danno viro-immunologico. Chi decide di attendere l'inizio della terapia per paura della lipodistrofia ottiene un risultato opposto a quanto sperato.
- L'aumento della circonferenza addominale è un problema che deve essere contrastato, evitando l'incremento ponderale e le alterazioni metaboliche, incrementando invece la terapia fisica aerobica.

Abbiamo bisogno di confermare i risultati di questo studio in coorti prospettiche che tornino a mettere in discussione il ruolo della tossicità dei farmaci delle nuove classi rispetto al fenomeno lipo-ipertrofico, in diverse condizioni immunologiche di partenza.

È bene ricordare che, in caso di lipo-ipertrofia grave, è disponibile in alcuni Paesi (Canada e USA) un farmaco (tesamorelin) con un'azione specifica sul grasso viscerale.

Questa terapia ormonale (si tratta di un analogo del GH-rh) non è stata approvata da EMA, occorre però fare un'azione di lobby per poterlo ottenere in regime di rimborsabilità attraverso i percorsi di accesso dei "Farmaci Orfani" in centri specializzati di cura.





TERZA CONFERENZA IN AFRICA, SECONDA A DURBAN, A 16 ANNI DALLA PRIMA. VI SONO STATE MOLTE PRESENTAZIONI SU EPIDEMIOLOGIA, PREVENZIONE, TRATTAMENTO, SCIENZA SOCIALE. UN FOCUS PARTICOLARE VI È STATO SULL'IMPATTO CHE LA DIFFUSIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE (CART) HA AVUTO SULLA PANDEMIA GLOBALE: LE PERSONE CHE VIVONO CON L'HIV SONO PASSATE DA 33 MILIONI NEL 2010 A 37 MI-

LIONI NEL 2015. NEL 2015 I MORTI DI AIDS SONO STATI 1,1 MILIONI, CON UN CALO DEL 45% RISPETTO AL 2005. TUTTAVIA, NON VI È STATO ALCUN REALE CALO DI NUOVE INFEZIONI NEGLI ULTIMI 5 ANNI (STIMATE IN 2 MILIONI ALL'ANNO NEL 2015, CIRCA 5700 AL GIORNO). RIPORTIAMO TEMI DI PREVENZIONE, TERAPIA ANTIRETROVIRALE E TRATTAMENTO DELL'HCV NELLA POPOLAZIONE CO-INFETTA CON HIV/HCV.

#### **PREVENZIONE DI HIV**

Uno dei temi principali è stato l'uso della profilassi pre-esposizione (PrEP) e il trattamento della persona con infezione per prevenire la trasmissione ai loro partner non infetti (TaSP). Vi è stata, infine, una panoramica sugli studi vaccinali preventivi.

PrEP - presentati i dati di follow-up sulla PrEP cosiddetta "on demand" dello Studio IPER-GAY. Il rischio di acquisizione continua a essere basso. Alta la presenza di altre malattie a trasmissione sessuale (58%). In precedenza i risultati primari dello studio avevano dimostrato che negli MSM ad alto rischio, due dosi di tenofovir/emtricitabina assunte tra le 2 e le 24 ore prima di fare sesso + 1 singola dose dopo 24 e dopo 48 ore, avevano ridotto il rischio di acquisizione dell'infezione (dell'86%

se confrontate al placebo). Il follow-up dello studio, in aperto (Molina JM, WEAC0101), ha mostrato che l'incidenza di infezione per 100 pazienti/anni di follow-up su 515 pazienti/anni di follow-up è stato 0.19 (95% Cl 0.01-1.08) confrontato con 6.60 nel braccio placebo e 0.91 nel braccio (prima) in cieco. Si è, però, rilevato che il numero medio di compresse assunte per mese era 18, a causa dei frequenti rapporti sessuali: questo aspetto limita la possibilità di interpretare correttamente la strategia "on demand".

Resi noti i dati (Mera R, TUAX0105LB) di un registro che coinvolge l'80% delle farmacie statunitensi che erogano la PrEP: fino ad ora (da gennaio 2012 a dicembre 2015) sono quasi 80.000 le persone che ne hanno usufruito,

con un incremento dalla fine del 2012 alla fine del 2015 del 738%. Il 75% erano uomini e, delle donne, il 28% aveva meno di 25 anni.

**TaSP** - come già anticipato nel n.75 di Delta (Brevi), sono stati presentati i dati di follow-up dello **Studio Partner (Rodger A, TUACO206)** che ha coinvolto oltre 800 persone con HIV e viremia non rilevabile, che avevano rapporti routinari senza preservativo con i loro partner stabili, HIV-negativi. Non riscontrate infezioni dopo 58.000 rapporti sessuali senza preservativo.

Tuttavia va sottolineato che, guardando i grafici delle presentazioni, l'intervallo di confidenza era ampio specialmente negli MSM ad alto rischio (rapporti anali non protetti con eiaculazione), aspetto che non consente ancora "di essere completamente confidenti" per questo particolare caso, essendo scarsa questa popolazione coinvolta nello studio. Inoltre, sono stati rilevati altri limiti, come "il tempo" di frequentazione della coppia, talvolta basso. Segnaliamo un approfondimento sul sito: http://www.plus-onlus.it/le-persone-hiv-terapia-non-infettive-lo-studio-partner/.

PrEP e TaSP - il Partners Demostration Project (Baeten JM, WEACO105) ha presentato i risultati finali in merito ad una strategia che utilizzava sia la PrEP sia la cART per prevenire l'infezione in coppie africane siero-discordanti. Era rivolto a coppie nelle quali il partner HIV-positivo stava iniziando la cART, secondo il razionale che "l'effetto TaSP", ossia di non trasmettere l'infezione a causa dell'azzeramento della viremia, necessita di un periodo di induzione. La PrEP è dunque stata utilizzata fino a quando il partner po-



sitivo non fosse stato in terapia da almeno 6 mesi, per poi essere interrotta. Le coppie erano 1013 (33% di donne non infette). Vi sono state solo 4 trasmissioni di virus: in nessuna coppia era stata utilizzata la PrEP o la cART.

Vaccini - nella plenaria dedicata. Larry Corey (ABS WEPL0104) ha affrontato lo stato dell'arte del settore, ricordando i risultati poco soddisfacenti delle principali strategie fino ad oggi sperimentate. Da citare RV144 (Studio Thai) che ha utilizzato la combinazione ALVAC/gp120. Pur non soddisfacente nell'efficacia, lo studio ha consentito di individuare alcuni marcatori immunologici correlati con i livelli di protezione osservati, trascurati in precedenza. In conseguenza, i composti correlati con queste caratteristiche ("Go Study") nei prossimi mesi saranno oggetto di un piano specifico di sperimentazione. In particolare, andrà in fase III un prodotto vaccinale che utilizza il ceppo C ALVAC e la gp120 bivalente, sottotipo C, già sperimentato in fase I/II (Bekker LG, TUA-X0102LB). Lo studio si chiamerà HVTN702 e partirà nei prossimi sei mesi in Sud Africa. Altri due studi di efficacia saranno avviati nel breve, uno che utilizza un approccio multiclade e un altro gli anticorpi neutralizzanti.

#### **TERAPIA**

Presentati studi sia su pazienti che devono ancora iniziare la terapia sia su persone già in trattamento. Coinvolti sia nuovi farmaci sia vecchi farmaci e una riformulazione.

Studio ARIA (Orrell C, THAB0205LB) - la combinazione dolutegravir/abacavir/ lamivudina (DTG/ABC/3TC) è superiore a tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) + atazanavir/r (ATV/r) nelle donne che iniziano la terapia. 495 donne sono state randomizzate 1:1 ad entrambi i regimi ed è emerso che alla settimana 48 l'HIV RNA < 50 cp/mL si è avuta rispettivamente nel 82% e nel 71% dei casi, con una percentuale di drop-out (persone che hanno lasciato lo studio) per effetti collaterali del 4 e del 7%. Il 27-28% delle arruolate aveva carica virale > 100.000 cp/mL. La differenza nell'efficacia si è avuta anche per stratificazione di carica virale iniziale (83 vs  $74\% \le 100.000$  cp/mL; 80 vs 64% > 100.000 cp/mL).

Studio ONCEMRK (Cahn P, FRAB01013LB) - raltegravir somministrato una volta al dì attraverso due compresse da 600 mg cadauna è stato ben tollerato e si è dimostrato non inferiore nell'efficacia al dosaggio standard di 400 mg due volte al dì. Come backbone è stato utilizzato TDF/FTC. Lo stu-

dio era di fase III, in doppio cieco e ha coinvolto 797 persone naïve con una randomizzazione 2:1. Il 30% dei pazienti (85% uomini) aveva, al basale, carica virale > 100.000 cp/mL. In entrambi i bracci, la carica virale a 48 settimane < 40 cp/mL si è ottenuta nell'88-89% dei casi. Nessuna differenza negli effetti collaterali.

Studio PADDLE (Cahn P, FRAB0104LB) - sondata l'efficacia di dolutegravir + lamivudina nei pazienti naïve con carica virale relativamente bassa. Lo studio era pilota, in aperto e ha coinvolto inizialmente 10 pazienti, espandibile ad altri 10 se in presenza di buona risposta. L'HIV-RNA al basale era ≤ 100.000 cp/mL e i CD4 ≥ 200 cellule. Tutti e 10 i pazienti hanno ottenuto carica virale < 50 cp/mL dopo 48 settimane.

Studio STRIIVING (Lake J, THAB0203) - i pazienti con viremia soppressa possono essere passati in sicurezza al regime DTG/ABC/3TC. 553 pazienti sono stati randomizzati 1:1 o nel cambiare regime o nel rimanere in quello iniziale. A 24 settimane, la soppressione virologica si è mantenuta rispettivamente nell'85% e nell'88% dei casi, senza alcun fallimento virologico (definito come carica virale ≥ 400 cp/mL, con verifica consecutiva). 3 persone che avevano, a 24 settimane, HIV-RNA ≥ 50 cp/mL hanno risoppresso la viremia spontaneamente. Buona la tollerabilità.

Studio LATTE-2 (Margollis D, THA-B0206LB) - la terapia di mantenimento che utilizza formulazioni a lento rilascio (LA) di cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV) è efficace, ragionevolmente ben tollerata e ben accettata dai partecipanti. Lo studio di fase II, a 48 settimane, ha arruolato circa 300 pazienti naïve che hanno iniziato la terapia con ABC/3TC + CAB a somministrazione orale (30 mg/giorno) per 20 settimane.

Coloro che avevano soppressione virologica hanno aggiunto rilpivirina per 4 settimane per assicurare la tollerabilità e, se ancora soppressi, sono poi stati randomizzati 2:2:1 a CAB LA (400 mg o 600 mg) + RPV LA (600 o 900 mg) una o due volte al mese, oppure a continuare il regime a somministrazione orale (controllo). Le iniezioni erano intramuscolo (glutei). Dopo 48 settimane, nei bracci con formulazioni a lento rilascio, si è riscontrata viremia < 50 cp/mL nell'89% dei casi. Nei fallimenti, più presenti le mutazioni agli NNRTI. Come atteso, sono state segnalate reazioni avverse ai siti di iniezioni, che però sono state lievi nell'82% dei casi. Il 90% si sono risolte in 7 giorni. Dal 79 all'83% dei pazienti si è di-



chiarato soddisfatto dei nuovi regimi (studio qualitativo). I futuri studi di fase III sperimenteranno i regimi a lento rilascio a somministrazione iniettiva di una volta al mese.

#### **CO-INFEZIONE HIV/HCV**

Lo Studio ASTRAL-5 (Brau N, WEAB0301) ha mostrato che sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) è una combinazione anti-HCV ben tollerata ed efficace (tassi di cura ≥ 95%) in 106 persone co-infette con HIV/HCV, che assumevano un'ampia gamma di farmaci anti-HIV. La combinazione è stata sperimentata nei genotipi da 1 a 4, in coloro con e senza cirrosi (compensata), così come nei naïve per HCV e nei pre-trattati. SOF/VEL è un'unica compressa (400 mg SOF/100 mg VEL) a somministrazione di una volta al dì. Il trattamento è di 12 settimane. Il 73% dei pazienti in studio aveva genotipo 1, il 10% gt 2, l'11% gt 3 e il 5% gt 4. Il 53% assumeva tenofovir associato a un farmaco che richiedeva il booster, il 33% tenofovir con farmaco senza booster, i restanti assumevano una terapia basata su ABC/3TC.

Uno studio di farmacocinetica ha poi mostrato la compatibilità di SOF/VEL con la maggior parte dei farmaci anti-HIV, ad eccezione di efavirenz (Mogalian E, WEAB0302) che non deve essere somministrato.

# EUROPA: L'IMPEGNO DELLA COMUNITÀ

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

#### PIANI D'AZIONE HIV ED EPATITI DELL'OMS

È stata salutata come un grande successo l'adozione dei nuovi "Action plan" su HIV ed epatiti virali nella Regione europea dell'Organizzazione mondiale della sanità avvenuta a settembre nell'ambito della 66esima sessione del Comitato regionale dell'Oms per l'Europa. Si tratta di due documenti importanti che delineano le strategie per fermare la diffusione di queste importanti malattie infettive entro il 2030.

Per l'HIV, si tratta di invertire una tendenza che vede il nostro continente tra le aree più colpite del pianeta: mentre le nuove diagnosi di infezione stanno diminuendo a livello globale, nella regione europea dell'Oms (che comprende 53 paesi dall'Unione europea al Kazakistan) si è registrato un aumento del 76% e addirittura un raddoppio nei paesi dell'Europa orientale e dell'Asia centrale.

Non solo: la percentuale di persone inconsapevoli del proprio stato di sieropositività è superiore al 50% in alcuni paesi, anche perché in molti contesti dell'Est meno di un quarto delle persone con HIV riesce ad avere accesso alla terapia antiretrovirale.

Proseguendo quindi il percorso disegnato dal piano d'azione 2012-205, il documento recentemente approvato delinea un approccio basato sul "trattamento per tutti" per raggiungere gli obiettivi del "Getting to Zero" di UNAIDS: zero nuove diagnosi di infezione da HIV, zero morti correlate all'Aids, zero discriminazioni relative all'HIV. Il tut-

to entro il 2030. Come ottenere tutto ciò? Cinque sono le direzioni strategiche in cui muoversi:

- Informazione per un'azione mirata (conoscere l'epidemia e le risposte – il chi e dove):
- 2. Intervenire per avere impatto (definire un pacchetto essenziale di interventi il cosa):
- 3. Eseguire per equità (identificare i migliori modi per fornire i servizi, assicurando equità e qualità – il come);
- Finanziare per la sostenibilità (identificare modelli sostenibili e innovativi per il finanziamento della risposta all'HIV – il finanziamento);
- 5. Innovazione per l'accelerazione (affrontare le lacune che richiedono approcci innovativi il futuro).



Ognuna di queste strategie viene declinata in specifiche azioni. È interessante notare che il piano si basa sulla raccomandazione che tutti i servizi sanitari per la cura e il trattamento dell'infezione da HIV debbano essere forniti senza alcuna spesa da parte dell'utente nel contesto di una copertura sanitaria universale. Ancora più notevole che lo stesso principio venga ribadito nel primo piano d'azione europeo sulle epatiti virali. Obiettivo: eliminare le epatiti virali entro il 2030, fermando i nuovi casi di trasmissione, assicurando a tutti la

possibilità di avere una diagnosi e l'accesso a un trattamento efficace a cifre ragionevoli. Si tratterebbe quindi di diagnosticare e curare i 15 milioni di persone che vivono con epatite C nella regione europea e di offrire un trattamento anche ai 13 milioni con epatite B. Considerando che due terzi di queste persone vivono in Europa orientale o Asia centrale, la sfida non è da poco. Per affrontarla, il piano di Oms-Europa prevede le stesse cinque direzioni strategiche adottate per l'HIV. Ma se per l'HIV le azioni prioritarie possono creare sfide difficili, quelle per le epatiti virali disegnano addirittura uno scenario lontano anni luce dalla realtà attuale: a partire dalla disponibilità di un quadro epidemiologico che fornisca dati tempestivi e affidabili sull'epidemia, o la definizione e implementazione di piani di eliminazione dell'epatite C a livello nazionale.

Al di là della realizzabilità pratica delle azioni proposte, i piani lanciati dall'Oms rappresentano un importante segnale che riporta al centro delle politiche sanitarie le questioni legate a HIV ed epatiti. Questo anche grazie al contributo di rappresentanti della società civile (da Médicine du Monde a Medici senza Frontiere, Treatment Action Group, Grupo de Ativistas em Tratamentos e Alliance for Public Health) che hanno contribuito allo sviluppo, revisione e finalizzazione dei piani come membri del comitato consultivo dell'Oms.

I 53 paesi membri della Regione europea dell'Oms, da parte loro, li hanno adottati all'unanimità. Ma ancora molto resta da fare: le strategie e gli interventi nazionali devono adeguarsi alle linee lanciate dall'Organizzazione mondiale della sanità, rispettandone i principi e gli approcci.

Il testo dei piani d'azione può essere consultato alla pagina http://goo.gl/8Hz7qw

## BAMBINI E ADOLESCENTI CON HIV: UN TRAINING EATG

Dal 19 al 22 gennaio 2017, a Bucarest in Romania, si svolgerà la seconda conferenza organizzata dallo European AIDS Treatment Group (EATG) come parte del programma



"Ageing with HIV". Il programma, della durata di tre anni, prevede una serie di attività per accrescere le conoscenze all'interno della community relative alle questioni legate all'HIV in diverse fasi della vita delle persone che convivono con il virus. Da questa accresciuta consapevolezza e dall'utilizzo dei network di collaborazioni creati durante lo svolgimento del programma, si prevede che le organizzazioni europee di lotta all'Aids diventino più capaci di rivendicare il perseguimento di obiettivi ambiziosi per il benessere delle persone con HIV dall'infanzia alla vecchiaia.



Dopo la prima fase incentrata sulle problematiche relative a chi ha più di 50 anni e culminata lo scorso aprile con una conferenza a Berlino, parte ora la seconda fase dedicata a bambini e adolescenti. Tra i ragazzi nati con l'HIV negli anni dell'esplosione dell'epidemia, quelli che sono riusciti ad avere accesso a una terapia efficace, ad assumerla con sufficiente continuità e a mantenere una buona connessione con il proprio team sanitario, celebrano in questi anni compleanni importanti, che li traghettano verso l'età adulta e che non avevano mai pensato di poter celebrare. Ma purtroppo nella regione europea dell'Organizzazione mondiale della sanità molti bambini nascono ancora oggi con l'infezione: se il trend è in diminuzione in Europa occidentale e centrale, nei paesi dell'Est e in Asia centrale si è passati dai 260 casi del 2005 ai 284 del 2014.

Spesso i medicinali utilizzati per il trattamento dei bambini nati con HIV non rispondono alle loro esigenze: formulazioni inadatte o dal gusto respingente rendono l'obbligo della terapia una sorta di tortura per questi giovanissimi. Inoltre il mantenimento in cura presenta sfide molto difficili, specie in quelle delicate fasi in cui i ragazzi passano dai gruppi specializzati in Aids pediatrico al "normale" ambulatorio al fianco di tutti gli altri pazienti HIV. L'advocacy delle associazioni perché si risponda a queste sfide con capacità e ambizione è assolutamente necessaria: per formarla, l'iniziativa di EATG si sviluppa, oltre che sulla conferenza finale, anche su una serie di webinar finalizzati a diffondere informazioni aggiornate su specifiche tematiche. Per il programma completo dei webinar e della conferenza e ogni altra informazione, si può consultare il sito www.ageingwithhiv.com

## PREP: APPENA APPROVATA, È GIÀ VECCHIA?

Ad agosto 2016 è finalmente arrivata l'approvazione in Europa dell'uso di Truvada come terapia preventiva. Parliamo della ormai famosa PrEP, acronimo per profilassi preesposizione, che rappresenta una innovazione per la prevenzione biomedica dell'HIV. Una innovazione, però, che rischia di essere già vecchia nel momento in cui diventerà disponibile: in Europa solo la Francia (grazie a una autorizzazione temporanea d'uso) e la Norvegia hanno reso disponibile la PrEP per le persone ad alto rischio di contrarre l'HIV. E conforta sapere che in entrambi i casi il farmaco viene fornito gratuitamente (con rimborso da parte del sistema sanitario oltr'Alpe, completamente gratis nell'estremo Nord).

Sembra facile: ma allora perché in tutti gli altri Paesi sembra governare una opprimente cautela nell'introduzione di questa strategia di prevenzione che si è dimostrata altamente efficace in tutti i contesti in cui è stata implementata? Sicuramente ci sono preoccupazioni di tipo economico, visto l'alto costo del Truvada: il prezzo al pubblico in Italia per una confezione da 30 pasticche segnalato in Gazzetta Ufficiale è di 750,94 euro, anche se il prezzo reale - rigorosamente segreto - varia da realtà e realtà e va probabilmente almeno dimezzato. In vista della scadenza del brevetto relativo ai farmaci che compongono Truvada (il tenofovir disoproxil fumarato e l'emtricitabina) prevista per il 2017, si potrebbe ricorrere a una strategia molto più economica che prevede la assunzione delle due pasticche separatamente. Oppure si può lavorare - come si sta facendo a livello europeo – perché l'azienda produttrice Gilead si impegni a non rivendicare i propri diritti di proprietà intellettuale sulla coformulazione permettendo così un ingresso anticipato della versione generica di Truvada nel mercato europeo.

Intanto, Gilead è quasi pronta per lanciare il nuovo grande studio internazionale per verificare l'efficacia come PrEP anche della nuova versione del vecchio Truvada (il Descovy invece del tenofovir disoproxil fumarato, contiene il tenofovir alafenamide, meno tossico a livello renale e osseo). Lo studio fornirà risultati positivi, anche se nella vita reale le cose sono un po' diverse. E' noto infatti che il TAF raggiunge minor concentrazione nelle cellule dentritiche che sono le più esposte all'attacco dell'HIV, non consentendo la

stessa protezione caratteristica del TDF. L'Italia non parteciperà allo studio, pare a causa delle eccessive lungaggini burocratiche che rendono anti-economico investire nel nostro Paese.

## UNO STUDIO PER COPPIE GAY SIERODISCORDANTI

Le persone con HIV in terapia che abbiano una carica virale stabilmente non rilevabile non trasmettono l'infezione per via sessuale. Ormai molti studi confermano questo dato per la trasmissione eterosessuale. Alcuni lamentano, però, che per trarre conclusioni definitive sull'abbassamento del rischio nei rapporti omosessuali servono dati che riguardino una popolazione più ampia. Per questo scopo, lo studio PARTNER prosegue arruolando solo coppie omosessuali maschili fino a marzo 2018.



Il PARTNER è uno studio osservazionale cioè non sono previste procedure sanitarie particolari - che studia il rischio di trasmissione dell'HIV in coppie sierodiscordanti con un uso incostante del preservativo. La partecipazione allo studio prevede semplicemente la compilazione di un questionario una volta ogni sei mesi e l'esecuzione del test HIV da parte del partner sieronegativo, oltre ai normali controlli clinici per quello con HIV. Le coppie di uomini maggiorenni in cui un partner abbia l'HIV e l'altro no e che abbiano deciso autonomamente di non usare sempre il profilattico possono arruolarsi in questo studio contattando i centri di Milano, Genova, Modena, Roma e Catania.

Se non si vive in queste città, è possibile mettere in campo delle procedure specifiche per partecipare comunque. Maggiori informazioni sul sito partnerstudy.eu e sulla pagina Facebook PartnerStudyItalia.





L'INCONTRO È STATO RICCO DI CONFERME E DI DATI SULL'INNOVAZIONE. A TALE PROPOSITO, IL PROF. MASSIMO PUOTI HA AFFERMATO CHE "LA VERA SORPRESA È CHE NON CI SONO SORPRE-SE". ABITUATI AD ASSISTERE AI CONTINUI CAM-BIAMENTI NEL PANORAMA DELL'HIV (EFFET-TI COLLATERALI, INFIAMMAZIONE CRONICA,

IMMUNO-ATTIVAZIONE, ASSUNZIONE, INVEC-CHIAMENTO PRECOCE), SULL'HCV COLPISCE COME L'USO CORRETTO DELLE NUOVE TERA-PIE, DEFINITE DAA (DIRECT ACTIVE ANTIVIRAL), NON VI SONO STATI CONTRORDINI A DUE ANNI DALLA LORO APPROVAZIONE E COMMERCIA-LIZZAZIONE.

#### **LE COORTI**

Anche su grandi coorti in studio, è stato confermato un alto tasso di diminuzione della mortalità nelle persone con cirrosi e con epatocarcinoma, grazie anche al rallentamento della progressione della malattia epatica.

Unico ostacolo emerso è la difficoltà nell'aderenza a lungo termine: è sempre più necessaria la definizione di programmi educativi, di sorveglianza e di assistenza psicologica a questa popolazione (abs. 55, 56, 57, 58).

#### **REINFEZIONI**

Nelle persone cha fanno uso di droghe iniettive si evidenzia un numero elevato di reinfezioni, nonostante la guarigione dopo la terapia antivirale con SVR (Sustained Virological Response). Anche in questo caso risulta necessaria l'applicazione di appropriati programmi di riduzione del danno per diminuire il rischio di reinfezioni (abs. 60).

L'informazione adeguata si profila come elemento chiave per prevenire la reinfezione a tutte le persone il cui stile di vita può rappresentare un rischio.

#### **HCV: FARMACI IN STUDIO**

Nonostante il successo terapeutico con i DAA, la ricerca continua ad effettuare progressi nella scoperta di farmaci pangenotipici per prevenire qualsiasi rischio di mutazione genetica del virus individuato inizialmente. I risultati interinali dello lo studio sull'uso di **grazoprevir** con altri agenti per la terapia del genotipo 1, dopo 900 giorni dalla fine della terapia, ha confermato la non quantificabilità nell'89% delle persone in studio (abs. 61).

Il farmaco, in associazione con **elbasvir**, ha dimostrato (studio **C-CORAL**) che la risposta virologica in presenza di genotipi 1, 4 e 6, a 12 settimane, è sostenuta: dei 250 pazienti in studio, solo 11 hanno avuto *relapse* (abs. 76).

Lo studio **ENDURANCE-2** ha confermato, in doppio cieco con placebo, l'efficacia della coformulazione con ABT493 e ABT530 in pazienti con genotipo 2 senza cirrosi versus sofosbuvir/RBV dopo il fallimento terapeutico con INF-RBV. Lo studio ha dimostrato un successo del 95% nelle persone in trattamento. I dati di tollerabilità del braccio in terapia sono stati uguali a quelli del braccio che assumeva placebo (abs. 73).

Lo studio **C-ISLE** (grazoprevir + sofosbuvir), in pazienti pre-trattati con cirrosi compensata ha evidenziato una rapida soppressione della carica virale: alla quarta settimana l'88% di essi aveva HCV/RNA <15 ed all'ottava questo valore era riscontrabile nel 100% dei pazienti. Solo 5 di essi hanno avuto effetti collaterali (abs. 74).

Lo studio **EXPEDITION-4**, su 104 pazienti con genotipi da 1 a 6 e stadiazione 4 o 5 di malattia renale cronica con e senza cirrosi compensata, pre-trattati con INF/RBV o sofosbuvir/RBV, ha dimostrato che glecaprevir e pibrentasvir, alla settimana 12, 102 dei 104 pazienti hanno avuto risposta virologica senza alcun *relapse* nelle 24 settimane di follow-up.

Il 24% dei pazienti ha riportato eventi avversi (prurito, stanchezza, nausea), ma

nessuno di essi è stato collegato alla DAA. Sorprendenti questi risultati in una popolazione così complessa (abs LB-11).

#### HR\

La sopravvivenza di persone con epatite B cronica è stata di oltre il 95% quando trattate con entecavir o tenofovir (TDF). Dopo 5 anni di studio, la proporzione maggiore di decessi si è collegata a fattori non collegati al fegato. L'epatocarcinoma è il fattore di maggior rischio in presenza di HBV dopo 8 anni di osservazione (abs. 68). In un altro studio si è rilevato che la monoterapia con entecavir migliora la funzione renale durante il trattamento con TDF senza comprometterne la risposta virologica.

Lo studio, effettuato su vari genotipi, ha dimostrato che l'entecavir può recuperare la funzione renale nei pazienti che hanno sviluppato problemi nefrologici da TDF (abs. 70).

