- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.44 Sat, 27 Jul 2024, 12:19:39

"La terapia dell'HIV tra sfide ed opportunità"

FRANCESCA VIVALDI[1]

[1]Coordinatore ASC Infettivologia.

Il 1° dicembre ricorre la Giornata mondiale contro l'AIDS, istituita nel 1988 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità al fine di aumentare la consapevolezza rispetto alle sfide che restano, per raggiungere l'obiettivo di porre fine a questa malattia.[1] L'attuale strategia mondiale ha target ambiziosi: ponendo al centro le persone che vivono con l'HIV e le comunità a rischio, mira ridurre le disuguaglianze, lo stigma, la discriminazione, e nel contempo innalza a 95-95-95 gli obiettivi relativi alla diagnosi, trattamento, soppressione virologica; infine richiama ad azioni forti per garantire accesso ai servizi e alle terapie, come dettaglia la Figura 1.[2]

In questo contesto, il webinar "La terapia dell'HIV tra sfide ed opportunità", organizzato dalla ASC Infettivologia SIFO e realizzatosi in data 1° dicembre 2023, si focalizza sulla terapia antiretrovirale per l'HIV e sulla profilassi pre-esposizione (PrEP), e ha lo scopo di fornire strumenti conoscitivi ai Farmacisti SSN per essere interlocutori consapevoli ed efficaci nel contesto globale di lotta contro l'AIDS e di eliminazione dell'infezione da HIV. L'evento vuole soprattutto declinare la terapia antiretrovirale rispetto ai setting terapeutici più significativi, quali ad esempio il paziente *naïve*, il paziente soppresso, il paziente in fallimento virologico, la gravidanza, la profilassi, con l'obiettivo di fornire al Farmacista le chiavi di comprensione delle scelte prescrittive e di consumo delle risorse anche economiche, al fine di essere sempre parte attiva ed efficace di un dialogo multidisciplinare in materia.

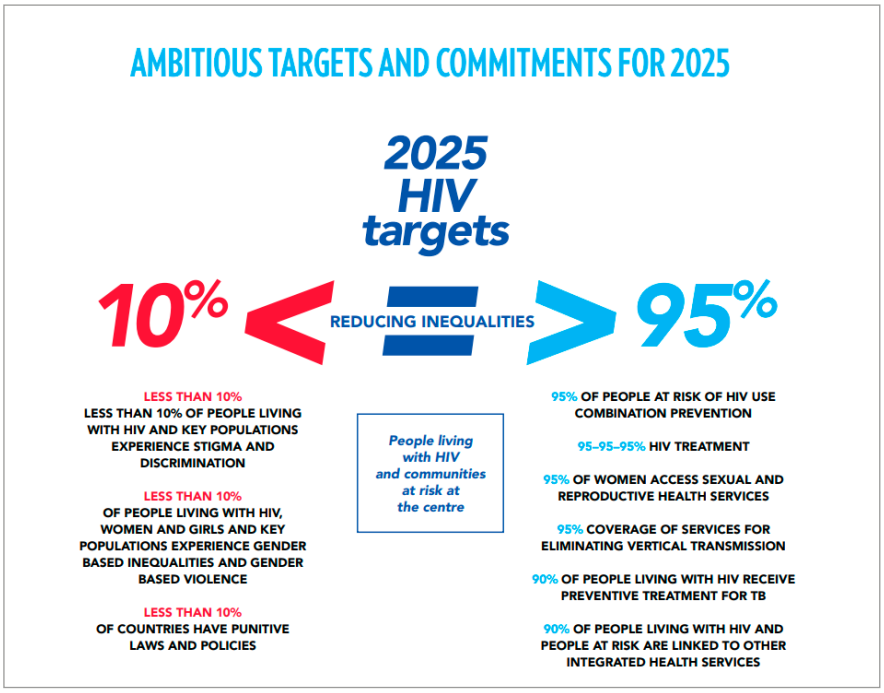

Figura 1. Obiettivi della strategia mondiale "2025 AIDS targets".
Fonte: UNAIDS.[2]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.44 Sat, 27 Jul 2024, 12:19:39

La moderazione dell'evento è affidata al dott. Filippo Urso e alla dott.ssa Ahimsa Carissimi, componenti dell'ASC Infettivologia SIFO, insieme al Coordinatore dell'Area, la dott.ssa Francesca Vivaldi, che apre l'evento con una relazione concisa sulla terapia dell'HIV in Italia oggi. Gli elementi che la dott.ssa Vivaldi porta all'attenzione spaziano dall'impatto puramente economico di questi trattamenti (oltre 600 milioni di euro/anno in Italia) alla caratterizzazione delle terapie, sostanzialmente oggi costituite dalle Single Tablet Regimens, come ci illustra "L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2022". Gli scenari terapeutici sono in continua evoluzione, come dimostra il confronto tra le attuali Linee Guida Europee (EACS – ottobre 2023) con le Linee Guida Italiane SIMIT più aggiornate, del 2017. I long-acting in particolare stanno conseguendo importanti traguardi nella ricerca clinica ed entrando sempre più nella pratica clinica, e a questo proposito la dott.ssa Vivaldi richiama le ultime novità nelle Linee Guida internazionali; altro scenario in evoluzione riguarda la PREP, che ha ottenuto la rimborsabilità nel nostro paese nel 2023. Soffermandosi a tratteggiare quello che è il possibile e molteplice ruolo del Farmacista SSN nel contesto dell'HIV, la dott.ssa Vivaldi richiama la progettualità della SIFO in materia, illustrando brevemente un progetto editoriale portato avanti con la Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA).

La dott.ssa Roberta Gagliardini dello Spallanzani di Roma apre gli interventi clinici con la relazione dal titolo "Terapia del paziente naïve tra Linee Guida e pratica clinica e quale ruolo per la RapidART".

Il paziente naïve oggi è per lo più uomo (87,7%), migrante (31%), infettatosi per trasmissione sessuale, di età soprattutto tra i 30 e i 39 anni e, fattore di rilevante impatto, si presenta nel 58,1% dei casi con diagnosi tardiva (CD4<350), e più della metà con alte cariche virali (>100.000 copie/ml). L'andamento complessivo delle diagnosi nel corso degli ultimi 10 anni è mostrato nella Figura 2.[3]

Oggi la terapia antiretrovirale è offerta a tutti i pazienti HIV-positivi nel momento della loro presa in carico da parte delle strutture sanitarie; le principali linee guida internazionali raccomandano principalmente terapie triplici a base di inibitori dell'integrasi, o duplici con la dual: lamivudina più dolutegravir (pazienti non co-infetti con epatite B, con meno di 500.000 copie/ml); le linee guida europee annoverano anche raltegravir e doravirina.

La dott.ssa Gagliardini delinea i principali criteri su cui si basa la scelta e soprattutto la personalizzazione della terapia nel singolo paziente, e riferisce i

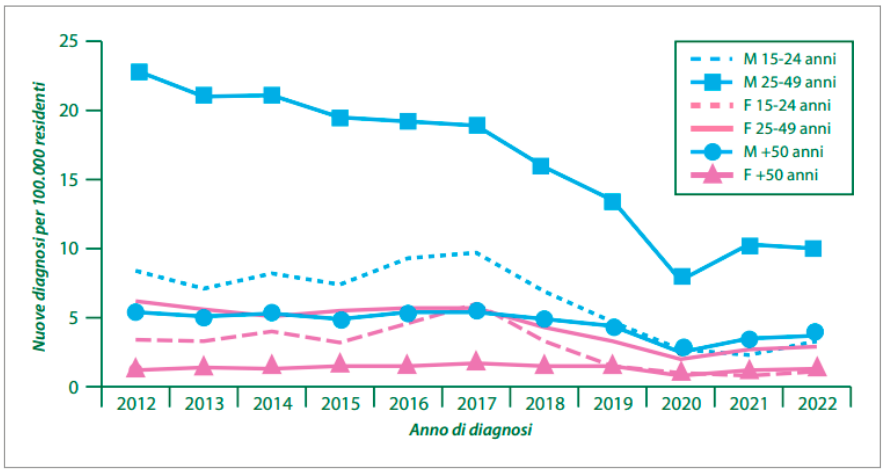

Figura 2. Nuove diagnosi di infezione da HIV tra 2012 e 2022, con dettaglio di fascia d'età e sesso.
Fonte: Istituto Superiore di Sanità.[3]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.44 Sat, 27 Jul 2024, 12:19:39

dati della letteratura su efficacia e sicurezza, a sostegno dei regimi terapeutici attualmente più usati.
In relazione alla Rapid-ART, cioè all'inizio rapido della terapia antiretrovirale dopo la diagnosi, la dott.ssa Gagliardini cita, tra i vari studi ed esperienze, l'importante meta-analisi di Ford et al., del 2018, che ha dimostrato come un inizio rapido (<14 giorni dalla diagnosi) della terapia garantisca maggiore *retention in care* dei pazienti e un tasso più elevato di soppressione virologica a 12 mesi.[4] Più in generale si specifica che la Rapid-ART si riferisce all'inizio della terapia tra il giorno zero (Same-Day-Treatment) e il 14°, senza attendere l'esito dei test genetici relativo al profilo di resistenza; il regime antiretrovirale deve avere alta barriera genetica, dunque è di solito costituito da una triplice terapia a base di inibitori dell'integrasi o inibitori della proteasi.
Il Dr. Ripamonti, infettivologo presso l'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo, declina due temi cruciali, quello della semplificazione e quello del fallimento, nella relazione dal titolo: "Semplificazione della terapia: quali strategie per quali pazienti. Il fallimento virologico: definizione e management".
Semplificare la terapia, ci spiega il Dr. Ripamonti, significa, in una prospettiva di lungo termine e di "cronicizzazione" dell'infezione, migliorare la *safety*, ridurre il carico farmacologico, prevenire complicanze e/o tossicità ART-correte. L'efficacia delle attuali terapie infatti consente ai pazienti di avere una aspettativa di vita assimilabile a quella di soggetti della stessa età; si tratta però in generale di soggetti con maggiore carico di co-morbilità, e oggi si è in grado di attuare una personalizzazione della terapia che possa tenere conto di tutti questi aspetti. Il passaggio alla duplice terapia costituisce una delle opzioni di semplificazione.
Il dott. Ripamonti sottolinea il ruolo centrale dell'aderenza alla terapia nel contesto dei regimi antiretrovirali per l'HIV: un'aderenza incompleta, infatti, oltre che impattare sull'evolutività della malattia, in termini di infiammazione e comparsa di resistenze, impatta anche sulla trasmissibilità dell'infezione stessa, che può invece essere azzerata da un'assunzione corretta dei farmaci, che a sua volta comporta una appropriata e duratura soppressione virologica. Altro aspetto importante è tener sempre conto delle interazioni farmacologiche, e a questo proposito diversi strumenti vengono in aiuto dei clinici.[5]
La relazione successiva si concentra sulle novità in arrivo dalla ricerca clinica, ed è affidata al prof. Di Biagio, dell'Ospedale Policlinico S. Martino - Genova. Il prof. Di Biagio parte da una disamina dell'evoluzione della ricerca clinica a favore dei pazienti pesantemente trattati, gli HTE, che presentano importanti *unmeet clinical needs* sia in termini di nuove opzioni efficaci che in termini di maneggevolezza e qualità di vita correlate alla terapia farmacologica, come descritto dalla *review* del 2023 di Aberg et al.[6]
Le novità in arrivo sono sia farmacologiche (nuove molecole, nuove classi di farmaci con innovativi meccanismi di azione) che farmaceutiche, come formulazioni endovenose e sottocute. Tra le nuove classi di farmaci il prof. Di Biagio cita gli inibitori del capside, capostipite lenacapavir; il farmaco attacca in ben tre punti il ciclo replicativo del virus e ha il vantaggio di poter essere somministrato per via sottocutanea ogni 6 mesi. Il farmaco è stato registrato per i pazienti multitrattati, ma è sotto studio in setting clinici diversi, dalla profilassi alla terapia nei pazienti naïve. È di recente introduzione anche il Fostemsavir, di cui vengono illustrate sia le caratteristiche farmacologiche che cliniche. Luci e ombre di Islatravir vengono portate all'attenzione dei partecipanti al webinar, infine la relazione si chiude sulle prospettive future relative a inibitori della maturazione, anticorpi neutralizzanti e vaccini.
La parola passa alla prof.ssa Mussini, Policlinico di Modena, cui è affidata la relazione: «Passato presente e futuro della PrEP». Il numero delle nuove infezioni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.44 Sat, 27 Jul 2024, 12:19:39

di HIV è costantemente in calo negli ultimi anni, un fenomeno correlato con una riduzione del *viral load* nella popolazione e, più in generale, con il consolidarsi delle strategie di prevenzione: sappiamo infatti che le persone HIV-positive soppresse non trasmettono (U=U); questo trend di riduzione è anche ascrivibile all'adozione sempre più diffusa della profilassi post-esposizione (PEP) e soprattutto della PrEP.
La prof.ssa Mussini ricorda con soddisfazione l'avvenuta rimborsabilità della PREP in Italia nella primavera del 2023, e ne ripercorre gli studi clinici *practice-changing*, che ne hanno certificato la sicurezza, ma soprattutto, l'efficacia, quali l'ANRS IPERGAY e il PROUD study.[7,8]
Va poi a distinguere la PrEP on-demand, la cui assunzione cioè precede e segue l'atto sessuale a rischio, con una precisa schedula e tempistica, dall'assunzione in continuo, e ricorda come la PREP non prevenga le infezioni sessualmente trasmissibili.
La dott.ssa Francesca Vichi delle Malattie Infettive Azienda Usl Toscana Centro fa un focus sulla terapia antiretrovirale in gravidanza, sottolineando l'estrema importanza di far iniziare il prima possibile la terapia antiretrovirale a una gravida cui venga scoperta la siero-positività; accanto all'inizio precoce, è posta la massima attenzione al raggiungere quanto prima possibile la soppressione viremica, al fine di ridurre la trasmissibilità del virus da madre a feto; a questo fine vanno impiegati farmaci con alta potenza, quale il dolutegravir. A oggi non ci sono ancora dati sufficienti sui long-acting, bictegravir e doravirina, che ne raccomandino l'impiego durante la gravidanza. La scelta del farmaco (nelle donne *naïve*) o la rivalutazione del regime antiretrovirale, nelle donne HIV-positive già in ART prima della gravidanza, deve prendere in considerazione la tollerabilità, al fine di assicurare la massima aderenza; inoltre deve prendere in considerazione anche i cambiamenti farmacocinetici che fisiologicamente avvengono durante la gravidanza e che possano interferire con il raggiungimento di livelli favorevoli di farmaco nelle pazienti.
Infine la dott.ssa Lucia Appolloni, in servizio presso la Farmacia Ospedaliera del Policlinico Sant'Orsola Malpighi di Bologna, condivide la propria esperienza di farmacista clinico in campo infettivologico attraverso la relazione dal titolo: "Gestione ambulatoriale del paziente con infezione da HIV: il ruolo del farmacista di reparto". La dott.ssa Appolloni nel proprio intervento sintetizza i risultati di uno studio di coorte retrospettivo effettuato tra marzo ed agosto del 2023 presso il Policlinico di Bologna su 414 pazienti affetti da HIV; in particolare lo studio ha rilevato il tasso di aderenza dei pazienti ai propri regimi antiretrovirali e lo ha correlato con la viremia e lo stato immunitario; sono state altresì rilevati le reazioni avverse e l'impatto economico delle terapie.
In conclusione, l'evento formativo è risultato ricco di spunti e di approfondimenti sulla terapia dell'HIV e ha fornito a tutti i partecipanti chiavi sia di riflessione che di conoscenza su questa importante patologia e sul ruolo che la nostra professione può svolgere insieme alle altre.

BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS. World AIDS Day. Disponibile su: https://lc.cx/Dl4hut [ultimo accesso febbraio 2024].
2. UNAIDS. Global AIDS Strategy 2021-2026 end inequalities. End AIDS. Disponibile su: https://lc.cx/rCYOvQ [ultimo accesso febbraio 2024].
3. Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2023; 36: 3-59.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.120.44 Sat, 27 Jul 2024, 12:19:39

4. Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. AIDS 2018; 32: 17-23.
5. University of Liverpool. Interaction Checker. Disponibile su: https://lc.cx/50C-dz [ultimo accesso febbraio 2024].
6. Aberg JA, Mills A, Moreno S, Slater J, Prakash M, Clark A. The evolution of clinical study design in heavily treatment-experienced persons with HIV: a critical review. Antiviral Therapy 2023; 28: 13596535231174774.
7. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al.; ANRS IPERGAY Study Group. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. N Engl J Med 2015; 373: 2237-46.
8. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet 2016; 387: 53-60.