

HIV e AIDS

12° Congresso Nazionale ICAR

Digital edition, 12-16 ottobre 2020

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



85 PAGINE
11 INTERVISTE
22 ARTICOLI

Torna alta l'attenzione su HIV e AIDS. Tante novità dal 12° congresso ICAR

Il congresso ICAR quest'anno, dodicesima edizione, è stato completamente ridisegnato in una modalità digitale che ha comunque mantenuto le sue caratteristiche e i suoi valori. Tante le presentazioni riascoltabili on demand e i poster da poter consultare facilmente. È stato un congresso con grande interazione tra ricerca di base, clinica e traslazionale. Come per le altre edizioni, è stato utilizzato un linguaggio comune tra comunità scientifica e pazienti con una grande attenzione ai giovani ricercatori e alla società civile.

Come ha evidenziato la prof.ssa **Cristina Mussini**, professore ordinario di Malattie Infettive presso l'Università di Modena e Reggio Emilia, copresidente di questa edizione del congresso ICAR insieme al prof. **Massimo Clementi**, professore ordinario di Microbiologia e Virologia all'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, a **Sandro Mattioli**, presidente Plus, Persone LGBT Sieropositive Onlus, Bologna; al prof. **Guido Silvestri**, professore ordinario di Patologia Generale alla Emory University School of Medicine di Atlanta; al presidente SIMIT **Marcello Tavio**, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona), nella sessione inaugurale: "Si tratta di una esperienza altamente immersiva, un congresso interattivo all'insegna della tecnologia più avanzata e performante, dell'autorevolezza e della creatività".

Nel congresso si è parlato di prevenzione dell'HIV ma anche di innovazione ed integrazione di competenze, idee e anche di raccomandazioni. C'è stato anche un concorso artistico, il RaccontART.

"Il Congresso ICAR di quest'anno è la dimostrazione di come il mondo infettivologico sia dotato di grande resilienza – evidenza la Prof.ssa Mussini – Nonostante lo tsunami legato al Covid, siamo qua a parlare di temi altrettanto rilevanti come l'infezione da HIV. Siamo riusciti a fare un convegno che ha portato come sempre il paziente al centro".

Nelle varie relazioni è stato posto l'accento sulla gravità delle diagnosi tardive di HIV. È stata analizzata la grande novità del 2019, U=U, Undetectable=Untransmittable, Non rilevabile=Non trasmissibile, l'acronimo che sintetizza l'importante evidenza scientifica secondo cui l'HIV non viene trasmesso all'interno di coppie in cui un partner è HIV positivo e uno HIV negativo se la viremia del partner HIV positivo non è più determinabile nel sangue, grazie alla corretta assunzione di un'efficace terapia antiretrovirale.

La grande partecipazione dei giovani ricercatori e della Community delle Associazioni Pazienti è testimoniata dai numerosi contributi pervenuti: oltre 300 abstract selezionati per comunicazioni orali, poster discussion e poster exhibition

"Ci sono pervenuti il 14% di abstract in più rispetto allo scorso anno; questo dato significa più partecipazione, più qualità e anche più comunicazione scientifica. Inoltre, ogni autore ha potuto registrare personalmente un commento al poster, questo sembra un piccolo cambiamento ma apre le porte a future interazioni" ha sottolineato il prof. Marcello Tavio.

“È stato difficile per noi pazienti incontrarci virtualmente visto che siamo abituati a vederci dal vivo in queste occasioni per scambiarci esperienze dell'ultimo anno e parlare del futuro. Abbiamo comunque introdotto delle novità come il meet the expert, formato da tre sessioni promosse dalla community dei pazienti per dialogare con gli esperti sui temi caldi e più controversi” ha precisato Mattioli.

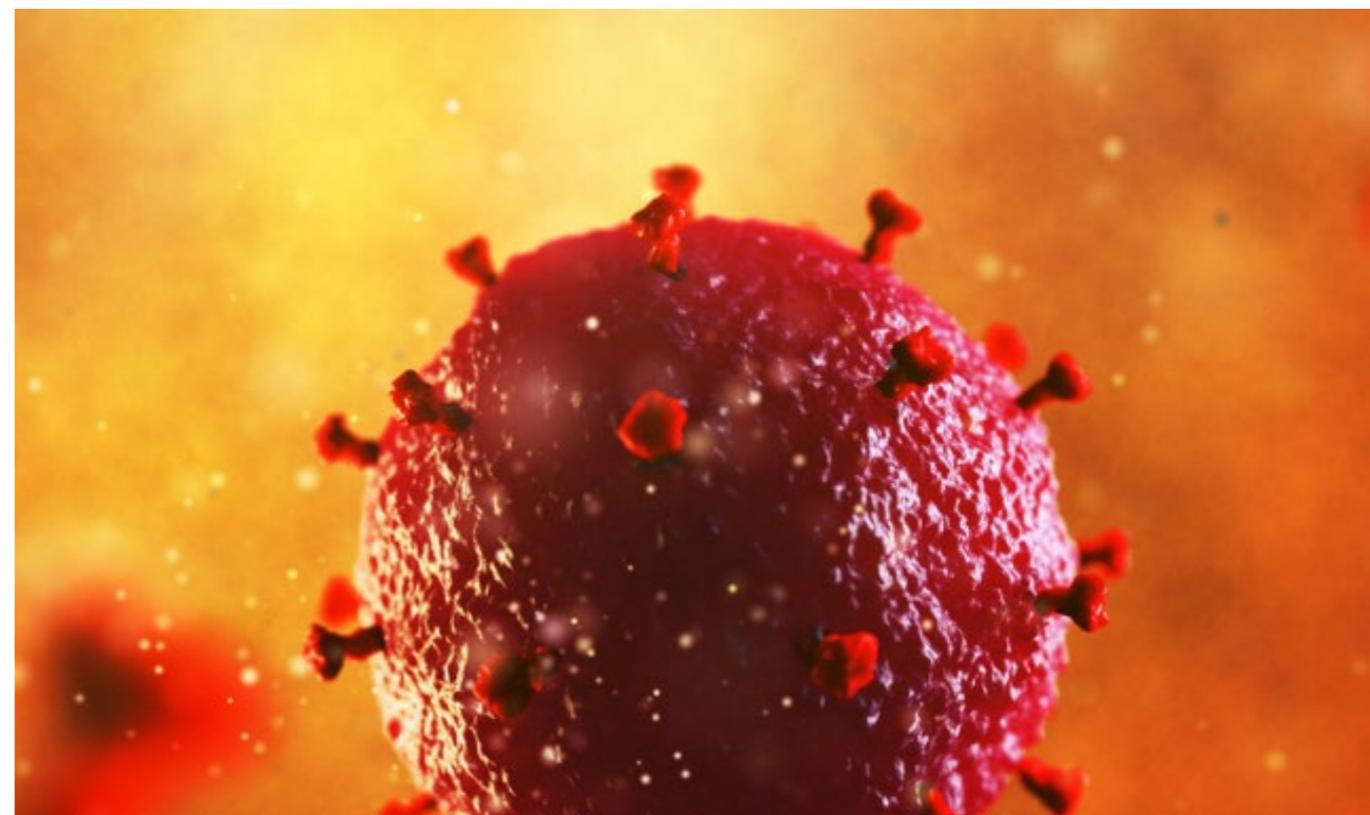
L'impegno di ICAR verso i giovani, gli operatori nel sociale, verso i volontari nelle associazioni, si riconferma attraverso le Scholarship Giovani Ricercatori e Community e con il rinnovo di alcuni appuntamenti. ICAR 2020 infatti intende porre all'attenzione della comunità l'importanza della prevenzione lanciando la VI edizione del Concorso RaccontART, riservato agli studenti delle scuole superiori che sono stati invitati ad illustrare il loro punto di vista su HIV/AIDS e sulle Infezioni Sessualmente Trasmesse attraverso diversi linguaggi espressivi (video e altre espressioni artistiche multimediali, disegno, pittura, fotografia, fashion design...). Confermato anche l'importante iniziativa dei “CROI-ICAR Awards”, assegnati come da tradizione ai migliori giovani ricercatori e ai rappresentanti della Community. A causa dell'emergenza sanitaria da COVID-19, la sessione CROI-ICAR Awards 2020 in programma a Boston il 9 marzo 2020 è stata riprogrammata al 12° Congresso ICAR; a questi si sono aggiunti gli Special Awards di ICAR e SIMIT.

“È importante sottolineare che ICAR rimane in partnership con la conferenza CROI e la parte centrale di questo collegamento rimane l'Italian Young Investigator Award che è arrivato quest'anno alla nona edizione e premia giovani ricercatori talentuosi che sono il futuro della ricerca in infettivologia” ha spiegato il prof. Silvestri.

“L'informazione sull'AIDS ha avuto sempre l'importante aspetto di far confluire arte e scienza. In questo caso specifico di RacconrART viaggiano insieme arte, scienze e informazione

visto che il concorso artistico è stato rivolto alle scuole superiori che sono state invitate ad illustrare il loro punto di vista su HIV/AIDS e sull'infezione sessualmente trasmessa attraverso vari linguaggi espressivi” ha precisato il prof. Clementi che ha aggiunto: “Questo congresso ha una valenza particolare, si tiene in parallelo ad una pandemia virale che ha impegnato tutti i sistemi sanitari del mondo e ha avuto effetti devastanti sulla economia, sul diritto all'istruzione e sulla psicologia delle persone. Ma proprio dai temi dell'ICAR 2020 può venire lo spunto che porta alla soluzione. La fiducia nella scienza è l'unica arma, infatti, che l'uomo ha per vincere sfide grandiose. Le sfide poste dall'infezione da HIV, dall'infezione da HBV e da HCV sono state solo le ultime battaglie. Non c'è alcun dubbio che vinceremo anche quella contro SARS CoV-2.”

In questo speciale PDF abbiamo cercato di riassumere le principali novità presentate durante ICAR 2020 dando ampio spazio all'HIV ma anche precisando i principali sviluppi in altri importanti infezioni come le epatiti, soprattutto la C e il papilloma virus.



I numeri di HIV e AIDS in Italia

Secondo i più recenti dati del Centro operativo AIDS (COA) dell'Istituto superiore di sanità, nel 2018, sono state riportate, entro il 31 maggio 2019, 2.847 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a 4,7 nuovi casi per 100mila residenti: un calo rispetto all'anno precedente, quando le nuove diagnosi registrate erano state 3.443, pari al 5,7 nuovi casi ogni 100mila residenti, con un andamento pressoché stabile dal 2015.

Tra le Regioni con un numero di abitanti superiore al milione e mezzo, le incidenze più alte sono state registrate in Lazio, Toscana e Liguria. Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2018 sono maschi nel 85,6% dei casi.

L'età mediana è di 39 anni per i maschi e 38 anni per le femmine. L'incidenza più alta è stata osservata nelle fasce d'età 25-29 anni (11,8 nuovi casi ogni 100.000 residenti) e 30-39 (10,9 nuovi casi ogni 100mila residenti).

Nel 2018 la maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che costituiscono l'80,2% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 41,2%; Maschi che fanno sesso con Maschi 39%).

Inoltre, il 29,7% delle persone diagnosticate come HIV positive è di nazionalità straniera. Nel 2018, più della metà delle persone con una nuova diagnosi di HIV è stata diagnosticata in fase avanzata di malattia, nello specifico il 57,1%.

Nel 2018 sono stati diagnosticati 661 nuovi casi di AIDS pari a un'incidenza di 1,1 nuovi casi per 100mila residenti. L'incidenza di AIDS è in lieve costante diminuzione. Nel 2018, solo il 25% delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi.

Nel tempo è aumentata la proporzione delle persone con nuova diagnosi di AIDS che ignorava la propria sieropositività e ha scoperto di essere HIV positiva nel semestre precedente la diagnosi di AIDS, passando dal 48,2% nel 2000 al 74,6% nel 2018.

Terapie efficaci e ben tollerate

HIV, perché passare da un regime senza inibitori delle proteasi a uno contenente darunavir?

Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide,
efficace e ben tollerato in persone con HIV che fanno switch a tale regime

HIV, le persone chiedono una migliore qualità di vita e terapie più tollerate

Semplificazione della terapia in HIV,
risultati preliminari e medicina narrativa nello studio Diamante

Successo duraturo in HIV, come si ottiene?

Hiv, ridurre il carico farmacologico dei pazienti è possibile



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

HIV, perché passare da un regime senza inibitori delle proteasi a uno contenente darunavir?

Uno studio retrospettivo, effettuato presso il dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale San Raffaele di Milano, ha voluto indagare la percentuale di pazienti che hanno effettuato uno switch da un regime che non prevedeva inibitori delle proteasi a un regime con queste molecole, e in particolare al regime comprendente darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide; oggetto dello studio è stata anche la causa dello switch. Lo studio è stato presentato durante l'ultimo congresso ICAR e ha evidenziato che i motivi del cambio di regime terapeutico risiedono negli eventi avversi a livello neuropsichiatrico e nel fallimento virologico.

“Abbiamo deciso di fare questo studio per inquadrare meglio il grado di presenza di switch a quelle che sono le terapie basate sugli inibitori delle proteasi. Abbiamo deciso di prendere in considerazione oltre 3000 pazienti che non erano in terapia con inibitori delle proteasi all'inizio del 2017 e abbiamo calcolato quanti di questi hanno effettuato uno switch verso una terapia con inibitori delle proteasi nei due anni successivi. 423 hanno effettuato lo switch a una terapia, indipendentemente dalla presenza di inibitori delle proteasi, e di questi 106 hanno effettuato lo switch a una terapia basata su darunavir/cobicistat/emtricitabina e tenofovir alafenamide” ha dichiarato la dr.ssa **Martina Ranzenigo**, specializzanda in Malattie Infettive Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, prima autrice dello studio.

Il trattamento dei pazienti HIV positivi richiede attualmente la somministrazione per tutta la vita di una combinazione di farmaci antiretrovirali, che risultano efficaci e normalmente



dr.ssa Martina Ranzenigo, prof.ssa Antonella Castagna

Switch a combinazione di darunavir in persone con HIV.
L'esperienza del San Raffaele

 **GUARDA IL VIDEO**

ben tollerati, ma che possono diminuire la loro efficacia a lungo termine in alcune circostanze.

Poiché l'aderenza del paziente è fondamentale per mantenere l'efficacia e i benefici immunologici del trattamento, la tollerabilità del trattamento è fondamentale per il mantenimento dell'aderenza, così come la semplificazione del regime terapeutico; l'adozione di combinazioni a dose fissa e regimi di associazione in una singola compressa ha in questo ambito un ruolo decisivo.

I risultati dello studio

Sono stati analizzati in tutto 3076 pazienti, in terapia antiretrovirale per mediamente 5,2 anni; di questi 423, pari al 14%, hanno

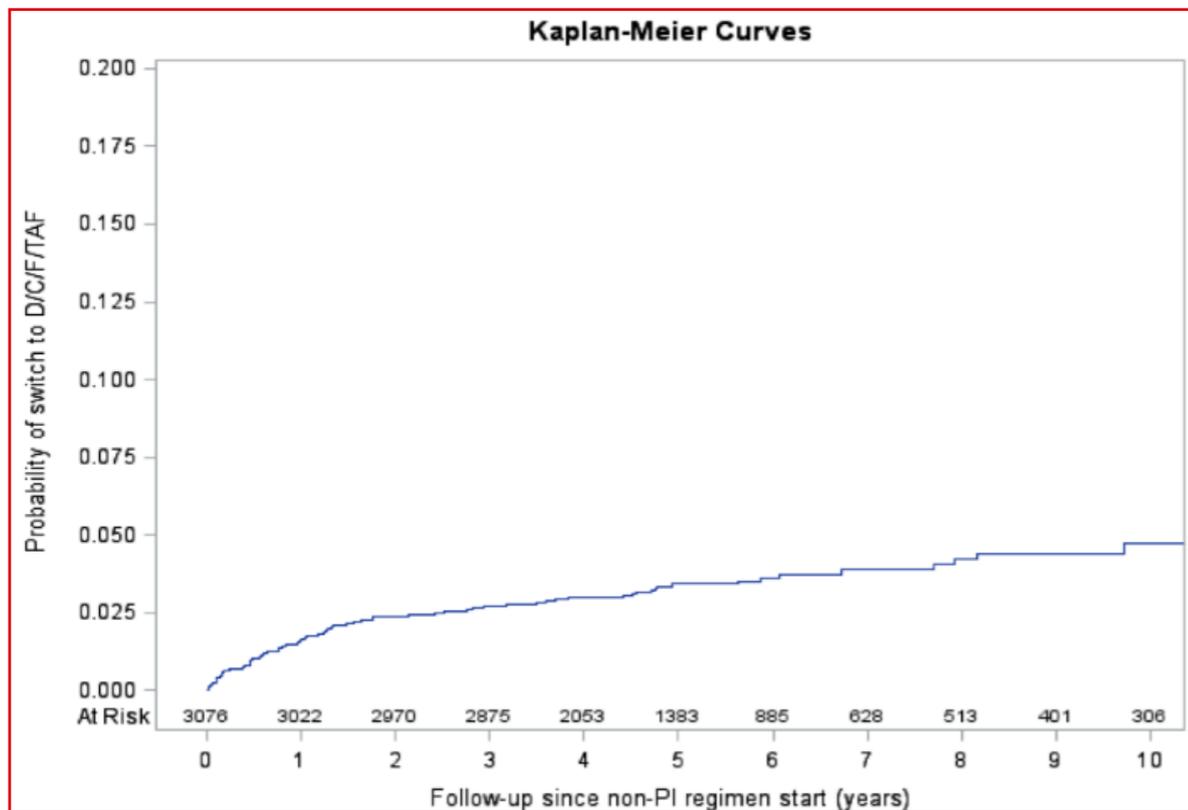


Figura. Probabilità cumulativa di switch da un regime senza inibitori delle proteasi a uno contenente darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide.

effettuato lo switch da un regime che non prevedeva inibitori delle proteasi e 106 (il 25% di quelli che hanno effettuato lo switch) hanno iniziato ad assumere il regime a base di darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide. Di questi pazienti, 37 erano stati precedentemente trattati con NNRTI, mentre 69 erano in terapia con InSTI e il tasso complessivo di switch è stato di 6,2 per mille persone su anno di follow-up.

Le motivazioni principali per il cambio di regime terapeutico sono state gli eventi avversi a livello neuropsichiatrico, presenti nel 37% dei pazienti, il fallimento virologico, che si è verificato nel 26% dei pazienti e la progressione del sarcoma di Kaposi (nel 5% dei casi). I problemi neuropsichiatrici segnalati come causa dello switch sono stati principalmente umore depresso, insonnia/disturbi del sonno e ansia.

Degno di nota anche le modifiche significative per anno osservate nel rapporto CD4/CD8, nella conta piastrinica, nella velocità di filtrazione glomerulare, nella valutazione del modello matematico dell'insulino-resistenza (HOMA-IR), nei dosaggi plasmatici di colesterolo LDL, fosfatasi alcalina, bilirubina indiretta.

“Volevamo capire perché le persone con HIV effettuassero lo switch a una terapia basata su inibitori delle proteasi; le motivazioni che abbiamo raccolto sono principalmente due: gli effetti collaterali neurologici osservati nelle terapie basate sugli inibitori delle integrasi e il fallimento biologico, che abbiamo definito come presenza di oltre 50 copie in due misurazioni consecutive” ha commentato la Ranzenigo.

Da questo studio emerge che, negli ultimi anni, una percentuale non trascurabile di pazienti in terapia con un regime basato su NNRTI o InSTI è passata a darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide, principalmente a causa di tossicità neuropsichiatrica e fallimento virologico.

Lo studio ha evidenziato che il gradimento della tripletta boosterizzata a base di darunavir è correlato alla sua disponibilità come associazione fissa in una singola compressa, che semplifica il regime terapeutico del paziente e ne aumenta di conseguenza la compliance; questi farmaci, inoltre, presentano un'alta barriera genetica, per cui assicurano una certa copertura verso la resistenza virale. Sono principi attivi ben tollerati dal punto di vista neurologico, il che rende la combinazione particolarmente utile nel caso di pazienti per i quali è necessario lo switch per la presenza di questi eventi avversi.

Conclusioni

“In Italia, oltre il 95% dei pazienti in terapia è in soppressione virologica; ciò non toglie che si verificano spesso comorbidità e interazioni farmacologiche, eventualità per cui diventa importante modificare la terapia al fine di salvaguardare la qualità di vita del paziente. Questo studio evidenzia le diverse opzioni disponibili in questo panorama.

Abbiamo dimostrato che esiste la possibilità di fare uno switch back, cioè tornare a regimi utilizzati in precedenza, recuperando gli aspetti positivi correlati a quel regime, associandolo a un backbone avanzato e riproponendolo in un regime in singola pillola, con la possibilità di adeguarlo alle condizioni del singolo paziente.

Occorre capire le ragioni dello switch e il risultato che si desidera ottenere, tenendo conto che oggi abbiamo a disposizione diverse opzioni, tra cui non dobbiamo dimenticare darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide. Questa combinazione è importante per la sua barriera contro il fallimento” ha concluso la prof.ssa **Antonella Castagna**, Professore associato di Malattie Infettive, Università Vita-Salute San Raffaele; Responsabile Unità Funzionale Divisione Malattie Infettive, Istituto Scientifico IRCCS San Raffaele, Milano.

Bibliografia

Ranzenigo M, et al. Switch to darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV infected patients not receiving protease inhibitors-based regimens. 12^a congresso nazionale ICAR, 12-16 ottobre 2020



Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide, efficace e ben tollerato in persone con HIV che fanno switch a tale regime

Il regime a compressa singola composto da bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (BIC-STR) è efficace e ben tollerato dai soggetti che vivono con l'HIV e che passano a tale trattamento antiretrovirale da un precedente regime. I ricercatori precisano che questi dati sono stati evidenziati anche in persone in terapia inefficace con backbone. È quanto mostra uno studio italiano dell'ospedale Careggi e dell'Università di Firenze presentato al recente congresso ICAR (Italian Conference on AIDS and Antiviral Research).

Il regime a base di bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (BIC-STR) è stato recentemente approvato per l'uso in pazienti naive al trattamento con la terapia antiretrovirale (ART) e soggetti già trattati con questi farmaci.

Questo nuovo studio di coorte monocentrico retrospettivo aveva come endpoint primario l'interruzione del regime BIC-STR per qualsiasi ragione.

Sono stati reclutati pazienti già trattati con ART che avevano iniziato BIC-STR, da luglio 2019 a gennaio 2020; sono stati raccolti dati demografici, clinici e di laboratorio.

Complessivamente, sono stati inclusi 90 pazienti [età mediana 53 anni (IQR 40-57)], di cui 16 donne (17,8%) e 2 transgender (2,2%), che hanno riportato per lo più [70 (77,8%)] un rischio sessuale di contrarre l'infezione da HIV.

Il follow-up mediano è stato di 3 mesi [IQR 2.5-4.8]. La maggior parte dei soggetti, 72 persone (80%), aveva HIV-RNA sotto le 50 copie/mL al basale e provenivano da un regime basato su INSTI a 3 farmaci 72 (80%); 5 (5,6%) da un regime PI basato su 3 farmaci, 3 (3,3%) da un regime a 3 farmaci a base di NNRTI, 3 (3,3%) dalla doppia terapia, 7 (7,8%) da altri regimi.

Di 69 pazienti con un genotipo disponibile al basale, 29 (32,2%) aveva almeno 1 mutazione maggiore: 10 avevano ridotta sensibilità a TDF, 8 avevano una mutazione 184V; 19 avevano mutazioni per NNRTI (27,5%), 6 per PI (8,7%).

Complessivamente 50 pazienti (55,6%) presentavano comorbidità al basale: dislipidemia 23 (25,5%), ipertensione 12 (13,3%), osteopenia/osteoporosi 11 (12,2%), diabete 4 (4,4%). Quattordici pazienti hanno utilizzato statine al basale.

I motivi per cambiare regime terapeutico sono stati: la semplificazione 83 (92,2%), il fallimento virologico 6 (6,7%), l'interazione tra farmaci 1 (1,1%).

Nel complesso, 4 soggetti hanno interrotto BIC-STR: 1 per l'artroalgia, 1 per i blip ripetuti (occasionalmente e rapidi sbalzi delle copie che dovrebbero mantenersi sotto le 50 copie / mL), 1 per fallimento virologico, 1 per edema agli arti inferiori.

Il tasso di sospensione per tutte le cause era 0,43 x 1000 giorni-persona (IC 95% 0,16-1,17).

Il paziente che ha sperimentato il fallimento virologico aveva un virus con mutazioni di resistenza 67N 69N 181C 219Q 221Y e 13V20R 36I 60E 63P 84V che conferisce resistenza ai farmaci inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e inibitori della proteasi (PI), rispettivamente. Non è stato osservato nessun cambiamento significativo nella conta dei CD4 dal basale.

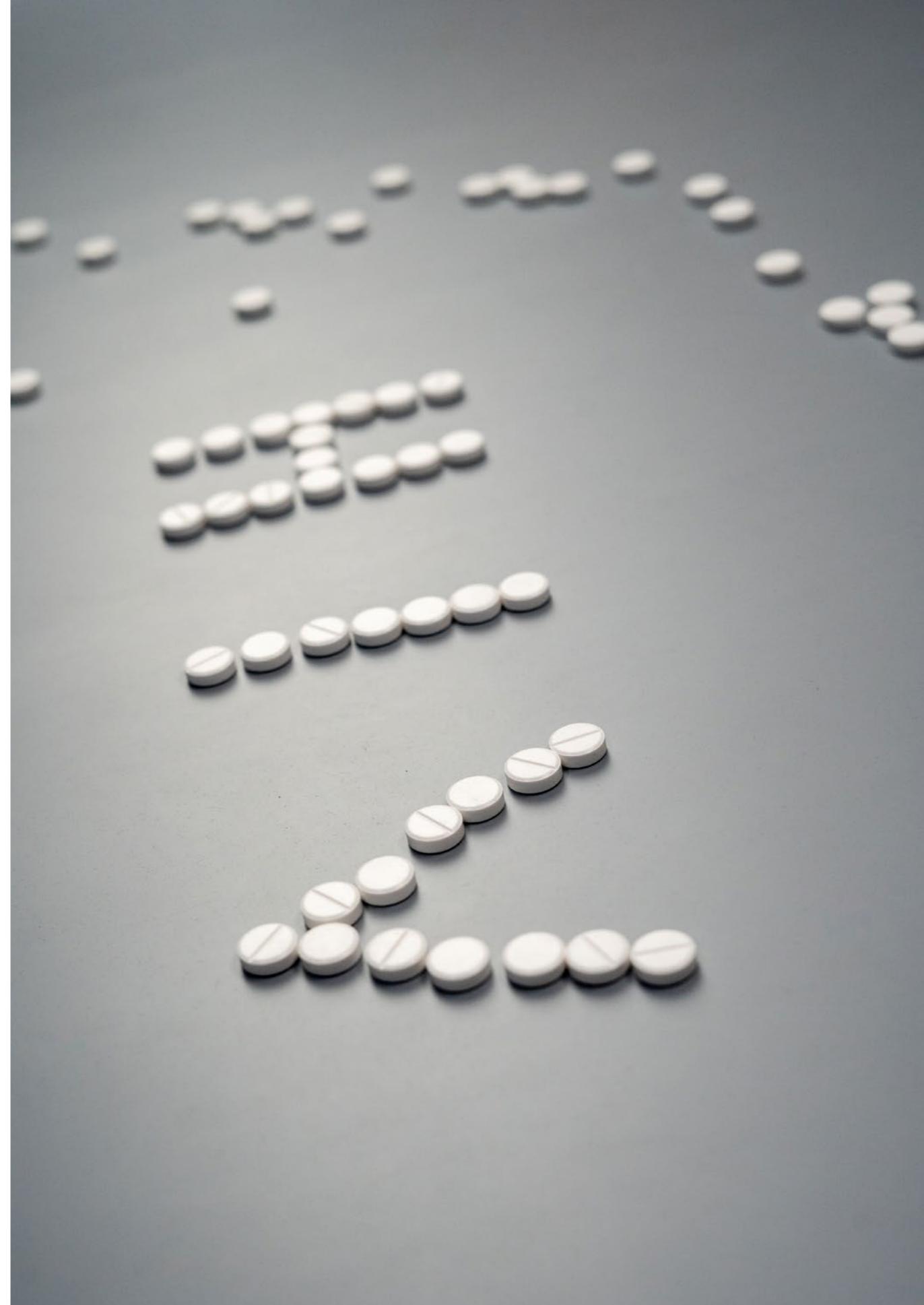
Al contrario, a 12 settimane è stato osservato un valore statisticamente significativo di riduzione media di 20,4 mg/dL nei trigliceridi totali (su un campione di 22 pazienti) ($p=0,0271$).

La differenza era evidente solo nel sottogruppo di pazienti che proveniva da un precedente regime potenziato (EVG/b o PI/b).

Gli autori concludono che il passaggio a BIC-STR è stato ben tollerato ed efficace anche nei pazienti che erano stati trattati in modo non efficace con un backbone. È stata osservata una significativa riduzione dei trigliceridi nei pazienti che provenivano da un regime boosterizzato. “Questo risultato è particolarmente significativo perché gran parte della popolazione che passa a BIC-STR nel nostro campione ha un’età sotto i cinquant’anni e presenta numerose comorbidità”.

Bibliografia

Lagi. F. et al., Efficacy and tolerability of bicitegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine as a switch strategy in a cohort of antiretroviral therapy treatment-experienced HIV-1-infected patients. 12^o congresso nazionale ICAR, 12-16 ottobre 2020



HIV, le persone chiedono una migliore qualità di vita e terapie più tollerate

Oggi le terapie per contenere l'HIV funzionano e le persone con HIV ne sono generalmente soddisfatte ma più del 50% delle persone ha cambiato la terapia antiretrovirale per ridurre gli effetti collaterali. I pazienti chiedono un numero ridotto di compresse e una migliore qualità di vita. Sono questi alcuni dei risultati presentati oggi all'Italian Conference on AIDS and Antiviral Research di quest'anno (ICAR 2020) relativi allo studio trasversale longitudinale "Positive Perspective 2, su oltre 2000 persone con HIV in terapia antiretrovirale, di cui 120 in Italia.

Oggi le terapie per contenere l'HIV funzionano e le persone con HIV ne sono generalmente soddisfatte (73%). Ma solo il 31% degli intervistati non vede spazi di miglioramento. Ben il 56% ha cambiato la terapia anti HIV per gli effetti collaterali, il 35% per ridurre il numero di compresse e il 29% per ridurre il numero di farmaci.

Tra gli spazi di miglioramento, il 17% vuole "dimenticarsi della malattia", un bisogno che trova riscontro nel panorama futuro delle terapie contro il virus. Pur essendo il campione delle donne limitato (24), dall'indagine appare comunque chiara la fragilità di questa popolazione che riporta uno stato di salute complessivo peggiore rispetto agli uomini (il 46% delle donne dichiara "un buono" o "molto buono" stato di salute nelle ultime 4 settimane versus il 62% degli uomini), avendo più comorbidità (in numero > 3, nel 50% delle donne versus il 27% degli uomini) e riportando maggiore condizione di poli-trattamento, definito come l'assunzione di 5 o più pillole al giorno oppure di medicinali per 5 o più condizioni (il 67% delle donne riporta 'poli-trattamento' versus il 34% degli uomini, $p=0.004$).



Giulio Maria Corbelli

HIV, quali sono i bisogni insoddisfatti? Le aree di miglioramento dallo studio Positive Perspective 2

 **GUARDA IL VIDEO**

A dirlo sono i risultati del campione italiano (120 persone, 20% donne) dello Studio trasversale internazionale Positive Perspective 2 sostenuto da ViiV Healthcare e realizzato su 2112 persone con HIV in terapia antiretrovirale in 24 Paesi nel mondo nel 2019. A livello globale, l'indagine aveva già messo in luce come oltre l'80% dei partecipanti allo Studio prenda altri farmaci oltre la terapia antiretrovirale contro l'HIV. Di questi, oltre il 40% sono classificati come pazienti che assumono poli-trattamento, aspetto correlato a più scarsi esiti di salute.

Come ha sottolineato **Giulio Maria Corbelli**, Presidente dell'associazione Plus Roma e membro del comitato internazionale di Advisory dello Studio, che ha presentato i dati italiani al

congresso ICAR: “Avere oggi a disposizione dati derivanti direttamente dalla voce delle persone con HIV è importante: monitorare i nuovi bisogni, tentare di coglierli è, in sostanza, l’obiettivo di questa ricerca, che mira a fornire spunti operativi e pragmatici per contribuire alla definizione di una presa in carico di successo delle persone con HIV. In particolare, la preoccupazione degli effetti collaterali dei farmaci antiretrovirali non tramonta, e anzi, rimane alta, aspetto che nel rapporto medico-paziente non può essere trascurato”.

Giovanni Guaraldi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Professore presso l’Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, da anni si occupa di esiti riportati direttamente dai pazienti (Patient Reported Outcome – PROs) e ha recentemente pubblicato un lavoro scientifico che contestualizza la terapia antivirale in ambito di esperienze-vissute dalle persone che vivono con HIV (Patients Lived Experience with Medicines – PLEMs). Questo approccio offre una nuova possibile chiave interpretativa per una semplificazione della terapia antiretrovirale (“deprescribing”) finalizzato al miglioramento della qualità della vita dei pazienti stessi.

“I dati emersi dall’indagine Positive Perspective 2 – conferma Guaraldi – rappresentano bene quanto abbiamo tentato di descrivere e portare all’attenzione della comunità scientifica e sociale nel lavoro ‘A patient-centred approach to deprescribing antiretroviral therapy in people living with HIV ‘ pubblicato in Agosto 2020 sul Journal of Antimicrobial Chemotherapy. La riduzione del carico farmacologico e del carico di malattia derivante dall’utilizzo costante dei farmaci, oggi sono temi all’ordine del giorno, da prendere in considerazione per potere incidere sugli esiti di salute e sul miglioramento della qualità della vita delle persone con HIV.”

Cristina Mussini, Co-Presidente del Congresso ICAR 2020, Professore presso l’Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia e Direttore della struttura complessa di malattie infettive dell’azienda ospedaliero-universitaria di Modena, da sempre in prima linea nel comprendere le odierne problematiche dell’assistenza delle persone con HIV e nel cogliere le nuove sfide e opportunità commenta: “Questi dati non fanno altro che confermare quanto ci sia ancora oggi bisogno di ricerca scientifica, di nuove proposte terapeutiche, di nuove soluzioni sempre più orientate ai bisogni dei pazienti.

Porre attenzione, poi, alle popolazioni fragili, in questo caso le donne, e capirne i bisogni è la sfida odierna per definire olisticamente un percorso terapeutico personalizzato e di maggior successo possibile.” Conclude poi, pensando a questo anno: “Anche in questi momenti difficili, come comunità scientifica e sociale siamo orgogliosi di poter proporre un congresso italiano come ICAR, che riunisce davvero tutte le anime italiane del settore e dà voce a tutti gli attori.”

Positive Perspective 2: i dati italiani

Le analisi proposte alla 12esima edizione, quest’anno digitale, del Congresso Nazionale Italian Conference on AIDS and Antiviral Research (12-16 Ottobre 2020), hanno preso in esame 120 persone con HIV in terapia antiretrovirale in Italia, focalizzando l’attenzione sulle loro prospettive di vita, sul rapporto con la terapia anti-HIV e le altre terapie, nonché con i punti di riferimento del mondo sanitario.

Il 46% delle persone coinvolte nell’indagine assumeva un regime terapeutico anti-HIV con una sola compressa giornaliera, il 59% riferisce un buono o molto buono stato fisico e psicologico, ma solo il 47% segnala una buona o molto soddisfacente vita sessuale.

Il peso delle comorbidità

Della popolazione maschile, il 31% presentava 1-2 co-patologie oltre l'HIV, il 27% oltre. Le più frequenti patologie riportate sono state quelle cardiovascolari, ossee, gastrointestinali, al fegato, problemi psicologici e disturbi del sonno. Le comorbidità sono state riscontrate maggiormente e negli over-50 (40% con due patologie e 40% con tre o più) e nelle persone con diagnosi risalente a oltre 10 anni.

Il rapporto con i farmaci

In termini generali, il 73% dei partecipanti si dice soddisfatto delle cure, contro un 9% che si dichiara totalmente insoddisfatto. Il 47% ritiene che i trattamenti farmacologici possano essere migliorati.

In questo senso, la riduzione dell'impatto a lungo termine delle cure sull'organismo appare fondamentale per una persona su quattro, il 22% ritiene fondamentale una riduzione degli effetti collaterali e il 17% punta ad avere trattamenti a lunga durata d'azione per evitare di dover assumere i trattamenti giorno per giorno. Il 14% chiede che i farmaci siano ridotti, ma senza perdere efficacia.

Considerando proprio "le ragioni del cambiamento" della terapia, è da notare che il 56% ha modificato la terapia per ridurre severità o frequenza degli effetti collaterali, il 35% per ridurre il numero di compresse quotidiane e il 29% per ridurre il numero di farmaci anti-HIV del trattamento. Da notare che il 23% ha modificato le cure perché non erano sufficienti a controllare la carica virale o per la comparsa di resistenze.

Focus sulle donne che vivono con HIV

Il campione femminile dello studio Positive Perspective 2 è di 24 donne di età media di 40,8 anni, con diagnosi media di infezione da HIV di 15,8 anni. Il 62% è in cura con un regime

a singola compressa quotidiana. In generale, lo stato di salute psicofisico viene considerato inferiore rispetto a quello dei maschi (molto buono o buono per il 46% del campione contro il 62% della popolazione maschile), mentre il benessere sessuale appare migliore (46% contro 38%).

Il 50% delle donne presenta 3 o più comorbidità, contro il 27% dei maschi. Il 45% della popolazione femminile ha modificato il trattamento in corso per ridurre frequenza e/o severità degli effetti collaterali (59% tra gli uomini) e il 50% per ridurre il numero delle pillole. Il 35% lo ha fatto per ridurre il numero dei farmaci anti-HIV assunti. Le donne osservano con attenzione il progresso scientifico, dichiarando nel 92% dei casi (82% nei maschi) che i trattamenti futuri potranno migliorare salute e benessere.

Da notare che l'impatto della malattia sulla vita e sulle aspirazioni appare particolarmente forte nella popolazione femminile: due donne su tre dicono che l'infezione da HIV ha modifi-



prof.ssa Cristina Mussini

HIV, quali sono le preoccupazioni e i bisogni insoddisfatti delle donne con questa infezione?

 **GUARDA IL VIDEO**

cato le loro ambizioni di carriera contro il 35% degli uomini. Lo stress derivante dalla possibile percezione della HIV-positività da parte delle altre persone appare particolarmente significativa nella popolazione femminile: il 54% considera di avere un elevato stress se qualcuno trovasse le compresse anti-HIV, contro il 40% del campione maschile.

Bibliografia

1. Corbelli GM, Marcotullio S, Rizzini P, de los Rios P, Appiah A. The need to reduce both ARV and medicine-taking burdens among Italian PLWH – findings from the Positive Perspective 2 Study. Italian Conference on AIDS and Antiviral Research; October 12-16, 2020; digital edition, Italy. P 120.
2. Corbelli GM, Marcotullio S, Rizzini P, de los Rios P, Appiah A. Therapy burdens of Italian women living with HIV: findings from the Positive Perspective 2 Study. Italian Conference on AIDS and Antiviral Research; October 12-16, 2020; digital edition, Italy. P 18.
3. Okoli C, de los Rios P, Eremin A, Brough G, Young B, Short D. Relationship Between Polypharmacy and Quality of Life Among People in 24 Countries Living With HIV. *Prev Chronic Dis* 2020;17:190359. DOI: [https:// doi.org/10.5888/pcd17.190359](https://doi.org/10.5888/pcd17.190359).
4. Guaraldi G, Milic J, Marcotullio S, Mussini C. A patient-centred approach to deprescribing antiretroviral therapy in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Aug 3;dkaa329. doi: 10.1093/jac/dkaa329.



Semplificazione della terapia in HIV, risultati preliminari e medicina narrativa nello studio Diamante

La terapia antiretrovirale basata su darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide a singola compressa è un regime efficace e sicuro nella pratica clinica. Questo regime oltre ad essere ben tollerato, rappresenta una preziosa strategia di semplificazione rispetto ad altri regimi. È quanto evidenziano i risultati preliminari dello **studio DIAMANTE**, presentati all'ultima conferenza ICAR, in cui oltre all'aspetto clinico sono stati indagati anche i PROs (Patients Reported Outcome) e la medicina narrativa, sottolineando come anche questi approcci mettano in evidenza informazioni utili per la gestione e la prevenzione dell'HIV.

Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) è un regime a compressa singola (STR) basato su un inibitore della proteasi, sviluppato per ridurre il peso della terapia a più compresse ed evitare errori nell'assunzione di farmaci in persone che vivono con l'HIV 1.

Questa formulazione consente un miglioramento dell'aderenza, che è un fattore critico che contribuisce al successo del trattamento.

DIAMANTE è uno studio retrospettivo e prospettico non interventistico condotto su adulti HIV-1 positivi, trattati ambulatorialmente con D/C/F/TAF come da pratica clinica, in diciotto centri italiani.

Nello studio sono stati inclusi tre gruppi di pazienti, come mostrato in **fig. 1**: persone che sono sempre stati trattati con re-



prof.ssa Antonella Castagna

Cosa significa per medici e pazienti cambiare terapia anti Hiv?
Studio con combinazione di darunavir

 **GUARDA IL VIDEO**

gimi antiretrovirali (ART) a base di darunavir (DRV; gruppo 1); pazienti che erano passati a D/C/F/TAF da un trattamento non a base di DRV (gruppo 2) e pazienti che avevano iniziato D/C/F/TAF come terapia di prima linea almeno un mese prima dell'inizio dello studio (gruppo 3).

DIAMANTE: studio clinico

Gli endpoint hanno incluso l'efficacia di D/C/F/TAF, misurata come soppressione virologica alla settimana 48; è stata valutata anche la sicurezza, la tollerabilità e la qualità di vita.

Sono stati arruolati 246 pazienti; 81 nel gruppo 1, 46 nel gruppo 2 e 121 nel gruppo 3; 45/246 (18,4%) erano femmine. L'età mediana (Q1-Q3) era di 43 anni (34-50) nel gruppo 1, 39,5 (34-44,5) nel gruppo 2 e 39 (31,5-46) nel gruppo 3. La maggior parte dei pazienti era di etnia caucasica (82,5%).

Nel Gruppo 1, la maggior parte dei pazienti proveniva da una triplice terapia basata su DRV (78/81), mentre solo 3 erano stati trattati con un regime duplice.

Nel gruppo 2, 27/46 pazienti provenivano da un regime INSTI (inibitore dell'integrasi), 15/46 da un regime a base di PI (inibitori della proteasi) e 1 da un trattamento a base di rilpivirina (RPV, inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa).

Il motivo principale per passare da altri regimi basati su PI è stata la semplificazione, mentre il passaggio da INSTI è stato dovuto principalmente a eventi avversi e tollerabilità.

Metà dei pazienti arruolati in questo studio (49%) ha iniziato la terapia D/C/F/TAF come naïve con (gruppo 3).

La circonferenza vita mediana era 89,5 (80; 98) cm nel gruppo 1, 87 (76; 93) cm nel gruppo 2 e 87,5 (78; 97) cm nel Gruppo 3.

Il BMI mediano era 23,8 (21,6; 25,8) Kg/m², 23,1 (21,4; 27) Kg/m², 23,7 (21,9; 25,7) Kg/m² su tre gruppi, rispettivamente.

Le percentuali di fumatori erano le seguenti: 44,4% nel gruppo 1, 31,8% nel gruppo 2 e il 43% nel gruppo 3.

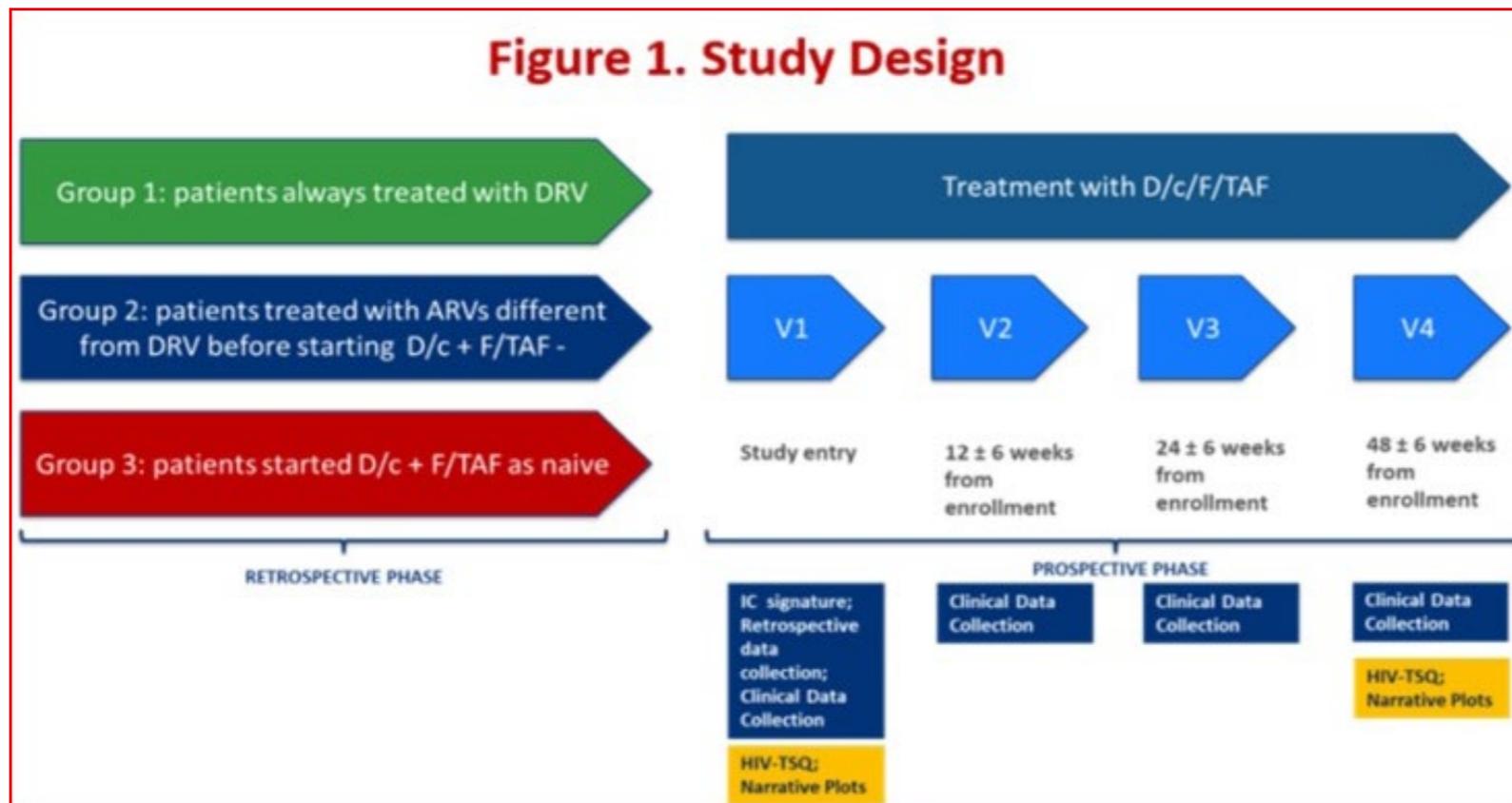


Figura 1. Suddivisione in gruppi e schema terapeutico studio DIAMANTE.

All'arruolamento, i parametri immunologici erano i seguenti: la conta mediana delle cellule CD4 era di 704 (502; 836) cellule/mm³ nel gruppo 1, 582 (401,5; 780,5) nel gruppo 2 e 481 (295; 716) nel gruppo 3; il rapporto mediano CD4/CD8 era 0,7 (0,5-0,9) (n=57), 0,7 (0,4-1,1) (n=32), 0,5 (0,2-0,7) (n=79), rispettivamente nei tre gruppi.

Invece, l'HIV RNA era <50cp/mL in 61/81 pazienti nel gruppo 1, 29/46 nel gruppo 2 e 43/121 nel gruppo 3.

I ricercatori considerano questo regime una preziosa strategia di semplificazione, dal momento che il 96% dei pazienti del gruppo 1, sempre trattati con regimi a base di DRV, proveniva da una triplice terapia costituita da più compresse.

Studio DIAMANTE: Medicina Narrativa

Lo studio DIAMANTE ha integrato un'indagine sul vissuto di malattia, tramite la medicina narrativa, e raccolto questionari sulla soddisfazione del trattamento per l'HIV, tramite i PROs, alla prima ed ultima visita dello studio.

Dunque, attraverso la multidisciplinarietà, i ricercatori hanno ottenuto informazioni sullo stato di salute dei pazienti anche attraverso le loro esperienze e l'analisi delle loro narrazioni.

Dei 246 pazienti arruolati nello studio, 150 hanno completato la narrazione già alla prima visita.

Il 69% dei partecipanti era laureato, l'83% erano uomini, nel 35% erano sposati e nel 31% avevano figli. Il 76% lavorava e l'età media era 42 anni. In media avevano l'infezione da 2,6 anni e nel 39% dei casi erano stati in trattamento sempre con darunavir mentre nel 47% erano naive.

I racconti hanno evidenziato che l'infezione da HIV impatta sulle attività quotidiane dei pazienti nell'11% dei casi; solo il 63% dei casi ha mostrato accettazione della malattia (coping) la quale risultava non essere influenzata da sesso, età, orientamento sessuale e neanche dalla storia della malattia.

D'altra parte, la pregressa conoscenza dell'HIV (67%) e lo screening regolare per le malattie sessualmente trasmissibili hanno facilitato il coping (65%).

Il 42% dei pazienti ha condiviso la propria storia prima della diagnosi di positività all'HIV; tuttavia, il 67% dei pazienti evidenzia di aver affrontato un passato complicato.

Inoltre, le emozioni provate alla diagnosi e dopo la prima visita hanno influenzato positivamente l'accettazione della sieropositività all'HIV: l'81% dei pazienti che si sentiva dispiaciuto

o tranquillo al momento della diagnosi ha mostrato un coping più elevato rispetto a un coping inferiore riportato da pazienti che provano angoscia (49%) o dolore (25%). Il 69% si è sentito sollevato dopo la prima visita.

Le difficoltà principali derivano dallo stigma associato all'HIV, rappresentato nel 67% delle esperienze. Stigma influenzato in particolare dal rapporto con amici (76%) e colleghi (83%). Tuttavia, quando il segreto è stato condiviso, i pazienti si sentivano sorprendentemente supportati, migliorando la propria convivenza con l'HIV. Inoltre, il sostegno familiare e l'aver un partner stabile hanno influenzato positivamente il coping.

Le metafore scelte dai partecipanti per descrivere l'HIV rispecchiavano il loro stato di coping: è stata segnalata l'accettazione dell'HIV dal 91% dei pazienti che descrivevano l'infezione come una battaglia o un nuovo viaggio, dal 58% di quelli che vi si riferivano definendola come una natura maligna o una presenza costante e dal 34% dei pazienti ai quali ricordava un mostro.

Per la prima volta, uno studio clinico include le narrazioni dei pazienti, evidenziando i fattori che influenzano il coping e l'impatto dell'HIV sulla loro qualità di vita.

Gli autori sottolineano come la correlazione delle narrazioni ai dati clinici potrà fornire nuove informazioni utili per la gestione e la prevenzione dell'HIV.

Bibliografia

Antinori A. et al., Reasons for starting D/C/F/TAF and characteristics of patients enrolled in an Italian non-interventional study: the DIAMANTE (TMC114FD1HTX4011) study. ICAR2020 13-16 ottobre

Antinori A. et al., Clinical research integrated with narrative -based research to understand living and coping with HIV: TMC114FD1HTX4011-DIAMANTE study. ICAR2020 13-16 ottobre

Successo duraturo in HIV, come si ottiene?

Grazie all'avvento di farmaci antiretrovirali sempre più efficaci e alle esperienze acquisite, l'infezione da Hiv è oggi una condizione cronica gestibile, in cui il raggiungimento del controllo immuno-virale è diventato una realtà per la maggior parte dei pazienti trattati. Diventa quindi essenziale aggiornare le prospettive dei medici e dei pazienti sulla malattia, mirando non solo al semplice controllo del virus (sia a livello di popolazione che di paziente) ma anche alla salute globale di quanti vivono con l'Hiv. Un aspetto cruciale poiché i pazienti sono ancora vulnerabili a causa di una malattia residua guidata da comorbidità non correlate all'Aids. Sarà essenziale riflettere sulle sfide attuali e sulle strategie disponibili per colmare queste lacune, anche con il supporto di dati del mondo reale. Se ne è parlato durante la 12esima edizione della conferenza italiana sull'AIDS e la ricerca antivirale (ICAR 2020).

Quali strategie terapeutiche di prima linea nell'Hiv per un successo duraturo?

«Le strategie terapeutiche di prima linea sono sostanzialmente legate alla STR (single tablet regimen) che al momento hanno preso il sopravvento. In futuro in prospettiva subentreranno ulteriori strategie» ha affermato la Prof.ssa **Antonella D'Arminio Monforte**, Professore Ordinario di Malattie Infettive, Direttore Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Milano; Direttore Struttura Complessa di Malattie Infettive, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano.

Dai dati dei congressi CROI e di Glasgow è emerso come stiano proseguendo gli studi su farmaci che ormai sono entrati nella pratica clinica, come bictegravir, che non sembra mostrare differenze nei pazienti al di sotto o al di sopra dei 50 anni, con

quindi una possibilità di impiego anche nelle persone anziane. O gli esiti dei due studi GEMINI 1 e 2, che confermano un'ottima equivalenza della duplice verso la triplice terapia.

«Anche in base alle linee guida le STR sono in prima linea e anche i dati della Fondazione ICONA, che sono abbastanza indicativi della real life, indicano che effettivamente i clinici preferiscono usare le STR rispetto ai regimi multifarmaco» ha continuato. «Riguardando i dati dello studio osservazionale ICONA pubblicato nel 2001, riferiti a un questionario rivolto ai pazienti per valutare le motivazioni della non aderenza alla terapia, emergeva che il 41% dei soggetti coinvolti nell'indagine temeva gli effetti collaterali, il 33% riteneva il regime di trattamento troppo complesso, mentre i sintomi auto-risportati erano prevalentemente astenia, nausea, insonnia e mialgia».

Un elemento molto indicativo riguardava la proposta dei pazienti sugli interventi giudicati più utili per migliorare la compliance. In questo caso aveva prevalso la riduzione del numero di somministrazioni, ritenuto il miglioramento più importante nel 47% dei casi, la gestione degli effetti collaterali nel 23,9% e la sospensione temporanea della terapia nel 20%. «Dieci anni dopo possiamo dire che l'evoluzione della disponibilità dei farmaci è andata incontro alle esigenze dei pazienti. Ovviamente il futuro sarà ancora diverso, si andrà non più verso una somministrazione quotidiana ma piuttosto mensile o semestrale».

«Un successo duraturo in Hiv vuol dire riuscire a controllare il virus per un tempo indefinito, quindi per tutta la vita del paziente. Questo risultato l'abbiamo ormai raggiunto e questo per il paziente significa avere una qualità di vita del tutto simile a quella della popolazione generale, con un'aspettativa di vita



prof. Massimo Andreoni

Successo duraturo in HIV, cosa vuol dire e come si ottiene

 **GUARDA IL VIDEO**

che ormai virtualmente è pari a quella di un soggetto di pari età ma Hiv negativo» ha commentato il Prof. **Massimo Andreoni**, Direttore della UOC di Malattie infettive e Day Hospital, Dipartimento di Medicina, Policlinico Tor Vergata di Roma, intervistato da Pharmastar.

«Per ottenere questo successo duraturo oggi abbiamo dei farmaci fantastici, basti pensare che 15 anni fa il successo della terapia era del 17% mentre oggi è quasi sempre del 95%. I nuovi farmaci sono molto potenti, a bassissima tossicità e che possono essere molto ben tollerati dai nostri pazienti. A un paziente di 40 anni possiamo garantirgli che per i prossimi 40-50 anni potrà assumere la terapia con assoluta tranquillità, senza avere disturbi o particolari difficoltà» ha aggiunto.

Quale futuro per la terapia antiretrovirale?

«Scherzosamente si potrebbe dire che un presente in cui abbiamo un 95% di risposta e il recupero immunologico già potrebbe rappresentare il futuro, poi ovviamente qualcosa di meglio si

può sempre fare» ha detto Andreoni. «In tante altre patologie umane una simile risposta non si raggiunge, quindi abbiamo sicuramente ottenuto un successo incredibile».

Per il futuro Andreoni ritiene che sia importante concentrarsi sull'aspetto infiammatorio e sul fatto che comunque la malattia continua a lavorare sotto traccia. Bisognerà puntare a identificare nuove strategie che possano migliorare ulteriormente la qualità della vita dei pazienti, inclusa anche la prevenzione delle patologie che accorrono all'interno del cosiddetto invecchiamento precoce. Come sarà importante migliorare le tossicità in qualche modo correlate alle terapie odierne, non tanto in termini di weight gain ma più che altro di sindrome metabolica.

Non ultimo un argomento caldo per il prossimo futuro, ovvero le terapie long-acting, che nell'ambito della qualità della vita potrebbero essere magari rivolte non a tutti ma a pazienti selezionati, e questo potrebbe rappresentare un grande passo avanti non solo della terapia ma anche della prevenzione dell'infezione, nella quale rientra anche la diagnosi precoce.

«Infine il concetto della cura funzionale, che dopo il recente decesso del paziente di Berlino resta ancora un miraggio. Aspirare all'eradicazione credo che rimanga comunque un argomento di grande interesse e di grande stimolo per il futuro della ricerca sull'Hiv» ha aggiunto.

Terapie di prima e seconda linea

«L'evoluzione recente della terapia antiretrovirale sta riducendo la distanza e anche il concetto tra prima e seconda linea, perché se è vero che si sviluppano farmaci senza confrontarli con gli inibitori dell'integrasi, come nel caso della doravirina, è vero che poi gli si danno delle proiezioni d'uso che di fatto rientrano in quelle che possono essere delle prime scelte» ha affermato il Prof. **Giovanni Di Perri**, Professore Ordinario di Malat-

tie Infettive Università degli Studi di Torino. «Quindi secondo me proprio il concetto di tailoring, cioè di individualizzazione della terapia, e l'aver un panorama sempre più vasto di scelte farmacologiche ci offrono una serie di nuove opzioni».

Il termine seconda linea è un po' penalizzante per una serie di farmaci, che potrebbero avere un'evoluzione in termini di prestazioni anche rispetto a quelli di prima linea. Con riferimento -ha specificato Di Perri- a una serie di ipotesi di lavoro relative a farmaci in sviluppo e che fanno intravedere come mole-

cole tipo la doravirina, che si colloca in seconda linea proprio in conseguenza del profilo sperimentale che le hanno dato, quando usata in combinazione con un farmaco long-acting dotato di particolare potenza come islatravir, contribuisce a creare un regime ancora più potente. Riguardo al salvataggio nelle multiresistenze sono disponibili opzioni che vanno dal fostemsavir a soluzioni come l'islatravir, che si presta come long-acting ma è anche un translocasi/trancrittasi quasi infallibile, considerando il profilo delle mutazioni che sono necessarie per abbatterlo.

«Vedo un arricchimento utilissimo della nostra farmacopea. Vedo rinascere la libertà che abbiamo avuto in una prima fase di combinare vari farmaci, mi riferisco a molecole come doravirina e dolutegravir in determinati contesti. Un panorama molto interessante» ha aggiunto.



Puntare sulla qualità della vita

«Penso sia evidente che oggi la soddisfazione rispetto alla terapia antiretrovirale è decisamente alta, anche se ci sono ancora margini di miglioramento. C'è la voglia di controllare gli effetti collaterali e il desiderio di trovare nuove forme di somministrazione» ha dichiarato **Giulio Maria Corbelli**, vice-presidente di Plus onlus, l'organizzazione italiana di persone LGBT sieropositive. «Credo che chiunque lavori con le associazioni di volontariato per pazienti con Hiv si trovi spesso a interagire con persone che stanno bene dal punto di vista del controllo del virus, ma hanno ancora tanti disagi relativi a come vivere la condizione di sieropositività all'interno della loro vita relazionale».

Ci sono delle difficoltà molto importanti legate alla qualità della vita e alla salute mentale. La capacità di controllare il virus fa riferimento a delle misure molto chiare, ovvero rilevare una carica virale al di sotto delle 30-50 copie, ma in termini di soddisfazione del paziente resta la difficoltà di come diagnosticarne e misurarne la qualità della vita e la salute mentale. Anche se recentemente c'è una spinta maggiore per identificare degli strumenti più affidabili per comprendere meglio questi aspetti, la ricerca sicuramente deve proseguire e si devono sviluppare nuovi strumenti per misurare i patient reported outcomes, ha fatto presente.

«Ritengo fondamentale il lavoro che stanno facendo tante associazioni per supportare lo sviluppo di questi strumenti con il coinvolgimento diretto delle persone interessate. Resta da vedere come verranno integrati nella gestione clinica» ha continuato Corbelli. «Non è facile. Non credo che i medici che vedono i pazienti con Hiv abbiano molto tempo da dedicare alla valutazione della salute mentale e della qualità della vita, in particolare modo in un momento come questo in cui ci sono emergen-

ze che chiedono molta attenzione. Riguardo alla durabilità del successo terapeutico sarebbe da capire come può essere garantita oggi, viste le difficoltà a garantire alcuni servizi che fino a un anno fa erano quotidianamente a disposizione di tutti».

Come recuperare il tempo che il Covid ha sottratto ai pazienti Hiv

«Questo è un problema enorme. Noi per esempio stavamo iniziando a organizzarci a selezionare le visite mancate soprattutto in quei pazienti che richiedevano maggior controllo e ora è scoppiato un dramma» ha ammesso Monforte. «Nel periodo clou abbiamo effettuato molte conversazioni telefoniche per capire esattamente la situazione immuno-virologica ma anche fisica e psicologica del paziente, per capire chi aveva necessità di avere un canale preferenziale di visita più urgente. È stato uno spunto per pensare di utilizzare la telemedicina in prospettiva, perché una parte dei nostri pazienti potrebbe averne un beneficio, soprattutto quelli che hanno una vita completamente integrata e a cui costa fatica venire più di 2-3 volte l'anno in ospedale».

«Credo che tra i tanti danni fatti dal Covid, volendo coglierne un insegnamento dobbiamo pensare che ha dimostrato in modo ineluttabile l'incapacità della gestione della sanità pubblica in Italia, non tanto come servizi prestati che sono ottimi, ma per la gestione a livello del territorio» ha spiegato Andreoni. «È inevitabile che si debba riconsiderare la gestione delle cronicità sul territorio e non soltanto in ospedale, che deve servire ad altre finalità. L'ospedale è fatto per i malati acuti e con patologie complesse. I malati ematologici, neurologici, gastroenterologici e infettivi devono poter afferire all'ospedale, ma è necessario ricreare una sanità territoriale che permetta effettivamente di semplificare la gestione del paziente».

Hiv, ridurre il carico farmacologico dei pazienti è possibile

La riduzione del carico farmacologico, in particolar modo in alcune categorie di pazienti come i più anziani e quelli affetti da comorbidità, è un discorso già avviato nell'ambito di molte patologie. Se ne sta cominciando a parlare anche nell'infezione da Hiv, sempre con lo scopo di favorire il paziente e migliorarne la qualità di vita. L'argomento è stato discusso all'interno della 12esima edizione della *conferenza italiana sull'AIDS e la ricerca antivirale (ICAR) 2020*.

«Quando si parla di nuove strategie dobbiamo sempre partire da dove siamo arrivati, per ricordare gli splendidi risultati ottenuti con l'arrivo di diversi farmaci» ha detto il Prof. **Massimo Andreoni**, Direttore della UOC di Malattie infettive e Day Hospital, Dipartimento di Medicina, Policlinico Tor Vergata di Roma. «I dati ICONA dimostrano che la percentuale di successo delle terapie ha ormai superato la vetta del 90%, con strategie che inizialmente erano basate molto sulla barriera genetica, sulla potenza e la tossicità dei farmaci ma che oggi, se dovessimo definire un trinomio della qualità delle terapie disponibili, diremmo potenza, aderenza e qualità della vita».

Anche in seconda e terza linea di terapia ci sono trattamenti estremamente validi che permettono in tutte le diverse fasi dell'infezione di aspirare a un successo superiore al 90%. Le strategie terapeutiche sono ormai principalmente rivolte alla classe degli inibitori dell'integrasi ma, nonostante questo, è costante la ricerca di nuovi farmaci e di nuove strategie, come le terapie long-acting. Nonostante il successo ottenuto finora c'è

un continuo bisogno di nuove soluzioni per risolvere i fallimenti, ma soprattutto perché è cambiata la popolazione con Hiv.

«I dati ICONA mostrano l'invecchiamento della popolazione con Hiv. Ormai i nostri pazienti ultra cinquantenni sono il 40% e invecchiamento significa comorbidità. Quando vengono confrontati con il resto della popolazione mantengono un rischio, per esempio vascolare, significativamente più alto rispetto agli altri».

Non bisogna dimenticare come sia il virus stesso a giocare un ruolo importante nel rischio cardiovascolare, accanto ai noti fattori di rischio come ipertensione, diabete e fumo di sigaretta. La presenza del virus residuale è correlato allo stato infiammatorio che, insieme all'immuno-attivazione, può portare allo sviluppo della sindrome metabolica.

Dovendo parlare di riduzione del carico farmaceutico, la triade composta dalla politerapia, dalla conseguente interazione farmacologica e dal concetto di sospensione dei farmaci potenzialmente inutili è presente in circa il 30% dei pazienti, una numerosità importante. I dati ICONA mostrano che comunque in una percentuale non trascurabile dei pazienti continua a essere presente il problema della tossicità legata ai farmaci, da qui l'importanza della semplificazione della terapia. In termini di tossicità va considerata anche la questione del weight gain, un fattore ben noto che può influire su molte patologie e, come anche nel soggetto sano, essere un elemento di riduzione dell'aspettativa di vita.

«Riguardo alla riduzione del carico farmacologico dobbiamo pensare non tanto a migliorare l'aderenza o la compliance dei nostri pazienti, ma all'impatto che ridurre i farmaci può avere in termini di qualità della vita e metabolici» ha spiegato Andreoni. «Quello che certamente i dati ci hanno fatto vedere è che la riduzione del burden farmacologico certamente non comporta, per le conoscenze che abbiamo oggi, un impatto significativo in termini viro-immunologici. Quindi la riduzione dei farmaci viene inquadrata all'interno del profilo di un malato che sta invecchiando, che assume molte terapie e che può andare incontro ad alterazioni metaboliche che il semplice invecchiamento può comportare e quanto i singoli farmaci possano pesare all'interno del concetto di sindrome metabolica».

Riduzione del carico farmacologico: il trial TANGO

In alcuni studi come TANGO si è cominciato a valutare, al di là dello switch da un regime a 3-4 farmaci a regimi a due farmaci, anche gli effetti non solo dei parametri metabolici a livello del quadro della insufficienza o sufficienza renale o sull'impatto dei lipidi, ma un impatto della sindrome metabolica. «Credo che in questo senso i futuri studi dovranno proprio affrontare questo argomento, che diventa un elemento chiave sulla valutazione prognostica dei nostri pazienti».

Il trial ha valutato soggetti adulti virosoppressi da almeno sei mesi in terapia stabile con TAF per osservare l'impatto di una semplificazione a dolutegravir/lamivudina (DTG/3TC), quindi il significato di una riduzione del burden farmacologico su una strategia terapeutica di successo. I pazienti sono stati stratificati in funzione del fatto che fossero sottoposti a un trattamento boosted, sia esso di inibitori della proteasi o della integrasi, oppure unboosted.

Le caratteristiche dei soggetti al momento dello switch indicavano un quadro di sindrome metabolica nel 10-11% dei par-

tecipanti, uguale nei due bracci, con piccole differenze tra chi proveniva dal regime boosted rispetto all'unboosted, senza particolari differenze anche riguardo al peso corporeo. Mentre è molto più significativo quanto emerso sul quadro metabolico-lipidico, dove l'eliminazione di un farmaco ha comportato un effetto benefico della duplice terapia rispetto alla triplice. Con questo studio si è quindi cominciato a osservare come una riduzione del burden farmacologico possa in qualche modo influenzare alcuni parametri.

Anche sui livelli di insulina sono emerse alcune differenze, soprattutto tra chi proveniva da un regime boosted rispetto all'unboosted. Lo switch alla duplice terapia ha ridotto globalmente in maniera significativa l'insulino resistenza nelle sottoclassi, un effetto evidente nel boosted che tendeva a scomparire nell'unboosted.

«Un dato ulteriore mostra una sindrome metabolica non sostanzialmente diversa tra le due classi, pari all'11 e al 12%. In questo caso chi proveniva dall'unboosted in qualche modo ha risentito meglio della semplificazione alla duplice terapia», ha specificato Andreoni. «In conclusione aver tolto un farmaco non ha sostanzialmente modificato, almeno nell'osservazione a 48 settimane, il peso corporeo mentre ci sono stati dei miglioramenti sui parametri metabolici. In particolare è risultato un aspetto favorevole nella sospensione del TAF soprattutto nel gruppo boosted riguardo a lipidi, insulina digiuno e insulino resistenza, mentre nel gruppo unboosted si è visto un trend favorevole in termini di sindrome metabolica».

«Effettivamente credo che dobbiamo comunque pensare alla riduzione dei farmaci legata all'invecchiamento dei nostri pazienti, dobbiamo sempre valutare il peso di terapie che potenzialmente potrebbero essere inutili» ha concluso. «È importante cominciare ad avere una visione più complessiva del carico farmacologico, soprattutto in prospettiva. Nell'Hiv siamo stati

abituati a ragionare a breve termine, ma dobbiamo avere una visione molto più lunga nel tempo, valutando i parametri che possono giustificare le aspettative rispetto alle possibili patologie che i nostri pazienti possono sviluppare».

Semplificazione della terapia tramite il “de-prescribing”

«Per spiegare in un’ottica più ampia come eseguire dal punto di vista pratico questa azione di semplificazione della terapia farò riferimento al deprescribing*, applicando alcuni principi ormai consolidati nell’ambito della medicina geriatrica e provando a vedere come si adattano alla gestione della semplificazione della terapia antiretrovirale» ha dichiarato il Prof. **Giovanni Guaraldi** dell’Unità di Malattie Infettive, università degli Studi di Modena e Reggio Emilia introducendo la sua relazione. «Vi condurrò virtualmente in ambulatorio vi farò vedere cosa faccio io giornalmente quando attuo una strategia di deprescribing di terapia antiretrovirale».

**Deprescribing: cogliere l’opportunità di calibrare il regime terapeutico del paziente, secondo l’effettivo bisogno nel suo percorso di cura (o una parte di esso). Interrompendo la prescrizione di farmaci non necessari per il mantenimento/raggiungimento del benessere del paziente e il mantenimento/miglioramento della sua qualità di vita correlata alla salute.*

Viene portato l’esempio di una paziente, Maria, che aveva 46 anni nel 2001 quando è passata alla gestione di Guaraldi. A 46 anni era una donna in pre-menopausa, aveva già ottenuto una buona efficacia della terapia antiretrovirale, in quel momento aveva problemi di obesità, era dislipidemia e ipertesa. Era in trattamento con terapie contro l’ipertensione e assumeva vitamina D. Era in terapia antiretrovirale con Atripla (una combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato).



prof. Giovanni Guaraldi

HIV, riduzione e semplificazione del carico farmacologico per una migliore qualità di vita

 **GUARDA IL VIDEO**

«Nel 2004 Maria ha 50 anni, sta entrando in menopausa e a questo punto cambia qualcosa. Non mi preoccupo solo delle comorbidità e, al di là dell’efficacia viro-immunologica, comincio a considerare la sua fragilità. Sta già assumendo molti farmaci oltre alla sua terapia antiretrovirale, ossia terapie per la dislipidemia, per l’ipertensione, per la sindrome metabolica e per la depressione» ha continuato. «Quando nel 2019 quando ho rivisto Maria ormai 65enne, quindi in età definibile geriatrica, era in post-menopausa. Scopro che è soggetta a cadute e una ridotta performance fisica, ma avendo sviluppato un’insufficienza renale terminale uremica mi devo preoccupare delle sue comorbidità. Inoltre stava assumendo davvero molti farmaci, un burden da 12 compresse».

Un’analisi derivata dalla corte italiana GEPPPO su pazienti con Hiv con più di 65 ha mostrato che la politerapia non è una questione solo riservata alle persone di questa età in avanti, ma è strettamente legata agli anni di vita vissuta con l’Hiv. Definendo la polipharmacy la condizione di un soggetto che assu-

me più di cinque farmaci, sussiste una condizione di rischio, perché i pazienti Hiv solo per la terapia antiretrovirale ne assumono già due o tre, e bisogna preoccuparsi del fatto che un eccessivo carico farmacologico è associato un aumento della mortalità e a un maggior rischio di interazioni farmacologiche.

Come effettuare una deprescribing?

Oggi la terapia antiretrovirale non è il burden farmacologico più elevato dei pazienti Hiv e non è necessariamente la terapia più tossica che stanno assumendo, quindi l'azione di deprescribing viene considerata una sorta di calibrazione di un regime terapeutico basato sull'effettivo bisogno del paziente. Ci si deve chiedere se è possibile interrompere qualche terapia, tenendo conto che l'obiettivo finale è il miglioramento della qualità della vita.

«In ambito geriatrico il deprescribing viene affrontato tramite due possibili strategie: il “cutting”, ossia l'eliminazione dei farmaci che non servono (basato su una lista predefinita di farmaci su un algoritmo e sulle evidenze), o la strategia definita “pruning back”, ossia una scelta personalizzata sul paziente, basata sull'opinione del medico e del team che lo supporta, che valuta le comorbidità e lo stato funzionale del soggetto, che non è solo un approccio farmacologico ma un approccio clinico personalizzato sulle condizioni e sulle esigenze del singolo paziente» ha spiegato Guaraldi. «A Maria dai 50 ai 65 anni ho tolto la doxazosina (alfabloccante per il trattamento dell'ipertensione essenziale) perché ero preoccupato dell'ipotensione ortostatica che poteva averne favorito le cadute, e ho tolto la statina. Sono abituato a pensare che in una condizione geriatrica l'obiettivo non è più la prevenzione, ma se le linee guida da un lato che mi dicono che al di sopra del 75 anni la statina non previene proprio più niente, ma contemporaneamente

le linee guida Hiv mi dicono che se un paziente è in dialisi la statina va mantenuta, vedete che non è così scontato affidarsi al cutting».

È possibile considerare il deprescribing in caso di una polypharmacy e la prima azione da fare è una drug reconsideration -ha aggiunto- ossia conoscere quali farmaci sta assumendo il paziente, un'operazione non semplice dato che spesso vi sono terapie prescritte da altri specialisti, dal medico di famiglia o di automedicazione. «Una volta ottenute le informazioni sulla situazione basale, devo considerare il deprescribing soprattutto nelle persone più anziane. Riguardo alla terapia antiretrovirale la strategia non sarà il cutting, perché non posso eliminarla in toto, ma posso passare da una triplice a una duplice terapia o anche a una STR, come anche pensare a una terapia long-acting» ha concluso Guarneri.

Il futuro del controllo virale

Visions of ART: le nuove vesti della terapia antiretrovirale per trattamento HIV

Farmaci long acting per il trattamento dell'HIV, quale futuro per la rilpivirina?

HIV, nuova strategia di cura con la combinazione dolutegravir-lamivudina

Multidrug resistance, una grande sfida nella lotta all'HIV

Profilassi pre esposizione, situazione globale e nuove possibilità all'orizzonte



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Visions of ART: le nuove vesti della terapia antiretrovirale per trattamento HIV

Negli ultimi anni sono state introdotte molte novità nella terapia antiretrovirale per il trattamento dell'infezione dell'HIV e le pipeline delle aziende farmaceutiche ne annunciano molte altre. Dalla terapia antiretrovirale a due farmaci (noto con la sigla internazionale 2DR), ai farmaci iniettabili long-acting. Ne ha parlato il Prof. **Anton Pozniak**, clinical research LSHTM, Chelsea and Westminster Hospital durante il congresso ICAR 2020.

La comunità scientifica dovrà comprendere se le linee guida attuali siano appropriate per il futuro. Quale sarà la popolazione HIV positiva nei prossimi dieci anni in Europa?

Uno studio della coorte Athena, ha stimato che, entro il 2030, il 73% dei pazienti HIV positivi avrà un'età maggiore di 50 anni, con una età mediana di 56 anni. Inoltre, circa l'84% dei pazienti avrà una comorbidità e di questi il 28% ne avrà più di 3; circa il 54% assumerà un'altra terapia oltre alla terapia antiretrovirale.

I risultati di questo studio mostrano una fotografia della popolazione HIV positiva europea che si dovrebbe tenere in considerazione quando si decideranno le linee guida sul trattamento dell'infezione da HIV del futuro.

Con l'aumentare dell'età media dei pazienti HIV, si dovranno affrontare tematiche come aumento delle comorbidità, la polifarmacia e aumento di interazioni tra i farmaci.

È importante considerare anche che con l'aumentare dell'età viene modificato anche il metabolismo epatico, sarebbe quin-

di utili realizzare dei trial clinici che prendano in esame una popolazione più rappresentativa della popolazione HIV del futuro (over 60).

Data l'elevata polifarmacia, sarà cruciale tenere in considerazione l'interazione farmacologica.

Negli ultimi anni la scelta della terapia antiretrovirale è stata guidata dall'evitare una possibile tossicità farmacologica data da alcune molecole (i.e. abacavir, tenofovir ed efavirenz), convergendo verso terapie basate su regimi INSTI (inibitori delle integrasi) e su tenofovir alafenamide (TAF).

Alcuni recenti studi hanno osservato un aumento di peso associato all'utilizzo di INSTI e di TAF. Anche se non è ancora nota la patogenesi e non esistono dati che dimostrino l'effetto diretto di questi regimi sull'aumento di peso si rende necessario approfondire queste evidenze nel caso si volessero utilizzare questi regimi in pazienti diabetici o ipertesi.

'Le linee guida EACS sono appropriate per la popolazione HIV positive che tratteremo nei prossimi dieci anni? Tengo conto della polifarmacia, dell'interazione farmacologica e della tossicità?

Abbiamo bisogno di disegnare dei trial clinici registrativi che arruolino una popolazione più rappresentativa della popolazione HIV europea e mondiale ' commenta il prof. Prof. Anton Pozniak, clinical research LSHTM, Chelsea and Westminster.

Purtroppo, i trial di fase 3 sulla terapia antiretrovirale non rappresentano la popolazione realmente infetta da HIV.

Un altro aspetto molto importante da tenere in considerazione durante la stesura delle linee guida risulta essere la sicurezza in gravidanza. Esistono pochissimi trials in grado di rispondere a tale esigenza, in quanto le donne in gravidanza vengono escluse da quasi tutti gli studi.

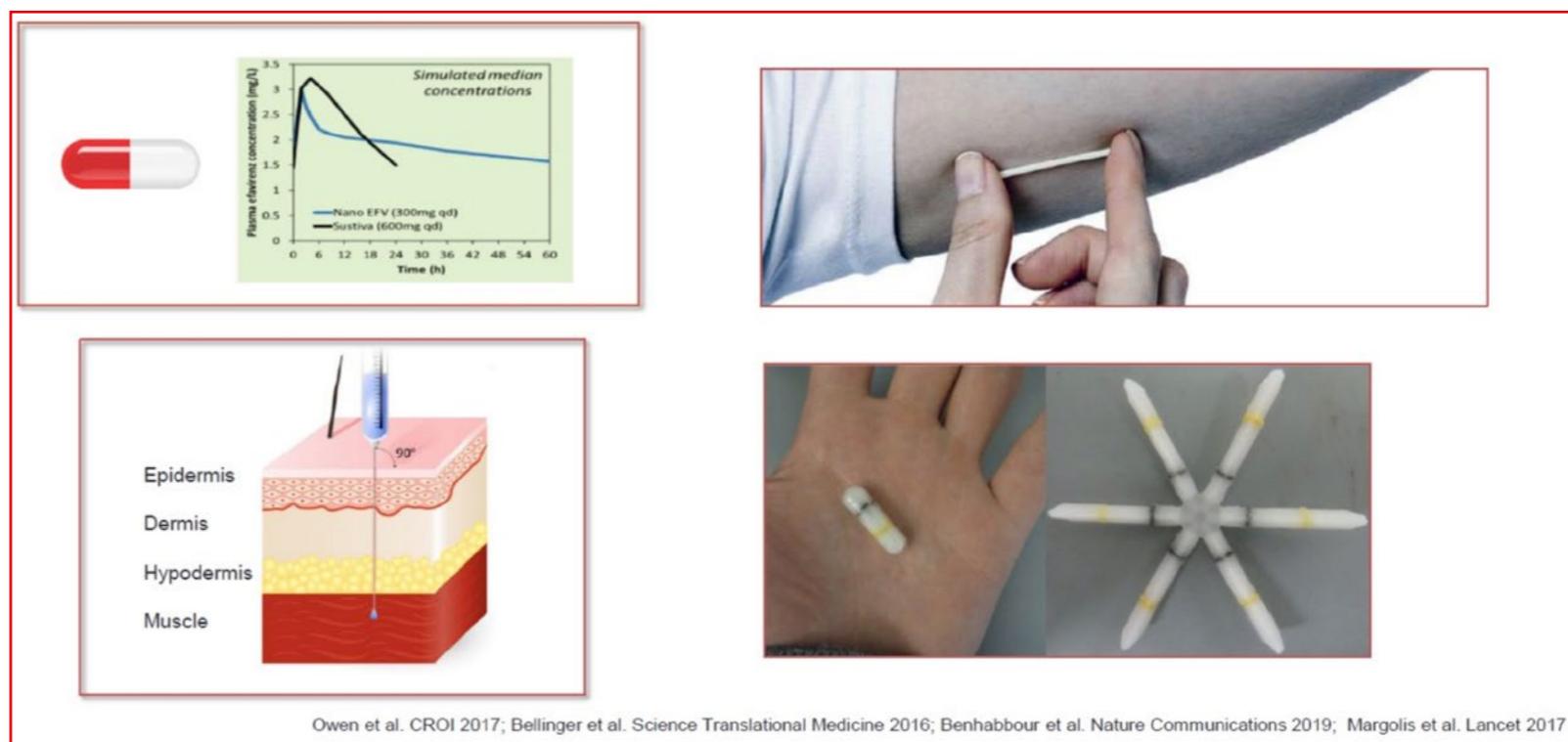
‘Affrontando il tema di convenienza del trattamento, esistono ormai in commercio molti regimi a tre farmaci in formulazione singola pillola e sono arrivati in commercio anche i regimi a due farmaci in singola pillola, ma è strettamente necessario un regime a tre farmaci nei pazienti naïve? Perché non iniziare con un regime in duplice terapia?’ commenta il prof. Pozniak.

I dati disponibili ad oggi mostrano che l’inizio in prima linea terapeutica con un regime a due farmaci ha dei vantaggi, ma anche delle limitazioni. Certamente una diminuzione dei costi ed un effetto benefico sul profilo comorbidity, ma esistono pochi dati nei pazienti con coinfezioni da epatite B e tubercolosi, tossicità in gravidanza e sulla efficacia nei pazienti con una alta carica virale e/o bassi CD4 di partenza.

Anche i risultati preliminari sull’utilizzo di islatravir+doravirina in pazienti naïve sembrano promettenti, ma è necessario attendere i risultati finali dei trial clinici a 96 settimane.

Da qualche tempo sono in fase di sperimentazione e sono ormai presenti sul mercato i long-acting drugs, molecole a lunga durata d’azione. Si tratta di formulazioni differenti di farmaci già esistenti. Questi non vengono più somministrati quotidianamente bensì settimanalmente o mensilmente o ogni sei mesi. Sono farmaci con molti benefici: aumento dell’aderenza, della privacy e della qualità di vita del paziente, anche se dati interessanti presentati al congresso di Glasgow 2020 hanno mostrato come l’utilizzo di farmaci long active (cabotegravir e rilpivirina) in alcuni casi possa essere associato ad una probabilità maggiore di fallimento virologico. Molte domande restano aperte in merito a questa nuova formulazione: sicurezza in gravidanza, efficacia in pediatria, PK e analisi di dati reali e non da trial clinici.

L’avvento dei farmaci antiretrovirali long acting sarà una rivoluzione nella cura delle persone sieropositive. Sarà necessario



Diversi farmaci long acting saranno in commercio a breve con vari metodi di somministrazione e di durata.

cambiare i modelli ambulatoriali, potenziare il training di tutto lo staff ed educare i pazienti ad una nuova mentalità.

Tanto sta cambiando e l'arrivo di Covid-19 ha accelerato una modifica già in atto nella gestione del paziente HIV: telemedicina, consegna dei farmaci a casa e follow up più lunghi.

Bibliografia

1. Smit M. et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15:810-818. [Leggi](#)
2. Wohl D. A. et al., Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2019;6:e355. [Leggi](#)
3. Stellbrink H. J. et al., Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2019;6:e364. [Leggi](#)
4. Cahn P. et al., Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials *JAIDS.* 2020;83:310. [Leggi](#)
5. Hill. IAS 2019. Abstr MOAX0102LB.
6. van Wyk. IDWeek 2019. Abstr 2842
7. Cahn P. et al., Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet.* 2019;393:143. [Leggi](#)
8. Cahn. IAS 2019. Abstr WEAB0404LB.
9. van Wyk. IAS 2019. Abstr WEAB0403LB.
10. Molina J, et al. *J Int AIDS Soc.* 2020;23:Abstract0415.
11. Margolis D, et al. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(suppl7):15-16. Abstract0442.



Farmaci long acting per il trattamento dell'HIV, quale futuro per la rilpivirina?

Gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) hanno fatto la storia della terapia antiretrovirale; il fatto stesso che abbiamo ora a disposizione la terza generazione di farmaci conferma come questa classe abbia avuto e possa continuare a garantirci uno spazio importante nella terapia antiretrovirale. Se ne è parlato durante il congresso ICAR 2020.

Gli NNRTI di seconda generazione sono caratterizzati da una barriera genetica elevata, molto superiore a quella di efavirenz, un'ottima tollerabilità, versatilità, terapia semplificata grazie alla mono-somministrazione (STR) ma anche la possibilità di associazione con differenti classi di antivirali, e l'assenza di interazioni metaboliche significative.

Dall'altro lato però bisogna stare attenti alla possibilità di interazioni farmacologiche con i protettori gastrici e alla bassa potenza antiretrovirale di rilpivirina. Quest'ultimo punto potrebbe essere spiegato in relazione a un dosaggio basso con cui è stata messa in commercio. Altro punto a sfavore di questa categoria consiste nella quasi contemporaneità con cui è stata messa in commercio l'etravirina, un altro NNRTI, rispetto alla rilpivirina; infine sono stati realizzati pochi studi di confronto con le altre classi di antivirali.

Gli NNRTI hanno tra di loro una differente barriera genetica (come mostrato dalla fi-

gura 1) e si distinguono anche per le mutazioni più importanti che caratterizzano il fallimento terapeutici di questi farmaci; la rilpivirina è caratterizzata soprattutto dalla mutazione 138K, che emerge con maggior frequenza ed è la principale responsabile della carenza di efficacia del farmaco [1].

La rilpivirina oggi

La rilpivirina è presente da tempo nelle linee guida raccomandate da EACS (European AIDS Clinical Society) [2], mentre in quelle statunitensi, più orientate verso gli inibitori delle integrasi, la rilpivirina è presente, insieme agli altri regimi NNRTI, quando non sono raccomandati i regimi con gli inibitori delle integrasi [3].

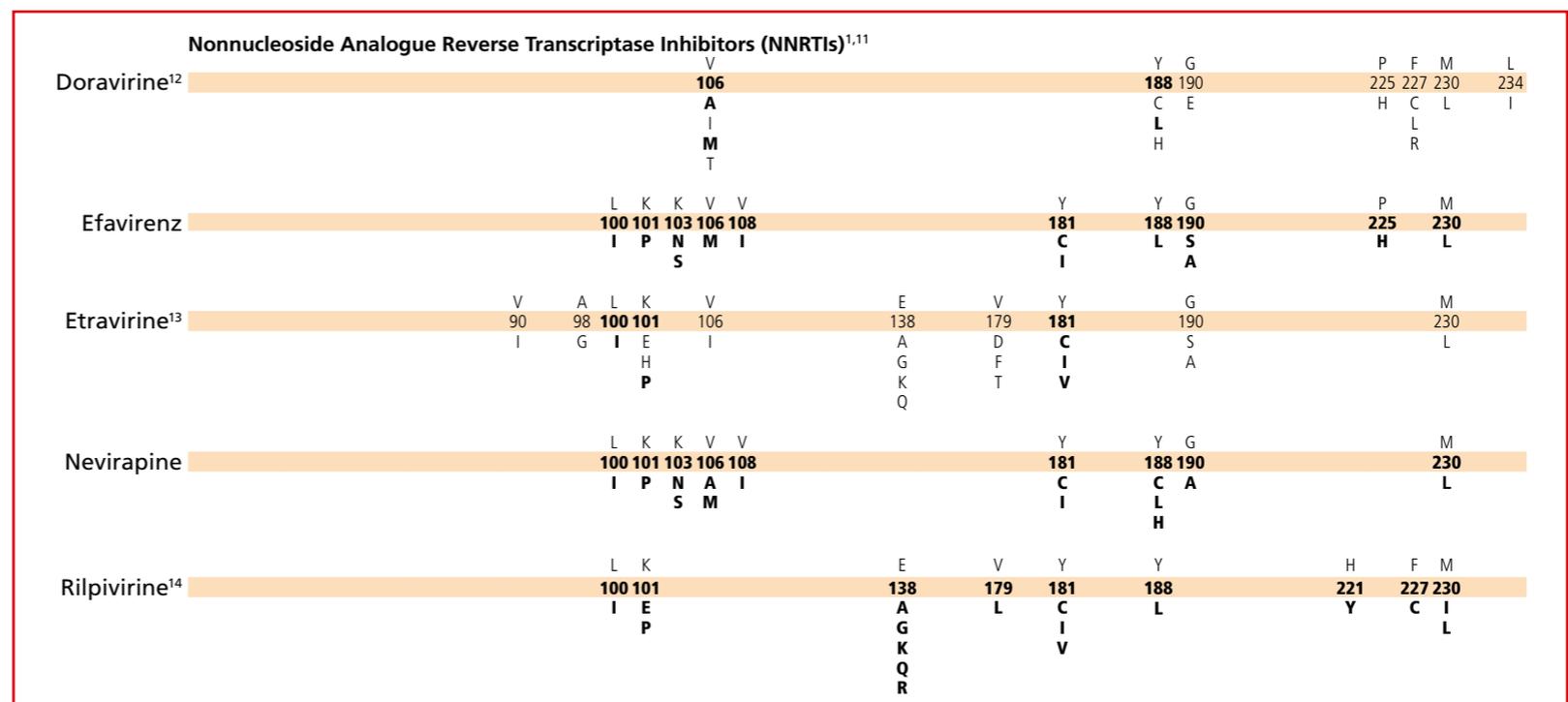


Figura 1. Mutazioni nei geni della trascrittasi inversa associate con resistenza agli inibitori della trascrittasi inversa.

Il successo di rilpivirina si basa dalla sua associazione con tenofovir ed emtricitabina; questa associazione non solo si dimostra efficace ma è anche associata a una diminuzione degli effetti indesiderati, con conseguente miglioramento della qualità della vita e dell'aderenza al trattamento [4].

“Il successo di rilpivirina è stato confermato nell'associazione con tenofovir alafenamide (TAF) e emtricitabina. I dati della Fondazione Icona dimostrano efficacia e gradimento di questa opzione anche in Italia. Tra tutti i regimi istituiti successivamente al 2014, l'associazione tenofovir (sia come alafenamide sia come disoproxil fumarato, TDF) insieme alla rilpivirina e all'emtricitabina è al primo posto nei regimi di prima e di seconda linea. Troviamo questa triplice associazione anche nei regimi di terza linea, in particolare in questo caso in associazione con TAF.

È importante sottolineare che non è solo una delle combinazioni più utilizzate ma è una combinazione che garantisce un'alta soppressione virale, che si traduce in una durability e in un grado di accettazione della terapia molto elevata” ha dichiarato il Prof. **Sergio Lo Caputo**, S.C. Malattie Infettive, Università di Foggia.

Dalla coorte Icona emerge quindi che il regime STR ha preso piede anche in Italia, è il regime preferito dai pazienti e dai clinici e, quando è possibile la sua somministrazione, garantisce ai pazienti grandi vantaggi.

Se si considerano tutte le linee terapeutiche, oltre il 60% dei pazienti è gestito con solo 16 combinazioni terapeutiche. Tra queste possibili associazioni, il regime rilpivirina + tenofovir alafenamide + emtricitabina è il più utilizzato in assoluto; in buona posizione si trova anche l'associazione rilpivirina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina. Possiamo quindi dire che rilpivirina è un farmaco molto apprezzato e molto utilizzato.

La sicurezza di rilpivirina e delle sue combinazioni

È importante riflettere su due aspetti: la correlazione tra l'utilizzo di TAF e lo sviluppo di iperlipidemia e gli effetti epatici di rilpivirina. È noto che lo switch da TDF a TAF provoca un aumento dei valori dei lipidi plasmatici come confermato dai dati di uno studio retrospettivo: quando tenofovir era utilizzato in associazione a rilpivirina ed emtricitabina in pazienti HIV positivi non si osservava l'aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi nella coorte dei pazienti con pregressa diagnosi di ipercolesterolemia al basale, a dimostrare che lo switch non peggiora una iperlipidemia preesistente [5]. Da un altro studio, condotto su animali di laboratorio, si evidenzia come rilpivirina abbia un ruolo nell'attenuare la fibrosi epatica e interviene nella steatosi epatica in quanto capace di indurre l'apoptosi delle cellule epatiche stellate tramite l'induzione delle STAT1 (trasduttore e attivatore del segnale di trascrizione 1), con effetti positivi sulla rigenerazione epatica [6].

Quando si analizza sicurezza ed efficacia di rilpivirina in duplice terapia, non possiamo omettere i risultati dello studio SWORD-1. Il trial ha valutato sicurezza ed efficacia di una duplice terapia, dolutegravir + rilpivirina, rispetto alla terapia standard; non parliamo quindi di un regime di semplificazione, che ha eliminato un farmaco, ma di un regime creato ad hoc. La percentuale di successo a 100 settimane è stata intorno al 90% (89% nel caso dei pazienti in terapia con l'associazione fin dall'inizio dello studio, 93% nel caso dei pazienti con switch all'associazione alla settimana 52).

Dati così a lungo termine, basati su follow up superiori ai due anni, sono significativi dal punto di vista clinico, in quanto non ha senso parlare di pazienti soppressi e valutare l'efficacia di un nuovo regime o di uno switch dopo solo 48 settimane per quella che si prevede essere una terapia a lungo termine. I risultati sono stati positivi sia dal punto di vista metabolico, che di efficacia, indipendente da razza, sesso e valori di CD4+ al basale; i pochi fallimenti erano correlati a mutazioni che causano resistenza a rilpivirina, in particolare la mutazione 138. Anche la tollerabilità è risultata buona e il fatto di andare incontro a un basso numero di eventi avversi può motivare i pazienti allo switch [7].

Qual è il futuro di rilpivirina?

Da molto tempo le formulazioni di rilpivirina long acting sono oggetto di studio in vitro e in vivo. Una review di Francesca Ferretti e Marta Boffitto è dedicata a questo argomento con valutazione dei dati consolidati relativi all'aspetto farmacocine-

tico che ci consentono di avere delle aspettative riguardo queste nuove formulazioni [8].

L'utilizzo di rilpivirina in formulazione orale in monosomministrazione giornaliera o come long acting in formulazione intramuscolo somministrabile ogni 4-8 settimane ha permesso di valutare questo principio attivo all'interno di due regimi con le due diverse formulazioni. Negli studi Atlas e Flair, il primo nel paziente virologicamente soppresso e il secondo nel paziente naive, i partecipanti agli studi sono stati prima trattati per via orale in una fase di induzione e poi per via intramuscolare ogni 4 settimane.

Entrambi gli studi hanno confermato la non inferiorità del trattamento long acting. Sono stati osservati pochi fallimenti, peraltro prevalentemente localizzati in un singolo centro che ha generato dei dubbi relativi alla gestione dei pazienti in quelle specifiche circostanze.



Il livello di gradimento dei pazienti verso la terapia intramuscolo long acting è nettamente superiore al trattamento orale [9].

Lo studio Atlas 2M ha invece valutato l'efficacia di due diversi regimi long acting di rilpivirina, cioè somministrata ogni 4 o 8 settimane.

I risultati dello studio hanno mostrato che l'attività antivirale e la sicurezza delle iniezioni di rilpivirina e cabotegravir a lunga durata d'azione somministrate una volta ogni 2 mesi non erano inferiori a una somministrazione mensile in adulti virologicamente soppressi che vivevano con l'infezione da HIV-1 per un periodo di 48 settimane.

Gli effetti collaterali legati al sito di iniezione non sono risultati così marcati come succede per efluvirtide e l'indolenzimento locale era momentaneo e non è stato considerato un problema per i pazienti. L'impatto importante della possibilità di somministrare il farmaco ogni due mesi è soprattutto a livello dell'organizzazione degli ambulatori di malattie infettive, in quanto con la somministrazione ogni due mesi diminuisce molto il carico di lavoro.

I risultati sono qui disponibili. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03299049>

“Il futuro della terapia antiretrovirale prevederà probabilmente una riduzione delle dosi e del numero dei farmaci antiretrovirali, con farmaci nuovi e differenti formulazioni” conclude Lo Caputo.

Bibliografia

Lo Caputo S. The rilpivirine perspective: present and future. ICAR Digital Edition, 12-16 Ottobre 2020

1) Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2019 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. 2019 Resistance Mutations Update Volume 27 Issue 3 July/August 2019. [Leggi](#)

2) Ryom L, Cotter A, De Miguel R, et al; EACS Governing Board. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. HIV Med. 2020 Nov;21(10):617-624. doi: 10.1111/hiv.12878. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32885559. [Leggi](#)

3) Panel on Antiretroviral Guideline for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agent in Adults and Adolescents with HIW. Department of Health and Human Services. [Leggi](#)

4) Podzamczar D, Rozas N, Domingo P, et al, For The Pro-Str Study Group. Real World Patient-reported Outcomes in HIV-infected Adults Switching to EVIPLERA®, Because of a Previous Intolerance to cART. PRO-STR Study. Curr HIV Res. 2018;16(6):425-435. doi: 10.2174/1570162X17666190212163518. PMID: 30760189; PMCID: PMC6700757. [Leggi](#)

5) Taramasso L, Di Biagio A, Riccardi N, et al. Lipid profile changings after switching from rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine: Different effects in patients with or without baseline hypercholesterolemia. PLoS One. 2019 Oct 11;14(10):e0223181. doi: 10.1371/journal.pone.0223181. PMID: 31603906; PMCID: PMC6788691. [Leggi](#)

6) Martí-Rodrigo A, Alegre F, Moragrega ÁB, et al. Rilpivirine attenuates liver fibrosis through selective STAT1-mediated apoptosis in hepatic stellate cells. Gut. 2020 May;69(5):920-932. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318372. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31530714. [Leggi](#)

7) Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet HIV. 2019 Sep;6(9):e576-e587. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30149-3. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31307948. [Leggi](#)

8) Ferretti F, Boffito M. Rilpivirine long-acting for the prevention and treatment of HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2018 Jul;13(4):300-307. doi: 10.1097/COH.0000000000000474. PMID: 29794818. [Leggi](#)

9) Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Dec 1;85(4):498-506. doi: 10.1097/QAI.0000000000002466. PMID: 33136751; PMCID: PMC7592884. [Leggi](#)

HIV, nuova strategia di cura con la combinazione dolutegravir-lamivudina

Oggi i bisogni insoddisfatti delle persone che vivono con l'HIV possono, nella maggior parte dei casi essere soddisfatti, anche grazie ai grandi progressi della terapia e tra questi le nuove dupplici terapie come quella che combina dolutegravir alla lamivudina. Se ne è parlato nel corso di un simposio organizzato durante il 12° Congresso Nazionale ICAR "Italian Conference on AIDS and Antiviral Research".

Si tratta del superamento dello schema classico che richiedeva necessariamente tre farmaci per ottenere un effetto antivirale duraturo e che affonda le radici nel 1997. Oltre un ventennio fa, infatti, è stato dimostrato che la tripla combinazione ha una performance migliore rispetto alla monoterapia o ad altre combinazioni.

Per anni dunque è stata seguita questa strategia. Nel 2008 è però comparso il primo di una nuova famiglia di composti: l'inibitore dell'integrasi dell'HIV. Gli studi sui regimi terapeutici contenenti questo principio attivo hanno negli anni dimostrato la validità di questa nuova possibilità. Si è quindi voluto valutare la possibilità di limitarsi a due farmaci.

Non tutti i doppi regimi possono però garantire efficacia, perché il virus dell'HIV è in grado di "sfuggire" in caso di protezione inadeguata del trattamento antiretrovirale. Quindi la terapia a due farmaci è idonea solo con molecole adeguatamente potenti e in grado di controllare la replicazione, anche se usati in uno schema a due e non a tre principi attivi.

Viste le loro caratteristiche - tra cui il meccanismo d'azione, la farmacocinetica e la bassa interazione farmacologica - sono stati selezionati a questo proposito due principi attivi: dolutegravir, inibitore dell'integrasi dell'HIV, e lamivudina.

Si tratta di un regime antiretrovirale, da assumere una volta al giorno, disponibile in Italia da maggio 2020 per il trattamento dell'infezione HIV-1 in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni con peso corporeo di almeno 40 Kg, con nessuna resistenza nota o sospetta a questi principi attivi.

Nel corso del simposio è stata analizzata la "robustezza" dei dati scientifici su cui si basa il rationale alla base dell'uso di questa combinazione. Questa, per una porzione importante dei pazienti, se non per tutti, pare solida. Inoltre, sono stati valutati i risultati di un ampio sondaggio, che ha sottolineato come la somministrazione di un numero inferiore di farmaci paia particolarmente gradita ai pazienti.

La "robustezza" delle evidenze

I clinici concordano sul fatto che il termine "robustezza", applicato alla terapia con farmaci antiretrovirali (ART) in generale o in particolare a questa combinazione, ha un molteplici significato:

- efficacia a lungo termine,
- tollerabilità a breve e lungo termine
- studi clinici randomizzati confermati da evidenza real world
- alta barriera alla resistenza
- buona aderenza

- applicabilità a un ampio range di situazioni
- basso potenziale per interazioni tra farmaci.

Con robustezza si intende quindi la capacità di superare test rigorosi su questi punti. Gli studi presentati durante il simposio mirano proprio a sottolineare come la combinazione di dolutegravir e lamivudina soddisfi la maggior parte, se non tutti, questi parametri.

I dati della letteratura: la combinazione nei pazienti naïve

L'uso della combinazione di dolutegravir e lamivudina è stato supportato da due grandi studi globali, GEMINI 1 e 2 (che hanno fornito dati a tre anni sui pazienti naïve alle terapie antiretrovirali), dallo studio STAT e dallo studio TANGO (che ha dato informazioni a due anni sui pazienti virologicamente soppressi).

La disponibilità in Italia di questa combinazione nasce dai risultati a 96 settimane degli studi GEMINI 1 e 2, che ne hanno valutato l'efficacia e la sicurezza rispetto al trattamento standard a tre farmaci nei pazienti mai trattati in precedenza, anche con carica virale di oltre 100.000 copie/mL. Sul fronte della pratica clinica questo aspetto è cruciale, in quanto si potrà fin dall'inizio del trattamento utilizzare il minor numero di farmaci possibile, utili a garantire l'efficacia virologica e il benessere del paziente, aumentando la sicurezza e la tollerabilità.

I due studi di fase III randomizzati GEMINI 1 e 2 hanno coinvolto oltre 700 pazienti con infezione da HIV-1 in ognuno dei due bracci.

In questi studi, dolutegravir e lamivudina hanno dimostrato un'efficacia non inferiore in confronto al regime a tre farmaci di dolutegravir e due inibitori della transcriptasi inversa (NRTIs), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC),

sulla scorta dei valori di RNA plasmatico HIV-1 <50 copie per millilitro (c/mL), misura standard di controllo dell'HIV, alla 48esima settimana.

A tre anni di follow up la risposta si è mantenuta molto elevata in ogni braccio e si conferma la non-inferiorità.

In entrambi i bracci di trattamento non si sono osservati problemi di fallimento virologico né di sviluppo di resistenza al trattamento.

La terapia di combinazione con i due farmaci ha mostrato anche un'elevata barriera alla resistenza. Per comprenderne il motivo, sottolineano gli specialisti durante il simposio, va ricordato che quest'ultima dipende da una combinazione di diversi parametri: quelli virologici (dipendente da potenza e genetica), quelli farmacocinetici e quelli correlati al tempo di legame al target. La combinazione dolutegravir più lamivudina possiede tutti questi requisiti, ecco perché i pazienti che non rispondono a questa terapia non sviluppano, in genere, resistenza.

Per quanto riguarda l'utilizzo di questa combinazione nei pazienti naïve alla terapia antiretrovirale e pretrattati, sono disponibili anche risultati dello studio URBAN, svolto in real-world, che hanno confermato risultati positivi per questo trattamento.

Le principali linee guida, dopo aver raccolto dagli studi le informazioni riguardanti la combinazione dolutegravir più lamivudina, hanno stabilito che questo è uno dei regimi raccomandati per la terapia antiretrovirale dei pazienti naïve.

La combinazione nei pazienti virologicamente soppressi

Le persone che convivono con l'HIV possono tenere sotto controllo il proprio virus anche con un regime a 2 farmaci: l'uso

della terapia con la combinazione dolutegravir più lamivudina ha dato risultati positivi anche nei pazienti virologicamente soppressi.

Al giorno d'oggi, fortunatamente, oltre il 90% dei pazienti ha una carica virale non rilevabile. Anche per loro è però possibile ottimizzare la terapia antiretrovirale in diversi modi, uno di questi è lo switch dalla tripla terapia a quella doppia. È quanto è stato esplorato nello studio di fase III TANGO, che ha visto arruolati oltre 350 pazienti per braccio e ha dimostrato la non inferiorità tra le due strategie terapeutiche.

I risultati di TANGO a 96 settimane dimostrano il mantenimento del profilo di efficacia e resistenza. Dopo circa due anni di studio, infatti, si osserva che il regime a 2 farmaci (2DR) costituito da dolutegravir/lamivudina ha continuato a mostrare un'efficacia non inferiore rispetto alla continuazione di un regime a base di tenofovir alafenamide fumarato (TAF) di almeno tre farmaci in adulti virologicamente soppressi con HIV-1 che non hanno in precedenza sperimentato fallimento virologico.

I dati dello studio hanno rivelato che nessun partecipante trattato con dolutegravir più lamivudina (0/369, 0%) e tre partecipanti (3/372, <1%) trattati con il regime basato su TAF sono andati incontro a fallimento virologico (definito dal protocollo). Nessun partecipante ha sviluppato mutazioni di resistenza al fallimento.

Per quanto riguarda la tolleranza, va ricordato che ogni volta che si passa da un regime a un altro c'è un lieve aumento dei rischi di effetti collaterali, nel caso in oggetto, però, questo si è verificato solo nel momento iniziale del cambiamento di terapia, successivamente (settimane 48 e 96) il tasso di effetti collaterali è stato identico in entrambi i bracci. Il passaggio dalla tripla alla doppia terapia ha invece avuto come vantaggio il miglioramento del profilo lipidico, dei livelli di insulino-resistenza e della prevalenza della sindrome metabolica”.



La doppia combinazione e i bisogni dei pazienti

Nell'area dell'HIV, nonostante i grandi progressi della terapia degli ultimi anni, continuano ad esserci bisogni insoddisfatti.

Anche grazie all'innovazione terapeutica, l'aspettativa di vita della maggior parte delle persone con HIV è oggi confrontabile a quella della popolazione generale. Avere a disposizione, dunque, una terapia antiretrovirale che ha tra i suoi razionali più importanti, oltre quelli viro-immunologici, anche quello di essere un valido contributo al miglioramento della qualità della vita, è davvero cruciale nel percorso di lungo termine.

Quando si parla di HIV, si cita in genere l'importanza dei tre "90", cioè che il 90% delle infezioni venga diagnosticata, che tra le persone positive il 90% venga trattata correttamente e che il 90% presenti una soppressione virologica. Si dovrebbe però tenere presente come obiettivo anche di un quarto "90": il 90% delle persone in cura per questa infezione dovrebbe avere una buona qualità di vita. Questo significa che la soppressione virale non dovrebbe essere l'unico marker con cui si valuta il successo della terapia.

È dunque importante conoscere cosa ritengano importante le persone che convivono con questa infezione. Un recente sondaggio ha analizzato questo aspetto in quasi 2.400 soggetti sieropositivi in 25 nazioni, tra cui l'Italia. Per il 60% degli intervistati era importante ridurre l'impatto a lungo termine delle terapie e altrettanti sentivano la necessità di migliorarle, per esempio sotto l'aspetto degli effetti collaterali. Il 72%, inoltre, avrebbe volentieri preso meno pillole se queste fossero comunque state in grado di mantenere la carica virale bassa.

La ricerca deve dunque mirare a soddisfare queste richieste.

Attualmente i pazienti sono sottoposti alle cure per HIV per un numero superiore di anni rispetto al passato, quindi devo-

no fare il conto con le eventuali tossicità a lungo termine. Su questo pesa anche il fatto che alcuni effetti collaterali delle terapie vengano identificati anche molti anni dopo la loro messa in commercio. Sarebbe quindi opportuno che le persone non prendano maggiori dosaggi o più farmaci di quando necessario.

La scelta del regime farmaceutico dovrebbe tener conto anche dell'età e del genere.

Va sottolineato che i pazienti HIV-positivi hanno a disposizione meno anni liberi da comorbidità: una crescente percentuale ha infatti più di 50 anni e invecchiando, per molti, cresce il rischio di avere più patologie e quindi il dover prendere più terapie diventa una preoccupazione crescente.

Per quanto riguarda le donne, inoltre, va ricordato che, probabilmente, nel corso della loro vita dovranno essere sottoposte a terapia ormonale, per esempio contraccettiva o sostitutiva per la menopausa.

Invecchiamento e genere femminile comportano dunque la possibile necessità di dover assumere altre pillole e questo diventa particolarmente sgradito. In generale, i pazienti preferiscono regimi che comportano un'assunzione di un numero inferiore di medicine.

Fino a pochi anni fa era impensabile avere a disposizione una terapia completa per l'HIV con due soli farmaci che non imponesse cautele per possibili danni d'organo, fattore chiave da considerare quando si invecchia e si assumono terapie per le patologie tipiche di questa situazione. I nuovi risultati danno un'opzione terapeutica in più.

Multidrug resistance, una grande sfida nella lotta all'HIV

La resistenza a più classi di farmaci contro l'HIV è un problema su cui da anni stanno lavorando gli esperti ed è stata al centro di un simposio all'interno del 12° congresso ICAR in cui sono state analizzate nuove molecole in studio e che stanno dando buoni risultati su pazienti che hanno fallito più linee terapeutiche.

Uno studio pubblicato quest'anno dal dott. Danilo Armenia (JAC 2020) evidenzia che la prevalenza di multidrug resistance, come resistenza almeno a due classi di farmaci, è pari al 9% a cui si somma un 3% di resistenza a tre o più classi. Questa situazione ha raggiunto un plateau da qualche anno, anche se con bassa frequenza, rimane un problema.

“Parallelamente, l'esperienza internazionale sottolinea che tra i vari predittori della condizione di resistenza a 4 classi, che oggi è considerata quella di grado più elevato includendo anche la resistenza agli inibitori delle integrasi che sono stati la classe che ci ha consentito di fare rescue in maniera efficace negli ultimi anni, quello più importante rimane il numero di precedenti fallimenti virologici” ha precisato il prof. **Andrea Antinori**, INMI Lazzaro Spallanzani Roma.

Nel nostro Paese ci sono due grandi database osservazionali sull'HIV, quello costituito dagli ospedali di Tor Vergata, Spallanzani, Modena e altri centri e quello di ARCA (Antiretroviral Resistance Cohort Analysis) che raccolgono buona parte dell'esperienza del territorio italiano e sono quindi un grande strumento di rilevazione.

Prima dell'ICAR si è tenuto un altro importante appuntamento, il congresso HIV Drug Therapy di Glasgow, in questa occasione è stato presentato un grande database nazionale in cui sono stati raccolti dati di molti centri e di molte coorti includendo ICONA, ARCA, il database di Tor Vergata, San Raffaele etc per arrivare a uno studio multi coorte con oltre 30mila persone con un numero elevato di i pazienti (più di 5000) con multiresistenza.

“I fattori più spesso associati a una multiresistenza in questa analisi molto grezza sono risultati: il sesso femminile, un'età più giovane, una precedente diagnosi di AIDS (quindi uno stato clinicamente più avanzato) e anche la tossicodipendenza attiva legata probabilmente a problemi di non corretta assunzione e a problemi di aderenza legati a questo tipo di condizione” ha aggiunto Antinori.

La multiresistenza è stata associata negli ultimi anni a un rischio aumentato di progressione clinica, di oltre tre volte, e questo dimostra quanto il problema sia rilevante a livello clinico.

Fostemsavir

“La resistenza al fallimento agli inibitori delle integrasi è un problema emergente che porta all'esigenza di nuove classi farmacologiche. Una classe farmacologica che è stata sperimentata con un buon successo è quella degli inibitori dell'attachment di cui il fostemsavir è il prototipo” ha spiegato Antinori.

Importante in questo senso è lo studio Brighte di fase 3 di 96 settimane, randomizzato, in doppio cieco, in pazienti pesantemente trattati in precedenza e che avevano fallito precedenti trattamenti con ART e con HIV RNA superiore alle 400 copie/mL. Il farmaco è stato somministrato in monoterapia per 8 giorni in confronto al placebo a cui è seguita una riottimizzazione della terapia in tutti i bracci con un regime di background riottimizzato in modo da ottenere un successo stabile.

“Nella fase degli 8 giorni si misura quella che è la potenza pura del farmaco in una condizione di regime di trattamento comparabile con quello precedente. A questo spesso si aggiungono coorti non randomizzate di pazienti che sostanzialmente non hanno più opzioni terapeutiche. I dati finale del Brighte indicano una riduzione di 0.7-0.8 logaritmi in 8 giorni nella fase di randomizzazione contro 0.17 del placebo” ha proseguito Antinori.

Il dato fondamentale dello studio a 48 settimane indica che una risposta virologica, meno di 40 copie di RNA virale, è stata registrata nel 54% dei pazienti nella coorte randomizzata e nel 38% dei pazienti nella coorte non randomizzata.

“In questi studi è interessante osservare l’aumento consistente dei CD4 in particolare nella coorte randomizzata e questo rende ragione di una possibilità di immunorecupero che allontana la progressione clinica che è alla base del rischio di questa popolazione. A 96 settimane i dati evidenziano circa il 60% di risposta virologica nel braccio randomizzato contro il 30% del non randomizzato con recupero consistente e significativo dei CD4 (56%)” ha aggiunto Antinori.

Ibalizumab

Ibalizumab è uno degli avanzamenti più significativi a livello tecnologico, infatti è un anticorpo monoclonale umanizzato contro i recettori CD4 che blocca l’ingresso dell’HIV nelle cellu-



le CD4+. Lo studio di fase 3 registrativo più importante che ha arruolato 40 pazienti con infezione da virus multiresistente aveva come endpoint primario la riduzione della carica virale di almeno mezzo logaritmo per ml dal basale al quattordicesimo giorno. I dati indicano che la fase di monoterapia funzionale ha raggiunto una riduzione di almeno 0.5 log 10 nell'83% dei casi e nel 60% almeno di 1 log10 che è un risultato assolutamente ragguardevole.

“I soggetti che ancora mantengono una conta di CD4 superiore alle 50 cellule hanno una risposta virologica migliore sia a 50 che a 200 copie sia per la percentuale di risposta che per la risposta lineare in unità logaritmiche dal basale fino all'endpoint primario” ha osservato Antinori.

Dati successivi presentati allo scorso congresso CROI evidenziano che ibalizumab consente una risposta duratura anche indipendentemente dal numero di agenti attivi che vengono associati.

Doravirina

“Doravirina è un nuovo analogo nucleosidico che stiamo utilizzando prevalentemente nel paziente naive e nel paziente in switch sulla base di due grandi studi registrativi. Tra gli NN è quello con la barriera genetica più elevata e ha una possibilità interessante di rescue in pazienti che abbiano sviluppato mutazioni alla classe degli inibitori non nucleosidici” ha precisato Antinori.

Ci sono degli studi in corso su questa molecola, in particolare doravirina insieme ad islatravir in dual therapy in pazienti trattati per lungo tempo; questo trial è ancora in corso di sviluppo.

Con l'obiettivo di promuovere l'accesso alle adeguate terapie antiretrovirali al più ampio numero possibile di persone con HIV, l'azienda MSD, ha firmato un accordo volontario non esclusivo di licenza con due primarie aziende specializzate in farmaci generici per la produzione di doravirina (100mg).

L'azienda fornirà licenza per la registrazione, commercializzazione e distribuzione della doravirina generica – sia in formulazione singola, che in combinazione fissa con lamivudina (3TC, 300 mg) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF, 300 mg) – in 86 Paesi, che comprendono tutti i Paesi dell'Africa sub-Sahariana, i Paesi a basso reddito al di fuori dell'Africa sub-Sahariana (come da definizione della Banca Mondiale) e i Paesi meno sviluppati (secondo le Nazioni Unite). Circa l'80% delle persone con HIV risiedono in questi 86 Paesi.

Islatravir fa parte della classe degli analoghi nucleosidici anche se non è solo un inibitore nucleosidico ma è anche un inibitore della traslocazione ed un chain terminator; ha una lunga emivita anche intracellulare quindi è un farmaco che nasce come prototipo di long acting. È attivo contro la maggior parte dei ceppi resistenti agli analoghi nucleosidici quindi per tutte queste caratteristiche è adatto sia la paziente naive che in quelli in switch ma anche nella PrEp ma anche nel trattamento su ceppi resistenti.

Lenacapavir

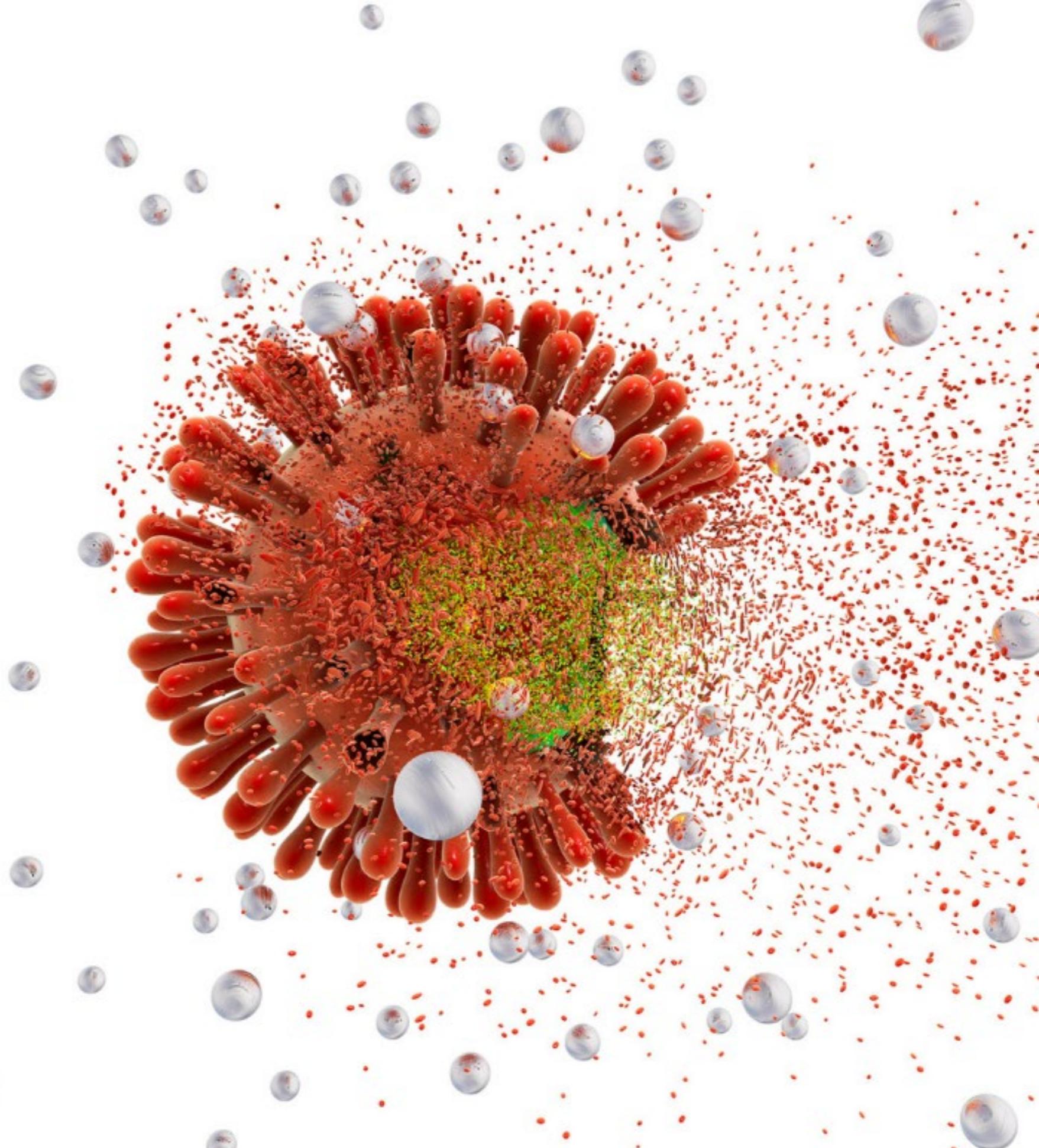
Lenacapavir (GS-6207), inibitore del capsido dell'HIV, è un farmaco attivo a concentrazioni molto basse dell'ordine delle picomoli. È un naturale long acting e componente di schemi di ART long acting che popoleranno la nostra pratica clinica negli anni a venire. È stata osservata una potente attività anti-HIV dopo una singola somministrazione.

È in sviluppo sia come formulazione orale che sottocutanea; è stata osservata un mantenimento della concentrazione superiore a 24 ng/mL per 26 settimane dopo una somministrazione sottocutanea di 900 mg che supporterebbe un intervallo di dosaggio ogni 6 mesi.

I dati di PK ad oggi disponibili supportano l'uso di una dose orale seguita da una dose sottocutanea di mantenimento dopo 6 mesi.

È un farmaco ancora in fase molto precoce di sperimentazione e ad oggi sono disponibili i risultati della fase 1/2 e pochi giorni prima del congresso ICAR, al congresso di Glasgow sono stati riportati i dati dello studio 4072, in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti naive.

“È interessante osservare che lo sviluppo di resistenza con specifiche mutazioni per quanto riguarda l'attività di inibitore del capsido si è sviluppato con uno schema a 10 giorni in una piccola percentuale di pazienti. Quindi sembra un candidato potenzialmente interessante anche per l'utilizzo in pazienti multifalliti e ci sono già degli studi in corso in pazienti multiresistenti” ha concluso Antinori.



Profilassi pre esposizione, situazione globale e nuove possibilità all'orizzonte

Nel 2019 è stata redatta una consensus in cui sono stati messi a punto degli statement che ribadiscono come nel soggetto con una viremia stabilmente soppressa, il rischio di trasmettere l'HIV con rapporti sessuali senza profilattico da parte di partner HIV positivo, in terapia, è pari a zero e che la soglia di viremia al di sotto della quale non si trasmette è pari a 200 copie/mL, che non è la soglia clinica di efficacia ma è la soglia di efficacia della non contagiosità.

“Questo stato di non contagiosità si definisce dopo un periodo di almeno 6 mesi dall'inizio della terapia in presenza di documentata soppressione virologica; la tempistica del monitoraggio è la stessa che viene oggi fissata come tempistica standard, 4-6 mesi, che è un tempo adeguato per poter garantire una soppressione stabile” ha precisato il prof. Andrea Antinori dell'INMI Lazzaro Spallanzani Roma.

Oggi sempre di più si ricorre a un inizio rapido del trattamento, entro 7 giorni, questo consente non solo una soppressione duratura, riduzione della mortalità ma soprattutto si riduce rapidamente il rischio di trasmissione.

Nelle nuove linee guida americane (IAS) pubblicate proprio nei giorni del congresso ICAR, l'inizio della terapia antiretrovirale (ART) è raccomandato quanto prima se il paziente è pronto a ricevere il trattamento e non sussistono barriere strutturali.

La PrEP è l'altra grande faccia della medaglia, un grande strumento di prevenzione che abbiamo dal punto di vista farma-

cologico. Gli studi placebo controllati, soprattutto l'IPERGAY e il PROUD, hanno dimostrato un'efficacia di tale trattamento preventivo rispetto al placebo. Questi dati di clinical trial sono stati superati in efficacia dai dati di popolazione.

Ad esempio, l'esperienza francese di pazienti in PrEP su un numero anni persona molto elevato (oltre 2000 anni-persona) con soli 2 eventi di infezione e una stima di incidenza dell'HIV nella popolazione PrEP inferiore allo 0.1% a fronte di un 6% come dato di riferimento (incidenza di infezione da HIV nei soggetti in placebo negli studi controllati PrEP) con una stima di infezioni evitate di circa 143.

L'effetto della PrEP non è solo nel prevenire l'infezione ma anche nel ridurre l'incidenza di infezioni nella popolazione.

“A livello globale oggi la PrEP, secondo la stima di AVAC, riguarda oltre 660 mila soggetti e la distribuzione dei centri vede avvantaggiati Stati Uniti ma anche diversi paesi del sud Africa e dell'Australia. In Italia siamo un po' indietro (600 persone circa secondo AVAC) e purtroppo a seguito del Covid molti centri PrEP hanno dovuto chiudere a causa del lock down, della necessità di distanziamento e alla priorità data ad altre prestazioni ospedaliere” ha sottolineato Antinori.

Uno dei grandi problemi della PrEP è quello dell'aderenza e della persistenza. Il gruppo francese del Prevenir, il più grosso studio osservazionale, parla di un tasso di discontinuation a 30 mesi del 32%, particolarmente elevato, e che riguarda so-

prattutto gli utenti più giovani, con più basso livello educativo e chi aveva da poco iniziato la PrEP.

Per andare incontro a questi problemi oggi si stanno adottando nuove soluzioni. Finora la PrEP era essenzialmente tenofovir/emtricitabina ma si stanno facendo strada i long acting come cabotegravir (iniettivo ogni 8 settimane) che nello studio HPTN083 mostra un vantaggio di superiorità rispetto alla terapia tradizionale.

Le stesse linee guida IAS per l'inizio della terapia considerano oltre alla terapia tradizionale anche cabotegravir iniettabile come prima linea.

Molto si sta facendo largo e tra le soluzioni più interessanti troviamo islatravir che è un farmaco molto innovativo, un analogo nucleosidico inibitore della traslocazione e della chain termination.

È un first in class NRTTI in sviluppo per il trattamento e la prevenzione dell'infezione da HIV-1; presenta una lunga emivita intracellulare che consente, in alcune modalità di sommini-

strazione, di avere un lunghissimo periodo di emivita e quindi di essere utilizzato sia nella forma orale che nella forma impiantabile, oltre che iniettiva, come un farmaco molto adatto anche per le strategie di PrEP.

L'efficacia antivirale è stata osservata in monoterapia, dopo una singola dose, già alla dose di 0.5 mg.

“Islatravir insieme a doravirina ha dato buoni risultati nel naive nello studio di fase 2 a 48 settimane e al momento sono in corso studi di fase 3 in vari target di popolazione. Questa sembra essere una delle dual therapy più innovative grazie alla presenza di questo nuovo farmaco” ha evidenziato Antinori.

Al congresso mondiale dell'HIV dello scorso anno sono stati presentati dei dati molto interessanti per lo sviluppo nelle forme impiantabili sottocutanee come farmaco adatto nella PrEP con una capacità di rimanere al di sopra delle concentrazioni valide per il controllo della replicazione virale (0.05 pmol/10⁶ cells) oltre 12 mesi. Questo ci consente di avere un'altra logica di somministrazione, una PrEP molto diversa dall'on-demand di oggi e che aprirà scenari futuri molto rilevanti.



Terapia dell'HIV, non solo controllo virale

HIV e aumento ponderale: un problema sempre più importante

Gestione dell'HIV, non solo controllo del virus ma anche ottimizzazione della vita della persona

HIV: attenzione ai pazienti fragili e con diagnosi tardiva. Le donne più vulnerabili

Ridotto catabolismo osseo e ridotta infiammazione nelle persone con HIV che passano a farmaci contenenti TAF

HIV oggi è cronicizzabile. Si può azzerare il rischio contagio, ma restano stigma e ignoranza nei giovanissimi



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

HIV e aumento ponderale: un problema sempre più importante

L'aumento di peso nelle persone che vivono con l'HIV è stato argomento di diversi studi presentati a recenti congressi, tra cui il 12° Congresso Nazionale ICAR "Italian Conference on AIDS and Antiviral Research".

Inattività fisica, dieta, peso preesistente, stato immunologico e terapie, come quella con i cosiddetti INSTI (inibitori delle integrasi dell'HIV), potrebbero essere all'origine dell'aumento ponderale che si nota nelle persone con HIV.

"Da anni stiamo parlando di redistribuzione del tessuto adiposo nei pazienti con HIV" spiega il prof. **Giovanni Guaraldi**, Unità Malattie Infettive, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia. "Ricordo che questa infezione, se non trattata, si manifesta con un quadro di cachessia. Con l'accesso alle terapie antiretrovirali è poi divenuto importante il problema della redistribuzione del tessuto adiposo in particolare la lipodistrofia, che si caratterizzava da un lato da una perdita del tessuto adiposo periferico e dall'altro da un accumulo di un tessuto adiposo centrale (viscerale).

Inaspettatamente le alterazioni di questa distribuzione continuano anche oggi e dal 2017 in poi si sta osservando che i pazienti stanno prendendo peso, un fenomeno che inizialmente era stato descritto come un ritorno allo stato di salute mentre in realtà è un problema progressivo che colpisce anche persone che partono da un BMI normale".



prof. Giovanni Guaraldi

Aumento di peso nelle persone che vivono con l'HIV, quali fattori considerare?

 **GUARDA IL VIDEO**

L'aumento di peso nelle persone che convivono con l'HIV (PLWH) è un fenomeno multifattoriale in cui va ancora indagato il contributo relativo dei fattori di rischio modificabili tradizionali e specifici dell'HIV. È materia di studio anche sapere se porterà a un'obesità con o senza complicanze metaboliche e quali possano essere le cause di questo aumento ponderale.

Aumento ponderale e INSTI

Recenti studi hanno mostrato che la terapia con INSTI, in particolare quando associata a quella con TAF, rappresenta un fattore di rischio secondario per l'aumento del peso (quello primario rimane l'inattività fisica). Interessante però capire come questo si verifica.

La clinica metabolica da oltre 20 anni studia i fenomeni lipodistrofici e le loro correlazioni cardiometaboliche. “Inserendoci in questo ambito” spiega lo specialista “abbiamo studiato un gruppo di 207 pazienti che non avevano mai avuto accesso alla terapia con INSTI e 211 pazienti di cui avevamo una valutazione al baseline e che poi sono passati a una terapia con INSTI. Tra questi siamo andati a vedere chi ha aumentato il proprio peso di almeno il 5%. Abbiamo visto che non c’era differenza tra i due gruppi: complessivamente circa la metà dei pazienti di ciascun gruppo ha presentato un aumento ponderale. L’elemento di novità di questo studio è stato quello di valutare dove questo è avvenuto e quindi quale componente è cambiata”.

I risultati indicano che l’incremento ponderale avverrebbe a causa di un aumento, in termini quantitativi, del tessuto adiposo. In entrambi i gruppi (INSTI naïve e INSTI switch) si è verificato un incremento di una eguale quantità di tessuto adiposo centrale. Invece, la crescita del tessuto adiposo sottocutaneo è stata maggiore nei pazienti che sono passati effettivamente alla terapia con INSTI.

Questi risultati sono dunque consistenti con un ruolo degli INSTI nell’aumento ponderale, ma legato prevalentemente all’incremento della componente sottocutanea.

“Abbiamo quindi voluto valutare, in questi due gruppi di pazienti, come erano le caratteristiche qualitative del grasso: in particolare siamo andati a misurare la densità del tessuto adiposo sia sottocutaneo che viscerale” continua Guaraldi.

È emerso che i pazienti che avevano avuto un aumento del tessuto adiposo viscerale in realtà hanno avuto un incremento del tessuto in termini quantitativi ma qualitativamente avevano perso densità. “Ci siamo trovati di fronte a un accumulo di tessuto adiposo viscerale rappresentato da adipociti ipertrofici ripieni di trigliceridi, ma evidentemente si tratta di un tessuto meno infiltrato della componente infiammatoria che è quella che ci spaventa delle malattie cardiometaboliche.

Questa è una delle prime ricerche che discute il problema del guadagno ponderale, ma non solo in termini di aumento di peso assoluto, e permette di distinguere la componente sottocutanea da quella viscerale”.

I risultati di questa ricerca, dunque, dimostrano che il passaggio a INSTI può fare prendere peso prevalentemente per un incremento della componente sottocutanea, tuttavia la qualità del tessuto adiposo, soprattutto quello viscerale, è migliorata nei pazienti che sono passati a INSTI.



“I nostri risultati rassicurano, in un mondo che va sempre più verso una terapia basata su questi farmaci” conclude Guaraldi. “Questi dati, nella pratica clinica, ci dicono che, se il paziente prende peso, la probabilità che questo incremento di peso si traduca in un aumentato rischio cardiometabolico è bassa”.

I fattori di rischio modificabili: l'importanza dell'attività fisica

L'aumento del peso corporeo nei pazienti con HIV in terapia pare per lo più influenzato dal peso preesistente, dalla scarsa attività fisica e dallo stato immunologico. Un poster presentato al Congresso ICAR ha descritto i risultati di uno studio che ha analizzato la proporzione di una specifica condizione di salute che potrebbe essere evitata se non fossero presenti particolari fattori di rischio.

Si sono valutate le frazioni attribuibili alla popolazione (PAF) degli stili di vita modificabili e dei regimi INSTI nei pazienti trattati con ART che hanno avuto un aumento di peso di almeno il 5% in 4 anni di follow-up.

Sono stati presi in considerazione 281 pazienti (74% maschi), con età media 54,3 (7,8 SD) anni, durata mediana dalla diagnosi di HIV 22,3 anni (IQR 15,5-27,5), conta delle cellule CD4 714 cellule/microL (IQR 561,5-892); il 98,9% aveva HIV-1 RNA non rilevabile.

I risultati dello studio hanno suggerito che l'aumento ponderale viene per lo più influenzato dal peso preesistente, dalla scarsa attività fisica e dallo stato immunologico.

In particolare, il fattore di rischio più rilevante è stato l'IMC di base >25. Dunque, per prevenire l'aumento ponderale nel follow up, si dovrebbe evitare non solo l'obesità, ma anche il sovrappeso al basale.

Il secondo fattore di rischio più rilevante è stato il MET (metabolic equivalent of task) <600 al basale (il MET è stato misurato con il Questionario internazionale dell'attività fisica - IPAQ). A livello clinico, questi dati suggeriscono che dovrebbe essere offerta una consulenza dedicata in tutti i pazienti sieropositivi sottoposti ad ART che hanno subito un incremento di peso, che raccomandi attività fisica da moderata a intensa (MET >600).

I ricercatori suggeriscono a questo proposito le indicazioni utili da dare al paziente:

3 o più giorni di intensa attività fisica e/o camminata vigorosa di almeno 30 minuti al giorno, oppure

5 o più giorni di attività di intensità moderata e/o camminata di almeno 30 minuti al giorno, oppure

5 o più giorni di qualsiasi combinazione di attività di camminata, di intensità moderata o di intensità vigorosa

Infine, l'alto rapporto CD4/CD8 suggerisce potenziali meccanismi immunologici legati all'aumento di peso. Si è osservato, in particolare, nei pazienti che sono aumentati di peso, un cambiamento nel tempo della già alta percentuale di comorbidità al basale.

In conclusione, è sempre consigliato personalizzare la terapia dell'HIV e far sì che, quando si consiglia gli INSTI, il paziente sia partecipe e gli si possa chiedere di migliorare i propri stili di vita.

Bibliografia

Guaraldi G. et al., Contribution of INSTI, BMI, physical activity or caloric intake to weight gain in PWH 12[^] congresso nazionale ICAR 12-16 ottobre

Gestione dell'HIV, non solo controllo del virus ma anche ottimizzazione della vita della persona

Lavorare sulle persone affette da Hiv oltre che sul virus è un obiettivo da sempre importante, oggi ancora di più. Nel momento in cui abbiamo una così elevata percentuale di controllo del virus e delle prospettive a medio-lungo termine decisamente buone grazie ai nuovi farmaci, è fondamentale concentrare sempre più l'attenzione sul virus e sulle persone con Hiv. Il simposio "POP ART - from patient to personas" all'interno del congresso ICAR 2020 è stato un momento di confronto e discussione su come far sì che il necessario controllo del virus si incroci con l'ottimizzazione della vita della persona.

Dai pazienti alle personas

«Siamo abituati a parlare di pazienti ma è stato introdotto il nuovo concetto di "personas", che deriva dal marketing e che può essere applicato anche in un contesto medico. Le "marketing personas" sono dei profili ideali di soggetti che vengono utilizzati per rappresentare le diverse tipologie di utenti» ha spiegato la Dr.ssa **Cristina Gervasoni**, Dipartimento di Malattie infettive, ASST Ospedale Universitario Fatebenefratelli Sacco, Milano.

Sono figure completamente inventate ma sono dei veri e propri identikit di utenti reali, che rappresentano i loro comportamenti, i loro interessi, le loro aspirazioni e si definiscono sulla base di una serie di informazioni. «Lo stesso in campo medico, infatti non è sufficiente conoscere i dati demografici, l'età, il sesso e la provenienza del paziente, ma dobbiamo avere anche informazioni psicografiche*».

«Per conoscere i dettagli di una personas dobbiamo sapere i suoi interessi, le sue necessità e i suoi bisogni, in modo molto simile



dr.ssa Cristina Gervasoni

HIV, sempre più importante considerare l'individuo nella sua "personalità" e "globalità"

 **GUARDA IL VIDEO**

a quanto comunemente si fa nella pratica clinica. Per entrare ancora più nel dettaglio si possono fare questionari e interviste mirati. È fondamentale monitorare continuamente le personas nel tempo perché sono entità che si modificano, quindi bisogna adeguare continuamente l'offerta, ossia ciò di cui un utente necessita, perché non è statico ma cambia nel tempo» ha aggiunto.

*La psicografica è lo studio del consumatore basato sulle sue attività, interessi, opinioni. Questa nuova metodologia affonda le radici nella raccolta dei dati e va oltre la classificazione per provenienza, razza, età e si focalizza sulla comprensione degli attributi cognitivi come le emozioni, ricercando valori e atteggiamenti. La componente psicologica assume quindi un peso maggiore e che consente di parlare all'utente usando la sua stessa lingua.

Creare un profilo patient personas

Un patient personas (o paziente persona) è un paziente fittizio che rappresenta in maniera completa un gruppo di pazienti che hanno delle similarità significative. Per elaborare questo profilo occorre includere cinque punti essenziali:

- Le caratteristiche demografiche quindi età, sesso, educazione, stato civile, reddito e occupazione.
- Gli obiettivi del paziente, cosa spera di ottenere dalla relazione con il curante e quali servizi
- Le caratteristiche psicografiche, ossia hobby e interessi, che in realtà non sono disgiunte dal l'ottenimento di outcome strettamente sanitari
- Le sfide e i punti dolenti che il paziente deve affrontare, quindi se ha problemi economici che provocano un disagio, se ha condizioni di salute che possono impattare in maniera pesante sulla sua qualità di vita, cosa non gradisce
- Quali fonti utilizza per informarsi sia sulla salute che sugli altri aspetti della sua sfera vitale

Al patient personas viene sempre attribuito un nome reale per dargli una connotazione personale, vuole delle informazioni accurate e convincenti sul suo stato di salute e vuole sapere quanto il medico può metterlo a suo agio e rassicurarlo. Vuole risposte specifiche alle sue domande e trasformare il dialogo in una relazione durante la visita.

«La persona paziente non è una mera statistica demografica che rappresenta un gruppo di persone, non è una media né una mediana, non vuole delle informazioni generali che lo fanno sentire parte di una statistica medica, non vuole essere uno dei tanti pazienti, quindi solo un numero, non vuole delle risposte impersonali che possono essere applicate alla popolazione generale e non vuole sentirsi una persona non importante» ha affermato il Prof. **Giordano Madeddu**, Professore Associato di Malattie Infettive all'Università di Sassari.

Provider personas per patient personas

I patient personas hanno a che fare con provider personas, che possono essere il medico, l'infermiere e tutte le figure in ambito sanitario che sono impegnate nelle relazioni di cura. È importante sapere quante e quanti provider persona sono necessari per servire in maniera adeguata quanti vivono con l'Hiv. Generalmente si parla di 3-6 personas come un numero ottimale per lavorare nella maniera migliore, difficilmente più di 8.

Se sono meno di tre probabilmente si rischia di perdere dei pazienti chiave, se invece superano gli otto diventano di difficile gestione per il team di cura e quindi si smette di avere delle relazioni importanti con un profilo. Si punta a voler soddisfare troppi bisogni nello stesso momento, con il rischio di non ottenere nessun risultato, ha specificato Madeddu.

Esempi di patient personas

Per l'occasione è stato fatto un esercizio creando quattro profili diversi di paziente persona, a cui è stato attribuito il nome fittizio "Carla".

«Ci siamo chiesti chi è Carla, cosa vuole e per quali motivi e come si può andare incontro alle sue necessità. Nella nostra pratica clinica abbiamo tante Carla diverse e ne abbiamo ipotizzate altrettante» ha detto Gervasoni.

In questo contesto le personas Carla più comuni sono quelle con un'infezione da Hiv, un gruppo importante di pazienti che possono avere bisogni comuni, principalmente:

- Non avere uno stigma perché non vogliono essere discriminati. Questo obiettivo può essere raggiunto con un'informazione maggiore.
- Conoscere il paradigma U=U, importante perché decreta la non contagiosità del paziente. Anche in questo caso serve maggiore informazione

- Utilizzare una terapia semplice, quindi una STR facile da assumere, che non abbia tossicità e che richieda pochi controlli per interferire il meno possibile con la vita quotidiana.

«Riguardo alle STR sappiamo da anni che il carico della terapia impatta sia sull'aderenza che sul rischio di ospedalizzazione, oltre che sulla soppressione virale, quindi è un elemento che anche noi ricerchiamo nel trattamento dei nostri pazienti» ha commentato Gervasoni.

Il patient personas “Andrea”, i CAM e il cibo

«Prendiamo il profilo di un paziente persona che abbiamo chiamato Andrea, un giovane impegnato che lavora, fa sport e ha una vita sociale intensa. Desidera una terapia semplice che non impatti sugli orari delle sue attività quotidiane, che non abbia interazioni col cibo e con le CAM» ha detto Madeddu. «Vorrebbe un supporto nutrizionale per essere sempre in forma dato che fa sport e un servizio sulle malattie sessualmente trasmesse per lui e per il suo partner.

L'acronimo CAM (Complementary Alternative Medicine) comprende tutta la medicina complementare alternativa, una serie di terapie che non rientrano nella medicina convenzionale. Non solo erbe o supplementi dietetici ma anche la meditazione, l'agopuntura, la naturopatia e pratiche come il Tai Chi, e lo yoga.

Secondo gli studi i pazienti utilizzano le CAM dal 16 al 95% dei casi. I dati statunitensi e canadesi, più vicini alla realtà europea, attestano un utilizzo delle CAM nettamente superiore al 50%, «quindi rappresenta una realtà che noi medici dobbiamo tenere in considerazione, soprattutto nel paziente giovane, che molte volte utilizza questi prodotti per essere più in forma, per essere meno stanco e anche per avere la sensazione di fare qualcosa per sé che è indipendente dal proprio medico» ha fatto presente Gervasoni.

Purtroppo molti di questi prodotti, come anche alcuni farmaci, possono interferire con la terapia antiretrovirale in corso. Nella nostra esperienza -ha riportato Gervasoni- quattro pazienti, tre donne e un uomo, sono andati incontro a fallimento terapeutico:

- due facevano uso di orlistat, un inibitore irreversibile delle lipasi gastriche e pancreatiche per la perdita di peso. In realtà non si tratta di una CAM ma di un farmaco OTC, che al dosaggio di 60 mg non ha bisogno di ricetta, un genere di assunzione che molte volte sfugge all'attenzione del medico
- due assumevano CAM che riducono l'assorbimento dei grassi per dimagrire (Sinetrol, un complesso di polifenoli di agrumi e caffeina e Gunabasic, un insieme di sali minerali ed estratti vegetali).

In un altro caso un paziente utilizzava un integratore dimagrante contenente guggulsterone contemporaneamente alla terapia antiretrovirale: le concentrazioni di elvitegravir all'inizio del trattamento erano nella norma, ma dopo circa un mese di trattamento si erano ridotte del 93% e il paziente aveva evidenziato una ripresa della replicazione virale.

«È difficile anche capire anche come funzionano queste erbe. Il guggulsterone è uno steroide che agisce sul citocromo p450 quindi quando vediamo dei fallimenti o delle mancate soppressioni è importante chiedere ai nostri pazienti, soprattutto se giovani, se prendono dei prodotti complementari o alternativi».

Cibo e interazioni tra farmaci

Nel corso della terapia antiretrovirale anche le tempistiche di assunzione del cibo possono fare la differenza. Elvitegravir, un farmaco che adesso viene meno utilizzato, andava assunto col cibo. «Abbiamo valutato 75 pazienti con infezione da Hiv che prendevano il farmaco e il 24% lo assumeva a digiuno» ha fatto presente Gervasoni. «In tutti i pazienti abbiamo analizzato le

concentrazioni basali di elvitegravir e nel 16% dei casi erano nettamente al di sotto delle concentrazioni basali e quindi a rischio di fallimento. Avere dei farmaci da assumere col cibo comporta certamente una gestione più difficile della terapia».

Per concludere è stato ipotizzato lo scenario di un anziano che vive da solo e con comorbidità. Questo paziente desidera una terapia semplice e facile da assumere, che non abbia interazioni col cibo e altri farmaci, per non aggiungere ulteriori complicazioni alla complessità della sua farmacoterapia. Vuole coordinare visite esami perché fa fatica a recarsi in ospedale e gradirebbe una fornitura di farmaci adeguata a domicilio, oltre all'assenza di barriere architettoniche perché è avanti con l'età e ha difficoltà a deambulare.

«I nostri pazienti invecchiano e assumono sempre più farmaci rispetto alla popolazione generale, quindi le interazioni farmacologiche saranno sempre più un problema da affrontare quotidianamente» ha concluso.

Patient personas durante il Covid e telemedicina

«Considerato il momento storico che stiamo vivendo, l'ultimo esempio di patient personas è il profilo di un paziente con Hiv che è stato cambiato completamente dal Covid» ha aggiunto Madeddu. «Siamo stati costretti a ritardare la cura dei nostri pazienti e a riprogrammarla a tempo da destinarsi fino a quando la prima ondata non è stata in qualche modo gestita. Cosa vuole questo paziente? Che i siti di cura siano sanificati e puliti, sapere come entrare e uscire in maniera sicura dagli am-



bulatori e come, dove e quando ci sono ancora le possibilità di fare il test per l'Hiv. Ovviamente la preferenza è per le visite virtuali e avere una fornitura di farmaci più a lungo termine per ridurre l'accesso al sito di cura».

In merito all'escalation della telemedicina durante la pandemia, Medicare ha dichiarato che in aprile negli Usa, quando ancora non erano in pieno lockdown, le visite virtuali hanno raggiunto la cifra del 43,5% rispetto al solo 0,1% di febbraio (1,3 milioni rispetto a 2000).

«L'implementazione è stata drammaticamente rapida e la telemedicina ha offerto uno strumento molto potente per assicurare le cure alla stragrande maggioranza dei pazienti. Dobbiamo però sempre ricordare che a livello locale, statale e nazionale dobbiamo mettere in campo tutta una serie di presidi per evitare che coloro che non possono accedere a questa soluzione vengano persi» ha concluso Madeddu.

Come la terapia può incontrare i bisogni dei pazienti

«Abbiamo parlato di pazienti più anziani, di donne, di giovani, anche se il concetto di personas supera gli insiemi delle categorie a favore di mosaici di persone, con delle necessità che possano essere in parte sovrapposte ma anche individuali», ha detto il Prof. Stefano Bonora, Responsabile struttura Malattie Infettive a Direzione Universitaria, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino. «Vediamo qualche flash su come si comportano i farmaci che noi abbiamo a disposizione in particolari categorie di pazienti».

Per esempio sui pazienti anziani interessati dal concetto del cut-off dei 50 anni, è interessante un dato italiano su un numero relativamente piccolo di partecipanti (86) relativo allo switch sulla formulazione B/F/TAF in soggetti che avevano in

media 70 anni, quindi con quadri più o meno complessi di comorbidità e politerapia. In questo contesto particolare, che riflette meglio la real life rispetto ai dati di molti studi di grandi dimensioni, oltre all'efficacia vanno rilevate un'ottima tollerabilità e un'ottima safety, senza particolari di interruzioni del trattamento e senza variazioni del peso corporeo.

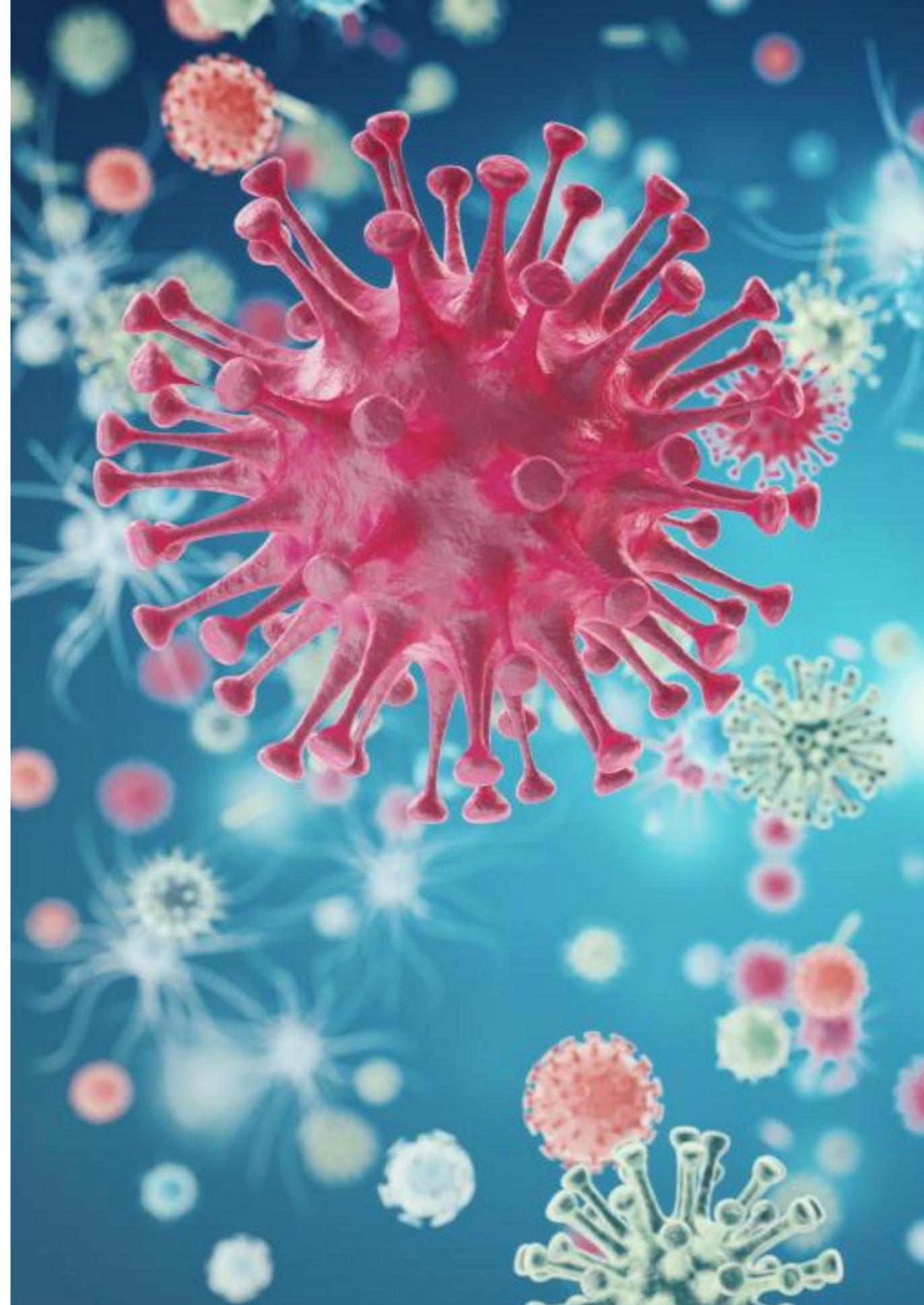
Una web survey presentata nel 2020 realizzata in 25 paesi, ha coinvolto oltre 700 soggetti con più di 50 anni relativamente alla loro percezione del proprio stato di salute. Il 25% si è dichiarato completamente soddisfatto in tutti i domini studiati, un altro 25% circa invece completamente insoddisfatto e il restante 50% una via di mezzo. Da rilevare che, anche se in questa tipologia di pazienti uno dei fattori maggiormente associabili è quello delle comorbidità, la soddisfazione relativa al trattamento è risultata avere lo stesso peso in termini di odds ratio. Ha pesato molto anche la non aderenza, a seguire gli effetti collaterali e lo stigma, mentre più in fondo la politerapia e le interazioni tra farmaci.

Nella survey sono risultati avere un forte impatto sui patient reported outcomes (PROs) il colloquio e il rapporto col medico. Una delle valutazioni più complete che è stata fatta, perchè all'interno di studi registrativi, riguarda la valutazione dei livelli di soddisfazione del paziente nei trial 1488 e 1844 su B/F/TAF rispetto a DTG/ABC/3TC, sia nei naive che nei soggetti virologicamente soppressi, andando ogni mese a porre una serie di domande ai pazienti (es. perdita dell'appetito, nausea/vomito, dolore, febbre, tosse etc). In tal modo sono stati classificati alcuni effetti/problemi come disturbanti o non disturbanti per il paziente. È emerso che i pazienti nel braccio con bictegravir hanno mostrato una migliore soddisfazione. Anche la tollerabilità neuropsichiatrica di B/F/TAF valutata in una coorte tedesca (Hoffmann C et al, 2020) evidenzia che nei primi 6 mesi questa tollerabilità è simile a quella di regimi contenenti do-

lutegravir ma chi ha avuto intolleranza a dolutegravir difficilmente presenta gli stessi sintomi dopo lo switch alla combinazione con bictegravir. Similarmente allo studio sugli anziani sopra citato, ci sono anche studi sulle donne come lo studio 1961 e anche qui sono state mostrate safety (grado 3 < 10% e <1% interruzioni) e tollerabilità confermate anche dalle 12 gravidanze che hanno determinato l'interruzione del farmaco ma al contempo non hanno mostrato danni in senso ostetrico.

Il miglior outcome relativo alle necessità del paziente passa anche attraverso la valenza e la disponibilità del medico a discutere dei suoi bisogni, dei trattamenti e dei dubbi e delle preoccupazioni del paziente, come anche l'informazione sulla non contagiosità (U=U). Proprio l'informazione data ai pazienti sulla non contagiosità in relazione alla soppressione della carica virale in molti paesi e in molti setting è ancora incompleta. È invece emerso come l'aver discusso questo concetto col proprio medico di per sé abbia avuto un impatto positivo sui PROs, sulla soddisfazione del trattamento, su una maggiore motivazione all'aderenza terapeutica e sul miglioramento anche della vita sessuale.

Durante la prima ondata della pandemia da Covid-19 la BHIVA (British HIV Association) ha emesso una raccomandazione in cui da una precedenza all'associazione B/F/TAF in epoca Covid nei casi in cui ci possono essere dei problemi di management perchè va ad individuare una terapia semplice, a singola compressa e ad alta barriera genetica. È anche importante sottolineare che TAF rappresenta uno standard of care nei regimi HAART garantendo i più elevati livelli di forgiveness ai compagni di viaggio e la forgiveness è un elemento importante nel mantenimento della soppressione virologica e della non contagiosità nella real life.



HIV: attenzione ai pazienti fragili e con diagnosi tardiva. Le donne più vulnerabili.

Recenti studi internazionali sull'Hiv si sono soffermati anche sulle differenze di genere, rilevando una serie di specificità che sembra caratterizzare la donna. La donna, infatti, può annoverarsi tra i soggetti fragili in termini di infezione da Hiv: tuttavia, nonostante nel mondo le donne rappresentino oltre la metà delle persone infette, non vengono rappresentate in modo soddisfacente nei trial. La donna presenta degli elementi specifici sotto il profilo clinico, con riferimento sia all'acquisizione dell'infezione, sia alla progressione della malattia. Molte indicazioni necessitano ancora di conferme, ma alcune conclusioni possono dirsi già conclamate.



“Un elemento caratterizzante della donna è il rischio di acquisizione - evidenzia la Prof.ssa **Giulia Marchetti**, Professore Associato di Malattie Infettive Università di Milano, presso l'Ospedale San Paolo - L'apparato genitale femminile presenta alcune caratteristiche specifiche che possono comportare alterazioni in grado di favorire la possibilità di contrarre l'infezione. La letteratura scientifica conferma questa tesi sulla base di due elementi: anzitutto, l'infiammazione a livello genitale femminile

determina anche un aumento delle cellule che possono essere infettate da Hiv; in secondo luogo, è dimostrato che vi sia un'aumentata espressione di alcuni corecettori dell'Hiv sulle cellule della mucosa genitale come evidenziato da studi su biopsie della cervice uterina”.

“Un altro aspetto su cui si è concentrata l'attenzione negli ultimi anni è il cd. microbioma vaginale - aggiunge la Prof.ssa Marchetti - Il microbioma è quell'insieme di batteri normalmente presenti nel nostro organismo a ogni livello, che influenzano tante situazioni di benessere e malattia. Il tipo di microbioma presente a livello vaginale ha effetti sulla probabilità di venire infettati. Questo è stato dimostrato in coorti di pazienti molto ampie. In breve, possiamo affermare che le donne abbiano degli elementi di maggiore vulnerabilità, che sono in buona sostanza legati proprio alle caratteristiche biologiche del distretto genitale femminile, sia in termini di infiammazione, cioè di aumento di cellule infiammatorie che possono essere infettate, sia in termini di microbioma che in alcune tipologie sembra favorire la trasmissione dell'infezione. Questa condizione provoca conseguenze in tema di prevenzione: non per quanto riguarda la PrEP per via orale, ma per i vaginal rings, intrisi di farmaci antiretrovirali, che potrebbero essere meno efficaci perché potrebbero essere influenzati dalle caratteristiche specifiche sia dal microbioma. In questo senso, alcuni germi propri di quadri di disbiosi vaginale hanno mostrato la capacità di metabolizzare i farmaci antivirali rilasciati dagli anelli vaginali, riducendone così la biodisponibilità”.

Le donne e l'evoluzione dell'Aids

Il secondo aspetto riguardante le donne è attinente alla loro diversità nell'evoluzione della malattia. “Nelle prime fase dell'infezione, le donne sembrerebbero avere delle cariche virali di HIV più basse rispetto agli uomini: un dato sostanzialmente positivo, almeno in apparenza – spiega la Prof.ssa Marchetti – Tuttavia, in merito alla progressione, cioè alla probabilità di sviluppare Aids, nessuno studio ha dimostrato con certezza delle differenze tra uomini e donne. Quindi, nonostante una carica virale più bassa in una prima fase, ciò non implica un minore sviluppo della malattia come si potrebbe supporre. I ricercatori hanno approfondito questo aspetto immunologico: ciò che è emerso è che nelle donne, pur con una carica virale più bassa all'inizio dell'infezione, viene a crearsi una situazione di maggiore attivazione del sistema immunitario durante la fase cronica dell'infezione. In particolare, si osserva un aumento dei livelli di sottotipi cellulari che producono interferone, citochina in grado di esplicare un duplice effetto sull'infezione da HIV: un iniziale maggiore controllo della replicazione virale, seguito però da un contributo alla progressione del danno immunologico. Questo è il dato più forte: nelle fasi iniziali dell'infezione, prima del trattamento antivirale, le donne hanno meno carica virale, che si accompagna però ad una maggiore produzione di interferone e di attivazione immunitaria, la quale tuttavia nelle fasi croniche dell'infezione può portare ad una progressione di malattia più rapida. Analogamente, un assetto infiammatorio più elevato nelle donne si associa ad una maggiore probabilità di sviluppare tutte quelle malattie associate alle persone affette da Hiv, quali quelle di tipo cardiovascolare, aterosclerosi precoce, infarti, malattie dell'osso come l'osteoporosi o l'osteopenia, oltre a menopausa precoce, minore funzionalità ovarica, conseguenze all'apparato riproduttivo”.

Attenzione anche ai pazienti fragili

Il tema delle donne è stato oggetto di numerose riflessioni nell'ambito del Congresso ICAR 2020, occasione per focalizzare l'attenzione sulle popolazioni più complesse e fragili, importante componente dei soggetti affetti da HIV. “La popolazione che ha contratto l'infezione da HIV sta invecchiando ed è molto importante considerare le diverse comorbidità al momento della valutazione della terapia antiretrovirale, non soltanto per le interazioni farmacologiche, ma anche per evitare di sommare effetti collaterali simili – sottolinea la Prof.ssa **Cristina Mussini**, Professore Ordinario di Malattie Infettive presso l'Università di Modena e Reggio Emilia e co-presidente del Congresso - L'attiva partecipazione al convegno della community ha aiutato a far emergere problematiche sociali ed etiche scarsamente considerate in altri ambiti, come quelle legate alla popolazione transgender, che presenta peculiarità e fragilità che meritano di essere affrontate in modo adeguato, o alle donne. Altri soggetti con corsi dell'infezione più complessi sono i pazienti con presentazione tardiva, oltre ad adolescenti e giovani adulti che hanno acquisito l'infezione per via materna. Inoltre, ogni aspetto sia sanitario sia sociale legato allo stigma risulta amplificato nella popolazione immigrata, i cui soggetti spesso sono legati a una presentazione tardiva, a una minore aderenza e al rischio di perdita al follow-up. Infine, questi tempi difficili per tutti lo sono ancora di più per una popolazione che per motivi sanitari e sociali è più fragile di altre. Infatti, l'infezione da Covid-19 ha avuto un importante impatto negativo su tutta la cascata della cura dell'infezione da HIV: l'impatto negativo si ha a partire dalla prevenzione, quindi dal test e dalla PrEP, per la quale, nonostante i recenti progressi, in Italia persiste ancora una non rimborsabilità, contrariamente agli altri Paesi europei”.

Ridotto catabolismo osseo e ridotta infiammazione nelle persone con HIV che passano a farmaci contenenti TAF

Il passaggio da regimi terapeutici per le persone che vivono con l'HIV contenenti tenofovir disoproxil fumarato (TDF) a regimi con tenofovir alafenamide (TAF) porta ad una diminuzione precoce dei marker pro-infiammatori e del collagene libero derivato dagli osteoclasti (CTX-1) suggerendo un contenimento nel riassorbimento osseo. I ricercatori precisano che questi dati sono stati ottenuti in pazienti HIV positivi (HIV+) virologicamente soppressi. È quanto mostra uno studio della coorte italiana ICONA presentato al recente congresso ICAR (Italian Conference on AIDS and Antiviral Research).

Riducendo i livelli plasmatici di tenofovir, tenofovir alafenamide (TAF) è in grado di preservare la densità minerale ossea (BMD). I cambiamenti nella composizione ossea sembrano essere multifattoriali e possono essere influenzati anche dall'HIV reservoir, probabilmente attraverso un persistente basso stato infiammatorio. L'impatto del passaggio a regimi contenenti TAF su osteoimmunità, infiammazione e l'HIV-DNA è stato fino ad oggi scarsamente studiato.

Questo nuovo studio di coorte multicentrico retrospettivo aveva come obiettivo lo studio dei cambiamenti nel turnover osseo, dei marcatori infiammatori e dell' HIV-DNA in pazienti che passano da regimi contenenti TDF a regimi con TAF.

Sono stati reclutati pazienti HIV+ in terapia antiretrovirale efficace (HIV-RNA <50 cp / ml) ed arruolati all'interno della co-

orte di ICONA. Sono stati raccolti dati demografici, clinici e di laboratorio.

Complessivamente, sono stati inclusi 146 pazienti [età mediana 48 anni (IQR 40-55)], di cui 26 donne (17,8%) con una conta mediana di CD4 al cambio terapia di 672/mm³ (475-879).

Tutti i pazienti avevano mantenuto la soppressione virologica per 12 mesi. Nel modello non aggiustato, a T1 (12 mesi dallo switch) i ricercatori hanno osservato una riduzione dell'attivazione (-1,8 p <0,01), dei marker infiammatori (sCD14: -0,5 p <0,01, IL-6: -0,8 p <0,01) e di VCAM-1: -0,1 p <0,01, senza cambiamenti nell'HIV-DNA (+12,5, p=0,85).

Tra i marker del metabolismo osseo, solo CTX-1, marcatore che a seguito del rimaneggiamento osseo viene rilasciato nel torrente sanguigno, ha mostrato una tendenza decrescente (-4,9 p = 0,06), senza differenze nei precursori osteblastici circolanti (OBP), nei precursori osteoclastici circolanti (OCP) e in P1NP, marcatore di formazione ossea.

Avendo dimostrato una tendenza alla diminuzione del marcatore di riassorbimento CTX-1, i ricercatori hanno eseguito un modello statistico multi-variabile volto a identificare i fattori associati al cambiamento dell'osteoclastogenesi. Questo modello non ha mostrato nessuna associazione tra riassorbimento osseo e infiammazione, ma ha bensì trovato un'associazio-

ne positiva tra i precursori osteoclastici circolanti (OCP) e i CD8+ prima dello switch, indipendentemente da potenziali confondenti, incluso CD38+ (aumento di 0,10 dell'OCP per 100 CD8 +/mm³ maggiore p=0,004).

Gli autori concludono che il passaggio a TAF in pazienti HIV+ virologicamente soppressi ha portato ad una diminuzione precoce dei marker pro-infiammatori e del collagene libero derivato dagli osteoclasti (CTX-1) suggerendo un contenimento nel riassorbimento osseo. Questo risultato, insieme all'associazione indipendente tra progenitori osteoclasti ridotti e CD8+, noti inibitori dell'osteoclastogenesi nel modello murino, potrebbe indicare un possibile meccanismo alla base della maggiore sicurezza ossea del TAF.

“Questo risultato preliminare è particolarmente significativo perché introduce un possibile meccanismo osteoimmunologico alla base della ridotta tossicità ossea dei regimi contenenti TAF”.

Bibliografia

Reduced Bone catabolism and inflammation in patients switching to TAF-containing cART. E.S. Cannizzo, A Cozzi-Lepri, F. Ceccherini S., R. Scutari, C. Alteri, A. Tavelli, D. Bernacchia, E. Merlini, A. Castagna, A. Antinori, A. d'Arminio Monforte, G. Marchetti on behalf of Icona and TAF-Icona Study Groups.. 12^o congresso nazionale ICAR, 12-16 ottobre 2020

Biomarkers	N	T0 (at switch)		T1 (12 months after switch)		Change T0-T1	
		Mean1	SD1	Mean2	SD2	Difference	p-value
CD8+CD38+ HLA-DR+ (%)	146	9.6	10.7	7.7	9.4	-1.8	<.01
sCD14 (ug/ml)	148	2.0	0.7	1.6	0.6	-0.5	<.01
hsCRP (ug/ml)	148	3.4	4.1	3.1	3.1	-0.4	0.26
CTX-1 (ng/ml)	48	10.2	25.1	5.3	9.2	-4.9	0.06
DNA, per CD4 count	106	639.6	790.8	652.1	938.4	12.5	0.85
DNA, per PBMC	106	130.1	142.5	135.1	164.1	5.0	0.67
IL-6 (pg/ml)	148	2.9	2.3	2.2	2.3	-0.8	<.01
OBP (%)	147	5.4	4.2	4.7	3.8	-0.7	0.16
OCP (%)	147	0.8	0.3	0.8	1.3	-0.0	0.71
P1NP (pg/ml)	48	689.6	638.4	758.1	726.4	68.6	0.35
VCAM-1 (ug/ml)	148	1.2	0.6	1.1	0.6	-0.1	<.01

sCD14: soluble CD14; hsCRP: high sensitive C reactive protein; CTX-1: C terminal telopeptide-1; IL-6 : interleukine-6 ; OBP: osteoblast precursors ; OCP: Osteoclast precursors; P1NP: Type I procollagen N-terminal propeptide ; VCAM-1 : Vascular cell adhesion protein 1

Nel modello univariato dopo lo switch a TAF, I ricercatori hanno osservato una riduzione nell'attivazione [-1.8 p<0.01], nei marker infiammatori [sCD14: -0.5 p<.01, IL-6:-0.8 p<.01],VCAM-1: -0.1 p<.01, nessuna modifica nell'HIV-DNA [+12.5, p=0.85]. tra i marker del catabolismo osseo, solo CTX-1 ha mostrato una tendenza a diminuire [-4.9 p=0.06], con nessuna differenza in OBP, OCP, P1NP.



HIV oggi è cronicizzabile.

Si può azzerare il rischio contagio, ma restano stigma e ignoranza nei giovanissimi

Le terapie moderne per l'infezione da HIV hanno trasformato questa malattia in una patologia cronica. Oggi l'aspettativa di vita di una persona affetta da infezione da HIV è sostanzialmente sovrapponibile a quella della popolazione generale. “Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato una maggior frequenza di alcune patologie non infettive, legate normalmente all'invecchiamento, quali ad esempio le malattie cardiovascolari, per le quali il rischio è quasi il doppio nelle persone con infezione da HIV – ha evidenziato il Prof **Paolo Bonfanti**, Professore di Malattie Infettive presso l'Università Milano-Bicocca a Monza - Le terapie attualmente a disposizione permettono comunque di abbassare il rischio di sviluppare queste condizioni legate all'invecchiamento, riducendo lo stato di infiammazione cronica che l'infezione determina e che è in parte alla base di esse. Pur trattandosi di regimi terapeutici gravati da minor tossicità rispetto a quelli del passato, possono comunque indurre alcuni eventi inattesi come l'aumento di peso e costituire quindi essi stessi un potenziale fattore di rischio”.

La strategia shock & kill: una speranza per eradicare il virus dell'Hiv

L'Hiv oggi si può controllare, garantendo al paziente una qualità di vita molto simile al resto della popolazione, e si può ridurre la viremia fino ad azzerarne il rischio contagio. Resta di fatto un ultimo limite ancora non superato: l'eradicazione del virus dall'organismo. Uno dei principali ostacoli all'elimina-



Giulio Maria Corbelli

HIV, nel 2020 c'è ancora stigma verso questa infezione?

 **GUARDA IL VIDEO**

zione dell'HIV dall'organismo è la sua capacità di sopravvivere in forma latente dentro le cellule CD4 (Linfociti T) che si trovano in uno stato non attivo. Queste cellule sono infettate da HIV e lo mantengono in uno stato di latenza: il virus resta così invisibile al sistema immunitario e si formano dei reservoir virali. Soltanto quando il virus comincia a riprodursi, il sistema immunitario rileva la cellula infetta. “La terapia antiretrovirale permette di mantenere un basso livello di replicazione virale durante l'attivazione di queste cellule latenti – evidenzia il Prof. **Massimo Clementi**, Professore Ordinario di Micro-

biologia e Virologia all'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano - Ma, come dimostrato da recenti studi, un'interruzione terapeutica di poche settimane provoca un rimbalzo della carica virale a livelli corrispondenti a quelli pre-trattamento. In un primo momento, è stato affermato che un trattamento antiretrovirale precoce potesse ridurre la possibilità dell'HIV di stabilire dei serbatoi del virus. Altri studi più recenti, invece, sono basati su strategie che mirano a far uscire queste cellule dalla latenza al fine di riconoscerle. L'idea di risvegliare il virus è il primo passo per quella che i ricercatori hanno ribattezzato una strategia di shock & kill, il cui scopo mira a eradicare completamente il virus dal soggetto infettato”.

Le rivoluzioni U=U e PrEP, ma resta lo stigma

In merito alle più significative novità, il 2019 ci ha consegnato un'evidenza scientifica rivoluzionaria, sintetizzata nell'acronimo U=U, Undetectable=Untransmittable, Non rilevabile=Non trasmissibile. Una conclusione che supporta l'efficacia della terapia antiretrovirale nella prevenzione della trasmissione dell'infezione da HIV da persone che hanno raggiunto la soppressione virologica. In altri termini, le persone con HIV in terapia efficace non trasmettono il virus ai/alle partner, grazie alla corretta assunzione della terapia antiretrovirale. “Mi sembra una rivoluzione rimandata per il momento, vista



Undetectable = Untransmittable

la poca pubblicità data a una scoperta che segna una svolta epocale – dichiara **Sandro Mattioli**, Presidente Plus, Persone LGBT+ Sieropositive, Bologna – Per i pazienti significa molto, visto anche l’impatto che può avere sullo stigma e contro la discriminazione: siamo passati dalle accuse di “untori” a un fatto scientifico innegabile, per cui le persone con Hiv, se sottoposte a terapia efficace, non sono contagiose. Questa innovazione dunque ha sia una valenza scientifica e clinica, ma anche un peso sociale, culturale e infine psicologico. Proprio su questi elementi si dovrebbe intervenire con iniziative volte a promuovere il messaggio di questa novità”. In tanti, infatti, soprattutto tra i più giovani ancora non sono al corrente di questa svolta, così come persiste un’ignoranza sulle modalità di trasmissione del virus, sui rischi che si corrono e sulle necessarie precauzioni da prendere in merito a comportamenti corretti e modalità di prevenzione. “Un’altra questione delicata è legata alla prevenzione – aggiunge Mattioli – La PrEP, infatti, la profilassi pre-esposizione, che consiste nell’assunzione preventiva di farmaci attivi contro Hiv, è accertata da numerosi studi scientifici come efficace, ma resta poco diffusa e molto costosa, non rimborsata dal SSN, rischia di diventare una prevenzione di classe perché non accessibile da tutti”. Inoltre, in questi mesi, la situazione si è aggravata per la pandemia di Covid-19: le misure prese per far fronte all’emergenza, infatti, hanno reso più complicata sia la gestione delle persone con HIV, sia la prevenzione, a partire proprio dalla PrEP, che ha subito ulteriori difficoltà nell’accesso.



Altre news

I vaccini: un ritorno alle origini per combattere le malattie infettive e l'HIV

Fast-Track Cities, a che punto siamo per l'Hiv?

HIV, è necessario identificare nuovi marcatori clinici

COVID19, quali ripercussioni sulle persone che vivono con l'HIV?

Epatite C, semplificazione della terapia e minore durata per raggiungere l'obiettivo "eliminazione"



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

I vaccini: un ritorno alle origini per combattere le malattie infettive e l'HIV

Le vaccinazioni giocano un ruolo fondamentale nell'allungare la vita ai pazienti, non solo di quelli con HIV, in quanto sono in grado di evitare 5 milioni di decessi all'anno e in questo frangente storico è fondamentale raccomandare, soprattutto ai pazienti HIV-positivi, di vaccinarsi almeno contro l'influenza e lo pneumococco. È quanto raccomandano gli esperti che si sono riuniti durante l'evento annuale dell'ICAR.

In tutti i casi in cui sono stati realizzati vaccini efficaci contro una specifica malattia, sia essa un'infezione virale o batterica, abbiamo osservato una riduzione dei casi che spesso supera il 90%.

Il tempo necessario per lo sviluppo di un nuovo vaccino è stato sempre lungo, storicamente, intorno ai 10 anni. Queste tempistiche non sono accettabili nell'attuale contingenza storica, nel pieno della pandemia da SarsCov2; di conseguenza gli scienziati hanno dovuto riorganizzare le varie fasi del processo di sviluppo di un vaccino e ridurre i tempi, ma questa nuova modalità potrà riflettersi anche su tutti gli altri vaccini in sviluppo.

La fase di definizione del candidato e anche quella di studio preclinico sui modelli animali si è velocizzata per cui oggi si arriva in tempi più brevi alla sperimentazione clinica.

Le fasi di sviluppo clinico spesso si accavallano, si accorciano i tempi per le procedure regolatorie e si inizia anticipatamente a produrre il vaccino in scala industriale. Il numero di trial sui vaccini in sviluppo contro l'infezione da nuovo Coronavirus è sicuramente l'espressione dello sforzo in questi ultimi mesi di tutta la comunità scientifica in questo campo.

Attualmente sono in sviluppo numerosi vaccini non solo contro per l'infezione da Coronavirus: di particolare rilievo per la salute pubblica sono quelli contro Ebola, Zika, Dengue e tubercolosi, così come quelli contro il virus respiratorio sinciziale, contro alcune infezioni batteriche (Escherichia coli e Stafilococco) con la speranza di arrivare finalmente ad avere il vaccino contro l'HIV.

“Un altro tema molto importante riguarda la co-somministrazione di vaccini, che può rendere più semplice la vaccinazione di un paziente. Questa modalità di accoppiamento può essere valutata ad esempio per la vaccinazione antinfluenzale e pneumococcica; uno studio pubblicato documenta come sia possibile co-somministrare in modo efficace il vaccino contro il virus respiratorio sinciziale, noto per essere un problema del paziente anziano, insieme con il vaccino influenzale [1]” ha commentato la Prof.ssa **Antonella Castagna**, Professore associato, Malattie Infettive, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano.

Vaccini diversi sulla base di una stessa piattaforma

Sono numerose le modalità di realizzazione di un vaccino, che possono prevedere l'uso dell'agente infettivo in quanto tale (in forma viva o attenuata), o di sue componenti, spesso realizzate con metodiche di ingegneria genetica.

I vaccini contro le malattie virali, si possono suddividere per l'utilizzo di un vettore virale replicante e non replicante. I vettori virali non replicanti presentano il vantaggio di eliminare il gene

di replicazione, hanno un buon profilo di sicurezza e utilizzano un vettore comune a molte piattaforme vaccinali; questi vaccini producono in genere una risposta immunitaria meno robusta e persistente rispetto ai vaccini con vettori virali replicanti ed è spesso necessario effettuare iniezioni di richiamo.

Recentemente è stato pubblicato su Nature un articolo che valuta la risposta anticorpale nei macachi per un vaccino contro SarsCov2 che si basa sulla tecnologia a vettore virale, che dimostra la robusta risposta immunitaria e la capacità di prevenire la riduzione di peso, la polmonite e la mortalità a seguito dell'infezione.

I ricercatori hanno osservato titoli anticorpali importanti dopo due e quattro settimane dalla somministrazione a seguito di una singola somministrazione, titoli paragonabili o addirittura superiori a quelli che si osservano in soggetti che hanno sviluppato anticorpi naturali contro la malattia a seguito dell'infezione [2].

Sono in fase di pubblicazione i dati del primo studio randomizzato in doppio cieco contro placebo di fase 1-2 che è andato a valutare sicurezza e immunogenicità di questo stesso vaccino che utilizza come vettore non replicante l'adenovirus26. È stato valutato in soggetti adulti di età compresa tra 20 e 55 anni o superiore ai 65 anni, a cui è stato somministrato il vaccino al giorno 1 e al giorno 57.

Gli endpoint dello studio sono stati la risposta immunologica e la definizione quali e quantitativa degli eventi avversi che si sono presentati. La risposta anticorpale al giorno 1 e al giorno 29, titolata con metodo Elisa, è risultata superiore nei volontari vaccinati rispetto a quelli trattati con placebo. A seguito di questi dati è stato avviato un trial di fase 3 in cui sono coinvolti anche diversi centri italiani, basato sulla stessa piattaforma vaccinale, di cui è attualmente in corso l'arruolamento.

Lo stesso Adenovirus 26 è un vettore usato anche nella piattaforma impiegata per lo studio di un vaccino in fase di realizzazione nei confronti di Ebola.



Il vaccino contro l'HIV: stato dell'arte

“Il percorso vaccinale può essere complesso quando ci troviamo di fronte a instabilità e variabilità genetica dell'agente patogeno o quando ci troviamo davanti a pazienti la cui risposta cellulare mediata dai linfociti T è compromessa. Questo è il caso di malattie come tubercolosi, malaria e, soprattutto, vale per l'HIV - ha dichiarato Castagna - Gli elementi che ostacolano la realizzazione del vaccino e che non ci consentono di averlo ancora a disposizione sono principalmente la diversità genetica del virus, l'assenza di un'immunità naturale e di un modello di riferimento, l'imperfezione dei modelli animali per poter valutare l'efficacia vaccinale e, non ultimo, un ritorno degli investimenti che si ipotizza limitato”.

Attualmente si sta cercando di ottenere un vaccino contro l'HIV utilizzando il vettore virale non replicante Adenovirus 26.

Nel 2018 sono stati pubblicati gli studi di fase 1-2a sia su volontari sia nei macachi; l'idea alla base è costruire un vaccino che, sul vettore, inserisce più porzioni genetiche proteiche in modo da ottenere una copertura il più ampia possibile, presupposto per un vaccino mosaico.

Il vaccino mosaico ha fornito risposte immunitarie robuste sui macachi e negli uomini e ha offerto un'adeguata protezione sierologica sulle scimmie.

Sono stati di conseguenza avviati due importanti studi. Il primo è lo studio di fase 2b Imbokodo, sudafricano, diretto in maniera predominante contro il clade C, rivolto a donne e che analizza soprattutto la trasmissione di HIV per via vaginale.

Questo studio è molto importante perché ha completato l'arruolamento e siamo in attesa dei risultati. Sono state coinvolte donne di età compresa tra 18 e 35 anni; si effettuano 4 somministrazioni, al tempo 0 e dopo 12 settimane con Ad26.Mos4.HIV (vaccino Ad26 + Mosaico4), mentre con la terza e quarta somministrazione si aggiunge Clade C gp140 (vaccino proteico).

L'endpoint primario è l'efficacia nel ridurre le infezioni da HIV, che si spera sia intorno al 50%; al momento non sono stati segnalati allarmi di sicurezza.

Il secondo studio, Mosaico, coinvolge America ed Europa; è uno studio di fase 3 che ha arruolato maschi omosessuali e transgender con l'obiettivo di analizzare soprattutto la via di trasmissione rettale.

Questo studio coinvolge tre centri in Italia (San Raffaele di Milano, Policlinico di Modena e Spallanzani di Roma), si basa sullo stesso concetto del trial Imbokodo cioè l'utilizzo di somministrazioni ripetute (al mese 0 e 3 di Ad26.Mos4.HIV; in terza e quarta somministrazione si aggiungono Clade C e un mosaico della gp140), per potenziare ulteriormente questa copertura.

Sono stati arruolati 3800 partecipanti e l'endpoint primario è quello di valutare l'efficacia vaccinale nella popolazione omosessuale o transgender, rilevata come variazione del numero di nuove infezioni, in un periodo compreso tra i 7 e i 24 mesi.

“Stiamo vaccinando i primi pazienti e per noi clinici, che abbiamo seguito questa infezione da così tanti anni, indipendentemente dal risultato del trial, è un momento molto forte dal punto di vista emotivo” ha concluso Castagna.

Bibliografia

Castagna A. Back to basic: paving the way to HIV and other infections vaccines. ICAR Digital Edition, 12-16 Ottobre 2020

1) Sadoff J, De Paepe E, Haazen W, et al. Safety and Immunogenicity of the Ad26.RSV.preF Investigational Vaccine Coadministered With an Influenza Vaccine in Older Adults. *J Infect Dis.* 2020 Aug 26:jiaa409. doi: 10.1093/infdis/jiaa409. Epub ahead of print. PMID: 32851411. [Leggi](#)

2) Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature.* 2020 Oct;586(7830):583-588. doi:10.1038/s41586-020-2607-z. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32731257; PMCID: PMC7581548. [Leggi](#)

3) Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet.* 2018 Jul 21;392(10143):232-243. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31364-3. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30047376; PMCID: PMC6192527. [Leggi](#)

Fast-Track Cities, a che punto siamo per l'Hiv?

Nel corso della 12esima edizione della conferenza italiana sull'AIDS e la ricerca antivirale (ICAR 2020) è stato fatto il punto sulla situazione italiana in merito al progetto Fast-Track Cities, con il contributo di cinque delle sette località italiane (la città di Torino si è aggiunta solo di recente) che hanno aderito all'iniziativa: Palermo, Sanremo, Firenze, Bergamo e Milano.

Fast-Track Cities è una partnership globale tra città e comuni in tutto il mondo in collaborazione con quattro partner principali, l'International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC), il Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), lo United Nations Human Settlements Programme (UN-Habitat) e la città di Parigi. Lanciata a dicembre 2014 in occasione della Giornata mondiale contro l'AIDS, l'iniziativa è cresciuta fino a superare la quota di 300 città e comuni che si sono impegnati ad accelerare i loro interventi locali per raggiungere l'obiettivo di sviluppo sostenibile 3.3 entro il 2030 e porre fine alle epidemie di Hiv, tubercolosi ed epatite virale (Hbv e Hcv).

Una collaborazione globale contro Hiv, tubercolosi, Hbv e Hcv

La IAPAC fornisce assistenza tecnica e si impegna in interventi diretti in quasi 150 città e comuni prioritari in tutto il mondo. Questi includono la generazione e il monitoraggio dei dati, la pianificazione dell'implementazione, lo sviluppo delle capacità, il coinvolgimento della comunità, l'eliminazione dello stigma e la valutazione della qualità della vita e dell'assistenza.

I sindaci designano le loro città come Fast-Track Cities firmando la relativa Dichiarazione di Parigi, che delinea una serie di impegni per raggiungere gli obiettivi dell'iniziativa. Inizialmen-

te focalizzata sul raggiungimento degli obiettivi HIV 90-90-90* di UNAIDS (l'agenzia Onu per la lotta al virus Hiv), la Dichiarazione di Parigi è stata aggiornata per stabilire il raggiungimento dei tre obiettivi 90 come punto di partenza per arrivare all'assenza di nuove infezioni da Hiv e zero decessi correlati all'Aids.

*Che entro il 2020 nel mondo il 90% di tutti i casi di HIV fosse diagnosticato, che il 90% delle persone sieropositive avesse accesso alle terapia antiretrovirali e che il 90% delle persone trattate potesse ottenere la soppressione della carica virale.

«L'iniziativa Fast-Track Cities si sta rapidamente sviluppando a livello globale. In Italia abbiamo iniziato ad avere una vera rete di città membri e puntiamo ad avere nei prossimi sei-nove mesi una rete di almeno 10 città italiane aderenti» ha dichiarato **Bertrand Audoin** della IAPAC introducendo la discussione. «Questa tavola rotonda è l'occasione per discutere della costruzione di una rete tra le città italiane aderenti, della costruzione di collegamenti tra città e regioni province e di cominciare a pensare a come avere un impatto sulle politiche nazionali relative all'Hiv».

La tavola rotonda è stata organizzata allo scopo di discutere dei modelli organizzativi nelle città italiane, dello stato di avanzamento del progetto e delle differenze tra le varie esperienze su temi specifici. A partire dal rapporto di collaborazione con le istituzioni e il territorio, che ovviamente varia da città a città a seconda delle situazioni locali.

Palermo

Palermo è diventata Fast-Track City nel novembre dello scorso anno in occasione del congresso nazionale SIMIT, per poi

fermarsi in conseguenza della pandemia da Covid-19. Nel frattempo è stato realizzato un protocollo di intesa fra il Policlinico e l'assessorato alle attività sociali del comune di Palermo, che sta per essere perfezionato. Il comune metterà a disposizione di Palermo Fast-Track City una sede in centro città per uno o due pomeriggi a settimana. È stato realizzato il sito internet dedicato all'iniziativa e dovrebbe essere presto completo e funzionante.

«Ho preso rapporti con l'assessorato alla salute e il dipartimento prevenzione per avviare delle attività congiunte e ho parlato con esponenti di alcune associazioni per poter avere una collaborazione nelle attività di checkpoint. Ho preso contatti con aziende farmaceutiche, soprattutto con Gilead che si è resa disponibile per fornire i kit diagnostici per la diagnosi rapida di Hiv, Hcv e sifilide, quindi sono molto ottimista su quello che stiamo facendo e che realizzeremo a brevissimo» ha spiegato il Prof. **Antonio Cascio**, responsabile della U.O.C. di Malattie Infettive e del Centro Regionale di Riferimento AIDS presso l'AOU Policlinico Giaccone di Palermo.

«Per implementare il progetto, ritengo importante divulgare le iniziative nei territori non coperti dall'iniziativa. Palermo potrebbe coinvolgere le associazioni che operano nei comuni vicini della Sicilia occidentale per sviluppare qualcosa insieme» ha aggiunto. «Questo potrebbe esser fatto appunto in tutte le Fast-Track Cities sotto una regia comune, magari facendo tesoro delle esperienze positive dei centri che hanno operato per primi e che quindi possono dare supporto a quelli meno esperti».

Sanremo

«Abbiamo firmato il progetto nella settimana del festival, poi dopo 15 giorni c'è stato il lockdown quindi siamo un po' in ritardo. In collaborazione con il comune di Sanremo abbiamo costruito un tavolo di lavoro insieme all'assessorato alle poli-

tiche sociali nel quale abbiamo programmato le future attività di awareness nelle scuole, che molto probabilmente porteremo avanti in collaborazione con Anlaids Liguria e che speriamo di poter avviare dal 2021» ha detto il dottor **Giovanni Cenderello**, direttore Malattie Infettive ASL 1 Imperiese. «Stiamo programmando di effettuare almeno tre o quattro giornate di test in piazza e vorremmo riuscire farne una nella settimana del festival il prossimo marzo, Covid permettendo».

A Sanremo è stata avviata l'attività ambulatoriale ed è stato aperto l'ambulatorio Hiv per 2 pomeriggi a settimana, nei giorni di lunedì e giovedì, in modo tale da permettere da una parte alle persone che lavorano di avere un accesso anche pomeridiano fino alle 18 e dall'altra a quanti intendono fare il test Hiv di godere di una maggiore riservatezza.

La città ha aderito al progetto ita-PrEP per poter fornire la PrEP (Profilassi Pre Esposizione, consiste nell'assunzione di farmaci anti-Hiv in presenza di un rischio significativo di contrarre il virus, al fine di ridurre le probabilità di infettarsi) in maniera gratuita ai pazienti che sono in carico al servizio. Il casinò di Sanremo si è proposto come uno degli sponsor istituzionali, insieme ad alcune aziende che supporteranno i vari eventi.

«Per avviare l'iniziativa non abbiamo avuto particolari difficoltà nel reperire le risorse economiche, grazie alla disponibilità del comune e di alcune aziende farmaceutiche che hanno già dato la loro adesione» ha continuato Cenderello. «Il problema è più che altro legato alla disponibilità del personale, dato che non è semplice trovare chi ci possa aiutare a realizzare questo programma in una città abbastanza piccola e con poche risorse infettivologiche. Stiamo cercando la collaborazione di uno psicologo da formare e possibilmente di poter disporre di uno o due medici in più in reparto, che possano permettere agli altri di liberarsi per seguire la formazione».

Bergamo

«Abbiamo trovato una corrispondenza immediata con il sindaco che ha supportato il progetto fin dal principio. Ci siamo riuniti più volte e abbiamo tentato di coinvolgere tutte le realtà del terzo settore che in qualche modo potevano interagire su queste problematiche» ha detto il Prof. **Franco Maggiolo** dell'Unità Operativa Malattie Infettive - ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo. «Accanto a queste abbiamo coinvolto l'ASL, l'ATS e il comune, abbiamo il supporto dell'assessore alle politiche sociali e abbiamo costituito un direttivo di coordinamento per le varie attività, in modo che tutte le associazioni e le istituzioni che fanno parte dell'iniziativa siano libere di portare avanti i loro progetti sotto un cappello unico».

Tra le varie iniziative Hiv promosse a Bergamo, quest'anno ha funzionato molto bene il progetto "per chi vuole conoscere" gestito dall'Associazione Comunità Emmaus nelle scuole superiori, indirizzato soprattutto all'educazione alla salute e alla lotta allo stigma, come portare a conoscenza dei giovani il



prof. Franco Maggiolo

Bergamo "Fast track city", a che punto siamo con gli obiettivi HIV per 2020 e oltre?



GUARDA IL VIDEO

messaggio U=U. Ha coinvolto più di 1300 studenti che hanno elaborato degli outcome contro la discriminazione.

«Abbiamo aperto il checkpoint a giugno e il servizio sta funzionando regolarmente. Lo abbiamo esportato a Viareggio per un weekend e abbiamo effettuato test nella sede dell'Arcigay» ha aggiunto. «Abbiamo istituito, causa Covid, il progetto "SOS farmaci" per la consegna a domicilio dei farmaci antiretrovirali a favore dei pazienti in lockdown che non potevano raggiungere l'ospedale e che ha funzionato molto bene. Resta ancora qualche difficoltà a raggiungere alcune popolazioni molto critiche, come i pazienti tossicodipendenti attivi che non fanno riferimento al SerT e per questo abbiamo richiesto il supporto all'organizzazione di Fast-Track Cities».

Milano

A Milano il primo dicembre del 2018 il sindaco Sala ha firmato la dichiarazione di Parigi, sancendo così l'ingresso della città nel network di Fast-Track Cities. Subito dopo sono state istituite due cabine di regia, una formata da un gruppo di attori chiave a livello cittadino quali il comune, gli ospedali, la Fondazione The Bridge che sviluppa progetti d'intervento in ambito sociale e sanitario, e le associazioni, con lo scopo di condividere informazioni relative all'infezione da Hiv e alla sua epidemiologia e implementare attività sul territorio.

Una seconda cabina di regia è stata organizzata con un gruppo allargato composto da partner e sponsor intenzionati a partecipare al progetto, non solo attraverso l'offerta di supporto pratico economico ma anche nell'individuazione di modalità di intervento e nella proposta di azioni comuni.

«Le disponibilità sono state date da Sky, Microsoft, da alcune aziende farmaceutiche come Merck, Gilead e ViiV e nel contempo le associazioni milanesi Asa Associazione solidarietà

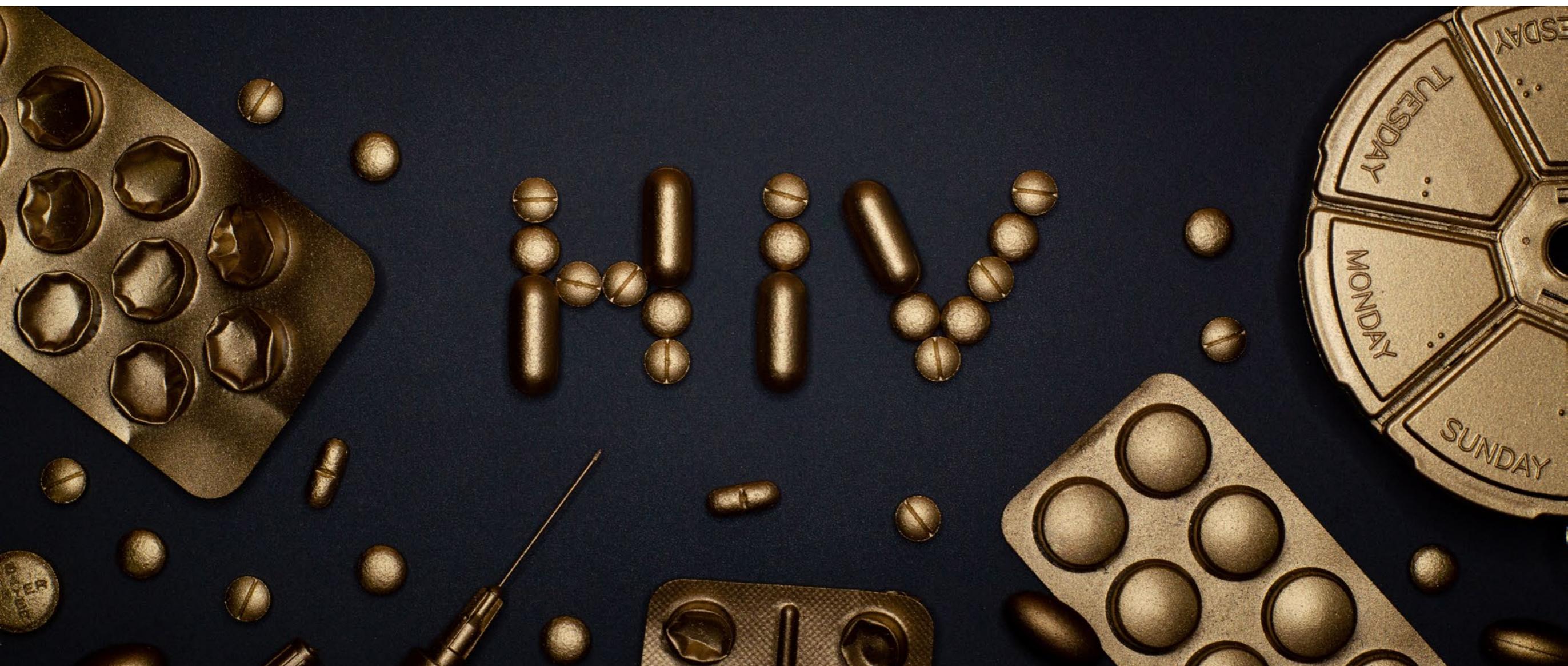
AIDS, ANLAIDS, fondazione LILA Milano Onlus e CIG Arcigay Milano, realtà che operano sul territorio da oltre 30 anni e che conservano una lunga storia di condivisione di azioni e intenti. È stata fondata l'associazione Milano CheckPoint ed è stato attivato il Milano checkpoint dove fare gratuitamente il test per l'Hiv, con il supporto del comune di Milano e di SIMIT Lombardia, le cui porte si sono aperte nel febbraio 2019» ha riferito **Donatella Manieri** di ANLAIDS Lombardia.

«Le azioni rivolte all'Hiv in questo periodo sono state molte. Oltre alle partecipazioni a congressi e convegni anche internazionali legati al progetto, c'è stato un lavoro di progettazione e la creazione di uno spot che è girato su molti circuiti tra cui Sky

e sul web a ridosso della giornata mondiale per la lotta contro l'Aids. «L'attività più importante è stata l'ideazione e la creazione del checkpoint perché le associazioni aderenti sono riuscite a creare intorno a questo servizio, oltre alla presenza di molti volontari e medici che provengono dagli ospedali cittadini, un grande lavoro e un grande servizio rivolto alla cittadinanza».

Firenze

A Firenze la collaborazione tra i servizi dedicati alle malattie infettive e gli enti del terzo settore coinvolti nella lotta all'Hiv nasce già dalla fine degli anni '80. Da dieci anni è stato istituito anche un tavolo delle istituzioni, la quarta commissione del comune di Firenze, che si occupa di sanità e ospita le tematiche Hiv.



«Questo progetto, che era già in essere ma che si è concretizzato con l'adesione a Fast-Track Cities il 30 novembre 2019, si è realmente ufficializzato come percorso» ha riferito la Dr.ssa **Francesca Vichi**, vicepresidente ANLAIDS Firenze. «All'interno di questo progetto il tavolo di coordinamento, che prima coinvolgeva anche il comune ed enti del terzo settore, ha coinvolto la Società della Salute, un consorzio pubblico toscano che funge da tramite tra i sindaci e la popolazione e che ha il compito istituzionale di integrare i poteri dei sindaci e il volere politico con il desiderio di portare benessere sul territorio».

Al tavolo di coordinamento è presente anche la sanità, con l'università e l'assessorato alla promozione della salute, al quale fanno riferimento le scuole e i centri sportivi. In aggiunta ci sono il servizio sociale, il servizio tossicodipendenze e il servizio di salute mentale.

Grazie alla collaborazione con il comune, con il terzo settore e con le aziende sanitarie, Firenze dispone di un servizio di assistenza domiciliare che in questo periodo di pandemia si è dimostrato estremamente utile, anche per portare i farmaci a chi ne aveva necessità. Sono stati effettuati contatti telefonici di supporto alle famiglie e ai parenti dei pazienti Hiv tramite le associazioni, sia per le pratiche sociali che per le pratiche legali, oltre che per fornire informazioni.

«L'obiettivo del terzo settore era quello di raggiungere le popolazioni chiave come le chi fa uso di stupefacenti, i detenuti, i sex workers e le popolazioni vulnerabili come gli immigrati e le persone emarginate e indigenti. A questo fine è stata istituita anche una casa accoglienza messa a disposizione dall'Associazione Niccolò Stenone ONLUS, che fornisce 24 ore su 24 la possibilità di effettuare dei test Hiv e Hcv e la presa in

carico diretta da parte dell'ospedale, per poter avviare immediatamente la terapia e quindi ridurre il rischio di diffusione dell'Hiv» ha aggiunto Vichi.

«Abbiamo istituito gli ambulatori PrEP e le vaccinazioni associate alle unità operative di malattie infettive e la disponibilità immediata 24 ore su 24 della Hiv Post-Exposure Prophylaxis per la presa in carico dei pazienti o delle persone che sono risultate positive al virus. I nostri infermieri vanno sia nelle carceri che nei centri di tossicodipendenza a fare il test a tutti coloro che accedono a questi servizi, che sono gratuiti, completamente sostenuti dal sistema sanitario nazionale e il test Hiv ha un accesso diretto e anonimo» ha concluso

Per implementare l'informazione sanitaria, non solo in ambito Hiv, il comune di Firenze sta pensando di installare display informativi nei punti di aggregazione della città, con i quali veicolare i messaggi più importanti relativi alla salute, siano essi l'importanza di lavarsi spesso le mani per prevenire l'infezione da coronavirus piuttosto che come fare i test per le malattie infettive.

HIV, è necessario identificare nuovi marcatori clinici

Negli ultimi mesi un gruppo di lavoro formato da studiosi italiani ha lavorato a lungo su come sarebbe ottimale seguire i pazienti HIV e monitorare il loro stato di salute in futuro, cercando di superare i milestone attuali della gestione della terapia e dell'infezione da HIV. Se ne è parlato anche durante il congresso ICAR 2020.

“HIV-RNA e conta CD4 hanno sicuramente cambiato il modo di gestire i pazienti permettendo di essere più precisi nell'utilizzo dei regimi terapeutici. Ma negli ultimi anni le terapie antiretrovirali per HIV sono diventate così efficaci e così efficienti che forse è il momento di superare questo ruolo unico dell'HI-V-RNA e della conta dei CD4. Ci sono molti aspetti della salute dei pazienti che vanno aldilà della virologia”. Ha detto il Prof. Franco Maggiolo dell'Unità Operativa Malattie Infettive - ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo.

I temi presentati dai vari gruppi di lavoro sono stati:

Virologia

Nell'ambito della Virologia, **Stefano Rusconi**, Prof. Associato di Malattie infettive dell'Università di Milano, presso l'Ospedale Sacco evidenzia la necessità della misurazione della low level viremia (target detected vs target not detected) in quanto fortemente correlata con il fallimento virologico, come proxy di qualcosa che accadrà più in là nel tempo. “Certamente monitorare finemente la viremia plasmatica ci permette di valutare l'efficacia a lungo termine di una nuova strategia terapeutica, ad esempio i regimi antiretrovirale a due farmaci (studi SWORD e TANGO) “afferma il Prof. Rusconi.

Immunologia ed infiammazione

Giulia Marchetti, Professore Associato di Malattie Infettive Università di Milano, presso l'Ospedale San Paolo ha affrontato il tema dell'infiammazione residua presente nei pazienti HIV positivi in terapia antiretrovirale efficace. L'infiammazione è un fattore cruciale, coinvolto nell'attuale ridotta aspettativa di vita dei pazienti HIV rispetto alla popolazione sieronegativa e di cui ad oggi mancano marcatori clinici affidabili. “Le prospettive emerse da questo gruppo di studio sono state molte, ma mancano ancora degli elementi per capire cosa determini l'infiammazione residua in corso di terapia antiretrovirale. Il nostro obiettivo è la remissione nella clinica, ed in questo senso caratterizzare l'infiammazione residua deve essere informativo per quelli che sono gli approcci di strategia di cura combinati, che devono mirare ad inibire il reservoir virale per cercare di riposizionare la risposta immunitaria facendola passare da una risposta infiammatoria afinalistica ad una risposta il più possibile efficace, anche senza l'azione della terapia antiretrovirale.” commenta la Prof.ssa Marchetti.

Comorbidità

La prevalenza delle malattie croniche non trasmissibili (comorbidità) tra le persone che vivono con HIV è significativamente aumentata negli ultimi anni; come conseguenza dell'invecchiamento, dell'infiammazione residua, dell'immunoattivazione sistemica e l'esposizione di lungo periodo alla terapia antiretrovirale afferma il Prof. **Giordano Madeddu**, Professore Associato di Malattie Infettive all'Università di Sassari.

Rischio cardiovascolare: le linee guida correnti suggeriscono di utilizzare degli algoritmi (Framingham, ASCVD, D: A:D) che stimano il rischio cardiovascolare, in realtà questi algoritmi possono spesso sottostimare il rischio reale, soprattutto per i pazienti a rischio intermedio.

Aumento di peso: registrato in tutti i pazienti che iniziano la terapia antiretrovirale, anche se sembrerebbe avere una associazione maggiore con l'utilizzo degli inibitori delle integrasi rispetto all'utilizzo dell'inibitore delle proteasi e agli analoghi non nucleotidici. Anche se questa associazione non trova una definizione univoca in tutte le popolazioni considerate. Per migliorare l'analisi di questo parametro sarà necessario monitorare BMI, circonferenza vita, DEXA e adiponectina.

Sistema nervoso centrale: mancanza di test in grado di identificare le forme più lievi di deficienza cognitive.

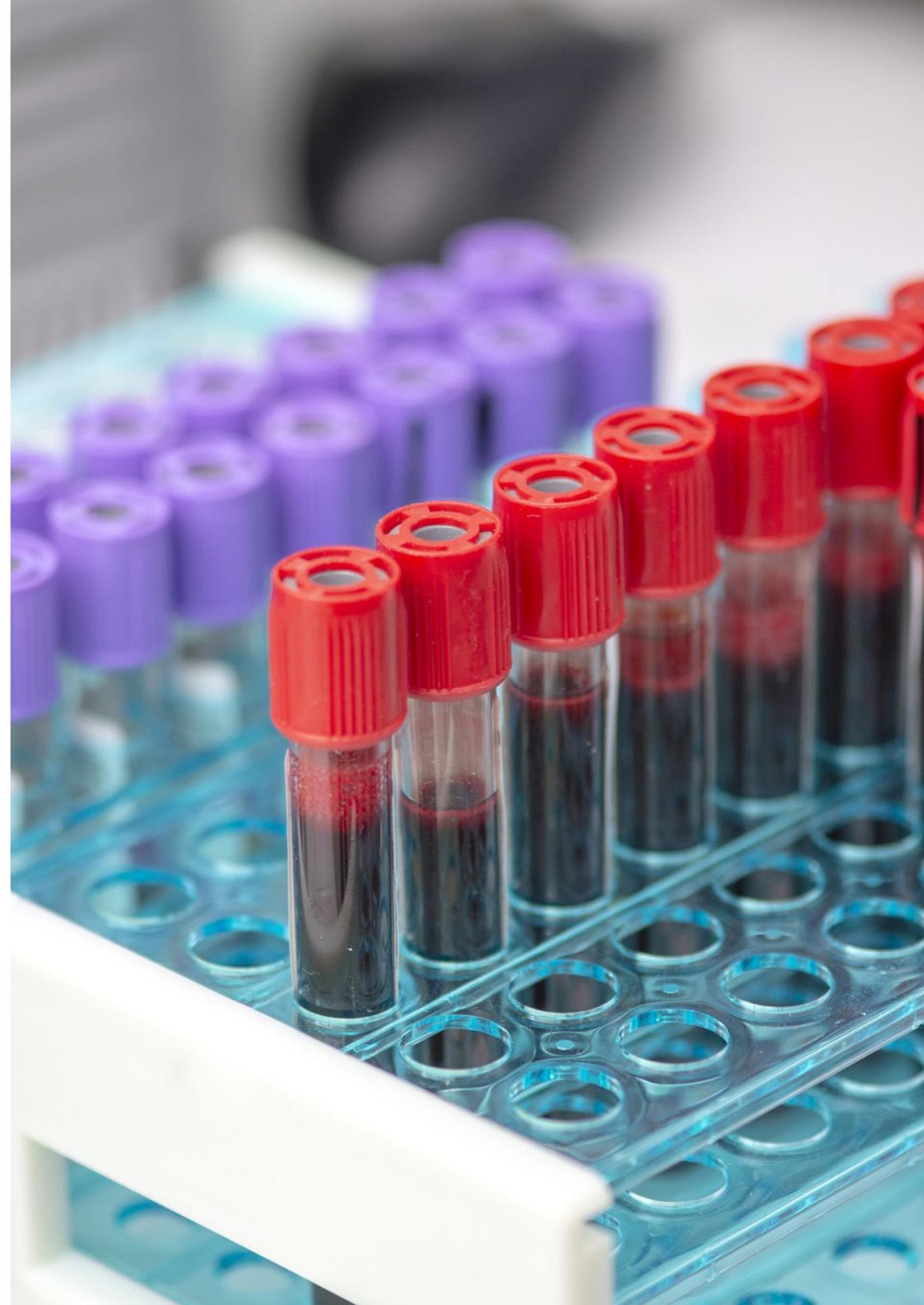
Patients reported outcomes (PROs)

Antonella Cingolani, Dirigente Medico e Ricercatore Universitario presso l'Università Cattolica S. Cuore, Fondazione Policlinico A. Gemelli espone infine la necessità di un monitoraggio del paziente con HIV che vada oltre l'aspetto clinico e laboratoristico.

“La medicina centrata sul paziente deve necessariamente fare riferimento ai Patients reported outcomes (questionari auto compilati dal paziente) e rappresentano uno strumento innovativo di monitoraggio che bisogna incrementare in pratica clinica, probabilmente mediante una strategia di adattamento dei questionari ai singoli pazienti. L'individuazione di questi nuovi strumenti è certamente una sfida per il prossimo futuro.

Bibliografia

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054479/>



COVID19, quali ripercussioni sulle persone che vivono con l'HIV?

L'emergenza sanitaria da COVID19 ha avuto serie ed evidenti ripercussioni anche sul fronte della sanità pubblica e sulla battaglia contro altre malattie, specie quelle croniche. E, di conseguenza, anche sul fronte delle malattie sessualmente trasmissibili. Parlando dell'HIV, dagli USA e a livello globale, studi scientifici e sondaggi hanno dimostrato una riduzione significativa di accesso ai test, nonostante sia stato comunque mantenuto l'accesso ai servizi. Una situazione analoga, sebbene non esistono al momento studi specifici e dati ufficiali a riguardo, potrebbe avvenire in Italia. Di questi temi si è discusso durante la 12esima edizione del congresso ICAR, Italian Conference on AIDS and Antiviral Research, attualmente in corso in maniera virtuale.

Come il Covid ha influenzato la lotta all'HIV

“Non siamo ancora in grado di sapere se l'impatto della pandemia da COVID19 abbia comportato conseguenze nell'assistenza alle persone con HIV - dichiara il Prof. **Andrea Antinori**, Direttore di Immunodeficienze Virali allo Spallanzani di Roma – Se fossero confermati i dati sulla riduzione dei test anche in Italia, va capito se questo fenomeno possa essere ricondotto alla riduzione degli spostamenti durante e successivo al lockdown, o se dipende da una effettiva riduzione di comportamenti a rischio, o ancora se da una difficoltà di accesso alle strutture, impegnate ad affrontare la battaglia della pandemia”.

“L'esperienza internazionale infatti rivela un evidente calo di test effettuati, come dimostrato da dati americani e da una recente survey del WHO in 140 paesi. In Italia non disponiamo an-



prof. Franco Maggiolo

Impatto del Covid-19 nelle persone che vivono con l'HIV.
Dati italiani presentati ad ICAR2020

 **GUARDA IL VIDEO**

cora di dati ufficiali sui test HIV in era COVID19, anche se in sede di congresso ci saranno interessanti novità su questo argomento. Quello che possiamo dire è che c'è stata una continuità dei servizi erogati, sebbene con alcune restrizioni per quanto riguarda le attività ambulatoriali, limitate nella fase di lockdown alle attività essenziali non differibili. Anche oggi le prestazioni ambulatoriali alle persone con HIV devono adempiersi con tutte le norme di sicurezza al momento richieste, dalle distanze di sicurezza alla sanificazione, evitando il sovraffollamento degli ambulatori.

Una notizia positiva, invece, riguarda i risultati della telemedicina, che si dimostra metodica sempre più implementata nel setting HIV, e anche gradita dai pazienti. Sono aumentati

Epatite C, semplificazione della terapia e minore durata per raggiungere l'obiettivo "eliminazione"

Una sessione molto interattiva del 12^o congresso ICAR ha messo in evidenza le caratteristiche che deve avere una terapia antivirale contro l'HCV per permettere di raggiungere l'obiettivo di eliminazione di questa infezione fissato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per il 2030. Nel simposio si sono confrontati il prof. **Massimo Puoti**, SC Malattie Infettive ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda; Università di Milano Bicocca e il prof. **Massimo Andreoni** Cattedra Malattie Infettive Università Tor Vergata Roma, tracciando il lungo percorso che nel giro di 30 anni ha portato a farmaci potenti e sicuri e interagendo con i medici collegati per avere anche un feedback dalla pratica clinica di ogni giorno.

Epatite C, tante vittorie in trent'anni di storia

L'identificazione del virus dell'HCV, che all'inizio era definito come non-A e non-B, risale a poco più di trent'anni fa quando nel 1989 su Science veniva pubblicata un'importante ricerca che aveva individuato la presenza del virus nel plasma di soggetti infetti. A questa scoperta è stato assegnato il premio Nobel 2020.

Il primo ed unico trattamento per l'infezione da epatite C, in quegli anni, era l'interferone che veniva somministrato per via sottocutanea tre volte alla settimana con un grande problema di gestione dei pazienti che sperimentavano effetti collaterali rilevanti e percentuali di risposta estremamente basse, intorno al 10-20%.

Un piccolo progresso è stato fatto aumentando l'efficacia e riducendo la frequenza delle somministrazioni con l'interferone peghilato e un progresso ancora più sostanziale, che ci ha permesso di curare tutti i genotipi con il 50% di risposta, è stata la combinazione di interferone insieme a farmaci specifici che agiscono sul virus dell'epatite C, i DAA (antivirali ad azione diretta).

Di seguito si è passati all'era dei DAA orali senza interferone e in parte anche senza ribavirina ma erano ancora terapia complesse che richiedevano la costante valutazione del paziente e anche l'esame accurato delle interazioni che rendevano i trattamenti non alla portata di tutti i medici ma solo di un gruppo di esperti.

"Oggi con i farmaci pangenotipici ad azione antivirale diretta abbiamo aumentato la semplicità del trattamento portandolo a un livello di grande semplificazione e gestibile non solo da esperti e abbiamo ridotto la durata grazie a una terapia di solo 8 settimane" ha evidenziato Puoti.

"Con questi farmaci siamo riusciti ad eliminare l'HCV nei pazienti che avevano già utilizzato precedenti terapie e oggi negli ambulatori si presentano soprattutto pazienti naive e che quindi non sono mai stati trattati con altre terapie per l'epatite C e non sono in cirrosi" ha aggiunto Puoti.

Importanza della semplificazione del trattamento

Durante il simposio sono state poste varie domande all'audience riferite alla durata delle terapie, alla loro efficacia anche nelle persone meno aderenti e altri aspetti importanti nel raggiungimento dell'obiettivo 2030.

“Per quanto riguarda la semplificazione del trattamento, le linee guida EASL 2020 raccomandano un trattamento con farmaci pangenotipi, per una terapia di durata fissa e nei pazienti naive evidenziano che ci si potrebbe limitare a valutare la presenza di viremia e con un test and treat arrivare al trattamento dei pazienti senza cirrosi con la combinazione a dose fissa di sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane o glecaprevir/pibrentasvir (G/P) per 8 settimane. È una forte raccomandazione ma di tipo B1 quindi non incontrovertibile” ha precisato Puoti.

Le ragioni per questa indicazione derivano dalla valutazione di studi registrativi con G/P per 8 settimane nei pazienti naive al trattamento e in cui sono stati arruolati 1248 pazienti. Questi studi mostrano che la risposta al trattamento elevatissima sia sostanzialmente la stessa nei pazienti cirrotici e nei pazienti non cirrotici e con pochissimi casi aneddotici di mancata risposta.

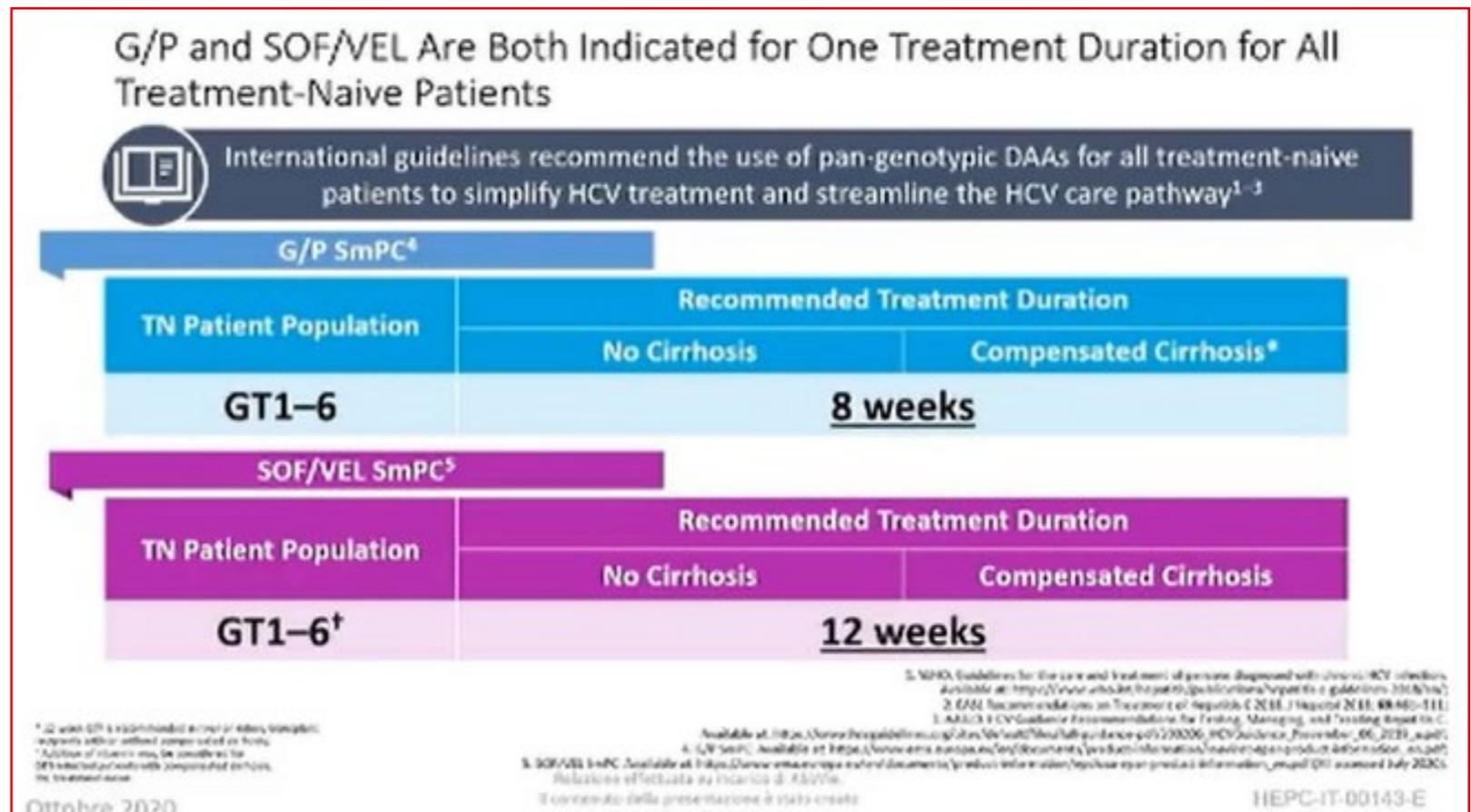
Anche la combinazione di sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) per 12 settimane ha una percentuale di risposta molto elevata in pazienti naive ed in alcuni soggetti che erano stati in precedenza trattati con interferone ed inibitore delle proteasi o interferone e ribavirina.

“A seguito di questi dati, EASL raccomanda di trattare pazienti senza cirrosi o con cirrosi compensata per 12 settimane con SOF/VEL o per 8 settimane con G/P con la sola eccezione di pazienti cirrotici che hanno già avuto un trattamento con interferone e ribavirina” ha sottolineato Puoti.

Quello che fa eccezione è il genotipo 3 cirrotico, in questo caso i pazienti trattati con SOF/VEL hanno una risposta tendenzialmente e lievemente inferiore rispetto a quelli trattati con SOF/VEL e ribavirina, soprattutto in studi randomizzati.

Probabilmente questa differenza è dovuta a un gruppo di pazienti con una mutazione associata a resistenza Y93H.

Nella vita reale, analisi su varie coorti di pazienti trattati con G/P con e senza cirrosi mostrano dati estremamente positivi e soddisfacenti, sfiorando il 100% di risposta virologica sostenuta (SVR) anche in una serie di pazienti cirrotici (98% dei cirrotici naive).



Le indicazioni delle linee guida in questo caso per i cirrotici compensati di genotipo 3 propongono la ribavirina insieme a SOF/VEL o in alternativa l'aggiunta di voxilaprevir sempre per 12 settimane e senza ribavirina oppure 8 o 12 settimane con G/P.

“In questo caso l'indicazione per le 8 settimane è data come B1 in quanto i dati dagli studi clinici non sono numerosi” ha aggiunto Puoti.

HCV e Covid-19

Una terapia con DAA, semplice e della durata di 8 settimane supporta anche i medici in un momento come questo caratterizzato dalla pandemia da Covid 19 perché consente di avere meno accessi alla struttura sanitaria, anche se questi sono regolamentati da uno specifico TRIAGE e norme di distanziamento e igiene; queste terapie sono accompagnate anche da una minore probabilità di eventi avversi e da un risparmio delle risorse sanitarie.

“Prima dell'era Covid avevamo fatto già dei piccoli progressi, oggi riusciamo a semplificare molto la fase diagnostica in quanto siamo in grado di fare un test per la positività all'HCV, fare un test per l'HCV-RNA e anche fare un solo step al point of care per la valutazione diagnostica dell'epatite C.

Anche la valutazione pretrattamento è oggi molto semplificata perché una volta collegato il paziente al centro di trattamento, è molto più snello fare una preparazione per un trattamento più semplice, con meno effetti collaterali.

Inoltre, i nuovi farmaci necessitano di meno controlli e quindi di un monitoraggio più semplice che può essere eseguito anche grazie a visite in telemedicina. I medici, inoltre, possono anche pensare di decentrare la loro attività collaborando con colleghi che vivono e lavorano in setting diversi come le carceri o nei centri per le dipendenze.

L'epidemia ha cambiato molto le carte in tavola anche in ambito HCV determinando problemi di accesso agli ospedali e, purtroppo, la centralizzazione del trattamento delle epatiti, che è da sempre a livello ospedaliero, è stata pagata duramente in questo periodo. Lo screening dell'HCV ha avuto una priorità scarsa e le risorse ambulatoriali sono state usate per supportare le carenze ospedaliere per il Covid e anche lo staff è stato spostato su altre mansioni.

Per un breve periodo i farmaci per l'epatite C sono stati distribuiti nelle farmacie periferiche ma adesso la distribuzione è ripresa a livello ospedaliero, purtroppo quest'anno sono anche stati rinviati trattamenti per i pazienti con fibrosi F0-F2 ed interrotti esami ecografici ed elastografici.

Per capire il danno che avremo nel futuro, un'analisi del gruppo dell'ISS della dr.ssa Loreta Kondili ha evidenziato che perdere 1 anno di analisi e trattamento per l'HCV a causa della pandemia potrebbe ritardare l'obiettivo di eliminazione dell'epatite C stabilita per il 2030 e ciò comporterebbe un aumento del numero delle infezioni e anche aumento della mortalità.

Una nota positiva però c'è perché dall'emergenza è nata una bella opportunità: lo screening congiunto di epatite C e Covid che ad oggi è stato eseguito in diverse città italiane.

Target 2030: eliminazione dell'HCV

“Per raggiungere questo obiettivo dobbiamo migliorare la cascade della cura dell'infezione cioè vuol dire migliorare le nostre capacità di screening e di diagnosi. In questo momento in Italia, come ci dicono gli studi ISS della Kondili, ci sono ancora alcune centinaia di migliaia di persone infette che nella maggior parte dei casi hanno fibrosi lieve e non sanno di avere l'infezione.

Bisogna anche migliorare il linkage to care e quindi la capacità di affidare il paziente a un centro per il trattamento e quindi migliorare la possibilità di trattare i pazienti” ha spiegato il prof. Andreoni.

È necessario cercare di perfezionare e rendere sempre più semplice tutto il percorso: dallo screening, alla valutazione del paziente e poi al trattamento e al post terapia.

Questi gradini sono stati alleggeriti negli ultimi mesi con l’obiettivo di trattare per non far peggiorare la malattia e quindi iniziare la terapia appena fatta la diagnosi.

L’esperienza di Tor Vergata a San Pietro nella giornata mondiale dei poveri, esperienza che è stata ripetuta per ben 3 anni, ha riguardato un piccolo ospedale da campo che ha accolto per

lo screening varie persone, nella maggior parte dei casi senza tetto e tossicodipendenti.

“Queste persone sono state valutate sul posto per la presenza di anticorpi anti-HCV e se positivi hanno proseguito l’analisi sempre sul posto grazie a sistemi di biologia molecolare da campo che hanno evidenziato che 9 dei 30 soggetti HCV+ erano anche HCV RNA positivi. Questo è un modello di come poter ridurre i tempi e le visite nello screening” ha evidenziato il prof. Andreoni.

Altro punto a favore della semplificazione viene da AIFA che ai fini dell’arruolamento dei pazienti al trattamento per l’HCV, AIFA ha aggiunto il criterio 12 che prevede che nei pazienti fragili si possa anche non ricorrere al fibroscan ma ad altri strumenti per capire il grado di fibrosi del fegato.

Simplified HCV Treatment Is a Step towards HCV Elimination

Characteristics associated with simplified HCV treatment

	Pan-genotypic efficacy		Short duration
	No RBV required		Once daily dosing
	Minimal pretreatment assessment		Minimal or no on-treatment monitoring
	High barrier to resistance		Easy to manage DDIs

OTTBRE 2020 - Valutazione dell'efficacia nei pazienti di alto peso e continuazione della prevenzione e dello screening. In materia indipendente ed autonoma. HEPC-IT-00142-E DDI drug-drug interaction.

Terapie, caratteristiche importanti per l’eliminazione

Ci sono delle caratteristiche che dovrebbero essere considerate in un regime terapeutico per raggiungere l’obiettivo di eliminazione dell’HCV: efficacia pangenotipica, breve durata, elevata tollerabilità.

L’EASL raccomanda di aumentare al massimo i test e di trattare precocemente, quello che viene chiamato test and treat soprattutto nei pazienti fragili come tossicodipendenti e detenuti tossicodipendenti

Per quanto riguarda l’aderenza al trattamento ci sono altri fattori che possono

Caratteristiche di un regime di trattamento anti-HCV semplificato e con l’obiettivo di eradicare l’infezione.

migliorarla come breve durata, ridotto numero di compresse e monosomministrazione giornaliera.

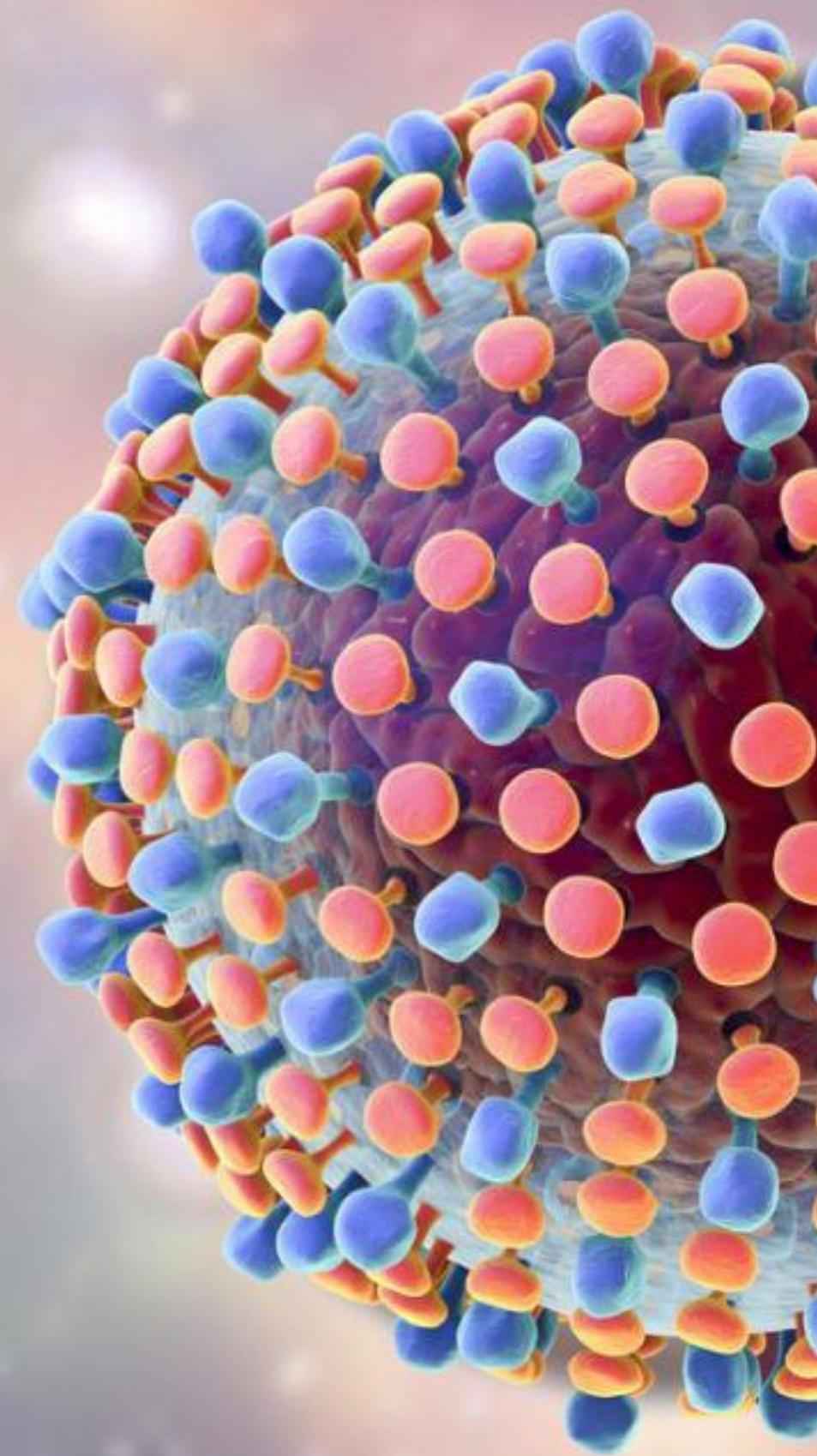
I dati di letteratura ci dicono che la non aderenza con il trattamento glecaprevir e pibrentasvir non è un dato rilevante anche in popolazioni che comprendono tossicodipendenti. Sempre dati di letteratura su questo regime evidenziano che anche pazienti non aderenti ottengono un buon risultato con una SVR di circa il 96% rispetto al 99% degli aderenti.

Aderenza e successo del trattamento

L'aderenza è tendenzialmente massimale nelle prime 4 settimane di terapia e progressivamente diminuisce col passare del tempo (98.4% a 8 settimane, 97.1% a 12 settimane). Però anche i pazienti che perdono aderenza precocemente riescono a raggiungere il successo terapeutico grazie alla potenza ed efficacia della terapia. Anche lo studio SEMPLIFY su SOF/VEL evidenzia la perdita di aderenza col passare del tempo.

“Inoltre, dati real world su G/P mostrano che la tossicodipendenza e, quindi iniettarsi droghe, non incide in maniera significativa sulla risposta al trattamento. Ma questo accade anche nei pazienti con disturbi psichiatrici, che fanno abuso di alcool, persone con bassa scolarizzazione, il risultato è comunque ottimale e sopra al 90% perché solo un'aderenza sotto al 90% può influire negativamente sulla cura.

In conclusione, un tempo di trattamento ridotto come otto settimane oltre a essere vantaggioso ai fini di aderenza ed efficacia sul paziente, riduce il burden della malattia rispetto alle 12 settimane (20% in meno di malattie epatiche allo stadio terminale; 26% in meno di mortalità collegata a malattie del fegato) ma è anche conveniente per il sistema sanitario visto che consente di ottenere un risparmio economico e permettere di raggiungere il target di eliminazione in tempi più brevi.



Sei interessato a HIV e AIDS?

Consulta lo speciale CROI
di PharmaStar già pubblicato



CROI 2020



SCARICA IL PDF



Seguici sulla pagina
PharmaStar di LinkedIn

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT



TERAPIE ATTUALI

IL FUTURO

NON SOLO CONTROLLO VIRALE

ALTRE NEWS



*Sfidiamo l'impossibile
per renderlo possibile.*



TERAPIE ATTUALI

IL FUTURO

NON SOLO CONTROLLO VIRALE

ALTRE NEWS

Il valore della ricerca.

Avere soluzioni terapeutiche innovative significa migliorare la vita delle persone dal punto vista umano, sociale ed economico. Ma non sarebbe possibile senza nuove e incoraggianti scoperte in ambito farmaceutico: per questo motivo Janssen sostiene la ricerca globale all'interno dei propri laboratori e collabora con le realtà accademiche, scientifiche, industriali, istituzionali.

Giorno dopo giorno, Janssen affronta sfide sempre più complesse nel campo della medicina, rimanendo al fianco dei pazienti in molte delle principali aree terapeutiche: neuroscienze, infettivologia e vaccini, immunologia, malattie cardiovascolari e metaboliche, oncologia ed ematologia. Al tempo stesso promuove la sostenibilità del sistema salute con modelli innovativi di accesso e programmi di formazione e informazione.

Il valore della ricerca è solo uno dei cardini sui cui si basa l'operato di Janssen in Italia: da 40 anni al servizio della ricerca per un mondo più sano.

Janssen. Più vita nella vita.

Janssen-Cilag SpA
www.janssen.com/italy

 @JanssenITA



RICERCA E INNOVAZIONE PER VINCERE L'HIV

viivhealthcare.com

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano
info@medicalstar.it – www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Emilia Vaccaro
Responsabile editoriale



Stefania Cannizzo



Davide Cavaleri



Paola Gregori



Paola Liverani



Elisa Spelta

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT