Dicembre 2006 **Anno 7**
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.71 del 10 febbraio 2006
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n.46) art. 1, comma 1, DCB Milano.

Editore: effetti srl
ISBN: 88-901846-5-5
Direttore Scientifico: M. Moroni
Direttore Responsabile: A. Invernizzi
Coordinamento editoriale: C. Balotta, S. Corvasce
Stampa: Magicgraph srl
Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

ReAd files

Numero 4

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

editoriale

La **Lotta** all'**AIDS** nei **paesi** a **limitate** risorse: **lezioni** impartite, **lezioni** apprese, **lezioni** da **apprendere**

Massimo Galli

Un quarto di secolo è un tempo sufficiente per acquisire molte esperienze, imparare molto, cambiare molte idee. L'esperienza di una nuova infezione causata da un virus sessualmente trasmissibile non era certo un evento atteso all'inizio degli anni Ottanta. Ciò non ha impedito all'AIDS di divenire rapidamente una pandemia globale, in grado di condizionare comportamenti, modificare culture, dimostrarsi refrattaria a vari tentativi di contenimento.

Nella storia dell'umanità, l'atteggiamento più comune di collettività e singoli nei confronti di un'epidemia è di negarne l'esistenza e l'importanza fino a quando non si è coinvolti direttamente. L'AIDS non ha fatto eccezione, a dispetto della spettacolarizzazione dell'epidemia consentita dai moderni mezzi di comunicazione di massa. Non stupisce, quindi, che tassi d'incidenza tra i più elevati si osservino oggi in paesi asiatici in precedenza apparentemente risparmiati; che l'Africa australe, appena toccata agli inizi dell'epidemia, sia oggi l'area con la più alta prevalenza d'infezione; che in Europa orientale il numero delle persone che vivono con HIV/AIDS sia ora più alto di quello dell'Europa occidentale.

La diffusione dell'infezione è ben lontana dall'essere controllata, ed il suo impatto nei paesi a limitate risorse è per molti motivi devastante.

Se fermare tutto questo non è facile, invertire la ➜

percorsi ragionati 4

4 Lotta all'AIDS, lotta alla povertà: obiettivi conseguiti, obiettivi da raggiungere — S. Lazzari
8 Solidarietà contro l'AIDS nei paesi in via di sviluppo: il progetto ESTHER - intervista a Stefano Vella — A. Invernizzi
14 Il Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tubercolosi e Malaria: obiettivi e risultati — G. Riva
17 Le ONG italiane e la lotta all'AIDS nel mondo — G. Zucchello
20 Accesso ai farmaci: quali vie? — D. Dionisio

il punto su... 24

24 Informazione e prevenzione dell'infezione da HIV: confronto tra due questionari proposti a studenti della scuola secondaria nel 1997 e nel 2006 — M. Marturano - M. Anselmo

forum 27

27 Il test di diagnosi dell'infezione da HIV su saliva — G. Carosi - C.F. Perno - S. Marcotullio - R. Iardino

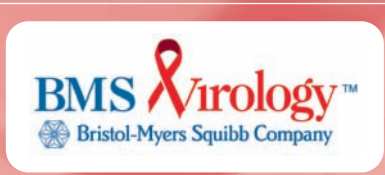
meeting report 34

34 XVI International AIDS Conference Toronto 2006 — S. Rusconi
38 Intervista al Prof. Giampiero Carosi dal Congresso SIMIT — A. Invernizzi
40 HIV&Real Life - Roma, 2006 — V. Pivetti

ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

Major Sponsor:



Altri Sponsor:

Boehringer Ingelheim
Merck Sharp & Dohme

continua da pag. 1

tendenza, recuperando a una vita normale i milioni di persone colpite e ad uno sviluppo accettabile i paesi più coinvolti, è ancora più complicato.

Una prima lezione che avremmo dovuto apprendere, ma alla quale qualcuno ancora resiste, recita che la prevenzione non funziona senza terapia. È, infatti, difficile motivare una persona ad eseguire un test se il risultato può essere una condanna senza appello, la consapevolezza di essere portatore di una malattia mortale per cui non viene offerto alcun rimedio, se si può ricevere solo sconforto ed eventualmente stigma.

Qualche segnale di miglioramento della situazione epidemiologica osservata negli ultimi due - tre anni in alcuni paesi africani è stata attribuita al successo di programmi di prevenzione, ma epidemiologi del WHO ritengono che ciò si debba principalmente al gran numero di decessi per AIDS che, ridimensionando la popolazione infettata, ha ridotto localmente l'incidenza di nuove infezioni. E' possibile, inoltre, che il gran numero di funerali abbia contribuito a far conoscere l'epidemia più di ogni campagna di prevenzione.

Prevenzione e terapia *hand by hand*, dunque e - seconda lezione - ponderata rinuncia ad intervenire sull'AIDS con programmi verticali. Perché - terza lezione - per garantire ai singoli una terapia che deve durare per la vita e raggiungere anche le comunità rurali, ove vive la grande maggioranza delle persone che necessitano cure, è indispensabile potenziare l'assistenza sanitaria di base.

Costruire e consolidare, quindi, partendo di regola da un esistente molto debole, in paesi in cui la spesa sanitaria pro-capite può essere inferiore ai 10 dollari l'anno. E correggere il tiro: se, ad esempio, costruire centri per il voluntary testing and counselling (VTC) è anche un modo per potenziare l'attività di un ambulatorio di medicina di base, integrando con le altre attività la prevenzione dell'AIDS, i risultati ottenuti possono essere molto positivi. Altrimenti, un VTC organizzato nella logica 'verticale' rischia di essere evitato per la paura dello stigma, perché chi ci va è automaticamente sospettato di essere portatore della malattia.

Rifondare i sistemi sanitari di base dei paesi poveri vuol dire aprire un capitolo fondamentale nella lotta contro la povertà e l'arretratezza. La quarta e fondamentale lezione è che l'AIDS non può essere sconfitta senza migliorare le condizioni di vita delle popolazioni più colpite. La quinta lezione, che ne consegue, è che i paesi poveri non possono sostenere da soli questa lotta.

Non è paternalismo post-colonialista affermare che molti paesi, specie in Africa, non possono autonomamente sostenere il peso dell'AIDS. La 'sostenibilità locale' dei programmi sanitari e il loro sviluppo mediante aiuti a breve termine, hanno rappresentato per un lungo tempo un dogma inviolabile a cui i paesi donatori si sono attenuti rigidamente. Gli stessi paesi, ad onor del vero, il cui interesse per l'Africa ed il cui apporto economico ai programmi di cooperazione è drasticamente crollato dopo la caduta del muro di Berlino, con conseguenze probabilmente non trascurabili, sull'ulteriore diffusione dell'epidemia.

È opinione di chi scrive che, così come le conseguenze dell'epidemia si ripercuoteranno per decenni sui paesi più colpiti, l'Africa (e non solo l'Africa) necessiterà per decenni di un supporto nella lotta all'AIDS da parte del mondo industrializzato.

Ed è in questa chiave che va affrontato uno dei temi centrali della lotta all'AIDS: l'accesso ai farmaci antiretrovirali. Per anni in Africa e nei paesi poveri di tutto il mondo una strategia che contemplasse la terapia dell'AIDS è stata considerata un'assurdità. Il vento, anche se in ritardo, è fortunatamente cambiato. Ma la contraddizione tra la necessità di garantire il diritto a farmaci salvavita, il prezzo dei farmaci e le regole che governano il commercio internazionale resta stridente. *Patients or patents*, si chiedevano gli attivisti alla conferenza di Bangkok. Garantire vite o garantire profitti ? La produzione di generici concessa o rivendicata da alcuni paesi è una possibile via, ma non risolve del tutto i problemi.

Oggi disponiamo di circa 20 farmaci antiretrovirali, e circa altrettanti sono in via di sviluppo. L'iter che un farmaco percorre prima di entrare in commercio implica costi compresi tra gli 800 e i 1200 milioni di dollari. Il prezzo della ricerca e delle procedure di autorizzazione è molto elevato, ed in regime di libero mercato viene sostenuto solo nella prospettiva di profitti. È ben noto che molte malattie tropicali sono 'orfane' di farmaci proprio perché per gli eventuali farmaci prodotti non ci sarebbe, in termini finanziari, mercato. Per salvare sia la ricerca e lo sviluppo di opportunità terapeutiche, sia il diritto dei più poveri all'accesso alle cure e alla vita, per salvaguardare presente e futuro l'unica via praticabile vede la comunità internazionale farsi carico del *gap* tra esigenze di mercato ed esigenze della gente. Senza programmi in tal senso, le iniziative dei singoli stati, o le eventuali liberalità delle singole compagnie farmaceutiche disponibili a ridurre i prezzi, difficilmente saranno sufficienti a risolvere i problemi.

Donne e bambini sono le vittime dell'AIDS più trascurate. Nei paesi poveri le donne hanno di regola meno accesso all'istruzione, alla prevenzione, alla cura. I programmi di prevenzione della trasmissione madre-figlio sono tra i più estesamente intrapresi, ma sono ancora molto lontani dal coprire le esigenze e dall'essere tecnicamente soddisfacenti.

I bambini, di fatto considerati come 'materiale riproducibile', sono le vere 'entità a perdere' dell'epidemia, tra gli ultimi, se non gli ultimi, ad accedere alle cure, coloro per i quali sono gravemente carenti antiretrovirali in forme farmaceutiche adeguate. Le priorità di intervento impongono di salvare per primo chi produce, ma il ritardo nel dare una possibilità ai bambini resta una ferita sanguinante, eticamente inaccettabile.

L'ultima lezione che abbiamo imparato è che la società civile ha il compito di sorvegliare l'operato di chi deve garantire risorse nella lotta all'AIDS e che dalla società civile possono venire risorse fondamentali per consentire che i percorsi della lotta all'AIDS possano essere praticabili in tempi più brevi.

Numerose sono le ONG in Italia che si occupano di lotta all'AIDS nei paesi a limitate risorse. Un maggior ruolo alle ONG nell'ambito di progetti quali quelli sostenuti dal *Global Fund* può garantire risultati migliori in tempi più brevi. Con il CLIA (Collegamento per la lotta internazionale all'AIDS) stiamo cercando di fare sistema, collegando il 'volontariato istituzionale' di università e ospedali con il lavoro di ONG, di Enti locali, di Associazioni, del Ministero degli Affari Esteri. Nella convinzione che questa possa essere una valida via per conseguire risultati concreti.

Cattedra di Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera Universitaria
L. Sacco, Milano

Stefano Lazzari
Ufficio OMS, Lione

Lotta all'AIDS, lotta alla povertà: obiettivi conseguiti, obiettivi da raggiungere

Nella prima fase dell'epidemia, accanto alle scoperte scientifiche (identificazione del virus, primi test diagnostici) è forte la discriminazione sociale verso i soggetti sieropositivi

La storia della lotta all'AIDS inizia 25 anni fa con la scoperta dei primi casi di una nuova e devastante sindrome da immunodeficienza. Risale, infatti, al 4 Giugno 1981 la prima breve descrizione di 5 casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* in giovani omosessuali a Los Angeles, pubblicata sul periodico dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. Una data già entrata nella storia della medicina e che segna simbolicamente non solo l'inizio "ufficiale" della piú importante epidemia del XX secolo, ma anche la fine di un sogno: il sogno, culminato nel 1980 con l'eradicazione del vaiolo, di un mondo finalmente libero da epidemie grazie a potenti farmaci antimicrobici, a vaccini efficaci e alle migliori condizioni economiche e igienico-sanitarie.

Un colpevole ritardo iniziale da parte della comunità internazionale nel riconoscere l'importanza della nuova malattia e le sue conseguenze ha certamente rallentato gli interventi necessari e facilitato la diffusione dell'AIDS. Questo ha permesso all'infezione di radicarsi in molte comunità in tutte le regioni del mondo. Oggi sono stimate a circa 40 milioni le persone infettate con il virus HIV, con 4 milioni di nuove infezioni ogni anno. Dall'inizio dell'epidemia l'AIDS ha causato oltre 25 milioni di morti; con oltre 2 milioni di decessi ogni anno continua ad essere una delle principali cause di morte in molte popolazioni. In molti paesi, soprattutto in quelli più poveri dove vive il 95% dei sieropositivi, l'AIDS ha avuto effetti devastanti sullo sviluppo umano, sociale ed economico ed é considerato un grave ostacolo nel frenare il progresso verso gli obiettivi di sviluppo del millennio (MDG) promossi dalle Nazioni Unite. Fra questi, l'AIDS ha un impatto negativo sulla riduzione della povertà, sull'educazione di base per tutti, sulla promozione dell'uguaglianza, sulla riduzione della mortalità infantile e sulla salute delle donne.

La lotta all'AIDS è intrinsecamente legata alle battaglie per la riduzione della povertà e per lo sviluppo. Anche se il rapporto fra AIDS e povertà è complesso (per esempio, non sempre i paesi più poveri hanno tassi di HIV più elevati), non c'è dubbio che i gruppi di popolazione più poveri sono anche i più vulnerabili ed esposti all'infezione, nei paesi in via di sviluppo come nei paesi ricchi. D'altra parte, colpendo in particolare la fascia più produttiva della popolazione, l'AIDS ha un impatto negativo diretto su tutti gli indici di sviluppo economici, sociali ed educativi.

La storia di questo quarto di secolo di lotta all'AIDS è marcata da luci ed ombre, da scelte coraggiose e da ritardi colpevoli, da progressi medico-scientifici importanti e da fallimenti clamorosi, dal coinvolgimento attivo di comunità e associazioni di tutti i generi, e da gravi esempi di emarginazione e discriminazione.
I primi 25 anni di storia dell'epidemia si possono riassumere in tre fasi distinte. La **prima fase**, dal 1981 al 1985, fu caratterizzata da importanti scoperte scientifiche (l'identificazione del virus HIV, i primi test diagnostici, le caratteristiche clinico-epidemiologiche dell'infezione, le strategie

di prevenzione) ma anche dalla negazione dell'evidenza e da un atteggiamento di assoluta discriminazione. Sia a livello politico che individuale regnarono il silenzio e l'indifferenza. L'evidenza dell'epidemia e le stime sull'impatto futuro furono spesso confutate anche in ambienti scientifici. Nonostante il coraggio di alcuni personaggi come l'attore Rock Hudson nel rompere il silenzio, nei primi anni '80 essere sieropositivo significava essere condannati senza possibilità di cura ed affrontare, allo stesso tempo, l'emarginazione e l'abbandono sociale.

Solo nel 1985, con casi di AIDS ormai presenti in tutte le regioni del mondo, si osservarono i primi tentativi di organizzare una risposta globale. Oltre 2000 persone parteciparono alla prima conferenza internazionale sull'AIDS ad Atlanta e, sotto gli auspici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), gruppi di esperti cominciarono a riunirsi per definire strategie efficaci di sorveglianza, prevenzione e risposta. Si apre in questo modo un decennio di intensa mobilizzazione nella lotta all'AIDS. Nel 1986 l'OMS costituisce il Programma Mondiale sull'AIDS (GPA) con il compito di coordinare la risposta internazionale.
Nell'autunno del 1987, Jonathan Mann, direttore del GPA, presenta la strategia di lotta all'AIDS all'Assemblea Generale delle Nazioni Unite mettendo per la prima volta l'accento sull'importanza del rispetto dei diritti umani nella lotta contro l'epidemia. Grazie alla mobilizzazione di governi ed agenzie di cooperazione internazionale, nel giro di solo quattro anni il GPA arriva a definire tutti gli aspetti essenziali di una strategia globale di lotta all'AIDS, collaborando alla formazione di comitati nazionali e di piani di risposta all'epidemia in oltre 100 paesi.

La seconda fase è stata caratterizzata dai movimenti degli attivisti e dai primi successi terapeutici importanti, ma limitati ai paesi industrializzati

Contemporaneamente si svilupparono movimenti spontanei di attivisti e di gruppi di pressione con l'obiettivo di obbligare le autorità a incrementare i fondi per la ricerca e migliorare l'accesso alla prevenzione e alle nuove terapie, assicurando allo stesso tempo il rispetto dei diritti dei malati e dei gruppi considerati a "rischio". Furono prima sperimentati e poi commercializzati i primi farmaci antiretrovirali, dall'AZT (1987) agli inibitori della proteasi (1995). Mentre continuavano le ricerche di un vaccino efficace, migliorarono notevolmente le capacità diagnostiche mediante l'impiego dei saggi per la misurazione della carica virale e di test HIV semplici, rapidi e affidabili. L'introduzione della profilassi antiretrovirale al termine della gravidanza permise di ridurre notevolmente il rischio di infezione del neonato.
Durante questa **seconda fase** della risposta all'epidemia si raggiunsero successi importantissimi, purtroppo soprattutto limitati ai paesi industrializzati. Da un lato, i nuovi farmaci antiretrovirali permisero di migliorare e prolungare le condizioni di vita delle persone sieropositive, offrendo finalmente un elemento di speranza, mentre il numero di casi pediatrici si ridusse drasticamente nei paesi in cui fu introdotta la profilassi. D'altra parte, una maggior conoscenza e consapevolezza in alcuni gruppi a rischio portò ad un uso diffuso dei metodi di prevenzione e alla riduzione del numero di nuove infezioni. Finalmente anche il mondo politico cominciò ad interessarsi all'AIDS e si moltiplicarono sia le prese di posizione che i fondi stanziati per affrontare il problema. Nuove legislazioni che proteggono i diritti dei malati e dei gruppi a rischio furono introdotte in molti paesi. Tuttavia se da una parte nei paesi ricchi si cominciò a guardare all'AIDS come ad una malattia "normale" e curabile, in molti paesi poveri l'infezione continuava a diffondersi senza ostacoli, raggiungendo livelli di sieropositività superiori alle previsioni più pessimistiche, particolarmente nell'Africa sub-sahariana.

Negli stessi anni la risposta internazionale all'AIDS si diversificava e si arricchiva di nuovi attori.

Da più parti si sollevarono critiche alle strategie del GPA considerate troppo "medico-scientifiche", mettendo l'accento sulla necessità di un approccio multisettoriale. Nel gennaio 1996, il GPA fu sostituito da un nuovo programma congiunto delle Nazioni Unite sull'AIDS (UNAIDS) diretto da Peter Piot e che riuniva inizialmente sei diverse agenzie, compresa l'OMS. Da allora UNAIDS ha giocato un ruolo fondamentale nel richiamare l'attenzione dei governi, delle organizzazioni, dei media e delle popolazioni sulla necessità di mobilizzarsi ulteriormente per far fronte all'epidemia.

Nella terza fase è apparso evidente il "divario" tra i paesi ricchi e poveri in termini di accesso ai farmaci antiretrovirali

Nella **terza fase**, dal 1997 ad oggi, è emersa nettamente una spaccatura fra paesi "ricchi" e paesi "poveri". Nei paesi ricchi, l'utilizzo diffuso della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha contributo ad una "normalizzazione" dell'infezione da HIV, vista da molti come una malattia cronica ma ormai curabile. Questo indubbio successo si è però accompagnato ad un notevole calo di interesse sia da parte del pubblico che dei governi. Un calo di interesse prematuro ed ingiustificato se si considera che non esiste tuttora una vera "cura" per eradicare il virus. I farmaci disponibili possono certamente prolungare e migliorare le condizioni di vita, ma al prezzo di effetti collaterali spesso importanti e dell'insorgenza di fenomeni di farmaco-resistenza e, quindi, di fallimento terapeutico. Inoltre, in alcuni paesi, si osserva un aumento delle nuove infezioni legato in parte al calo di interesse soprattutto da parte delle nuove generazioni.

Allo stesso tempo, nei paesi poveri ed in particolare nell'Africa sub-sahariana, l'impatto dell'epidemia si fa sentire in tutta la sua gravità. Con prevalenze di infezione che si avvicinano in alcuni paesi al 30% della popolazione adulta, un numero crescente di sieropositivi progredisce verso la malattia conclamata senza possibilità di accesso né ai farmaci antiretrovirali né a servizi di assistenza medica e sociale adeguata. L'aumento drammatico della mortalità ha effetti devastanti su molte comunità. In alcuni paesi l'aspettativa di vita è crollata sotto i 40 anni e si comincia a registrare un andamento negativo della crescita della popolazione. Inoltre, a causa dell'insufficienza dei mezzi di prevenzione, il numero di nuove infezioni non accenna a diminuire. Come per molte altre malattie infettive, di fronte all'epidemia di AIDS ci sono ora due mondi distinti: uno con un tasso relativamente basso di infezione e malattia e con mezzi sofisticati di diagnosi, prevenzione e cura, ed un altro con livelli elevati di infezione e malattia, e con risorse e servizi sanitari totalmente inadeguati.

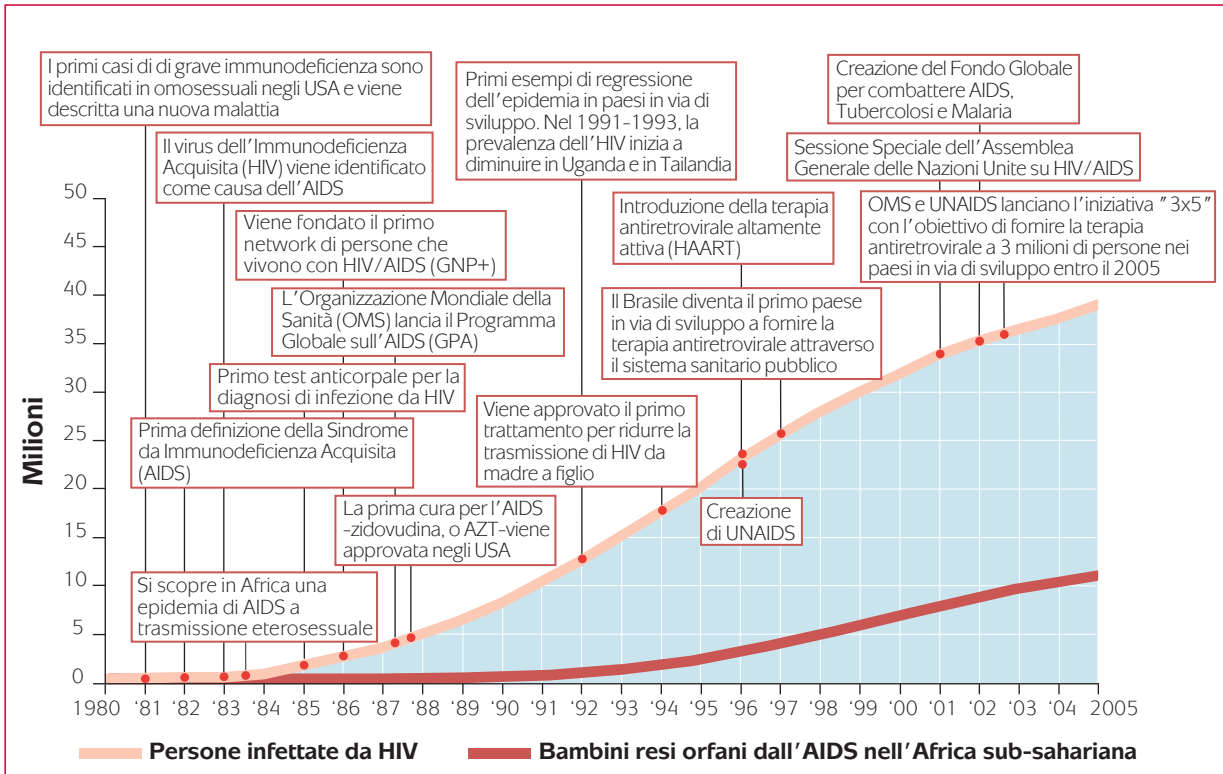
Di fronte a questa vera e propria catastrofe e alla palese ingiustizia, si osserva una mobilizzazione internazionale senza precedenti. L'AIDS è il primo problema sanitario mai discusso dal Consiglio di Sicurezza delle Nazioni Unite (2000) e oggetto di una sessione speciale dell'Assemblea Generale dell'ONU (UNGASS, 2001). Nella dichiarazione finale *(Declaration of Committment on HIV/AIDS)* i capi di stato e di governo riconoscono che oltre ad essere un grave problema sanitario, l'AIDS è un problema sociale, economico, politico e di sicurezza a livello nazionale ed internazionale e si impegnano ad impiegare tutti i mezzi necessari per fermare l'epidemia. Risultati immediati di questo impegno sono la creazione di un fondo speciale per AIDS, Tubercolosi e Malaria *(The Global Fund, 2002)* e di una iniziativa del presidente americano George Bush che stanzia 15 miliardi di dollari per la lotta contro l'AIDS (2003). Nonostante questi sforzi, gli obiettivi fissati dall'UNGASS per il 2010 e ripresi successivamente nei MDG restano lontani. Anche l'iniziativa *"3x5 "*dell'OMS e UNAIDS, volta a fornire farmaci antiretrovirali a 3 milioni di sieropositivi entro il 2005, fallisce di gran lunga l'obiettivo. La man-

canza di infrastrutture sanitarie adeguate e di personale qualificato, l'accesso limitato ai mezzi di prevenzione e cura, il perdurare di stigma e discriminazione, la difficoltà di affrontare argomenti tabù come la sessualità o la tossicodipendenza frenano l'efficacia di questi interventi.

Come per tanti altri problemi sanitari dei paesi poveri, la soluzione finale passa attraverso uno sviluppo completo: economico, sociale e culturale. La strada da fare resta lunga e difficile ma, se ci sarà un impegno costante e continuo da parte di tutti, il mondo possiede le risorse necessarie per affrontare queste difficoltà e vincere la battaglia contro l'AIDS e contro la povertà.

La soluzione al problema dell'AIDS non può che passare attraverso uno sviluppo economico, sociale e culturale completo dei paesi con limitate risorse

Figura 1 **Le "tappe" più importanti nella lotta all'AIDS**



2006 Report on the global AIDS epidemic (UNAIDS, 2006)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **UNAIDS.** 2006 Report on the Global AIDS Epidemic UNAIDS/06.20E (English original, May 2006)
2. **Gostin LO.** The AIDS Pandemic: Complacency, Injustice, and Unfulfilled Expectations. *Chapel Hill, University of North Carolina Press, 2004*
3. **Mann JM, Kay K.** Confronting the pandemic: the World Health Organization's Global Programme on AIDS, 1986-1989. *AIDS. 1991;5 Suppl 2:S221-9*

intervista a
Stefano Vella
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Solidarietà contro l'AIDS nei paesi in via di sviluppo: il progetto ESTHER

Dal 2002 ad oggi il Progetto ESTHER ha promosso il miglioramento dell'assistenza e ha incoraggiato la decentralizzazione e la solidarietà sociale

Nel corso del 2006, secondo i dati diffusi da UNAIDS, il numero delle persone infettate dal virus dell'HIV è ulteriormente cresciuto, avvicinandosi alla soglia dei 40 milioni e, solo nel continente africano, di 30 milioni.
Ai paesi in via di sviluppo è stata dedicata la maggior parte degli interventi svolti negli ultimi anni dalle agenzie internazionali che, a fronte dell'aver reso disponibili ingenti somme di denaro da spendere in loco per attuare programmi di prevenzione e cura della malattia, hanno però contribuito al proliferare di programmi a volte sovrapposti, a volte confusi o poco efficaci, con scarsa possibilità di monitoraggio o di controllo da parte dei donatori stessi.
Tra i tanti, l'Europa ha promosso un intervento su larga scala in Africa, mettendo a disposizione il "know how" medico-scientifico, umano e manageriale maturato negli anni di lotta alla malattia da HIV, nel Progetto ESTHER. Ce ne parla il dottor **Stefano Vella**, responsabile del Progetto di Ricerca Clinica sull'AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma.

Cosa è ESTHER?

"ESTHER" significa *Ensemble pour une Solidierieté Thérapeutique Hospitaliere En Réseau* e supporta lo sviluppo di una rete di strutture socio-sanitarie nei paesi in via di sviluppo impegnati nella lotta all'AIDS. Partendo dal principio enunciato dall'OMS di fornire entro il 2005 la terapia ARV ad almeno 3 milioni di persone, il Progetto ESTHER dal 2002 ad oggi ha cercato di raggiungere obiettivi ambiziosi: promuovere il miglioramento dell'assistenza ospedaliera mediante corsi di aggiornamento per medici e paramedici, e associazioni, così da creare una rete di cooperazione e di solidierietà; supportare le diverse strategie nazionali incoraggiando la solidarietà sociale, promuovere lo sviluppo di una strategia assistenziale razionale e decentralizzata, collaborare con altri organismi internazionali con interventi mirati e promuovere l'accesso a farmaci e cure.
Il Progetto "ESTHER" è caratterizzato da un intervento importante non tanto per gli stanziamenti, quanto per il lavoro "fine" di formazione, accompagnamento e trasferimento delle conoscenze al personale africano impegnato nella lotta all'AIDS. Infatti, ESTHER si basa sul principio che il miglior trasferimento delle conoscenze si attua quando le persone collaborano insieme, mediante dialogo e scambio di informazioni.
L'importante disponibilità finanziaria (grazie alla maggior quantità di risorse - circa 15 milioni di euro annui - messi a disposizione dal Ministero degli Esteri e della Sanità e delle Finanze francesi), si è accompagnata ad una forza progettuale che ha visto ESTHER Francia diventare un partner di riferimento nei paesi dove questo opera. I rimanenti paesi europei partner del programma ESTHER, rappresentati da Italia, Lussemburgo, Spagna, Germania, Austria e Portogallo hanno, invece, svolto un ruolo minore sia per scarse risorse impiegate che per le limitate azioni in Africa.

Nel corso di questi anni si è tentato di "promuovere" la presenza di ESTHER a livello di Global Fund e WHO per sostenere un ruolo propositivo e di pianificazione più decisivo".

Quale è stato l'impegno italiano nel Progetto ESTHER?

"L'Italia ha dimostrato di possedere una importante capacità di operare a livello locale, di creare una vasta rete di rapporti, con una disponibilità di personale motivato ed una discreta operatività, caratteristiche che rendono il progetto ESTHER Italia unico nel suo genere. Considerato lo scarso impegno italiano in programmi di cooperazione nei paesi in via di sviluppo, ESTHER rappresenta una immediata e concreta possibilità di sviluppare interventi di qualità all'estero, così da poter recuperare parte del terreno perso e della credibilità internazionale.
In questo senso, un'alleanza con il Ministero Affari Esteri e la Cooperazione Italiana, potrebbe da un lato dotare ESTHER di maggiori risorse, dall'altro potrebbe aiutare la Cooperazione Italiana a mettere in atto interventi credibili, di buona qualità e rapidi. Un prosieguo del finanziamento di questo programma potrebbe da un lato garantire la continuità dei programmi, dall'altra dovrebbe responsabilizzare il Ministero e l'Istituto a svolgere una incisiva attività di controllo per garantire un elevato livello di qualità".

Per il nostro paese il progetto è una possibilità concreta per lo sviluppo di interventi di qualità all'estero; è auspicabile una alleanza con il Ministero degli Affari Esteri per promuovere la cooperazione italiana

Quale è il bilancio delle attività svolte?

"Nel complesso tutti i 29 progetti di ESTHER Italia sono stati realizzati, sia per quanto riguarda le attività cliniche, o didattico-formative, o sociali o organizzative. Il dettaglio dei singoli progetti viene sintetizzato nelle tabelle nelle pagine seguenti".

Come si è strutturato questo impegno?

"I punti di forza del programma ESTHER Italia sono stati l'alto numero di strutture ospedaliere coinvolte (32), la buona motivazione del personale sanitario italiano coinvolto, la ramificata presenza sul continente Africano (27 paesi), il coinvolgimento di giovani professionisti sanitari, la buona qualità degli interventi di formazione.
Al contempo, sono stati individuati diversi punti di debolezza: una forza di azione e operativa molto diversificata a livello delle varie realtà italiane coinvolte, la scarsità di risorse finanziarie e i complessi meccanismi di spesa, il difficile monitoraggio delle attività a causa di metodiche non omogenee di rilevamento dati, la scarsa forza "politica" di contrattazione con le autorità locali, dovute a scarse risorse umane dei progetti stessi e al mancato collegamento con i ministeri della salute locali e le nostre ambasciate all'estero, lo scarso rilievo internazionale del programma, la necessità di condividere protocolli di diagnostica e cura omogenei".

Il Progetto ESTHER è caratterizzato da un intervento importante non tanto per gli stanziamenti, quanto per il lavoro "fine" di formazione, accompagnamento e trasferimento delle conoscenze al personale africano impegnato nella lotta all'AIDS

ESTHER ITALIA:
Elenco dei progetti

Ospedale Italiano di riferimento	Paese/Ospedale gemellato	Attività svolte
Pol. Umberto I, Dip. Medicina Clinica, Cattedra Immunologia Clinica Allergologia Prof. Aiuti	Burkina Faso, Ospedale Medico Saint Camillle (Canoro)	• Acquisto strumenti e materiali laboratorio e di consumo per attività clinica e laboratoristica • Aggiornamento personale sanitario e informazione popolazione locale • Finanziamento corsi di aggiornamento e prevenzione
Div. Ematologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia Prof. Brusamolino	Costa D'Avorio, Hôpital Général Ayamè	• Acquisto strumenti e materiali laboratorio • Prevenzione trasmissione verticale • Trattamento antiretrovirale con triplice terapia a tutti i soggetti HIV-positivi con un basso livello di linfociti CD4+ circolanti e/o con AIDS conclamato
Università Cattolica Sacro Cuore, Ist. Clinica Malattie Infettive, Roma Prof. Cauda	Zimbawe, Ospedale "L. Guidotti", Mutoko	• Acquisto strumenti e materiali laboratorio
U.O. Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera S. Orsola - Malpighi, Bologna Prof. Chiodo	Kenya, St. Orsola Catholic Hospital, Materi	• Collaborazione in programmi di prevenzione e cura dell'infezione da HIV/AIDS in Kenya • Raccolta dati epidemiologici • Coordinamento Progetto DREAM Comunità di S. Egidio (prevenzione, diagnosi e terapia dell'HIV/AIDS) e Progetto IBO KEN 7676 (prevenzione trasmissione materno-infantile) sponsorizzato dal Ministero Affari Esteri italiano • Formazione personale con corsi, training continuo ed attività formative teorico-pratiche • Coordinamento dei programmi di educazione ed animazione sanitaria
Div. Clinicizzata di Malattie Infettive, Verona Prof. Concia	Burundi, Ospedale Kiremba, Ngozi	• Acquisto strumenti e materiali laboratorio • Acquisto nevirapina • Addestramento del personale e delle ostetriche al test rapido per sierologia HIV • Incontri formazione *counselling* per medici di Ostetricia, infermieri e volontari
Clinica Scuola Specializzazione Malattie Infettive, Università Studi Torino Prof. Di Perri	Burundi, Ospedale Kiremba, Ngozi	• Presa in carico e monitoraggio pazienti • Prevenzione trasmissione materno-infantile • Educazione e formazione sanitaria
Dipartimento Scienze Cliniche-Sez. Malattie Infettive, Az. Osp. – Polo Univ. 'Luigi Sacco', Milano Prof. Galli	Swaziland, Ospedale Mbabane	• Attività *counselling, testing e outreach* in tutta la comunità di Shewula anche attraverso momenti ricreativi e sportivi, e incontri • Distribuzione decentralizzata ARV direttamente presso il VCT di Shewula una volta al mese e valutazione effetti collaterali e aderenza • Implementazione attività *outreach* anche in altri distretti della regione del Lubombo (Mapiveni, Lomahasha) seguendo il modello di Shewula • Studio distribuzione dei sottotipi HIV-1

Dipartimento Biologia, Università Roma Tor Vergata Prof. Colizzi	Costa D'Avorio, Ospedale Distrettuale, Alepè	• Formazione *counselling* personale sanitario • Studio resistenze • Profilassi trasmissione materno-infantile • Miglioramento assistenza pediatrica
Cattedra Malattie Infettive, Istituto San Raffele, Milano Prof. Lazzarin	Uganda, St. Mary Hospital, Lacor Acholi/Gulu	• Sviluppo e validazione tecnologia per conta linfociti CD4+
INMI "L. Spallanzani" IV Divisione Malattie Infettive, Roma Prof. Narciso	Mozambico, Ospedale, Machava, Maputo	• Corsi formazione per operatori sanitari e medici • Monitoraggio e cura pazienti presso il Day-Hospital • Corso formazione terapia pediatrica • Monitoraggio resistenze virali
Dip. Scienze Cliniche Sez. Malattie Infettive Az. Osp. – Polo Univ. 'Luigi Sacco' Milano Prof. M. Galli	Tanzania, Laboratorio "Ivo de Carneri" (PHL-IdC), isola di Pemba e Ministero Sanità della Tanzania	• Indagine epidemiologica e fattori di rischio con analisi dati socio-demografici del 2002 (2729 soggetti) • Analisi filogenetica sottotipi virali HIV e HBV
Dip. Malattie Infettive Microbiologia, A.O. Univ. Osp. Riuniti, "Umberto I° G.M. Lancisil - G. Salesi Ancona Prof. Scalise	Zambia, St. Teresa Hospital e l'Arthur Davison Children's Hospital, Copperbelt-Ibenga Ndola	• Cura pazienti • Formazione al *counselling* e al *test* volontario • Profilassi e terapia antiretrovirale • Contributi alimentari • Attività sociali • Acquisto apparecchiature laboratorio
Osp. Amedeo di Savoia, Torino Dott. Soranzo	Kenya, Cottolengo Hospital Piccola Casa Divina Provvidenza Chaaria, Meru	• *Test* volontario • Cura MST e TB • Assistenza donne in gravidanza • *Follow-up* pazienti TARV • Diagnostica laboratorio • *Training* del personale
Ist. Malattie Infettive e Tropicali, Brescia Prof. Carosi	Burkina Faso Centre d'Accueil et de Solidaritè, Ouagadougou (CASO)	• Assistenza presso il Centre Notre Dame de Fatima - CANDAF e il Centre Medicale San Camille • Prevenzione trasmissione verticale • Cura pazienti pediatrici • Redazione linee guida ARV • Formazione personale
Pol. Univ. Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Modena Dott. Guaraldi	Tanzania, Health Centre, Usokami	• Implementazione programmi ARV • Prevenzione trasmissione verticale • Formazione personale • Accordi con autorità locali
Pol. Univ. Clinica Malattie Infettive e Tropicali Modena Dott. Guaraldi	Mozambico Centro di salute, Quelimane	• Implementazione programmi ARV • Prevenzione trasmissione verticale • Formazione personale • Missioni di verifica • Accordi con autorità locali
Rep. Malattie Infettive c/o Osp. "Misericordia" Grosseto Dott. Toti	Tanzania, Mafinga District Hospital, Mafinga	• Formazione personale • Programmi cura TARV • *Follow-up* pazienti HIV+ • Collaborazione con personale medico – infermieristico per terapia OI

L'Italia ha dimostrato di possedere una importante capacità di operare a livello locale, di creare una vasta rete di rapporti, con una disponibilità di personale motivato ed una discreta operatività

		• *Counselling* per la terapia a lungo termine • Corso di aggiornamento per tecnici di laboratorio
Pres. Osp. Busto Arsizio, Malattie Infettive, Busto Arsizio Dott. Rizzardini	Uganda, St. Mary's Lacor Hospital	• Fornitura test rapidi e materiali di consumo di laboratorio per VCT • Raccolta e analisi dati socio-demografici e clinici • *Training*
U.O. Malattie Infettive A.O.	Bénin, Hospital St. Jean	• Acquisto materiale laboratorio • Prevenzione trasmissione verticale
Ospedale Civile Legnano Dott. Viganò	Bénin, Hospital de Dieu, Tanguiéta	• Corso formazione per medici, infermieri, ostetriche, tecnici di laboratorio • Acquisto di materiale di laboratorio
Università Campus Bio Medico, Roma Scuola di formazione Continua Dott. Mottini	Uganda, St. Mary Lacor Hospital, Gulu	• Valutazione prospettica risultati di trattamento e di resistenze nei pazienti in HAART • Attività di ricerca e formazione
Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Ist. S. Maria e San Gallicano S.C. Medicina Preventiva Migrazioni, Turismo e Dermatologia Tropicale, Roma Dott. Morrone	Etiopia, Ospedale Hansenians' Ethiopian Welfare Organization Center of Quihà Makallè	• Attività clinica • Attività didattico formativa • Attività di telemedicina • Attività sociali
Dip. Patologie Infettive A.O. Univ. San Martino, Genova	Rep. Congo, Hospital Regional del Arrms, Point Noire	• Prevenzione trasmissione verticale • Formare personale qualificato • Valutazione sieroprevalenza di HIV in donne fertili, *counselling* al VCT • Terapia ARV alle donne in gravidanza e valutazione tollerabilità ARV e profilassi nei nuovi nati
Università "La Sapienza" I Cattedra Malattie Infettive, Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali, Roma Prof. Vullo	Camerun, Ospedale District Dschang	• Formazione personale • Profilassi materno-fetale infezione da HIV • Promozione allattamento artificiale • Attività di sostegno psico-sociale • *Follow-up* coppia madre-bambino
C.A.R.A.P. Comitato Assistenza e Ricerca AIDS Pediatrico, Onlus c/o Dipartimento di Pediatria, A.O. Padova Prof. Giaquinto	Uganda, St. Francisc Nsambya Hospital, Kampala	• HIV test e *counselling* gratuito pre e post-*test* per i bambini il cui stato infettivo non sia noto • Dal febbraio 2006, PCR HIV DNA *test* per i bambini di età inferiore ai 18 mesi nati da madri HIV infette, per i quali l'*Antibody HIV test* (ELISA) non è diagnostico • Profilassi gratuita con TMP/SMX a tutti i pazienti HIV+ • *Follow-up* clinico • Supporto nutrizionale • Formazione del personale sanitario

I punti di forza del programma ESTHER Italia sono stati l'alto numero di strutture ospedaliere coinvolte, la buona motivazione del personale sanitario italiano coinvolto, la ramificata presenza sul continente Africano, il coinvolgimento di giovani professionisti sanitari

U.O. Malattie Infettive Osp. S.M. Annunziata, Firenze Prof. Mazzotta	Uganda, Ospedale S. Kizito, Matany	• Formazione personale infermieristico • Formazione personale volontario nei villaggi per *follow-up* pazienti (protocolli ministeriali) • Acquisto attrezzature diagnostiche e materiali di laboratorio • Organizzazione del sistema informativo (raccolta dati di attività e loro elaborazione)
COINOR - Centro di Ateneo per la COmunicazione e l'INnovazione ORganizzativa Università "Federico II", Napoli Dott. Ciambelli	Uganda, Gulu Regional Hospital St. Mary's Hospital Lacor	• Supporto alla formazione universitaria insufficiente nella Facoltà di Medicina dell'Università di Gulu
Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Gattinara Prof. Castelli	Costa D'Avorio Ospedale distrettuale di Alepè, Abidjan	• Miglioramento modalità di intervento sia assistenziale (in Day-Hospital e in degenza) sia terapeutico • Miglioramento raccolta informazioni e dati clinici e registrazione in cartella clinica
Dip. Malattie Infettive c/o IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia Prof. Minoli	Zambia, Mtendere Mission Hospital, Chirundu	• Acquisto attrezzature diagnostiche e materiali di laboratorio • Monitoraggio dell'attività di laboratorio
Dipartimento Scienze Cliniche Sez. Malattie Infettive Az. Osp. – Polo Univ. 'L. Sacco' Milano Prof. Moroni	Guinea Bissau, Centro Materno Infantile Bissau	• Fornitura *counselling* a donne gravide • Esecuzione il *test* per la ricerca di anticorpi anti HIV (*test* rapido Determine di *screening* e *test* di conferma con ELISA o *test* rapido Genie II HIV-1/HIV-2) • Profilassi farmacologica con nevirapina
U.O. Malattie Infettive - A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo Dott. Suter	Zambia, Mtendere Mission Hospital, Chirundo	• Interventi di *screening* e stadiazione dell'infezione da HIV • Terapia HAART e gestione complicanze • *Counselling* su prevenzione ed aderenza
Università "G. D'Annunzio" Clinica Malattie Infettive, Chieti Prof. Pizzigallo	Tanzania, Dispensario Iguguno	• Raccolta di dati demografici e socio-sanitari • Corsi di formazione del personale locale
Zona Territoriale n. 11 di Fermo , U.O. Malattie Infettive, Fermo Dott. Padovani	Etiopia, Centri di salute di Burè e Dangila	• Corsi di formazione, informazione ed educazione sanitaria

Il Progetto ESTHER si basa sul principio che il miglior trasferimento delle conoscenze si attua con la collaborazione, il dialogo e lo scambio di informazioni

Guglielmo Riva
Esperto della Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo Ministero Affari Esteri

Il Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tubercolosi e Malaria: obiettivi e risultati

Malgrado l'importanza degli obiettivi e l'originalità dei meccanismi di funzionamento, il Fondo ha mobilitato risorse finanziarie inferiori a quelle auspicate

Nel settembre del 2000 a New York, 189 capi di stato adottarono la Dichiarazione nella quale vennero identificati gli obiettivi del millennio (MDG) e definiti i 18 risultati da raggiungere (e i relativi indicatori) entro il 2015. Molti degli obiettivi e dei risultati ricadono in ambiti di sanità pubblica, quali la riduzione della mortalità infantile (obiettivo 4), il miglioramento della salute della donna (obiettivo 5) e la lotta all'AIDS, alla malaria e alle altre malattie (obiettivo 6). Il G8 di Genova del 2001 sostenne la creazione del Fondo Globale per finanziare la lotta a 3 endemie - AIDS, tubercolosi e malaria - che causano a livello globale circa 6 milioni di morti ogni anno. Il Fondo venne istituito in tempi molto ristretti. Nel gennaio 2002 si tenne la prima riunione del consiglio di amministrazione che adottò lo statuto, decise l'organigramma e le regole di funzionamento e, tre mesi dopo, approvò i primi 36 progetti del valore complessivo di circa 600 milioni di dollari.

Il Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tubercolosi e Malaria

Il Fondo è diretto da un Consiglio nel quale sono rappresentati in ugual numero i paesi donatori e i paesi beneficiari, oltre a settore privato, fondazioni, ONG e associazioni di utenti. L'amministrazione è affidata a un segretariato nel quale operano circa 300 professionisti. I Paesi sono rappresentati da un organo collegiale *(Country Co-ordinating Mechanism-CCM)* responsabile per la presentazione delle proposte di finanziamento e per la supervisione dei progetti nei Paesi. Costituiscono principi generali per il Fondo: **1)** operare come strumento finanziario e non come ente esecutore; **2)** mobilitare risorse addizionali a quelle già stanziate dai diversi attori; **3)** sostenere programmi che riflettono l'assunzione di responsabilità dei Paesi; **4)** operare con equilibrio sostenendo gli interventi più urgenti per la lotta alle malattie di maggior incidenza e mortalità nelle regioni con maggiori bisogni; **5)** adottare un approccio integrato di prevenzione e cura; **6)** sottoporre a esame indipendente le proposte di finanziamento; **7)** stabilire processi semplici e innovativi di esborso basati su trasparenza e risultati.

Nei cinque anni dalla sua creazione, il Fondo ha ottenuto contributi per un valore totale di 9.7 miliardi di dollari, di cui oltre 6.6 miliardi già incassati (l'Italia ha contribuito per un totale di 430 milioni di dollari e si è impegnata per un ulteriore esborso di 280 milioni di Euro entro il 2007). Il Fondo ha approvato finanziamenti per 363 progetti in 132 Paesi per un valore totale di 5.5 miliardi di dollari, di cui 3.2 miliardi per AIDS, 1.3 miliardi per la malaria e poco meno di un miliardo per la tubercolosi. La spesa globale per i citati pro-

grammi è di oltre 3 miliardi di dollari. Il Fondo riesce, quindi, a mobilitare risorse finanziarie inferiori a quelle programmate o auspicate (tra 6 e 10 miliardi di dollari l'anno). Il settore privato, in particolare, con l'eccezione della Bill & Melinda Gates Foundation, ha fornito sinora contributi molto al di sotto delle aspettative (inferiori al 7% dei contributi totali).

Va considerato inoltre che le risorse mobilitate per il controllo delle malattie endemiche (incluse quelle gestite dal Fondo) rappresentano una porzione limitata rispetto agli investimenti che sarebbero necessari per il raggiungimento delle mete fissate per l'obiettivo 6. Il Fondo, tuttavia, ha saputo canalizzare investimenti esterni per la lotta alle endemie di dimensioni mai raggiunte in passato che stanno producendo effetti a breve e medio termine sulle strategie dei programmi nazionali, sulle capacità dei sistemi sanitari nei Paesi beneficiari e presumibilmente, su prevalenza, incidenza e mortalità delle tre malattie. La valutazione complessiva sul funzionamento, le operazioni e i risultati ottenuti dal Fondo nel passato quinquennio fornirà, tra il 2007 e il 2008, constatazioni indipendenti su tali temi e raccomandazioni per la prosecuzione delle attività.

La carenza di risorse finanziarie, la fragilità dei sistemi sanitari e la povertà diffusa sono gli ostacoli che impediscono di fermare la diffusione dell'AIDS e delle altre malattie entro il 2015

MDG - Situazione attuale, mete e risorse necessarie per il raggiungimento dell'obiettivo 6

AIDS La prevalenza del virus HIV negli adulti è in crescita dal 1990: in America latina i tassi attuali sono inferiori all'1%, in Africa sub-sahariana variano dal 10 fino al 35 %, nei paesi della regione australe e in Indocina arrivano al 3%. Il raggiungimento della meta fissata *"Fermare e invertire la diffusione della malattia entro il 2015"* appare limitato non solo dalle disponibilità finanziarie ma anche da capacità, organizzazione e copertura dei sistemi sanitari oltre che dai livelli di povertà ed emarginazione delle popolazioni assistite. La stima delle risorse necessarie per il controllo dell'AIDS è di 15 miliardi di dollari nel 2006, 18 miliardi nel 2007, 22 miliardi nel 2008 (UNAIDS 2005).

Malaria Per quanto riguarda la malaria, più del 60% dei casi si registra nei Paesi dell'Africa sub-sahariana, e su un numero di oltre un milione di morti l'anno (in prevalenza bambini sotto i cinque anni e donne in stato di gravidanza) l'80% dei casi si verifica in quest'area. I tassi di incidenza sono in aumento anche a causa di migrazioni di popolazione e cambiamenti climatici che hanno ampliato le aree geografiche nelle quali si verifica la trasmissione della malattia.
Per *"Fermare e invertire l'incidenza della malaria entro il 2015"* sono necessari 3.2 miliardi di dollari l'anno (OMS 2005).

Tubercolosi A causa della concomitante infezione da virus HIV, nell'Africa sub-sahariana i tassi di incidenza della tubercolosi sono in aumento, mentre sono stazionari nei Paesi dell'Est Europeo, dove tuttavia si registrano livelli fino al 14% di resistenza multipla ai farmaci.
A livello globale, a causa degli importanti successi recentemente ottenuti nel controllo della malattia in Cina e India, la meta *"Fermare e invertire la diffusione della malattia entro il 2015"* appare ad oggi raggiungibile, mentre, per raggiungere analoghi risultati nei Paesi dell'Africa sub-sahariana, vi dovrà essere garantita una particolare concentrazione di energie e risorse finanziarie. Per il controllo della tubercolosi sono necessari 56 miliardi di dollari nel decennio 2006-2015 (Stop TB Partnership 2006).

Si possono anticipare alcune considerazioni sui risultati delle attività promosse dal Fondo sulla base della copiosa documentazione disponibile relativa alle realizzazioni dei programmi nei Paesi beneficiari:

- il Fondo ha operato nel passato quinquennio osservando i suoi principi generali, garantendo flussi costanti di finanziamento ai Paesi e svolgendo un monitoraggio rigoroso sulla spesa e sulle realizzazioni dei progetti che, nel caso in cui non raggiungano le mete programmate, subiscono un ridimensionamento delle disponibilità finanziarie;
- dopo tre semestri di attività si calcola che 140 progetti finanziati dal Fondo abbiano raggiunto in media l'87% delle mete di prestazione di servizio programmate rispetto a 3 indicatori principali (trattamento antiretrovirale per i malati di AIDS, trattamento della tubercolosi, distribuzione di zanzariere impregnate con insetticida). Si calcola inoltre che, risolte alcune difficoltà iniziali che hanno ridotto il volume delle prestazioni, i beneficiari dei servizi possano raddoppiare ogni anno. I risultati migliori si registrano per gli interventi di lotta alla tubercolosi;
- si evidenziano segni iniziali di impatto, attribuibili in parte all'attività del Fondo, quali la riduzione dei casi clinici e della mortalità dovuta a malaria in Eritrea, Zanzibar e Burundi, la riduzione dell'incidenza e della mortalità per AIDS in Tailandia, dati compatibili con una riduzione della prevalenza della tubercolosi in Cina;
- le modalità di gestione adottate dal Fondo non hanno penalizzato né i Paesi più poveri né i Paesi in situazione di conflitto e post conflitto, nei quali le prestazioni dei progetti non sono peggiori che in altri Paesi anche grazie ad una consistente mobilitazione delle organizzazioni della società civile.

Le mete per il controllo della tubercolosi sono raggiungibili in Asia, ma ancora lontane per i Paesi dell'Africa sub-sahariana

Dopo un quinquennio di attività e le constatazioni preliminari sui risultati ottenuti, il dibattito a livello internazionale si orienta sulle sfide future che il Fondo dovrà affrontare e sulle scelte che esso dovrà operare per consolidare il suo ruolo nella lotta alle grandi endemie. Tra i temi presi in maggiore considerazione si segnalano:

- l'assistenza tecnica ai Paesi per risolvere problemi contingenti nella realizzazione dei progetti, ma anche per accelerare la realizzazione dei piani nazionali di lotta alle malattie;
- l'armonizzazione delle procedure del Fondo con quelle sperimentate e adottate in ambito di aiuto pubblico allo sviluppo dai più importanti partner bilaterali e multilaterali;
- l'integrazione della lotta alle grandi endemie con interventi destinati al rafforzamento dei sistemi sanitari nei Paesi in via di sviluppo;
- la prosecuzione dell'assistenza ai Paesi alla fine del primo quinquennio di finanziamento;
- la disponibilità di una risorsa finanziaria tra i 6 e i 10 miliardi di dollari l'anno entro il 2010.

Le soluzioni che saranno adottate in relazione ai temi citati potranno influenzare non solo la sopravvivenza e il ruolo del Fondo Globale, ma anche l'esito complessivo della lotta alle tre malattie.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. www.un.org/milleniumgoals
2. www.theglobalfund.org
3. **WHO, UNAIDS:** AIDS Epidemic Update, December 2005.
4. **UNAIDS:** Resource Needs for an Expanded Response to AIDS in low-and middle-income countries, 2006.
5. **Stop TB Partnership:** The Global Plan to Stop TB 2006 - 2015, 2006.
6. **UNICEF and WHO:** 2005 World Malaria Report.
7. **GFATM:** Investing in impact, Mid Year Results Report, 2006.

Le ONG italiane e la lotta all'AIDS nel mondo

Giorgio Zucchello
COSV[1] – Osservatorio Italiano sull'Azione Globale contro l'AIDS

L'Osservatorio italiano sull'Azione Globale contro l'AIDS vuole condurre un'azione comune a tutte le ONG sui diritti umani, le scelte politiche e le strategie sanitarie

Nel giugno 2001, l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite dichiara un rinnovato e più importante impegno nella lotta all'AIDS nel mondo *(Declaration of Commitment on HIV/AIDS. New York, 25-27 June 2001)*. In risposta all'appello delle Nazioni Unite, le ONG italiane, benché già da tempo impegnate in progetti d'educazione e prevenzione contro l'AIDS, fanno propri i contenuti della *Declaration* e si attivano per aumentare il proprio impegno nella lotta all'AIDS attraverso varie iniziative. In questo contesto, un evento importante è stato il convegno internazionale "AIDS, una grande sfida allo sviluppo dei popoli" organizzato dal Forum SOLINT[2] nel novembre 2001 con l'obiettivo di creare un'opportunità di confronto qualificato fra diversi attori (ONG, Ministero degli Affari Esteri, organizzazioni internazionali e istituti scientifici) per far fronte all'emergenza AIDS. Uno degli impegni programmatici presi dai partecipanti al convegno è stato quello di creare un Osservatorio sulla lotta all'AIDS nel Sud del mondo.

L'Osservatorio Italiano sull'azione globale contro l'AIDS, promosso dall'Associazione Organizzazioni Non Governative (ONG) italiane, nasce nel 2002 come rete di ONG italiane e internazionali impegnate nella lotta all'AIDS e contro la povertà ad essa correlata, attraverso l'attivazione di processi di sviluppo e di interventi umanitari.

Aderiscono all'Osservatorio Italiano sull'Azione Globale contro l'AIDS le seguenti ONG:
ACRA, ActionAid International, Africa70, AIDOS, AMREF, APG XXIII, AVSI, CCM, CESVI, CISP, COOPI, COSPE, COSV, CUAMM, GVC, Intersos, IRIS, ISCOS-CISL, Medicus Mundi Italia, Movimondo, Progetto Sviluppo, Ricerca&Cooperazione, World Friends.

Le ONG che costituiscono l'Osservatorio (vedi riquadro) dedicano particolare attenzione al tema dell'AIDS a livello globale non solo per la sua valenza di drammatica causa di sofferenza umana in sè ma anche come causa d'enorme ostacolo allo sviluppo dei popoli e alla lotta contro la povertà. Infatti, le ONG che operano nella cooperazione e nella solidarietà internazionale si erano rese conto che il fenomeno fosse diventato devastante non tanto o non solo dalle stime delle Nazioni Unite, quanto dai racconti allarmanti dei volontari che operano sul campo: *"gli insegnanti, i pescatori, gli agricoltori che abbiamo formato sono quasi tutti morti; i bambini non vanno più a scuola perché in molti casi sono gli unici ancora in grado di procurare sostentamento a ciò che resta delle loro famiglie; le terre rimangono incolte perché solo gli anziani riescono ancora ad ararle e seminarle; negli uffici pubblici gli addetti cambiano di mese in mese perché muoiono".*

RIFERIMENTI

[1] COSV (Comitato di Coordinamento delle Organizzazioni per il Servizio Volontario) è una ONG milanese che da oltre 30 anni agisce per lo sviluppo dei paesi del sud del mondo in diversi settori (http://www.cosv.org/new/).

[2] Forum SOLINT è promosso da 5 ONG italiane (CISP, COOPI, COSV, INTERSOS, MOVIMONDO) e si propone come un laboratorio di discussione per quanti intendono contribuire a dare nuova credibilità e coerenza alla solidarietà e alla cooperazione allo sviluppo.

Tabella. I numeri dell'Osservatorio

Progetti Settore AIDS	
PAESI DI INTERVENTO *(80)*	Angola (1), Argentina (1), Bangladesh (3), Bosnia Erzegovina (1), Burkina Faso (1), Burundi (2), Cambogia (1), Camerun (3), Ciad (1), Cina (1), Costa d'Avorio (1), Etiopia (2), Ghana (4), India (4), Kenya (9), Malawi (6), Mauritania (1), Mozambico (2), Pakistan (1), Rep. Dem. Congo (1), Romania (8), Rwanda (3), Sud Sudan (1), Tanzania (5), Uganda (9), Zambia (5), Zimbawe (3)
POPOLAZIONE BENEFICIARIA	Circa 22.000.000
BUDGET COMPLESSIVO	Oltre 35 milioni di euro
PERSONALE ESPATRIATO *(108)*	37 medici 9 infermieri 19 amministratori 43 con altre funzioni
PERSONALE LOCALE *(1125)*	45 medici 217 infermieri 124 amministratori 739 con altre funzioni

L'Osservatorio promuove il coinvolgimento diretto dei paesi nelle decisioni strategiche, il coordinamento delle iniziative, la definizione di linee guida e la collaborazione con le istituzioni locali

Le ONG che aderiscono all'Osservatorio vogliono in questo modo rafforzare la propria capacità di risposta all'epidemia favorendo il confronto, la circolazione dell'informazione e l'analisi delle strategie di lotta all'AIDS esistenti a livello locale, nazionale e globale. L'Osservatorio si dà anche il compito di monitorare la coerenza fra strategie definite e strategie applicate, e la coerenza dei donatori tra impegni assunti ed impegni mantenuti; di condurre un'azione comune a tutte le ONG sui diritti umani, le scelte politiche, le strategie sanitarie; di raccogliere e diffondere le esperienze in corso. Ma cosa fa in pratica l'Osservatorio? Ad oggi la rete di ONG dell'Osservatorio che copre 27 paesi per un totale di più di 20 milioni di beneficiari (vedi tabella) sta concentrando la propria attenzione intorno a 5 temi considerati prioritari:

(i) il supporto ad attori della società civile dei Paesi in via di sviluppo, affinché siano sempre di più coinvolti in prima persona rispetto alle decisioni strategiche e alle pratiche di cura e prevenzione;
(ii) l'analisi delle capacità di coordinamento e di armonizzazione delle politiche e dei programmi delle grandi istituzioni internazionali, dei paesi donatori e di quelli recettori;
(iii) il *mainstreaming* dell'AIDS in tutti i progetti realizzati dalle ONG;
(iv) la definizione di linee guida per le misure di sicurezza e protezione dei lavoratori delle ONG;
(v) la collaborazione con le Università per migliorare la cooperazione sul campo.

Per ognuno di questi temi sono state realizzate attività specifiche e sono stati prodotti documenti e studi divulgati a tutte le ONG dell'Osservatorio. In particolare, nell'ambito delle attività di collaborazione con le Università, è stato realizzato il Corso di Perfezionamento in

"Gestione delle problematiche HIV/AIDS in Paesi a risorse limitate". Realizzato in stretta collaborazione con l'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Brescia, il corso si rivolge a cooperanti di ONG che operano in progetti di lotta all'AIDS ed è realizzato attraverso la collaborazione di docenti che vengono sia dal mondo universitario che da quello della cooperazione non governativa.
Attraverso questa ed altre attività di collaborazione tra mondo ONG e mondo accademico, nel giugno 2005 a Montecatini si è concretizzato un altro importante forum di lotta all'AIDS: il **CLIA, Collegamento per la Lotta Internazionale all'AIDS**, nato con lo scopo di creare uno spazio di conoscenza, confronto, dibattito, elaborazione, per la realizzazione di sinergie strategiche e operative per la lotta all'AIDS. Il CLIA allarga l'orizzonte degli attori coinvolti, oltre alle ONG e all'Università, alle organizzazioni laiche, religiose, di volontariato, di persone affette da HIV/AIDS, al settore privato e alle pubbliche istituzioni (ospedali, enti di ricerca, pubbliche amministrazioni centrali e locali) impegnate nella lotta contro l'AIDS e interessate a mettersi in collegamento.
Queste reti, l'Osservatorio ed il CLIA, sono di fondamentale importanza: non solo per mantenere sempre vivo e attuale l'interesse della società civile e degli attori pubblici sull'emergenza AIDS nei paesi poveri, ma anche come strumenti per migliorare la qualità degli interventi di lotta sia in ambito prettamente sanitario che in quello socio-economico, importante per le relazioni fra AIDS e povertà. Un articolo di ReAd files del dicembre 2004 sulla lotta all'AIDS in Africa terminava con la frase: *"Il tempo è poco, l'occasione irripetibile"*; io aggiungerei che il problema è di enorme portata e, se non riusciremo a mettere insieme gli sforzi e le competenze di tutti, non saremo in grado di risolverlo.

E' nato di recente il CLIA, Collegamento per la Lotta Internazionale all'AIDS, aperto anche a organizzazioni laiche, religiose, di volontariato, di pazienti, al settore privato e alle istituzioni pubbliche

Daniele Dionisio
U.O. Malattie Infettive, Ospedale di Pistoia Coordinatore, Accesso ai Farmaci: Politiche Internazionali, CLIA (Collegamento Lotta Internazionale AIDS)

Accesso ai farmaci: quali vie?

E' fondamentale garantire l'espansione delle industrie generiche nei paesi in via di sviluppo, anche attraverso incentivi sostanziali

Bisogni e criticità

L'offerta per l'accesso dei poveri ai farmaci antiretrovirali (ARV) di prima e seconda linea permane inadeguata. Il costo dei regimi di combinazione di seconda linea con inibitori della proteasi è fuori portata (dieci volte superiore al costo medio dei regimi "generici" di prima linea che è pari a circa 150-200 dollari per persona/anno). Del resto, lo stesso costo dei regimi di prima linea dovrebbe essere ridotto per aiutare a superare il *gap* internazionale tra le necessità complessive e i fondi disponibili.

Il problema assume particolare criticità per le fasce pediatriche. Di fatto, il mercato degli ARV pediatrici in Europa ed USA è irrisorio: meno di 1000 nuovi casi pediatrici durante il solo anno 2005 a fronte di circa mezzo milione di nuovi casi nell'Africa sub-saharana. Coerentemente, le multinazionali farmaceutiche non sono incentivate, per inconsistenza di mercato, allo sviluppo di nuove formulazioni pediatriche (combinazioni fisse - FDC incluse) le quali, oltretutto, comporterebbero per l'utenza costi assai maggiori rispetto alle formulazioni per adulti.

Expanded access: quali strategie per l'equità?

Strategie appropriate dovrebbero considerare le implicazioni socio-politiche dell'attuale inasprimento dei diritti di proprietà intellettuale e le relative flessibilità previste dall'Organizzazione Mondiale del Commercio-WTO (principalmente licenze volontarie e licenze coercitive), nonché includere incentivi sostanziali per le industrie generiche nei Paesi in via di sviluppo[1-3]. Strategie, dunque, di combinazione consapevoli che le regole del profitto non sono eliminabili (se risultati durevoli sono l'obiettivo da perseguire) e, nel contempo, idonee all'espansione delle industrie generiche. Queste strategie devono tener conto delle attuali politiche farmaceutiche e di *trading* di Cina e India in ordine alla loro inarrestabile penetrazione dei mercati del Nord e Sud del mondo e alle molteplici ricadute politico-commerciali su scala planetaria[1-3].

Ma devono anche tener conto della ambigua politica farmaceutica USA divisa fra **(i)** strenua protezione del marchio *brand-name* interno (esemplificativo il dilagare di *free trade agreement* con clausole restrittive rispetto alle regole WTO)[3], **(ii)** "timido" riconoscimento dei "generici", peraltro senza garanzie di routinarietà di impiego, **(iii)** contingenti, potenziali aperture al "generico" a seguito di peculiari accordi strategici sulla scacchiera internazionale.

Al riguardo, l'accordo sul "nucleare civile" firmato il 2 marzo 2006 tra USA e India è di fatto atteso agire da stimolo per l'inserimento degli ARV generici di produzione indiana nel programma del Piano di Emergenza Presidenziale USA per il sollievo dall'AIDS (PEPFAR). Ancora, queste strategie devono essere condivise, con dialogo e riconoscimento di ruoli all'interno della compagine internazionale di cooperazione.

Allo scopo, il ruolo educativo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nelle pratiche di buona manifattura dovrebbe essere potenziato per supportare le industrie generiche nell'aderenza agli standard internazionali. Coerentemente, è necessaria la cooperazione tra l'ufficio del Global AIDS Coordinator del PEPFAR e il Progetto di Pre-Qualificazione WHO al fine di snellire e uniformare requisiti e pratiche per l'approvazione e prequalificazione degli ARV generici (incluse le FDC). Nel merito, la *partnership* pubblico-privata attivata dal PEPFAR il 13 marzo 2006, e inclusiva di industrie generiche e multinazionali farmaceutiche insieme ad UNICEF e UNAIDS, è sicuramente attesa agire da stimolo per un *expanded access* pediatrico.

Per la idoneità a soddisfare requisiti ed esigenze di ogni controparte, le licenze volontarie sono oggi la formula appropriata per un equo *expanded access* agli ARV pediatrici e per adulti nei Paesi in via di sviluppo

Licenze volontarie integrate da incentivi multipli quale opzione chiave

Davvero le licenze volontarie appaiono oggi la scelta chiave, perché mantengono profitti alle multinazionali assicurando nel contempo vantaggi alla controparte "generica" in termini di espansione del mercato interno, partnership per programmi di ricerca e sviluppo (R&S) e trasferimento di tecnologie, tutti intesi quali prerequisito per la incrementale competitività delle industrie generiche sui mercati occidentali.
L'appropriatezza delle licenze volontarie è rafforzata dal fatto che esse non sono insidiate dai diritti di esclusività dei dati che, invece, ostacolano l'utilizzo delle licenze coercitive[4]. Del resto, queste ultime sono sgradite ai governi dei Paesi in via di sviluppo per timore di ricatti o interruzione di investimenti in quanto lesive dei profitti delle multinazionali e dei governi occidentali.
Ancora, il modello delle licenze volontarie risulterebbe cruciale nel consentire ai Paesi poveri privi di capacità produttiva di importare a costo ridotto ARV generici senza impegnarsi in modifiche legislative interne quali previste dalle licenze coercitive.
Di pari importanza, l'elevata prevalenza di ceppi di HIV resistenti attesa nei Paesi in via di sviluppo identifica un'altra applicazione per le licenze volontarie connessa alla urgenza di ARV innovativi e di seconda linea.
Inoltre, questo modello, garantendo a costo ridotto gli ingredienti farmacologicamente attivi (API) per gli ARV alle industrie generiche di Brasile, Cile, Singapore, Tailandia, Sud-Africa, dipendenti dai maggiori produttori di API (soprattutto Cina e India), permetterebbe a queste compagnie la prosecuzione della produzione nazionale.
In sintesi, per la idoneità a soddisfare requisiti ed esigenze di ogni controparte, le licenze volontarie risultano oggi la formula appropriata per un equo *expanded access* agli ARV pediatrici e per adulti nei Paesi in via di sviluppo, con vantaggi innegabili su altre opzioni incluse licenze coercitive, prezzi differenziati o donazioni[2].
Per la inerente imposizione di *royalties*, le licenze volontarie devono, tuttavia, prevedere un *pool* di incentivi per la controparte generica.

Questi incentivi, tesi a mantenere i prezzi i più bassi possibile, sono sollecitati ai governi nazionali e agli attori internazionali tra cui il Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tubercolosi e Malaria, la Banca Mondiale, WHO e UNAIDS. Questi incentivi dovrebbero comprendere:

Gli incentivi dovrebbero comprendere accordi esclusivi di acquisto di ARV generici, lo sgravio fiscale da parte dei governi, la mediazione da parte dell'OMS nelle negoziazioni

● ***Garanzie di stabilità ed espansione del mercato per accordi esclusivi di acquisto di ARV generici* (bulk purchasing) *da parte dei donatori internazionali, previa accettazione da parte delle aziende generiche della sorveglianza WHO per la prequalificazione***

Questi accordi soddisferebbero la necessità di economie di scala per attrarre l'interesse dei produttori di generici. Quale risposta a urgenze indilazionabili, essi sarebbero eticamente ineccepibili ed esiterebbero in un calo dei prezzi grazie alla certezza della crescita del mercato. La trasparenza e l'accuratezza fruiti attraverso il controllo WHO prequalificativo renderebbero questo modello affidabile.

● ***Garanzie di sgravio fiscale da parte dei governi nazionali***

I governi potrebbero estrarre l'equivalente per lo sgravio dalla riallocazione rigorosa delle priorità di spesa interna e dall'aumentato esborso da parte dei donatori, così come dal "recupero" connesso alla auspicata cancellazione 100% del debito dei Paesi in via di sviluppo. WHO e UNAIDS, subito dopo assunzione di impegno dei governi interessati a convogliare parte del recupero del debito verso gli sgravi fiscali summenzionati, dovrebbero impegnarsi nel promuovere l'approvazione della cancellazione del debito per quei governi controllando strettamente l'assolvimento degli impegni assunti.

● ***Garanzie di mediazione WHO nelle negoziazioni per le licenze volontarie con le multinazionali farmaceutiche***

In quanto convogliati verso il trasferimento tecnologico e di conoscenze, con opportunità di partnership per R&S, questi accordi regolamentati significano incentivo per l'adeguamento tecnologico e l'accesso facilitato ai mercati ricchi da parte delle industrie generiche dei Paesi in via di sviluppo, oltrechè garanzia per l'equo accesso ai farmaci da parte delle fasce più povere di popolazione.

Licenze volontarie e produzione nazionale di ARV nell'Africa sub-saharana: un binomio inscindibile

Nel complesso, la presente analisi altresì sottolinea l'opportunità di insistere con la costruzione di impianti industriali nazionali per la produzione di ARV nell'Africa subsaharana[2]. Questi impianti costituiscono, infatti, prerequisito per negoziare, con mediazione WHO, vantaggiose ed eque licenze volontarie. In tale prospettiva, gli API cinesi potrebbero servire da base economicamente accessibile per il decollo delle industrie locali.

Questa riflessione armonizza con i lievitanti interessi della Cina in Africa come attestato dalla proliferazione di accordi di cooperazione bilaterale stipulati con molti governi africani ed inglobanti, ma non solo, commercio, energia, investimenti, infrastrutture, e salute (China's African Policy, www.fmprc.gov.cn/eng/zxxx/t230615.htm).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Druce N.** (2004). Access to medicines in under-served markets: what are the implications of changes in intellectual property rights, trade and drug registration policy? DFID Health Systems Resource Centre, http://www.dfidhealthrc.org/shared/know_the/publications.html#access
2. **Dionisio D., Cao Y., Hongzhou L., Kraisintu K., Messeri D.** Affordable antiretroviral drugs for the under-served markets: how to expand equitable access against the backdrop of challenging scenarios? Current HIV Research 2006; 4: 3-20
3. **Westerhaus M., Castro A.** How do intellectual property law and international trade agreements affect access to antiretroviral therapy? PLoS Medicine 2006; 3:1-7. www.plosmedicine.org
4. Data exclusivity in international trade agreements: What consequences for access to medicines? (MSF technical brief 2005). www.accessmed-msf.org

Il prerequisito per negoziare licenze volontarie vantaggiose ed eque è la costruzione di impianti industriali locali

Licenza Volontaria *Accordo negoziato con il detentore di brevetto per la produzione e commercio di copie. Nonostante l'imposizione di royalties alle industrie generiche, queste licenze implicano solo accordi diretti fra compagnie; esse non richiedono modifiche legislative, mentre includono non esclusività dei dati, aperture verso il trasferimento tecnologico, accesso ai dati del possessore del brevetto e permesso di esportazione.*

Licenza Coercitiva *Permesso governativo di produrre internamente o importare dall'estero copie di farmaci brevettati a prezzi molto più bassi di quelli imposti dal detentore del brevetto e senza il suo consenso. Entrambi gli Stati (importatore ed esportatore) devono disporre di legislazione ad hoc. E' richiesta preliminare negoziazione per la licenza volontaria con il detentore del brevetto a meno di situazioni includenti estrema crisi sanitaria o uso governativo no profit. E' previsto pagamento di una royalty al possessore del brevetto.*

Esclusività dei dati *Pratica bloccante l'utilizzo dei dati dello scopritore per la registrazione di una copia generica di un farmaco originale. Di fatto impedisce l'uso di licenze coercitive sino al termine del periodo di inibizione (5 anni in USA e 8 anni in Europa) e consente un monopolio ai detentori di brevetto anche per farmaci non brevettati nei Paesi comunque aderenti alla pratica. Di fatto, questa pratica va ben oltre la richiesta WTO di protezione dei dati solo contro lo scorretto uso commerciale.*

M. Marturano,
M. Anselmo
U.O. Malattie Infettive
Ospedale San Paolo
Savona

Informazione e prevenzione dell'infezione da HIV: confronto tra due questionari proposti a studenti della scuola secondaria nel 1997 e nel 2006

I dati epidemiologici dell'ISS evidenziano un aumento dei casi di contagio per via sessuale: segnale di disinformazione, soprattutto nei giovani, che non hanno vissuto l'emergenza AIDS

L'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) ha determinato una progressiva riduzione delle notifiche dei casi di AIDS dal 1996 fino al 2001. I dati epidemiologici dell'Istituto Superiore di Sanità hanno evidenziato un aumento dei casi di contagio attribuibili alla trasmissione sessuale e una riduzione delle altre modalità di trasmissione, in particolare nei tossicodipendenti. Questi dati da una parte dimostrano l'efficacia della prevenzione attuata nei Ser.T, dall'altra parte sono il segnale della disinformazione nei confronti delle malattie a trasmissione sessuale. In particolare i giovani, che non hanno vissuto in prima persona l'emergenza AIDS, non hanno ricevuto l'adeguata informazione in merito al rischio infettivo di contrarre il virus HIV.

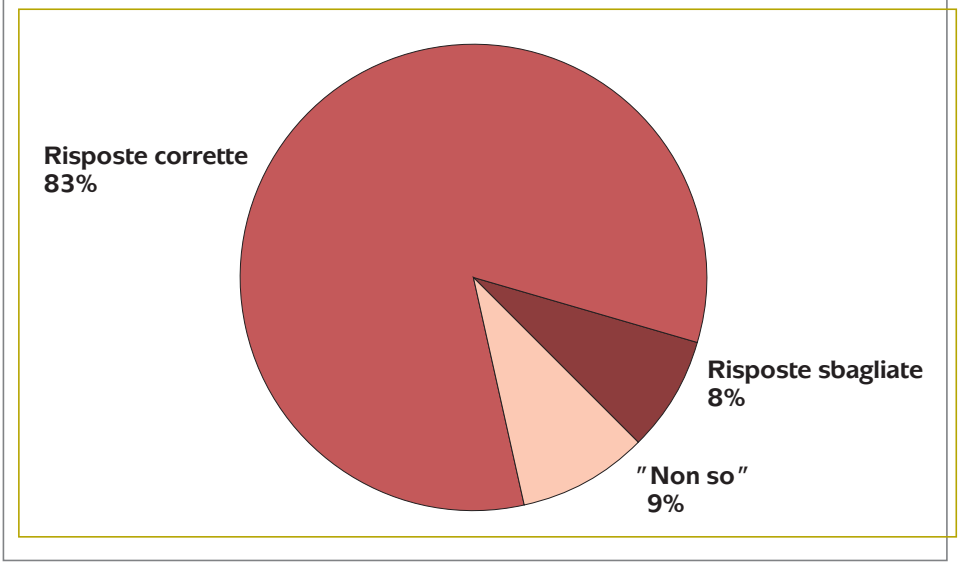
Al fine di valutare le conoscenze epidemiologiche e la percezione del rischio infettivo negli studenti di oggi, appartenenti all'era dell'ottimismo terapeutico, è stato riproposto un questionario, a cui avevano risposto studenti liguri nel 1997. Le domande contenute nel questionario erano state elaborate da un gruppo di lavoro composto da volontari appartenenti al Coordinamento Ligure Persone Sieropositive (CLPS) e da medici dell'U.O. Malattie Infettive Ospedale San Paolo di Savona, in collaborazione con i colleghi dell'U.O. Ser.T. ASL 2 Savonese.

Il questionario era composto da 14 domande. Nove domande riguardavano le conoscenze in merito alle diverse modalità di contagio, quali la trasmissione etero-omosessuale, materno-fetale e attraverso lo scambio di

Tabella. 1 Domande del questionario raggruppate in base agli argomenti testati

	Risposte corrette		Risposte errate	
	1997	2006	1997	2006
Modalità di contagio (9 domande)	81,7%	73,7%	18,3%	26,3
Prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale (2 domande)	83,6%	83,1%	17,4%	16,9%
Eziologia HIV (3 domande)	85,2%	73,2%	14,8%	26,8%

Figura 1 **Studenti intervistati nel 1997 (577)**

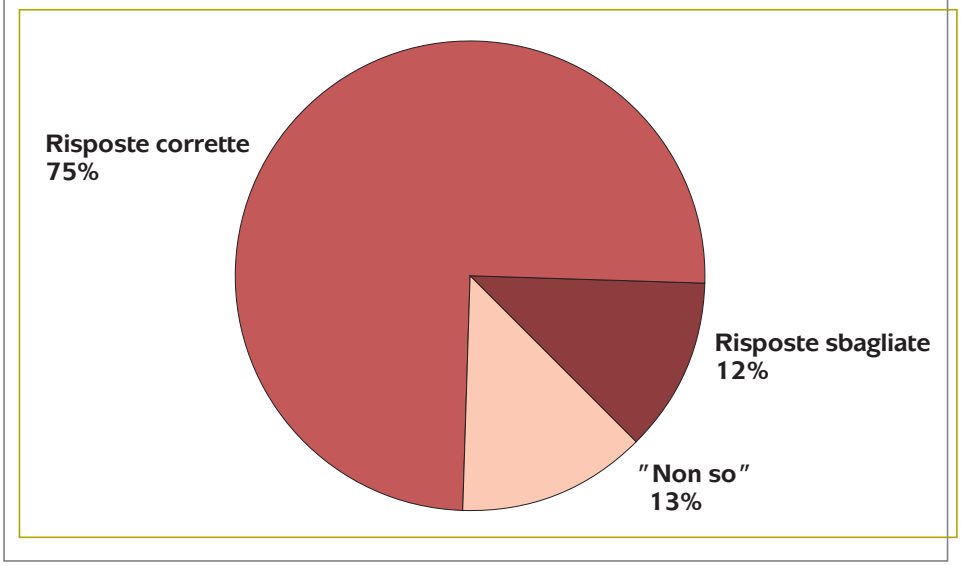


siringhe. Sono state inserite anche domande trabocchetto, supportate da errati luoghi comuni, quali il rischio di contrarre l'infezione HIV con tosse, starnuti, mani sudate o attraverso la puntura di zanzare; due domande erano inerenti le metodiche efficaci a prevenire il contagio attraverso il contatto sessuale: pertanto veniva messo a confronto sia l'utilizzo del profilattico sia della pillola anticoncezionale. Infine tre domande erano di carattere generale sull'eziologia di HIV e sulla definizione di soggetto sieropositivo (soggetto che ha contratto il virus) oppure il malato di AIDS.

Nel 1997 sono stati intervistati 577 ragazzi, appartenenti a scuole secondarie superiori della città di Savona (età media 16-17 anni).

Gli adolescenti intervistati nel 2006 hanno dimostrato minori conoscenze in merito all'eziologia dell'infezione, ai fattori di rischio ed alla prevenzione del contagio

Figura 1 **Studenti intervistati nel 2006 (520)**



Riemerge la problematica dell'emarginazione sociale causata dall'ignoranza in merito alla patologia. I nuovi casi di infezione e le nuove diagnosi sono da imputare prevalentemente a contatti sessuali a rischio

Le risposte corrette erano l'82,8%; quelle errate l'8%. Il 9,2% delle risposte rimanenti ("non so") sono state considerate errate in entrambi i questionari a confronto, perché indicative di scarsa conoscenza della patologia. Nel 2006 sono stati intervistati 520 studenti, di pari età, provenienza ed estrazione culturale, i quali hanno risposto correttamente al 74,9 % delle domande, mentre hanno sbagliato l'11,7% dei quesiti, con un notevole incremento delle risposte "non so" (13,4%). In generale si è osservato un drammatico incremento delle risposte errate, pari al 46%.

Il confronto tra i questionari ha messo in luce una problematica diffusa, di disinformazione e scarsa percezione del rischio infettivo. Di fatto gli adolescenti intervistati hanno dimostrato scarse conoscenze generali, sia in merito all'eziologia della malattia, sia riguardo i fattori di rischio e la prevenzione del contagio. In particolare si è osservata una percentuale di errore incrementata del 101% alla domanda sull'eziologia della malattia da HIV, definita genetica piuttosto che virale. I giovani intervistati nel 2006 hanno sottostimato il rischio di trasmissione sessuale con *partner* sieropositivo senza l'uso del profilattico; infine gli studenti hanno considerato a rischio comportamenti che rientrano nella normale convivenza con soggetti sieropositivi, facendo riemergere la problematica dell'emarginazione sociale, causata dall'ignoranza in merito alla patologia. I nuovi casi di infezione HIV, riscontrati negli ultimi anni presso l'U.O. Malattie Infettive di Savona, confermano i risultati emersi dal nostro studio comparativo, in quanto le nuove diagnosi erano da imputare prevalentemente ai contatti sessuali a rischio. La collaborazione tra l'associazione di volontariato CLPS, i medici dell'U.O. Malattie Infettive e l'équipe del Ser.T di Savona, ha consentito la programmazione, da alcuni anni, di campagne di informazione indirizzate agli studenti delle scuole secondarie e di riflesso alla cittadinanza tutta: in occasione della giornata mondiale dell'AIDS (01.12.2005) sono stati distribuiti 9.000 opuscoli informativi agli studenti di tutta la provincia. Questa iniziativa, supportata dalla diffusione informatica in siti dedicati, è improntata alla sensibilizzazione della popolazione sui rischi di trasmissione sessuale di HIV. E' auspicabile che iniziative locali si estendano poi a livello nazionale e soprattutto che si rinnovi il programma di prevenzione e lotta all'AIDS risalente alla legge 135 del 1990.

Ringraziamenti:
Si ringraziano i colleghi
- **Toscanini F., Calcagno G., De Leo P.,** U.O. Malattie Infettive Ospedale San Paolo, Savona
- **Delfino L., Conio N., Romani F.,** Ser.T. ASL2 Savonese
- **Bussadori M., Rebagliati A.M.,** CLPS Genova

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. www.aids.liguria.it
2. www.iolouso.it

Test rapido sulla saliva per tutti?
Come per ogni progresso medico-scientifico importante, si è aperto il dibattito sull'utilizzo del test in grado di identificare in soli 20 minuti la presenza del virus HIV nella saliva. Riportiamo i pareri di due esperti e di due pazienti rappresentanti di gruppi di volontari, da anni in primo piano nella lotta contro l'HIV.

L'opportunità dell'esecuzione del test

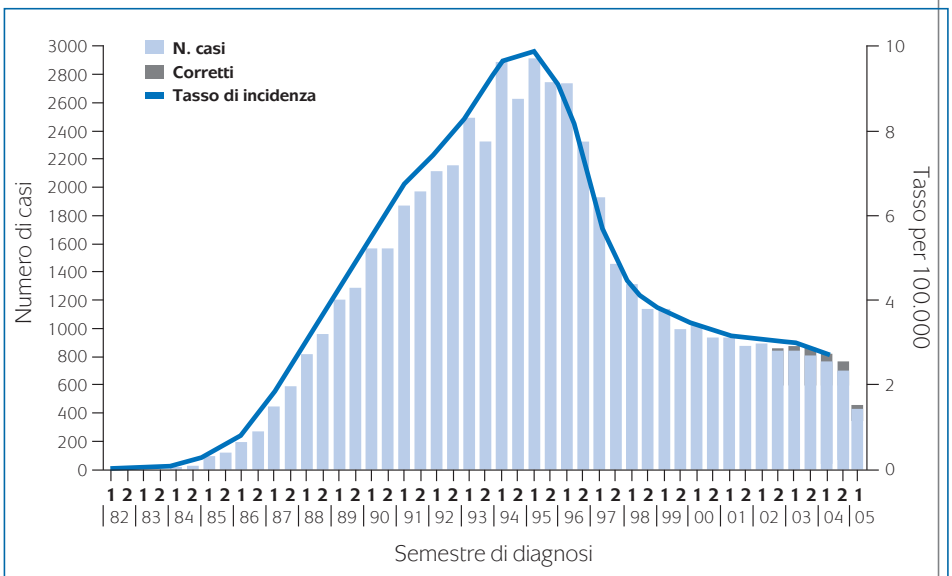
L'opinione di
Giampiero Carosi

Istituto di Malattie Infettive eTropicali, Università degli Studi di Brescia

Ora Quick Advance HIV1/2 Antibody Test è il primo test rapido (la lettura del risultato può essere, infatti, effettuata 20 minuti dopo la sua esecuzione) in grado di individuare la presenza di anticorpi rivolti contro il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 e 2 (HIV-1/2) approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'utilizzo su saliva oltre che su sangue intero e plasma.

L'accuratezza del test è estremamente elevata, dal momento che presenta una sensibilità del 99.1-99.7% ed una specificità del 99.6-99.9%1.
La possibilità di eseguire il test su saliva offre molteplici vantaggi poichè la raccolta del fluido biologico da saggiare non è invasiva e pertanto risulta ben accetta, può essere effettuata praticamente ovunque e riduce al minimo il rischio di esposizione dell'operatore che lo esegue.

Figura 1 **Andamento dell'infezione da HIV**



Tratto da Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2006; vol.19, num.6, suppl.1.

La necessità di disporre di uno strumento diagnostico per HIV affidabile e di rapida esecuzione è progressivamente emersa come impellente alla luce delle cifre drammatiche con cui la pandemia di infezione da HIV ci ha costretto a familiarizzare: nel mondo sono, infatti, circa 40 milioni le persone che attualmente "convivono" con l'infezione, e nel solo 2005 sono stati registrati quasi 5 milioni di nuovi casi di HIV e oltre 3 milioni di decessi causati dall'AIDS[2]. Nel nostro Paese la situazione riproduce, sia pure in scala ridotta quello che è l'andamento mondiale dell'epidemia (figura 1): la curva discendente delle notifiche di casi di AIDS, risultato dell'introduzione della HAART, si è, infatti, appiattita a partire dal 2000 riflettendo una sostanziale stabilità dei casi diagnosticati nell'ultimo quinquennio[3].
Nel 2003 i Centers for Disease Control (CDC) di Atlanta al fine di fronteggiare il dilagare dell'epidemia da HIV hanno necessariamente elaborato una strategia essenzialmente fondata su 4 principi fondamentali[4]:

- *l'esecuzione del test di screening come pratica routinaria per la popolazione generale non più condizionata dalla ammissione di comportamenti a rischio o dalla prevalenza dell'infezione nell'ambiente di provenienza dell'utente;*
- *l'implementazione di nuovi modelli diagnostici attuabili al di fuori del setting strettamente ospedaliero;*
- *la prevenzione di nuove infezioni attraverso la "consapevolizzazione" dei soggetti sieropositivi e dei loro partner;*
- *l'ulteriore riduzione della trasmissione perinatale di HIV.*

In questa prospettiva i test rapidi rappresentano un presidio fondamentale dal momento che facilitano non solo l'esecuzione ma anche il ritiro dei risultati del test che spesso, richiedendo il ritorno del paziente nella struttura sanitaria, non viene effettuato vanificando così il senso della procedura di screening[5]; consentono l'esecuzione della diagnosi in qualsiasi tipo di struttura sanitaria e la contrazione dei tempi di counselling pre - e post test che avvengono nella medesima seduta. In sostanza, la disponibilità di test rapidi, favorendo un accesso allargato al test, potrebbe contribuire a ridurre il numero dei soggetti "inconsapevolmente infetti" e quindi potenzialmente pericolosi per l'adozione di comportamenti a rischio (si calcola che negli Stati Uniti questi rappresentino circa il 25% delle persone sieropositive[6]). In un setting particolare, ma estremamente importante, i test rapidi permettono, infine, l'esecuzione dello screening delle donne gravide che si presentino al momento del travaglio senza essere state indagate in precedenza e la conseguente attuazione, se necessario, di strategie di prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione.

E' importante, tuttavia, che l'esecuzione del test rimanga appannaggio di operatori sanitari adeguatamente preparati anche a fornire il counselling post-test, fondamentale sia nel caso di risultato positivo che negativo; inoltre è fondamentale che test rapido non diventi sinonimo di "auto-test" e di "auto-counselling" associato, con tutte le conseguenze negative che da ciò potrebbero derivare.

"The pandemic of HIV infection, the cause of AIDS, is clearly defining medical and public health issue of our generation and ranks among the greatest infectious disease scourges in history".

Fauci A, Nature 2003

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Delaney K.P., Branson B.M., Unial A et al.** Performance of an oral fluid rapid HIV-1/2 test: experience from four CDC studies. AIDS 2006, 20:1655-1600.
2. **UNAIDS:** AIDS epidemic update, Dec 2005.
3. "Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia e delle nuove diagnosi infezione da HIV" a cura di **Suligoi B., Boros S., Lepore D., Ferri M., Roazzi B.** Centro Operativo AIDS Dipartimento di Epidemiologia; dicembre 2005.
4. **Centers for Disease Control and Prevention.** Advancing HIV prevention: new strategies for a changing epidemic, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52:329-332.
5. **Sullivan P.S., Lansky A., Drake A.** Failure to returne for HIV test results among persons at high risk for HIV infection. Results for a multistate interview project. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 35.511-518.
6. **Glynn M., Rhodes P.** Estimated HIV prevalence in the United States at the and of 2003. National HIV Prevention conference, Atlanta, June 2005 [abs T1-B1101].

L'attendibilità microbiologica del test

L'opinione di

Carlo Federico Perno

Università di Roma Tor Vergata

Il test per la diagnosi dell'infezione da HIV è oggi alquanto meno indaginoso e molto più preciso rispetto al passato. L'avvento dei test ELISA di ultima generazione ha ridotto i falsi negativi a numeri ormai trascurabili, racchiusi quasi tutti all'interno del cosiddetto periodo finestra, vale a dire quella fase dell'infezione da HIV immediatamente successiva al contagio, in cui il soggetto ha acquisito il virus (che ha iniziato a replicarsi), ma non ha ancora sviluppato gli anticorpi specifici che il test ELISA rileva. Nel caso di infezione a lungo termine, i pochissimi casi di falsa negatività possono essere ricondotti alla presenza di ceppi virali altamente atipici, non riconosciuti dal test HIV. E' opportuno ribadire che questi casi rappresentano oggi una ristrettissima minoranza.

Rimane, invece, ancora aperta la problematica della falsa positività, ossia quella condizione in cui il soggetto risulta positivo al test HIV pur non avendo contratto il virus né ora né nel passato. Questa condizione, seppur rara, è relativamente meno infrequente della falsa negatività, e richiede invariabilmente il test di conferma tramite western blot. Oggi, soprattutto per i test rapidi di uso comune nella diagnosi dell'infezione da HIV nei Paesi in via di sviluppo, si pone il problema della falsa positività molto più della falsa negatività.

Perché questa ampia premessa alla discussione del test HIV sulla saliva? Perché questo test ha tutte le caratteristiche del test rapido, e come tale va considerato. Il suo vantaggio, oltre appunto all'innegabile rapidità e semplicità di esecuzione, è quello della buona sensibilità (almeno stando ai dati disponibili). In altre parole, la falsa negatività non sembra un grave problema del test salivare per HIV, fatte salve le eccezioni (sopra segnalate anche per gli altri test). Rimane il problema della falsa positività. La saliva, come il sangue, può contenere fattori, legati anche ad altre patologie, in grado di alterare il responso del test, al punto da creare, non meno che nel sangue, il problema del falso positivo.

E' quindi chiaro che il problema dell'uso del test HIV sulla saliva ha valenze più di impatto organizzativo (come ad esempio l'esecuzione del test di conferma) e psicologico che di tipo tecnico.
Rimane il problema di un'adeguata esecuzione da parte della persona. In caso di test negativo, rimarrà aperta la domanda se il prelievo salivare è stato effettuato in modo proprio (è stato arricchito di sufficiente quantità di materiale per la rilevazione? I tempi di incubazione sono stati rispettati?), oppure se il test è stato eseguito a sufficiente distanza dal momento del supposto contagio, e via dicendo. Il paragone con il test di gravidanza evidentemente non regge, sia da un punto di vista psicologico (l'impatto su una persona di una malattia mortale, come l'infezione da HIV, non è lo stesso di quella che, di norma, è una piacevole notizia, quale l'attesa di un bambino), che da un punto di vista pratico. In caso di negatività, chi stabilisce se, quando e come ripetere il test? In caso di positività, il test va comunque ripetuto in ambito controllato (quindi l'ipotetico problema della privacy rimane identico).
In sostanza, le considerazioni suddette invitano a riflettere con attenzione sull'uso di un test salivare eseguito a domicilio, anche considerando che i sistemi per il prelievo del sangue per l'esecuzione di test, anche rapidi (vedi controllo della glicemia) sono ampiamente standardizzati e pressochè indolori. Una diagnosi adeguata di una malattia potenzialmente mortale richiede attenzione, precisione, e controlli di gran lunga più complessi di quelli richiesti da altri test eseguibili non su sangue e a domicilio come, appunto, quello di gravidanza.

Il nuovo test è affidabile? E' opportuno?

L'opinione di
Simone Marcotullio
Nadir Onlus

Premetto che darò un taglio molto personale a questo argomento, in qualità di persona con HIV che ha vissuto un percorso e si è fatta un'opinione propria, ma anche in qualità di persona che è stata al fianco di numerosi amici, nel momento in cui hanno scoperto di essere HIV-positivi.

Innovazione o meno?

Da un punto di vista squisitamente tecnico, ogni innovazione che possa portare ad una diminuzione "dell'invasività" a cui un cittadino è sottoposto nell'effettuazione di un qualunque test per la diagnosi di una patologia è da promuovere. Ma forse è opportuno chiedersi fino a che punto bisogna arrivare per non superare quel "punto di non ritorno", oltre il quale un cittadino non sia più tutelato dalle strutture sanitarie. Per questo più che sull'affidabilità, vorrei concentrarmi sull'opportunità dell'esecuzione del nuovo test su saliva. Mi risulta che in quei paesi in cui il test rapido per la diagnosi di infezione da HIV attraverso la saliva è disponibile (sulla carta attendibile al 99%), si richieda comunque per conferma un successivo test "tradizionale" tramite prelievo di sangue. Allora la questione è differente, ossia in quale contesto questo test rapido potrebbe essere utilizzato?

Al di fuori di una struttura sanitaria? No

Acquistabile in farmacia come i farmaci da banco? Come i profilattici? Nonostante i profilattici siano acquistabili anche nelle macchinette self-service, questo non implica che automaticamente tutte le persone che hanno rapporti sessuali "occasionali/a rischio" lo utilizzino; mi chiedo allora quali vantaggi la divulgazione di un test rapido "casalingo" porterebbe. Non me ne vengono in mente. Non posso che condannare l'idea che "più semplice" possa potenzialmente implicare "meno attenzione alla persona".

Effettuare un test per HIV in una struttura sanitaria pubblica dove vi sia personale specializzato a dare "la notizia", buona o cattiva che sia, e che quindi vi sia la possibilità di un confronto sulle motivazioni che hanno portato la persona a fare il test o sulle conseguenze della positività dello stesso, ritengo che sia un dogma imprescindibile.

Nella struttura sanitaria? forse

Esiste nel nostro paese un problema "di non ritiro" dell'esito del test? Forse bisognerebbe prima dimensionarlo, capirlo e quindi eventualmente contemplare l'utilizzo del test rapido in questi casi, ma sempre utilizzato in un contesto sanitario pubblico e assistito. Occorrono dati, specialmente su quelle fasce di popolazioni per le quali, per motivi culturali o sociali, il concetto di assistenza sanitaria è di difficile gestione. Ma proprio in queste fasce di popolazione l'aspetto psicologico-comunicativo deve essere specifico, professionale ed imprescindibile.

L'attenzione alla persona: sempre

Penso sia cruciale incentivare il fatto che una persona scelga un percorso tanto consapevole quanto "tutelante", in grado quindi di assisterla in un momento di disagio psicologico: la decisione di effettuare il test per HIV rientra certamente in questa sfera. Le istituzioni, nazionali e locali, dovrebbero fare "più cultura" rispetto alla sensibilizzazione delle persone ad effettuare il test, al significato di questo, senza preconcetti culturali o vergogna comunicativa. Chi vi scrive ha ricevuto "la notizia di HIV-positività" in una busta chiusa, attraverso esami fatti in un laboratorio privato. Avrei realmente preferito essere assistito in quel momento, e non, come invece ho fatto, partire confuso per un viaggio per rimandare il problema.

L'opinione di **Rosaria Iardino**

NPS Italia Onlus

All'incirca due anni fa la Food and Drug Administration, l'agenzia federale che regola i mercati farmaceutico e alimentare americani, approva un nuovo test per effettuare la diagnosi di infezione da HIV. Questo test non richiede il prelievo del sangue, basta infatti strofinare sulle gengive un cottonfioc trattato con una sostanza speciale e poi immergere il bastoncino nell'apparecchio del test. In circa 20 minuti il test è in grado di darci il risultato.

Il primo test rapido per il virus dell'AIDS fu approvato per la vendita negli USA nel 2002 e richiedeva il prelievo di una goccia di sangue dal dito. Fu accolto come un passo avanti importante in quanto consentiva la diagnosi di un numero molto più alto di casi in breve tempo. Fino a quel momento infatti il test per l'AIDS, effettuato regolarmente attraverso un prelievo di sangue, richiedeva un'attesa di due settimane prima di conoscerne l'esito. I dati americani riportano che circa 8000 persone che si erano sottoposte al test non sono mai tornate per ritirare il risultato. Questo è di fatto ciò che accade molte volte anche in Italia, dove per legge il risultato del test non può essere né spedito né consegnato a terzi nel caso in cui il soggetto che lo ha effettuato non torni a ritirarlo.

Secondo l'FDA, il nuovo test della saliva è affidabile al 99%; tuttavia, un risultato positivo deve essere seguito assolutamente da un altro test più sensibile (Western Blot o PCR),

eseguibile attraverso un prelievo di sangue e disponibile presso gli ospedali specializzati.
Se da un lato dunque potrebbe sembrarci di possedere una valida alternativa al test standard, preferibile ad esempio nei bambini o in soggetti adulti che assolutamente non vogliono sottoporsi al prelievo di sangue, va però considerato che il prelievo non potrà comunque essere "bypassato" nel caso in cui il test sulla saliva risultasse positivo.
Ancora, va considerato che qualora la vendita di questo test venisse autorizzata nelle farmacie, ciò potrebbe rivelarsi altamente rischioso, se pensiamo che un soggetto avrebbe la possibilità di sottoporsi al test a casa, dove verrebbe a conoscenza di una diagnosi psicologicamente gravosa come è quella di infezione da HIV, senza però disporre del supporto medico e psicologico che la struttura ospedaliera offre.
Possiamo pertanto esprimere un parere senz'altro favorevole sulla validità diagnostica del nuovo test, ma non possiamo non sottolineare che esso, seppur diagnosticamente valido, non invasivo e rapido, va gestito strettamente a livello ospedaliero, di modo che il soggetto infettato venga immediatamente supportato e indirizzato nel suo percorso terapeutico.
Un test rapido per HIV non è infatti nemmeno lontanamente paragonabile ad un test di gravidanza, venduto senza ricetta medica e facilmente acquistabile in tutte le farmacie. Un soggetto che venga a conoscenza del suo stato di sieropositività deve farlo ancor oggi in un contesto protetto, di fronte a personale sanitario esperto che possa esporgli le terapie attualmente disponibili e i controlli cui dovrà d'ora in avanti sottoporsi per mantenersi in buona salute.
Purtroppo ancor oggi lo stigma, la paura e l'ignoranza legati alla diagnosi di infezione da HIV sono tali per cui HIV e AIDS, ma ancor più AIDS e morte, risultano troppo strettamente correlati nell'immaginario collettivo e non possiamo permetterci di fornire liberamente uno strumento che metta una persona nella posizione di dover gestire da sola questa diagnosi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. http://www.thebody.com
2. http://www.unexplainable.net
3. http://www.hiv.ch/rubriken/epidx/diagnose/homeit.htm

Toronto, 13-18 agosto 2006

XVI International AIDS Conference di Toronto: le novità in campo terapeutico

Stefano Rusconi Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco" - Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia - Università degli Studi, Ospedale Luigi Sacco, Milano

Conferme su efficacia e sicurezza della monoterapia con lopinavir/r e della terapia saquinavir/LPV/r senza NRTI

L'introduzione di nuove terapie antiretrovirali compatte, sicure ed efficaci è un esempio di quanto gli approcci terapeutici avanzati possano modificare la gestione dei pazienti con infezione da HIV. L'incremento delle possibilità terapeutiche e delle conseguenti combinazioni va di pari passo con l'aumento delle conoscenze sui farmaci antiretrovirali, fino a qualche anno fa stretto ambito di pochi esperti ed ora di diffusione più estesa. Questo campo è in continua e rapida evoluzione, ed alcune delle informazioni qui riportate saranno probabilmente superate al momento della pubblicazione. Nondimeno ci sembra importante riportare le novità emerse dalla XVI edizione dell'International AIDS Conference di Toronto. Sono emersi importanti informazioni su trial sponsorizzati direttamente dalle industrie farmaceutiche, ed altre direttamente da organismi non-profit (ACTG), su come utilizzare al meglio inibitori della proteasi (IP) potenziati farmacologicamente da ritonavir (rtv) e su quali combinazioni terapeutiche sia meglio utilizzare come terapia iniziale.

Sono stati presentati 4 studi che hanno stabilito l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con LPV/rtv in 2 scenari differenti: lo studio Monark1, M03-6132, OK043 e KalMo4. Il primo ha paragonato la monoterapia con LPV/r rispetto allo *standard-of-care* con 3 farmaci consigliato dalle linee guida, mentre i secondi 3 hanno considerato il passaggio a LPV/rtv in una strategia di induzione-mantenimento. La Figura 1 *(Clinical Care Options 2006, con permesso di riproduzione)* illustra l'andamento dei 4 studi e lo sviluppo di resistenza farmacologica all'interno di ciascuno di essi. L'insieme dei 4 studi ha evidenziato che LPV/rtv in monoterapia ha mostrato una minor durata di efficacia virologica rispetto alle raccomandazioni delle linee guida, anche se in maniera non drammatica. Il ruolo di questa strategia innovativa deve essere ulteriormente valutato in ampi trial a lungo termine per valutare il rischio di fallimento terapeutico.

E' stato presentato il follow up a 62 settimane dello studio LOPSAQ con saquinavir senza NRTI condotto in pazienti pretrattati con ridotte opzioni terapeutiche[5]. Sono stati seguiti 128 pazienti, 76 dei quali avevano mostrato un fallimento terapeutico dovuto a resistenza o a tossicità e hanno subìto un'interruzione strutturata di terapia fino alla reversione del virus resistente o alla risoluzione della tossicità sistemica. I risultati hanno indicato una riduzione della carica virale di 2.5 log10, un incremento dei linfociti CD4+ di 118 cellule/mmc, mentre il 12.8% dei pazienti ha modificato la terapia per un nuovo fallimento virologico. Gli sperimentatori hanno concluso che LPV/rtv e saquinavir senza NRTI è una potenziale opzione per le terapie di salvataggio, che dovrebbe però essere evitata nei pazienti con basse conte linfocitarie, vasta esperienza antiretrovirale pregressa e molte-

Tabella. 1 Studi di monoterapia LPV/RTV come terapia di prima linea o di mantenimento

Studio	MO3-613[1]	MONARK[2]	OK04[3]	KALMO[4]
Risultati	VL<50 copie/mL alla sett 96 (ITT, prior failure = failure): • Mono: 50% • EFV+ ZDV/3TC: 61% (p= 0.23)	VL<400 alla sett 24 e <50 alla sett 48: • Mono: 65% • LPV/r+ZDV/3TC: 75% (p= 0.25)	Proporzione senza fallimento terapeutico alla sett 48: • Mono: 94% • HAART: 89.8% • Non-inferiorità provata • Tempo al fallimento virologico non significativamente differente	VL<80 alla sett 96: • Mono: 86% • HAART: 83%
Resistenza	Bracci LPV/r (combinati): • 3/15 (20%): mutazioni agli IP • 2/15 (13%): M184V Braccio EFV: • 1/5 (20%) mutazioni agli NNRTI • 1/5 (20%): M184V	Braccio Mono: • 2/21 mutazioni agli IP • Assenza di mutazioni agli NRTI Braccio LPV/RTV+ ZDV/3TC: • 1 paziente con M184V • Assenza di mutazioni agli IP	• 2 pazienti con mutazioni maggiori nel braccio di monoterapia vs 1 nel braccio HAART	• 2 fallimenti virologici, 1 in ciascun braccio • Assenza di evidenza di resistenza in entrambi i casi

LPV/rtv in monoterapia ha mostrato una minor durata di efficacia virologica rispetto alle raccomandazioni delle linee guida, anche se in maniera non drammatica

plici mutazioni per IP. L'efficacia di enfuvirtide, già ampiamente dimostrata, è stata nuovamente evidenziata negli studi POWER 1 e 2 a 48 settimane[6] e ulteriori analisi degli studi TORO si sono soffermate sul beneficio *cost-effective*[7].

A Toronto è stato presentato lo studio KLEAN[8]: un trial di fase IIIb multicentrico, internazionale, *open-label*, della durata di 48 settimane, che ha paragonato 2 regimi terapeutici contenenti 2 diversi IP potenziati da rtv: fosamprenavir (FPV) versus lopinavir (LPV). Il protocollo ha interessato 878 soggetti *naïve*, randomizzati 1:1 a ricevere FPV (n=434) o LPV (n=444). All'arruolamento nello studio è stata operata una stratificazione sopra o sotto il livello di HIV-RNA di 100.000 cp/mL. Il protocollo definiva il fallimento virologico come il raggiungimento di HIV-RNA <400 cp/ml e il successivo incremento ≥400 cp/ml in 2 occasioni successive o il mancato raggiungimento di HIV-RNA <400 copie/ml entro la 24ª settimana. Gli sperimentatori non hanno evidenziato alcuna differenza tra i 2 bracci

dello studio alla settimana 48 nella percentuale di pazienti con HIV-RNA <400 o <50 copie/ml, come pure in termini di modificazione delle conte dei linfociti CD4+ rispetto al *baseline*. Non sono emerse differenze significative negli effetti collaterali di grado 2-4 tra i 2 bracci, includendo i disturbi del quadro lipidico e del tratto gastroenterico. I risultati dello studio KLEAN hanno contribuito alla modificazione delle linee guida DHHS dell'ottobre 2006, che vedono FPV/rtv affiancare LPV/rtv come farmaco consigliato nella terapia iniziale dell'infezione da HIV.

Da Toronto sono emersi dati interessanti sulla possibilità di interventi terapeutici nei paesi a risorse limitate

Lo studio **ACTG 51429** è stato disegnato per valutare l'efficacia di 2 combinazioni terapeutiche che sono consigliate dalle già citate linee guida DHHS: LPV/rtv + 2 NRTI versus efavirenz (EFV) + 2 NRTI versus LPV/rtv + EFV. Rieddler e coll. hanno presentato i dati alla 96ª settimana. La combinazione che risparmiava la classe degli IP ha mostrato l'89% dei pazienti con HIV-RNA <50 cp/ml e un incremento mediano di 239.5 cellule CD4+. Il braccio EFV + 2 NRTI ha avuto un maggiore successo virologico rispetto a LPV/rtv + 2 NRTI (p=.003), mentre LPV/rtv + 2 NRTI e LPV/rtv + EFV hanno ottenuto un maggior recupero immunologico (p=.01) nei confronti di EFV + 2 NRTI. Riguardo allo sviluppo di resistenze, la resistenza a NRTI si è sviluppata maggiormente nel braccio EFV + 2 NRTI (33%), quella a NNRTI nel braccio LPV/rtv + EFV (69%), in cui si è anche verificata la comparsa di maggiori mutazioni per IP in 2 pazienti; la resistenza a 2 classi farmacologiche è stata evidenziata in 2 pazienti nel braccio EFV + 2 NRTI.

Per quanto riguarda altre molecole, atazanavir (ATV) si è mostrato efficace e sicuro in una coorte composta da **4 studi** sia in pazienti *naive* che pre-trattati[10]. I dati presentati hanno suggerito che la somministrazione di ATV 400 mg e di ATV/rtv 300 mg/100 mg sia sicura in pazienti con coinfezione da HBV o da HCV. Oltre alla sicurezza, sono stati presentati dati provenienti dallo studio **IMPACT** sul profilo di resistenza genotipica emergente dopo fallimento della terapia con ATV. Zolopa e coll.[11] hanno evidenziato che la prevalenza della mutazione I50L nei pazienti in fallimento virologico è stata del 9.4%, che la comparsa di tale mutazione si è verificata più frequentemente nei soggetti trattati con ATV versus ATV/rtv, che al fallimento virologico non era evidente la comparsa di mutazioni maggiori per IP nei soggetti con un regime iniziale basato su ATV/rtv e che nei pazienti pre-trattati la mutazione I50L si è associata più frequentemente al trattamento con IP/rtv versus IP non potenziati farmacologicamente.

Oltre a questi studi, sono stati presentati **studi di farmacocinetica** dei farmaci antiretrovirali che hanno dimostrato, ad esempio, la bioequivalenza della co-formulazione EFV/emtricitabina (FTC)/tenofovir (TDF) versus EFV+FTC+TDF come componenti separati[12].

L'International AIDS Conference di Toronto ha, quindi, rappresentato un punto di svolta, non solo per diverse aziende farmaceutiche ma soprattutto per la dimostrazione della possibilità concreta di portare la HAART anche a Paesi a limitate risorse. E' nostro compito, finalmente anche in Italia, disegnare sperimentazioni cliniche accurate e condotte giudiziosamente per poter portare questo diritto anche a chi finora non ha avuto la possibilità di fruirne.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Delfraissy J-F, Flandre P., Delaugerre C., et al.** MONARK trial (MONotherapy Antiretroviral Kaletra): 48-week analysis of lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy compared to LPV/r + zidovudine/lamivudine (AZT/3TC) in antiretroviral-naive patients. XVI International AIDS Conference; *August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract THLB0202.*

2. **Cameron W., da Silva B., Arribas J., et al.** A two-year randomized controlled clinical trial in antiretroviral-naive subjects using lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy after initial induction treatment compared to an efavirenz (EFV) 3-drug regimen (Study M03-613). *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract THLB0201.*

3. **Arribas J., Pulido F., Delgado R., et al, for the OK04 Study Group.** Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy in patients with HIV-1 viral suppression: forty eight week results of a randomized, controlled trial. *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract THLB0203.*

4. **Nunes E.P., Oliviera M.S., Almeida MMTB, et al.** 48-week efficacy and safety results of simplification to single agent lopinavir/ritonavir (LPV/r) regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on HAART - the KalMo study. *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract TUAB0103.*

5. **Staszewski S., Babacan E., Stephan C., et al.** The LOPSAQ study: 48-week analysis of a boosted double-protease inhibitor (PI) regimen contatining lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus saquinavir (SQV) without additional antiretroviral therapy. *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract THPE0135.*

6. **Lazzarin A., Queiroz-Telles F., Frank I., et al.** TMC114 provides durable vural load suppression in treatment-experienced patients: POWER 1 and 2 combined week 48 analysis. *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract TUAB0104.*

7. **Dusek A., De Spirito M., Thommes J., De Masi R.** Comparative cost-efficacy (CE) of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected, treatment experienced patients. *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract TUPE0070.*

8. **Eron J., Yeni P., Gathe J., et al.** The KLEAN study: fosamprenavir + ritonavir (FPV/r) versus lopinavir/ritonavir (LPV/r) in antiretroviral-naive (ART-Naive) HIV-1 infected adults over 48 weeks. *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract THLB0205.*

9. **Riddler S.A., Haubrich R., Di Rienzo G., et al, for the AIDS Clinical Trials Group 5142 Study Team.** A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI- and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection-ACTG 5142. *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract THLB0204.*

10. **Witek J., McCallister S., Odeshoo L., et al.** Safety of atazanavir (ATV) and atazanavir/ritonavir (ATV/r) in subjects co-infected with HIV and hepatitis B and/or C: 1100 subject/years of treatment exposure. *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract WEPE0054.*

11. **Zolopa A., Towner W., Zurawski C., et al.** Resistance profile after treatment with an atazanavir-containing regimen: first interim analysis results from the IMPACT study (BMS AI424-128). *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract THPE0099.*

12. **Mathias A., Plummer A., Skillington J., et al.** Bioequivalence of the coformulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF. *XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract TUE0098.*

ReAd files

Taormina, 11-14 ottobre 2006

La lotta all'AIDS: il punto dal Congresso SIMIT

Intervista al professor **Giampiero Carosi**, direttore dell'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università degli Studi di Brescia e Presidente SIMIT, Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali

In crescita l'allarme per le coinfezioni tra HIV e alcuni microrganismi come malaria e tubercolosi

Ancora oggi le malattie infettive non cessano di rappresentare un'emergenza planetaria, con un impatto particolarmente devastante nei paesi in via di sviluppo per lo stretto e drammatico connubio che intrecciano con la povertà. Non solo la quasi totalità dei decessi dovuti alle epidemie e grandi endemie tropicali più comuni potrebbe essere evitata con misure economicamente contenute (come la Directed observed therapy, DOT), ma addirittura ad un prezzo irrisorio (solo 5$ per vita salvata!).

Il 5° Congresso Nazionale di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) si è svolto a Taormina in uno scenario caratterizzato da problematiche estremamente differenti: se nei paesi in via di sviluppo, per una delle patologie endemo-epidemiche più diffuse, l'AIDS, il problema principale è rappresentato dall'accesso ai farmaci e dall'applicazione delle strategie di profilassi, nei paesi industrializzati la situazione epidemiologica è essenzialmente complicata dall'emergenza di microrganismi "difficili" e dalla sempre più frequente trasmissione di ceppi microbici resistenti ai farmaci.

Abbiamo chiesto al professor Giampiero Carosi, direttore dell'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università degli Studi di Brescia e presidente SIMIT, di farci il punto sulle novità più interessanti emerse dalle giornate congressuali di Taormina.

"La situazione mondiale della pandemia da HIV è nettamente differenziata in due scenari: nei paesi in via di sviluppo la problematica dell'accesso ai farmaci rende necessario incentivare la produzione locale a basso costo di antiretrovirali e aggiornare le linee guida alle situazioni locali (vedi il lavoro svolto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per mettere a punto linee guida razionali per i paesi con ridotte risorse economiche). Su questa base alcune terapie di combinazione, finora utilizzate estensivamente perché di costo accessibile, sono ormai da proscrivere per la nota tossicità di alcuni componenti e se utilizzate senza un monitoraggio attendibile. Gli schemi raccomandati nei paesi in via di sviluppo dovrebbero includere di preferenza 2 NRTI+1 NNRTI e solo in casi particolari 3 NRTI.

L'erogazione della terapia antiretrovirale, comunque, deve essere inserita nel contesto di un servizio sanitario strutturato ed efficiente. Un problema prioritario è la creazione di programmi per la riduzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV, e diretti non solo al paziente, ma al gruppo familiare nel suo complesso.

Un altro allarme proveniente dai paesi poveri è quello delle coinfezioni tra HIV e altri microrganismi, prime tra tutte malaria e tubercolosi.

L'endemia malarica vede il suo epicentro nel continente africano, dove si verifica la maggior parte dei 515 milioni di casi e dei 2 milioni di decessi. L'OMS stima che entro il 2020 vi saranno circa 1 miliardo di nuovi casi di infezione tubercolare, 200 milioni di malati e 35 milioni di morti. Ad oggi questa infezione è stabile e in leggero decremento in tutte le regioni del mondo, tranne che in Africa sub-sahariana e nell'Europa dell'est. Le interazioni tra infezione malarica ed infezione da HIV, così come tra tubercolosi e HIV, comportano non solo una reciproca progressione accelerata, ma comprendono anche interazioni farmacocinetiche difficili da gestire e in grado di complicare ulteriormente i quadri epidemiologici e clinici.

Nel mondo industrializzato, invece, assistiamo ad una sorta di "legge del contrappasso": a causa di un'applicazione sovente non razionale delle strategie terapeutiche e per una ripresa dei comportamenti a rischio (dettata dalla diminuzione della percezione del rischio di contagio a seguito della diffusa percezione del successo della HAART), è ormai crescente l'emergenza di microrganismi difficili e resistenti ai farmaci.

E' fondamentale in questo ambito una gestione clinica razionale e l'utilizzo combinato dei test di resistenze e del TDM diretti alla definizione di sofisticati parametri di quoziente inibitorio.

"Da segnalare, conclude il professor Carosi, l'impegno italiano in una delle emergenze infettive più problematiche, la coinfezione HIV-HCV, che oggi nel nostro Paese riguarda oltre il 50% dei soggetti HIV+ con i problemi clinici aperti dalla maggior aspettativa di vita ottenuta con l'introduzione della HAART. Basti pensare che fino a pochi anni or sono l'infezione da HIV era considerata una controindicazione relativa alla terapia anti-HCV e assoluta al trapianto di fegato.

Quest'anno al Congresso SIMIT i ricercatori italiani hanno potuto confermare la fattibilità e i risultati in termini di sopravvivenza di questo intervento nei pazienti HIV+ con insufficienza epatica terminale, identificando i criteri predittivi della maggior sopravvivenza nella precoce ripresa post-trapianto della HAART e nel rigoroso monitoraggio della PK dei farmaci immunosoppressori ed antiretrovirali.

Il prossimo passo in questo campo sarà quello di identificare le strategie terapeutiche più razionali per questi pazienti particolarmente difficili e che già ricevono HAART e terapia immunosoppressiva, nei quali può sembrare problematico introdurre anche una terapia anti-HCV attualmente basata su interferone e ribavirina".

Nei paesi più poveri, l'impatto dell'infezione da HIV è ingigantito dalle problematiche socio-sanitarie, culturali e organizzative

Roma, 20-21 ottobre 2006

HIV&Real Life 2006

Valentina Pivetti
Network Persone Sieropositive (NPS)

Un'iniziativa innovativa e trasversale, uno spazio di condivisione e scambio di esperienze tra i vari attori che hanno quotidianamente a che fare con i problemi legati ad HIV

Di recente si è tenuto a Roma il primo meeting nazionale organizzato da NPS – Network Persone Sieropositive – che ha visto la partecipazione, oltre che di noti esponenti del mondo scientifico nazionale ed internazionale, anche di numerosi infermieri, pazienti, volontari e assistenti sanitari provenienti da tutta Italia.
Si è trattato di un incontro pensato dai pazienti per i pazienti e gli addetti ai lavori, a 25 anni dalla scoperta del virus e a 10 dall'introduzione della terapia antiretrovirale combinata.
L'evento ha ottenuto l'Alto Patronato della Presidenza della Repubblica e del Ministero della Salute, nonché il patrocinio dell'Istituto Superiore di Sanità, della Provincia e del Comune di Roma, e dell'Assessorato alle Politiche Sociali e alla Sanità del Comune di Roma.
Come sottolineato dal Presidente del convegno, Rosaria Iardino, in apertura dei lavori, si è trattato di un'iniziativa innovativa e trasversale avente l'intento di proporsi come spazio di condivisione e scambio di esperienze tra i vari attori che hanno quotidianamente a che fare con i problemi legati ad HIV, affinché l'interazione e la sinergia delle parti possano portare all'elaborazione di un modello sociale, culturale e formativo più coerente con le caratteristiche che ha assunto oggi la malattia.
Rosaria Iardino ha annunciato di seguito due importanti impegni per il futuro, il primo da parte del Ministro della Salute Livia Turco, la quale ha espresso la sua volontà di ricostituire la commissione Nazionale AIDS, i cui membri verranno resi noti in occasione del 1 Dicembre, giornata mondiale di lotta all'AIDS; il secondo da parte di NPS, che intende cercare un dialogo tra le circa 160 associazioni di lotta all'AIDS presenti in Italia, con le quali sta prendendo contatto per la costituzione di una Consensus Conference che unisca le forze attrici di questa battaglia comune.
Presenti in cerimonia inaugurale anche il Dott. Nello Martini, direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, il quale si è detto orgoglioso di vivere in un Paese come l'Italia, in cui i farmaci antiretrovirali sono interamente rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale, e il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, Prof. Enrico Garaci, il quale ha ricordato che questa malattia può essere sconfitta solo se tutte le persone coinvolte sono unite, ragion per cui l'ISS ha recentemente aderito ad un gruppo di cui fanno parte le associazioni di pazienti italiane.
Il presidente onorario, Prof. Mauro Moroni, ha sottolineato l'importanza della prevenzione dell'AIDS, che ha definito quanto di più remunerativo si possa fare in termini di sanità pubblica, citando anche studi americani in base ai quali si è potuto calcolare che un solo dollaro del denaro pubblico investito nella prevenzione produce vantaggi per ben quaranta dollari.
Quattro i corsi tenuti nelle due giornate di convegno, con una partecipazione in

loco di 300 delegati, e con la possibilità, per chi non era a Roma, di seguire le relazioni in diretta *online* sul sito www.hivreallife.org, una novità che ha riscosso grande successo di pubblico, con ben 11.800 accessi in rete (sul sito sono tuttora visionabili gli interventi e le relazioni).

Nella prima giornata si sono affrontate problematiche relative all'aderenza alla terapia antiretrovirale e all'emergenza di varianti virali farmaco-resistenti in soggetti trattati e non, tematiche tra loro strettamente correlate. Gli studi finora effettuati rivelano infatti che in assenza di resistenze ai farmaci prima di iniziare un nuovo regime terapeutico, l'aderenza alla terapia è il fattore cruciale dell'efficacia della cura e, per la maggior parte degli schemi terapeutici, è probabilmente necessario che sia maggiore del 95% perché il trattamento non perda di efficacia e non vengano selezionate varianti virali farmaco-resistenti.

Nel corso della sessione plenaria, in seconda giornata sono stati presentati i risultati della fase I di sperimentazione del vaccino anti-HIV, conclusasi con successo e condotta in contemporanea su soggetti sani e malati con scopo preventivo e terapeutico. La Dott.ssa Barbara Ensoli, interrogata da un paziente sull'efficacia del vaccino nell'abbassare la viremia in persone malate, ha voluto ribadire che nonostante i risultati di cui disponiamo siano fortemente incoraggianti, essendo ancora nella fase I di sperimentazione, effettuata su poche decine di soggetti, non è etico né peraltro scientificamente corretto alimentare false speranze. Di seguito ha annunciato che il Ministro Livia Turco ha riconfermato l'impegno del Ministero ad erogare i fondi necessari per continuare la sperimentazione e dare il via alla fase II, a sua volta preventiva e terapeutica, che partirà in Italia e si svilupperà poi in Africa.

Seguito con particolare interesse dai pazienti è stato l'intervento del Dott. Orion Coll, ginecologo alla clinica Eugin di Barcellona, il quale si occupa di fecondazione medicalmente assistita in coppie HIV. Coll, confrontando i risultati di studi condotti da lui e da altri esperti, ha affermato che nelle donne HIV il tasso di successo dell'inseminazione intrauterina è inferiore rispetto a quello di una popolazione controllo (16,2% in donne HIV-positive vs 40,1% in donne HIV-negative nel suo studio), ma sale in caso di donazione di oocita da paziente sana (da 16,1% a 36,0%), pratica non ammessa nel nostro Stato ma legale in Spagna. La colpa di questo è da ascriversi in parte al virus e al connesso calo dei linfociti T CD4+, in parte anche alle terapie antiretrovirali, che determinano tossicità mitocondriale e possono aumentare il tasso di pre-eclampsia, ritardo di crescita intrauterina e prematurità fetale.

Hanno chiuso i lavori Rosaria Iardino, Ada Moznich, Vice Presidente di NPS, e il Senatore Ignazio Roberto Marino, Presidente della Commissione Sanità e Igiene del Senato, nonché colui che, da chirurgo, effettuò in Italia il primo trapianto d'organo su un soggetto HIV-positivo, a costo di una censura da parte dell'allora Ministro della Salute Sirchia.

Marino ha ribadito l'assoluta necessità da parte delle istituzioni di non abbassare la guardia di fronte al rischio di nuove infezioni e di non smettere di educare i cittadini alla prevenzione; ha espresso inoltre il desiderio di essere considerato dalle associazioni di pazienti e dal mondo scientifico come un importante punto di riferimento per la loro battaglia contro HIV.

Quattro corsi tenuti nelle due giornate di convegno, con una partecipazione in loco di 300 delegati, e con la possibilità di seguire le relazioni in diretta online sul sito www.hivreallife.org

La terapia antiretrovirale once a day: le conferme del successo nel lungo termine

Presentati i dati a 96 settimane dello studio 934, che confermano il vantaggio di iniziare la terapia antiretrovirale di prima linea con TDF + FTC ed efavirenz

La 16th International AIDS Conference di Toronto è stata una delle occasioni più importanti del 2006 per fare il punto sulle strategie più attuali nella gestione terapeutica del paziente con infezione da HIV, nell'ottica di ottenere i migliori risultati con la massima semplificazione della terapia. Dalla 16th IAC, infatti, è emerso un consenso unanime a favore della strategia antiretrovirale iniziale basata su 2 NRTI+1 NNRTI, sulla base dei risultati a 96 settimane dello studio 934.

"Si tratta - spiega il professor **Mauro Moroni** - di un'ulteriore conferma dei brillanti risultati ottenuti in pazienti HIV+ *naive* a 48 settimane dalla terapia *once a day* tenofovir (TDF) + emtricitabina (FTC) con efavirenz (EFV) e pubblicati sul *New England Journal of Medicine* (vedi Read Files n.1 pag 40 "Obiettivo semplificazione terapeutica"), che offrono un orientamento importante per i clinici sulla scelta della migliore combinazione con cui iniziare la terapia antiretrovirale".

Lo studio, coordinato dal professor **Joel Gallant**, della John Hopkins University School of Medicine di Baltimora, ha confrontato le terapia basata su tenofovir 300 mg+emtricitabina 200 mg + efavirenz 600 mg once a day con AZT+3TC bid+ efavirenz *once a day* a 96 settimane. Già a 48 settimane la proporzione di pazienti in grado di ottenere la soppressione virale <400 copie/ml era superiore nel gruppo di pazienti trattati con tenofovir+emtricitabina+efavirenz *once a day*.

Nello studio sono stati arruolati 517 pazienti HIV+ europei e statunitensi *naive* alla ARV, con caratteristiche basali simili tra i due gruppi di trattamento (età media 37 anni, 14% femmine, 59% bianchi, HIV-RNA mediano 5.0 log10, CD4 mediani 237 cellule/mm^3).

I risultati di efficacia

Alla settimana 96 i risultati ottenuti non erano inferiori a quelli alla settimana 48: la proporzione di pazienti che ottenevano l'*end point* primario (valutato statisticamente come il tempo alla perdita della risposta virologica) era significativamente superiore nel gruppo trattato con TDF+FTC ed efavirenz rispetto ad AZT+3TC ed efavirenz.

Alla settimana 96 sono stati esclusi dall'analisi 22 pazienti che presentavano mutazioni agli NNRTI: è stata ottenuta e mantenuta alla 96a settimana la soppressione virologica <400 copie/ml nel 76% dei pazienti trattati con TDF+FTC ed efavirenz (n= 244) vs il 64% nel gruppo AZT+3TC ed efavirenz (n= 243).

"Il 69% dei pazienti trattati con TDF+FTC ed efavirenz hanno ottenuto la riduzione <50 copie/ml vs il 63% del gruppo AZT+3TC ed efavirenz".

L'aumento medio dal basale dei CD4 è stato significativamente superiore nel gruppo trattato con TDF+FTC ed efavirenz (270 vs 237 cell/mm^3).

Il profilo di resistenze

Il test genotipico è stato eseguito su tutti i pazienti che andavano incontro a *rebound* virologici >400 copie/ml o che interrom-

pevano la terapia in fase precoce. A 96 settimane, nessun paziente dei due gruppi ha sviluppato la mutazione K65R, associata alla ridotta sensibilità a tenofovir, probabilmente per l'effetto protettivo esercitato da emtricitabina nei confronti di tenofovir, legato alla favorevole cinetica ed in grado di garantire valori di esposizione intracellulare efficienti ed in grado di ridurre il "rumore di fondo" della replicazione virale.
Più pazienti trattati con AZT+3TC ed efavirenz hanno, invece, sviluppato la mutazione M184V/I, associata a ridotta sensibilità a emtricitabina e a 3TC (9 pz vs 3 del gruppo TDF+FCT+efavirenz).

La tollerabilità

Similmente, la tollerabilità della terapia è stata superiore nei pazienti trattati con TDF+FTC ed efavirenz; gli eventi avversi legati all'interruzione della terapia sono stati meno frequenti (5%) nel gruppo TDF+FTC ed efavirenz che nei pazienti trattati con AZT+3TC ed efavirenz (11%). La causa di interruzione più frequente correlata alla terapia AZT+3TC con efavirenz è stata l'anemia (14 pz vs 0 nel gruppo TDF +FTC+EFV).
Il profilo di sicurezza renale di tenofovir è stato simile nei due gruppi di pazienti per tutte le 96 settimane di terapia e conferma la mancanza di effetti indesiderati in un arco di tempo così lungo, offrendo un solido dato di sicurezza al medico prescrittore. Alla settimana 96 anche la lipoatrofia era meno pronunciata nei pazienti trattati con TDF+FTC.

Le conclusioni

"Si tratta di un risultato straordinario e finora impensabile da ottenere con una terapia in monosomministrazione giornaliera - commenta il professor Moroni - che conferma l'ottima adesione dei pazienti HIV+ a questa strategia terapeutica efficace ed innovativa. La co-formulazione di tenofovir ed emtricitabina è stata riconosciuta anche dalle più recenti linee guida di terapia del DHHS statunitense (aggiornamento 10 ottobre 2006) come il *backbone* di NRTI in prima linea terapeutica, sulla base della potenza e durata virologica, della scarsa tossicità a breve e lungo termine, del basso rischio di sviluppo di resistenze e della maneggevolezza di somministrazione. A 25 anni dall'inizio dell'epidemia siamo di fronte ad un risultato particolarmente importante nell'ottica di una semplificazione e personalizzazione della terapia antiretrovirale, obiettivo che oggi costituisce il presupposto di qualsiasi intervento terapeutico in campo AIDS. Abbiamo infatti oggi a disposizione i dati a due anni dello studio 934, che confermano che la somministrazione *once a day* di tenofovir+emtricitabina ed efavirenz è conveniente e tollerabile per moltissimi pazienti e può assicurare una soppressione virale efficace e duratura nel lungo termine. Studi a lungo termine come questo sono molto importanti per dimostrare la durabilità dello schema terapeutico antiretrovirale, in quanto oggi sempre più pazienti HIV+ iniziano la terapia in fase precoce e assumono i farmaci anti HIV per molti anni".

A 96 settimane nessun paziente dei due gruppi ha sviluppato la mutazione K65R, probabilmente per l'effetto protettivo di FTC nei confronti di tenofovir

La nuova formulazione di saquinavir nella pratica clinica alla luce dei profili di resistenza di HIV ai farmaci antiretrovirali

Francesca Ceccherini - Silberstein & Carlo Federico Perno
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma Tor Vergata

Alcune mutazioni "signature", riducono l'attività farmacologica di PI specifici, mentre altre ancora possono aumentare la sensibilità agli altri farmaci della stessa classe

Durante la sua diffusione ed evoluzione nella specie umana, il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) ha sviluppato uno straordinario grado di diversità genetica, che gli permette un'incredibile flessibilità nel rispondere a pressioni selettive a cui è sottoposto *in vivo*. In tali condizioni, lo sviluppo di resistenza ai farmaci antiretrovirali rappresenta la norma, e l'eccezione è invece l'assenza di selezione di ceppi resistenti. Si capisce, quindi, come il controllo della replicazione virale e della progressione di malattia, ottenuto grazie alla terapia HAART, sia da salutare come un evento straordinariamente importante.

Questo successo, tuttavia, non è privo di problemi. Le terapie effettuate negli scorsi anni, pur essendo state eseguite in modo ottimale rispetto agli standard di allora, non avevano la possibilità di ridurre la replicazione virale a livelli tali da bloccare l'evoluzione di HIV verso la selezione di ceppi resistenti. In tal modo, oggi affrontiamo il problema (accumulatosi in almeno un decennio) di migliaia e migliaia di pazienti che, salvati dall'efficacia della terapia, sono però portatori di ceppi virali altamente resistenti, selezionatisi nel tempo, in grado di attaccare in modo efficace il sistema immunitario e di ridurre il numero di CD4 a livelli nuovamente preoccupanti. In aggiunta, dati epidemiologici mostrano che ceppi resistenti hanno cominciato a circolare anche in pazienti *naive* alla terapia, a causa della trasmissione del virus da parte di pazienti in terapia non completamente soppressiva. In aggiunta, altri dati epidemiologici, ottenuti dalle grandi coorti internazionali, mostrano che il 20% dei soggetti che iniziano la terapia sviluppa entro 6 anni di trattamento una resistenza ad almeno due classi di antiretrovirali, mentre la quota di soggetti con fallimento virologico a tutte e tre le principali classi rappresenta il 10% complessivo di tutti i pazienti in trattamento. Il problema della *cross* resistenza tra farmaci è, quindi, uno dei principali aspetti da considerare nell'impostazione della terapia antivirale, da oggi e per i prossimi anni, soprattutto nei pazienti falliti a terapie precedenti.

Come affrontare il problema in un modo razionale ed efficace? L'unico modo è quello di raffinare sempre di più il nostro intervento terapeutico, di utilizzare al meglio gli strumenti diagnostici a disposizione, e di incrementare costantemente il bagaglio delle nostre conoscenze anche in ambito patogenetico. Questa *review* è dedicata ad approfondire alcuni aspetti delle nuove conoscenze sulla proteasi di HIV, bersaglio cruciale della terapia antiretrovirale, al fine di ottimizzare l'uso dei farmaci inibitori della proteasi (PI).

Obiettivo proteasi

La proteasi di HIV-1 è un dimero che consiste di 2 catene identiche di 99 amino acidi, la cui associazione è necessaria per la scissione e maturazione dei precursori polipeptidici delle

proteine virali strutturali ed enzimatiche, promuovendo l'evento finale di maturazione del virione e, quindi, la sua stessa infettività.

Ad oggi, le tabelle internazionali IAS e Stanford definiscono 50 diverse mutazioni, che compaiono a livello di 23 aminoacidi, associate a fenomeni di resistenza ai farmaci PI usati nella pratica clinica (Figura 1) (1; Stanford HIV Drug Resistance Database [http://www.hivdb.stanford.edu]).

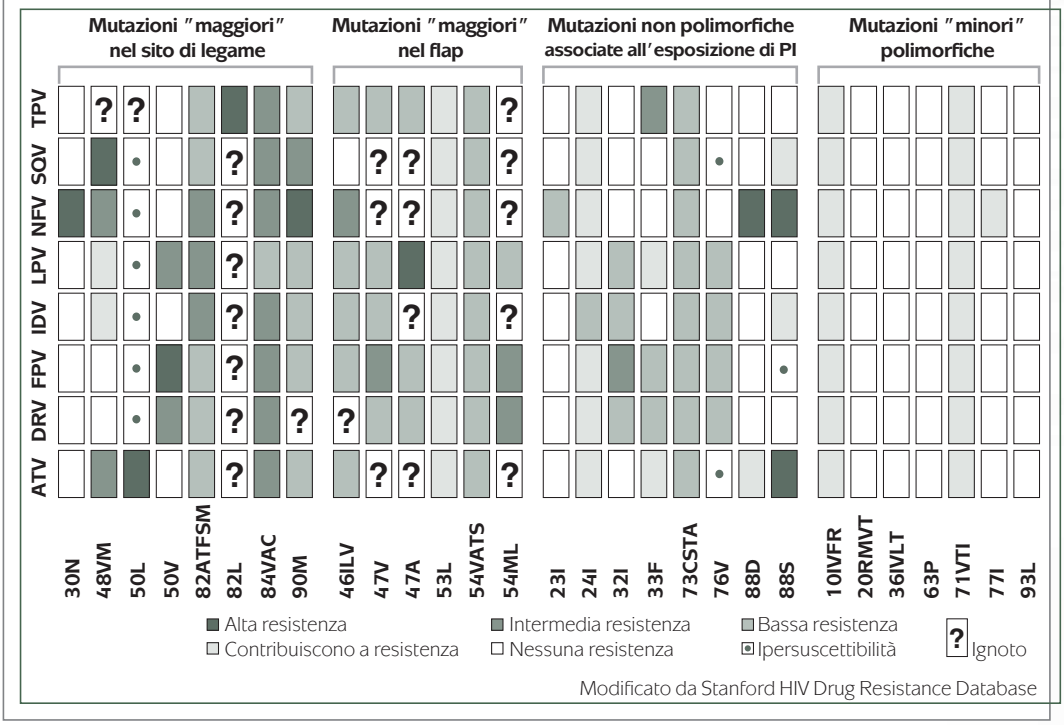
In realtà, il fenomeno della resistenza è ancor più complesso, visto che le mutazioni associate a resistenza ai PI sono molte di più di quelle riportate nelle tabelle internazionali (2-4).

I meccanismi alla base della resistenza ai PI sono lunghi e complessi, iniziando in genere con la comparsa di una o poche mutazioni che coinvolgono il sito attivo, modificando l'affinità di legame dell'enzima verso uno o più farmaci. Esistono mutazioni *"signature"*, che possono modificare il legame della proteasi con un particolare inibitore, riducendone selettivamente di molte volte l'attività farmacologica (es. la mutazione G48V per saquinavir, la D30N per nelfinavir, la I50L per atazanavir). Altre mutazioni (tra le tante, ricordiamo la L90M e l'I84V) possono invece modificare il legame della proteasi con tutti i farmaci PI, conferendo resistenza di vario grado verso tutta la classe (*cross*-resistenza). Esistono poi mutazioni che, nel conferire resistenza ad un farmaco, aumentano la suscettibilità ad uno o più altri farmaci della stessa classe.

Per fare degli esempi, la sopraricordata mutazione I50L (*signature mutation* per atazanavir) aumenta la suscettibilità verso quasi tutti gli altri PI correntemente usati nella pratica clinica (5/6), (Figura 1) anche (sia pur in modo minore) in presenza di altre mutazioni conferenti resistenza (es. D30N, M46L, G48V, V82A, I84V and L90M).

La comparsa di mutazioni nella proteasi non significa la perdita dell'efficacia per l'intera classe

Figura 1 Mutazioni nel gene della proteasi associate e resistenze agli inibitori della proteasi



Modificato da Stanford HIV Drug Resistance Database

La nuova formulazione di saquinavir permette di ottenere concentrazioni sufficienti per una piena inibizione virale, e con un profilo di resistenze ottimali

Un altro esempio è rappresentato dalla mutazione I47A, associata ad un alto grado di resistenza (>100 volte) verso lopinavir, e a *cross*-resistenza verso fosamprenavir; essa tuttavia aumenta notevolmente la suscettibilità verso saquinavir (Figura 2), addirittura più di quanto sia l'efficacia verso ceppi *wild type* (7-8). Dati clinici mostrano con chiarezza che pazienti portatori di mutazione I47A rispondono con grande efficacia a terapie successive contenenti saquinavir con *boost* di ritonavir.

Una resistenza "potenziale"

Questi dati introducono un concetto nuovo: la comparsa di mutazioni nella proteasi non è sinonimo di perdita di efficacia dell'intera classe, tutt'altro. Spazi per terapie future rimangono disponibili, se il test di resistenza è propriamente interpretato, e il farmaco prescelto è sufficientemente potente. La *cross*-resistenza non è, quindi, un tabù invalicabile.
Gli inibitori della proteasi oggi disponibili sono tutti caratterizzati da elevata barriera genetica. In altre parole, il virus deve "montare" un numero elevato di mutazioni per sfuggire all'attacco dei PI. Ciò significa che nessuna delle mutazioni della proteasi segnalate nelle tabelle internazionali è di per sé sufficiente a generare resistenza assoluta, bensì ne servono varie per determinare l'inefficacia della terapia.
E' quindi chiaro che, anche nel caso delle mutazioni riportate nelle tabelle come capaci di conferire multiresistenza, in realtà esse rappresentano, da sole, una semplice potenzialità di resistenza, e non necessariamente una definizione assoluta. Solo in caso di mutazioni multiple, e specifiche per un determinato farmaco, si può parlare veramente di *cross*-resistenza completa. Ma noi sappiamo, dalla pratica clinica, che tali situazioni di reale *cross*-resistenza sono alquanto rare, soprattutto se i test di resistenza sono appropriatamente interpretati, alla luce della storia clinica e immunovirologica del paziente.

L'importanza del profilo farmacocinetico

Un ultimo fattore da considerare è legato alla farmacocinetica degli inibitori della proteasi. I dati di letteratura mostrano con chiarezza che lo stesso farmaco, utilizzato a dosi diverse, con o senza il *boost* di ritonavir, raggiunge concentrazioni ematiche molto diverse, e quindi seleziona mutazioni assai diverse tra loro per quantità e qualità. Un esempio è dato proprio da saquinavir, farmaco che conosciamo ormai da più di un decennio. Utilizzato per anni nella formulazione *hard-gel*, e poi in quella *soft-gel*, esso raggiungeva concentrazioni ematiche erratiche (a causa soprattutto della bassa assorbibilità a livello gastrointestinale) (9-10) e comunque limitate anche dalla scarsa aderenza alla terapia (era richiesta la somministrazione giornaliera di numerose pillole). In tali condizioni, saquinavir non era in grado di raggiungere concentrazioni sufficienti per indurre una piena inibizione virale, pur essendo, di base, uno dei più potenti inibitori della replicazione di HIV, in tutti i modelli in cui è stato sperimentato *in vitro*. Per ragioni, quindi, di aderenza e farmacocinetica, e non per un'intrinsecamente scarsa efficacia del farmaco, i fallimenti con saquinavir hanno coinciso, negli anni '90, con la comparsa di mutazioni in grado di indurre resistenza completa alla vecchia formulazione di saquinavir, e gradi variabili di *cross*-resistenza ad altri inibitori della proteasi. In altre parole, il trattamento con saquinavir vecchia formulazione ha rappresentato nel passato, e per molti pazienti, un fattore favorente lo sviluppo di resistenza agli inibitori della proteasi, e per questa ragione tale farmaco è stato sempre meno utilizzato nella pratica clinica.

La nuova formulazione di saquinavir

Oggi la situazione è completamente cambiata con la disponibilità della nuova formulazione di saquinavir, approvato nel 2005 dall'EMEA e dall'FDA per il tratta-

mento dell'infezione da HIV (saquinavir 1000 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno), in cui il *boost* con ritonavir aumenta di circa 20 volte la concentrazione plasmatica di SQV senza modificare la sua buona tollerabilità (11). Grazie al *boost* e alla nuova formulazione, saquinavir ha mostrato di essere altamente efficace con un eccellente profilo di tollerabilità e di sicurezza, nonché con un miglioramento significativo di convenienza per il paziente rispetto al passato (da 5 a 2 pillole due volte al giorno più ritonavir).

La conferma delle linee guida

E' da segnalare che le ultime linee guida americane (12), sulla base dei dati accumulatisi negli anni più recenti (13), raccomandano saquinavir con *boost* di RTV (SQV/r) tra i farmaci da utilizzare in pazienti che devono iniziare la terapia antiretrovirale.

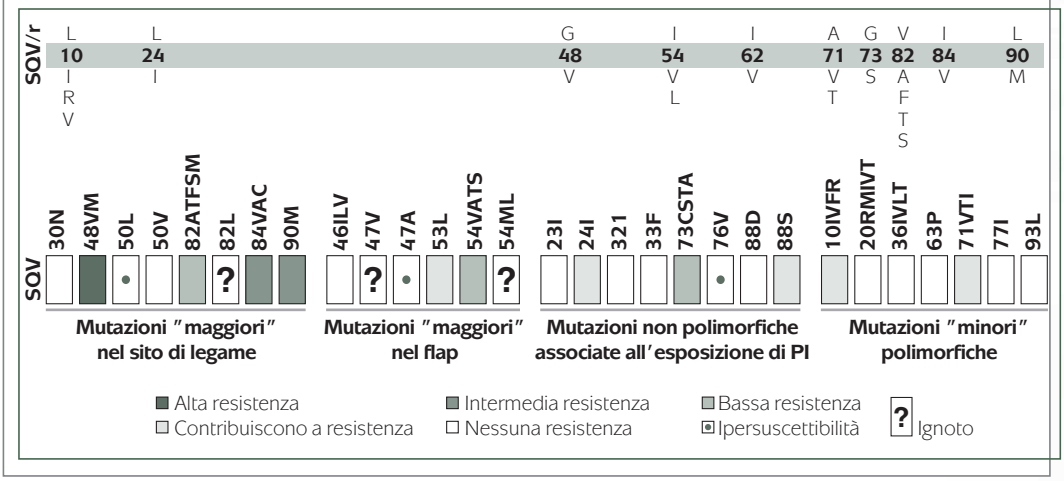
Lo Studio Staccato

I dati finora disponibili a questo proposito sono alquanto convincenti. In particolare lo Studio Staccato (14) mostra i risultati in 200 pazienti *drug-naive* (con un valore mediano al *baseline* di cellule CD4 + di 267 cellule/mmc e HIV-RNA di 4.7 log10 copie/ml) trattati *once-daily* con SQV/r e 2 NRTI. Dopo 24 settimane di trattamento, 191 su 200 pazienti (96%) hanno mostrato HIV-RNA <400 copie/ml, con 177/200 (89%) pazienti <50 copie/ml, e un aumento mediano di cellule CD4+ di 122 cellule/mmc. Un *follow up* più lungo di questo studio è stato presentato al XIV International HIV Drug Resistance Workshop (15), confermando i dati precedenti in un ancor maggiore numero di pazienti sempre all'interno dello Studio Staccato. In questo aggiornamento sono stati mostrati inoltre i dati di resistenza nei (pochi) pazienti falliti. Mutazioni primarie nella proteasi erano assenti nei 10/258 (3.9%) pazienti che avevano fallito la prima terapia (*once-daily* SQV/r+2 NRTI, o d4T+ddI o TDF+3TC). Ancor più importante, mutazioni nella trascrittasi inversa erano presenti solo in 3/10 pazienti falliti. Infine, 9 dei 10 pazienti in fallimento virologico a cui è stato o intensificato il dosaggio di SQV/r (1000/100 mg bid) o che avevano effettuato lo *switch* agli NNRTI, hanno tutti raggiunto un HIV-RNA <50 copie/ml.

Sempre nello stesso lavoro sono stati anche presentati i risultati dello studio HIV-NAT

Molte mutazioni associate a resistenza agli inibitori della proteasi sembrano incidere poco sulla resistenza a saquinavir, soprattutto per quanto riguarda mutazioni nella prima metà della proteasi

Figura 2 Mutazioni nel gene della proteasi associate a potenziale resistenza a saquinavir



001.3, nel quale è stato osservato un successo virologico in 77/90 (86%) pazienti trattati con SQV/r nonostante il pregresso trattamento, nel 1997, con combinazioni contenenti SQV vecchia formulazione e senza *boost* di ritonavir. Solo in 5 dei 13 pazienti falliti (viremie >500 copie/ml) sono state riscontrate mutazioni primarie conferenti resistenza ai PI: molte di esse erano presenti già prima dell'uso di SQV/r (15).

Diversi studi confermano l'efficacia di saquinavir/r e la rarità di mutazioni specifiche al momento del fallimento virologico

Un profilo di resistenza particolare

Le caratteristiche di resistenza della nuova formulazione di saquinavir meritano ulteriori approfondimenti, che saranno oggetto di trattazioni future. E' però opportuno sottolineare già da ora che il profilo di resistenza che si sta delineando per la nuova formulazione di saquinavir, sembra discostarsi da quello di molti degli altri inibitori della proteasi. Come indicato nella Figura 2, la gran parte delle mutazioni associate a resistenza agli inibitori della proteasi sembra incidere poco sulla resistenza a saquinavir, soprattutto per quanto riguarda mutazioni nella prima metà (il cosiddetto 5') della proteasi. Questo suggerisce che la *cross*-resistenza di saquinavir è contenuta rispetto gli altri inibitori della proteasi, e depone per un ruolo rilevante di tale farmaco nel trattamento delle forme multiresistenti.

I dati confermano, quindi, sia l'efficacia di SQV/r, che la rarità di mutazioni specifiche al momento del fallimento virologico. Grazie ad essi, e al buon profilo di tossicità, SQV/r è tra i PI raccomandati per le donne in gravidanza, essendo ben tollerato e sicuro a breve termine nella madre e nel bambino.

In conclusione, la nuova formulazione di saquinavir è in grado di sviluppare appieno le potenzialità antivirali di questo farmaco, rimaste inespresse con le vecchie formulazioni.

Da un punto di vista clinico, è pertanto importante reinserire a pieno titolo saquinavir tra i farmaci di potenziale scelta sia nelle terapie di prima linea che per quelle dei pazienti pluritrattati, valutando caso per caso, a seconda delle condizioni del paziente e dello stato della malattia, quale sia la migliore associazione da utilizzare. A tale proposito è da segnalare lo Studio **GEMINI**[16], in cui si confronta per la prima volta testa a testa SQV/r e LPV/r. I dati a 24 settimane, presentati in modo preliminare all'8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection di Glasgow; suggeriscono una non inferiorità di SQV/r a LPV/r in termini di "soppressione virale". L'analisi completa verrà presentata ai prossimi congressi internazionali.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Johnson V.A., Brun-Vezinet F., Clotet B., Conway B., Kuritzkes D.R., Pillay D., Schapiro J.M., Telenti A. and Richman D.D.** 2005. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2005. *Top. HIV Med. 13:125-131.*

2. **Wu T.D., Schiffer C.A., Gonzales M.J., Taylor J., Kantor R., Chou S., Israelski D., Zolopa A.R., Fessel W.J. and Shafer R.W.** 2003. Mutation patterns and structural correlates in human immunodeficiency virus type 1 protease following different protease inhibitor treatments. *J. Virol. 77:4836-4847.*

3. **Rhee S.Y., Fessel W.J., Zolopa A.R., Hurley L., Liu T., Taylor J., Nguyen D.P., Slome S., Klein D., Horberg M., Flamm J., Follansbee S., Schapiro J.M. and Shafer R.W.** 2005. HIV-1 Protease and Reverse-Transcriptase Mutations: Correlations with Antiretroviral Therapy in Subtype B Isolates and Implications for Drug-Resistance Surveillance. *J. Infect. Dis. 192:456-465.*

4. **Svicher V., Ceccherini-Silberstein F., Erba F., Santoro M., Gori C., Bellocchi M.C., Giannella S., Trotta M.P., D'Arminio Monforte A., Antinori A. and Perno C.F.** 2005. Novel human immunodeficiency virus type 1 protease mutations potentially involved in resistance to protease inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother. 49:2015-2025.*

5. **Colonno R., Rose R., McLaren C., Thiry A., Parkin N. and Friborg J.** 2004. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J. Infect. Dis. 189:1802-1810.*

6. **Weinheimer S., Discotto L., Friborg J., Yang H., Colonno R.** 2005. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother. 49:3816-24.*

7. **De Mendoza C., Valer L., Bacheler L., Pattery T., Corral A., Soriano V.** 2006. Prevalence of the HIV-1 protease mutation I47A in clinical practice and association with lopinavir resistance. *AIDS. 20:1071-4.*

8. **Kagan R.M., Shenderovich M.D., Heseltine P.N., Ramnarayan K.** 2005. Structural analysis of an HIV-1 protease I47A mutant resistant to the protease inhibitor lopinavir. *Protein Sci. 14:1870-8.*

9. **Cameron D.W., Japour A.J., Xu Y., Hsu A., Mellors J., Farthing C., Cohen C., Poretz D., Markowitz M., Follansbee S., Angel J.B., McMahon D., Ho D., Devanarayan V., Rode R., Salgo M., Kempf D.J., Granneman R., Leonard J.M. and Sun E.** 1999. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS 13:213-224.*

10. **Fatkenheuer G., Hoetelmans R., Hunn N., Schwenk A., Franzen C., Reiser M., Jutte A., Rockstroh J., Diehl V. and Salzberger B.** Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. *AIDS 1999. 13:1485-1489.*

11. **Hsu A., Granneman G.R., Cao G., Carothers L., el-Shourbagy T., Baroldi P., Erdman K., Brown F., Sun E. and Leonard J.M.** 1998. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. *Clin. Pharmacol. Ther. 63:453-464.*

12. **Scott M. Hammer; Michael S. Saag; Mauro Schechter; Julio S.G. Montaner; Robert T. Schooley; Donna M. Jacobsen; Melanie A. Thompson; Charles C.J. Carpenter; Margaret A. Fischl; Brian G. Gazzard; Jose M. Gatell; Martin S. Hirsch; David A. Katzenstein; Douglas D. Richman; Stefano Vella; Patrick G. Yeni; Paul A. Volberding.** Treatment for Adult HIV Infection: 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel *JAMA, August 16, 2006; 296: 827-843.*

13. **Plosker, G.L., and Scott L.J.** Saquinavir: a review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. *Drugs 2003; 63:1299-1324* .

14. **Ananworanich J., Gayet-Ageron A., Hirschel B., Le Braz M., Chetchotisakd P., Prasithsirikul W., Kiertiburanakul S., Munsakul W., Raksakulkarn P., Tansuphasawadikul S., Jupimai T., Ubolyam S., Schutz M., Ruxrungtham K., Staccato Study Group.** Long-term efficacy and safety of once-daily ritonavir boosted-saquinavir mesylate (SQV/r) plus 2 NRTIs *XVI International AIDS Conference, 2006 Abstract no. WEPE0110.*

15. **Ananworanich J., Sirivichayakul S., Ubolyam S., Cheunyam T., Schutz M., Snowden W., Cardiello P., Cooper D., Hirschel B., Ruxrungtham K.** 2005. Different incidence of protease resistance in patients failing treatment on an initial ritonavirboosted saquinavir (saquinavir/r) regimen versus those with prior exposure to dual-nucleosides and unboosted saquinavir. *XIV International HIV Drug Resistance Workshop: Basic Principles and Clinical Implications. Quebec June 2005. Antivir Ther. 10:S35.*

16. **Slim J., Avihingsanon A., Ruxrungtham K., Schutz M. and Walmsley S.** Saquinavir/r bid vs. lopinavir/r bid plus emtricitabine/tenofovir qd in ARV-naive HIV-1-infected patients: Gemini study.. Interim 24-week data presented by Jihad Slim, St Michael's Medical Center. *Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 12-16 November 2006, Glasgow, UK; Abstract PL2.5; Poster PL2.5.*

Da un punto di vista clinico, è pertanto importante reinserire a pieno titolo saquinavir tra i farmaci di potenziale scelta sia nelle terapie di prima linea che in quelle dei pazienti pluritrattati

Faculty

direttore scientifico

M. Moroni, Milano

direttore responsabile

A. Invernizzi
Effetti srl, via Gallarate, 106
20151 Milano - tel. 02.3343281
redazione@effetti.it

comitato di redazione

A. Antinori, Roma
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
A. Castagna, Milano
S. Corvasce, Milano
F. Maggiolo, Bergamo
L. Monno, Bari
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
S. Rusconi, Milano

comitato scientifico

M. Andreoni, Roma
G. Angarano, Foggia
A. Antinori, Roma
S. Antinori, Milano
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
C. Boucher, Utrecht (NL)
L. Calza, Bologna
A. Cargnel, Milano
G. Carosi, Brescia
A. Castagna, Milano
R. Cauda, Roma
M. Clementi, Milano
S. Corvasce, Milano
R.T. D'Aquila, Nashville (USA)
A. D'Arminio Monforte, Milano
A. De Luca, Roma
A. De Rossi, Padova
F. Dianzani, Roma
G. Di Perri, Torino
R. Esposito, Modena
G. Filice, Pavia
M. Galli, Milano
J. Gatell, Barcellona (ES)
C. Giaquinto, Roma
G. Ippolito, Roma
C. Katlama, Parigi (FR)
D.R. Kuritzkes, Boston (USA)
J. Lange, Amsterdam (NL)
B. Larder, Cambridge (UK)
A. Lazzarin, Milano
S. Lo Caputo, Firenze
F. Maggiolo, Bergamo
F. Mazzotta, Firenze
L. Minoli, Pavia
L. Monno, Bari
J.S.G. Montaner, Vancouver (CA)
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
C.F. Perno, Roma
M.B. Regazzi, Pavia
G. Rezza, Roma
D.D. Richman, San Diego (USA)
S. Rusconi, Milano
F. Starace, Roma
F. Suter, Bergamo
C. Torti, Brescia
L. Valera, Milano
S. Vella, Roma
V. Vullo, Roma
M. Zazzi, Siena

Norme per gli Autori

Gli articoli, di lunghezza variabile tra 2-12 mila battute, corredati da elementi iconografici e dai riferimenti bibliografici essenziali (massimo 10), dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Redazione di **ReAd files** a Claudia Balotta o a Stefano Corvasce (segreteria@readfiles.it).
Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata.