



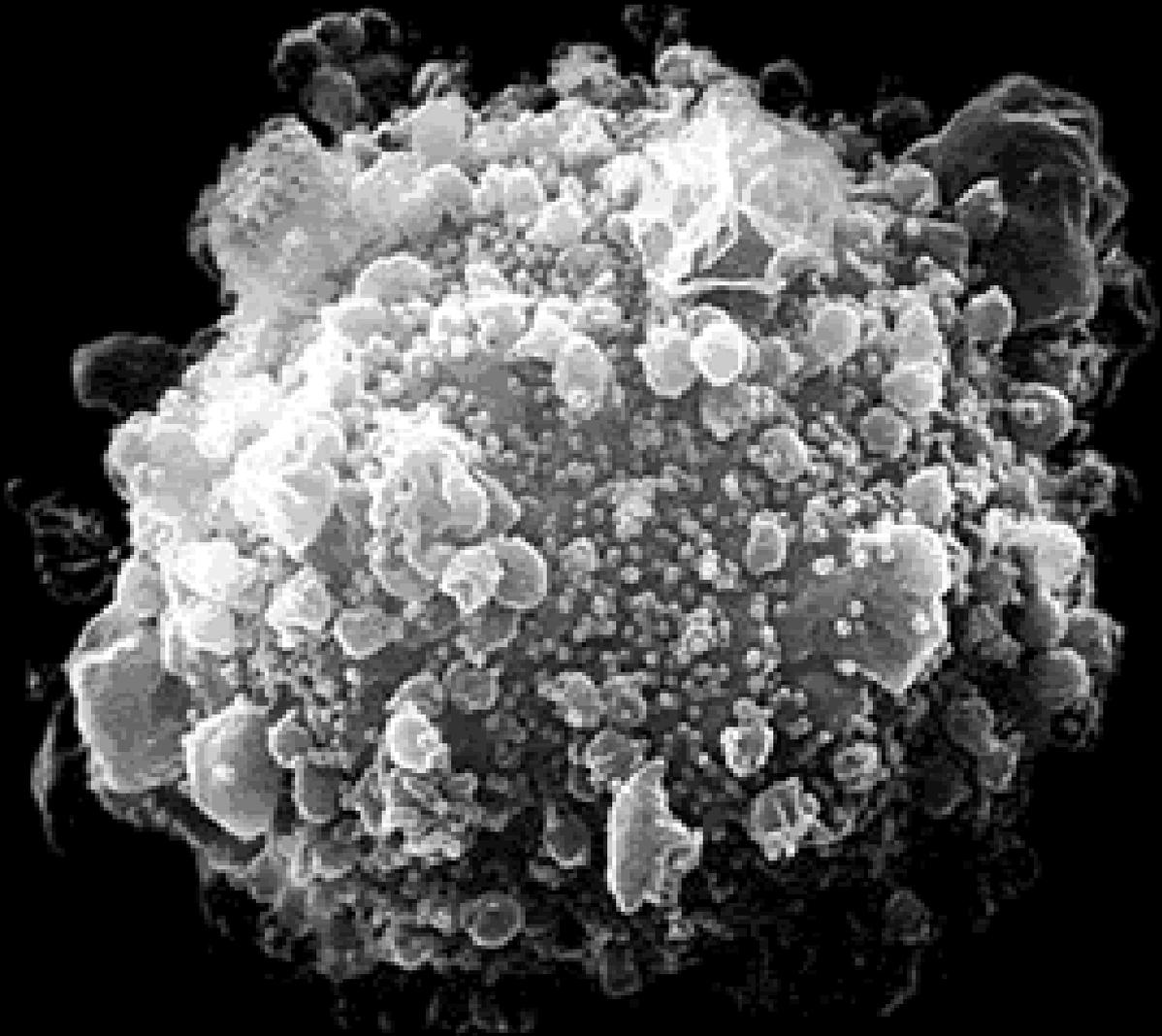
Università degli Studi di Firenze

# ANTIVIRALI

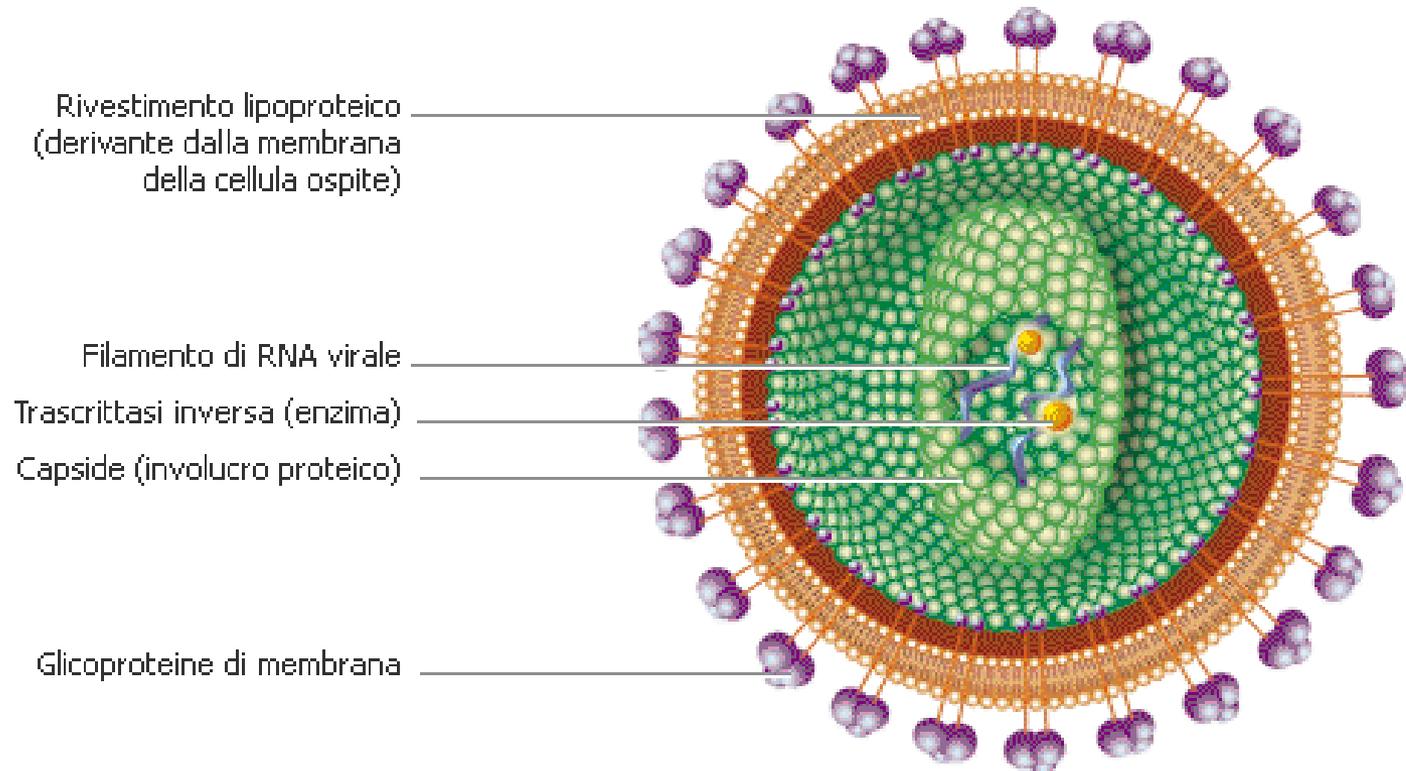


Università degli Studi di Firenze

**AIDS:  
TERAPIA E  
PREVENZIONE**



# STRUTTURA DEL VIRUS HIV



# COMPARTIMENTO ATTIVO

## COMPARTIMENTO DI LATENZA

### COMPARTIMENTO ATTIVO

Virus libero nel sangue

Linfociti

Monociti



Circolazione del virus  
nell'organismo

Danno a carico  
del sistema immunitario

### COMPARTIMENTO DI LATENZA

Macrofagi

Linfonodi

Cervello, gonadi

CD4 di memoria

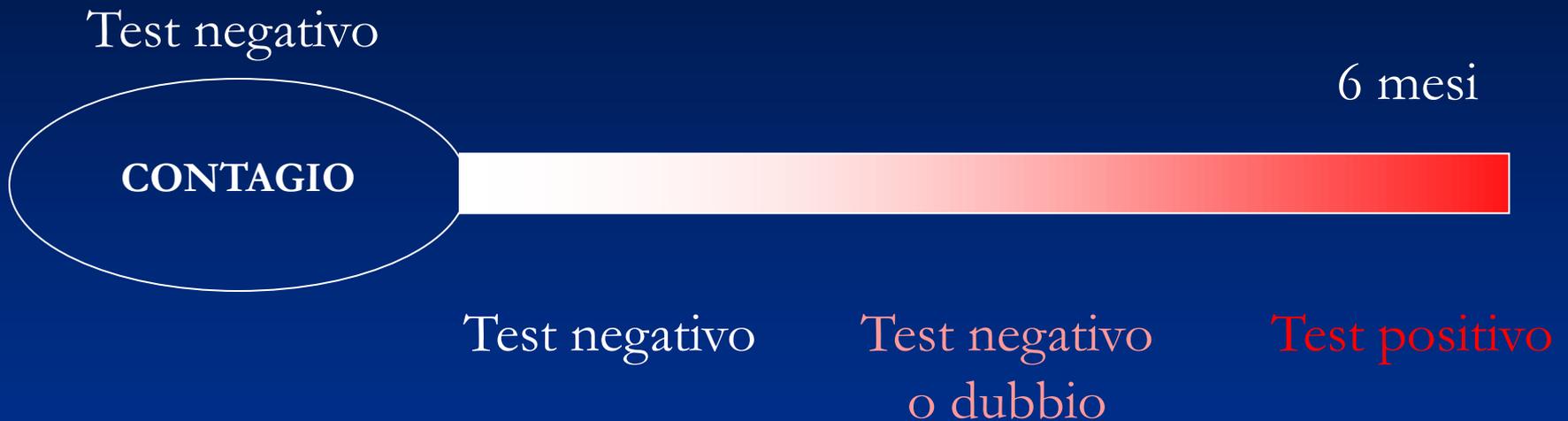


Riserva di infezione

Resistenza al sistema immunitario

Resistenza agli antivirali

# SIEROCONVERSIONE



# Valutazione dello stato di infezione

**Test ELISA:** ricerca anticorpi diretti contro gli antigeni gp41 e gp120, due glicoproteine presenti nell' envelope del virus

*Il periodo finestra dura mediamente:*

*4-6 mesi nel caso di test ELISA di vecchia generazione, fonte Istituto Superiore di Sanità 90 giorni secondo i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta, con i test ELISA attualmente in uso nella maggior parte dei laboratori*

## **Test dell'antigene p24**

*Il test dell'antigene p24, proteina presente nel core del virus può essere effettuato 2-6 settimane dopo il possibile contagio, poiché successivamente potrebbe anche negativizzarsi, e mediamente diventa positivo dopo soli 16 giorni dal contagio*

**Test di tipo NAT (Nucleic Acid Test)** evidenzia HIV-RNA o HIV-DNA. Secondo i CDC di Atlanta, con la PCR qualitativa, ed in generale con i test di tipo NAT, la durata media del periodo finestra si riduce a 11 giorni.

## **Test combinati**

*test ELISA-p24-PCR*

*un risultato negativo dopo 28 giorni ha un'attendibilità superiore al 99%*

# Valutazione dello stato di infezione

- **Viremia:**

(misurata in n° di copie per millimetro cubo di sangue)

- **CD4**

- **Linfociti T4**

- **Tipizzazione linfocitaria**

# QUADRO CLINICO DELLA MALATTIA



# INFEZIONE ACUTA

- **decorso asintomatico**
- **quadro clinico aspecifico:** sindrome simil-influenzale (febbre, mal di gola, malessere generale, stanchezza, sudorazioni, ingrossamento delle ghiandole linfatiche ; a volte vi può essere anche un esantema tipo orticarioide) dopo 3-6 settimane dal contagio.
- **raramente** insorgenza di meningite a liquor limpido o candidosi orale.

# INFEZIONE ASINTOMATICA

- lungo periodo di latenza clinica: bassa replicazione virale ematica ma attiva nelle ghiandole linfonodali.

**Non si ha quindi una latenza biologica dell'infezione;** infatti la persistenza di replicazione negli organi linfoidei provoca una lenta ma graduale perdita di linfociti CD4+: ogni giorno circa il 5% dell'intero comparto dei CD4+ viene distrutto dal virus, ma per lungo tempo le cellule eliminate vengono rimpiazzate pressoché integralmente.

**Alta carica infettante**

*In assenza di trattamento:*

- 75% dei casi: evoluzione verso la malattia in circa 8-10 anni;
- 15% ha una evoluzione più rapida, in circa 4-6 anni
- 10% ha la tendenza a non ammalarsi anche dopo 12 anni di infezione sono i *long term non-progressors*.

# **LINFOADENOPATIA GENERALIZZATA PERSISTENTE**

**Ingrossamento ed alterazione istologica dei linfonodi**

# COMPLESSO AIDS-CORRELATO

precede la fase di malattia conclamata.

**Sintomi persistenti più di 1 mese:**

- Febbre
- Diarrea
- Calo ponderale

**Alterazioni valori ematici:**

- Anemia
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Riduzione linfociti CD4+

**Presenza di infezioni opportunistiche:**

- Candidosi orale o oro-faringea
- Leucoplachia orale villosa
- Herpes-Zoster multidermatomero
- Condilomatosi genitale

# SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA

Livello dei linfociti CD4+ inferiori ai 200/mmc, comporta rischio di sviluppare patologie opportunistiche: è l'inizio della malattia conclamata

mentre è molto elevato per valori inferiori a 100/mmc

Le infezioni opportunistiche sono provocate da microrganismi abitualmente presenti nell'ambiente, che non sono patogeni per soggetti con integrità delle difese immunitarie ma che possono provocare malattie anche gravi in pazienti che abbiano una situazione di immunodeficienza.

## Infezioni fungine:

Candidosi (esofagea, bronco-polmonare, disseminata)

Criptococcosi

Istoplastmosi

# SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA

## Infezioni virali:

Citomegaloviroosi

Herpes simplex

LEMP (Leucoencefalite multifocale progressiva)

## Infezioni protozoarie:

PCP (Polmonite da pneumocystis carini)

Toxoplasmosi cerebrale

Criptosporidiosi intestinale

LEMP (Leucoencefalite multifocale progressiva)

# SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA

## Infezioni batteriche:

Polmoniti batteriche

Sepsi da Salmonella

Tubercolosi

## Neoplasie:

Sarcoma di Kaposi

Linfomi Non-Hodgkin

Linfoma cerebrale

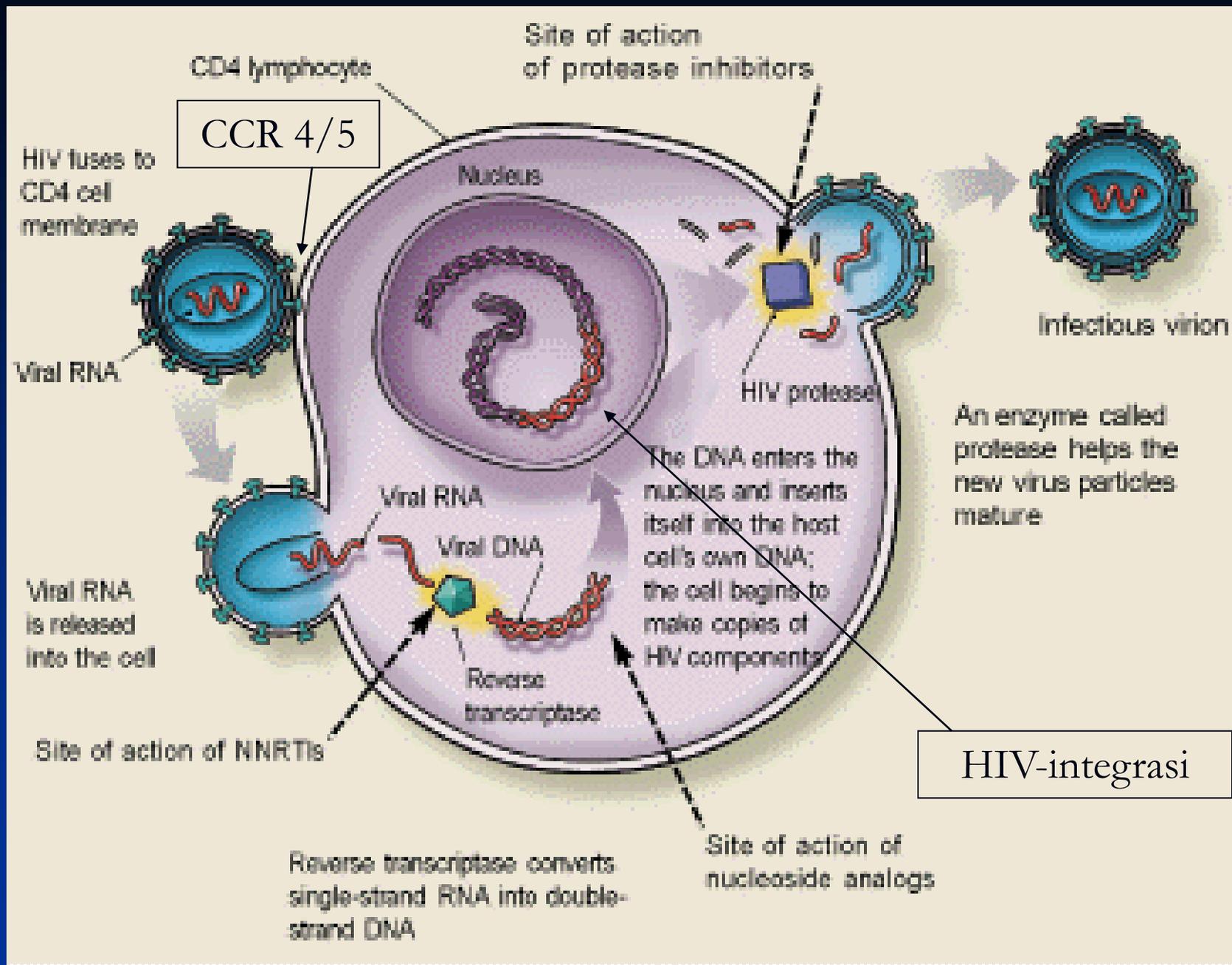
Carcinoma invasivo della cervice uterina

# SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA

Evoluzione dell'infezione da HIV in:

AIDS-dementia complex

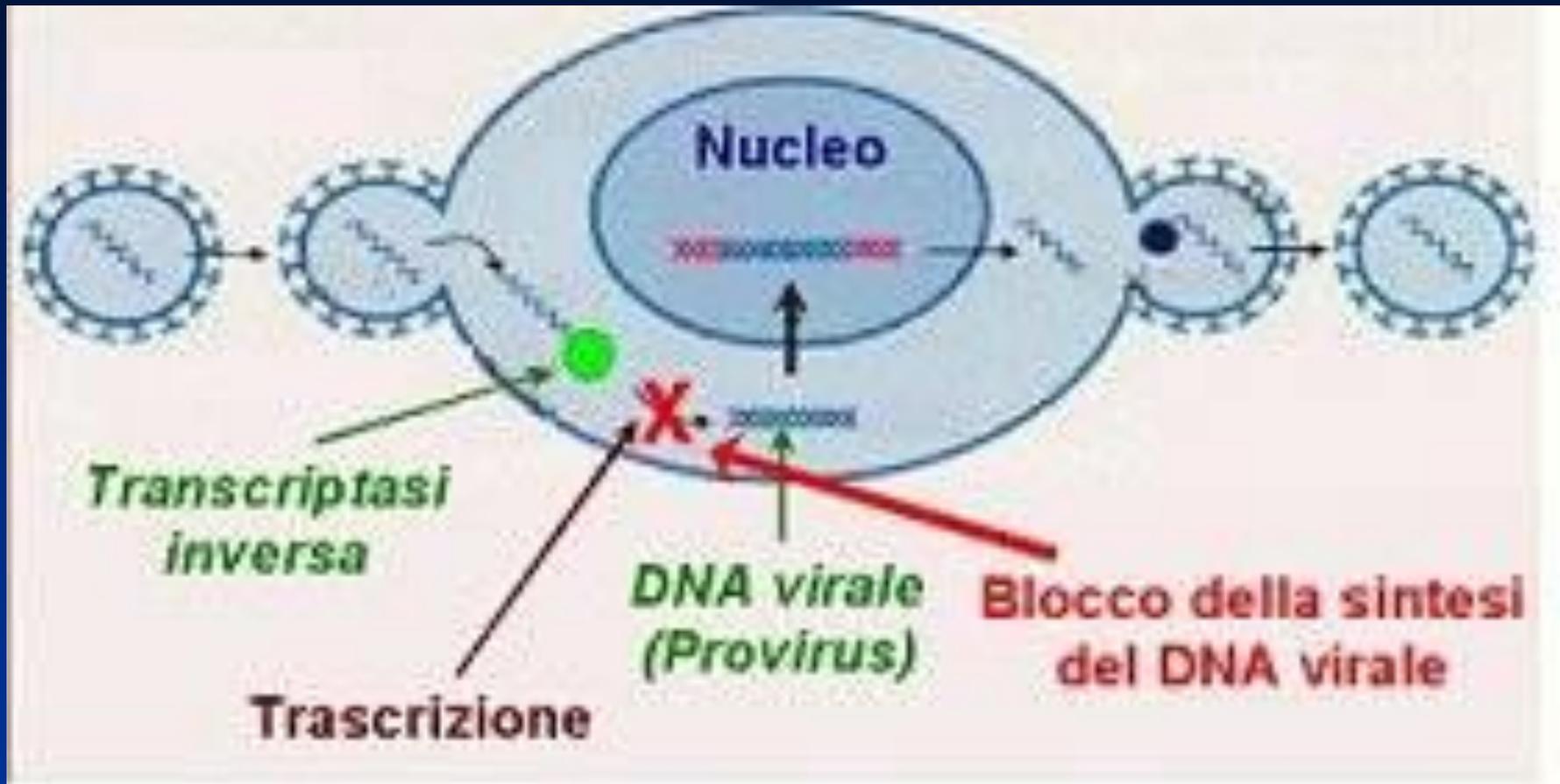
Wasting Syndrome



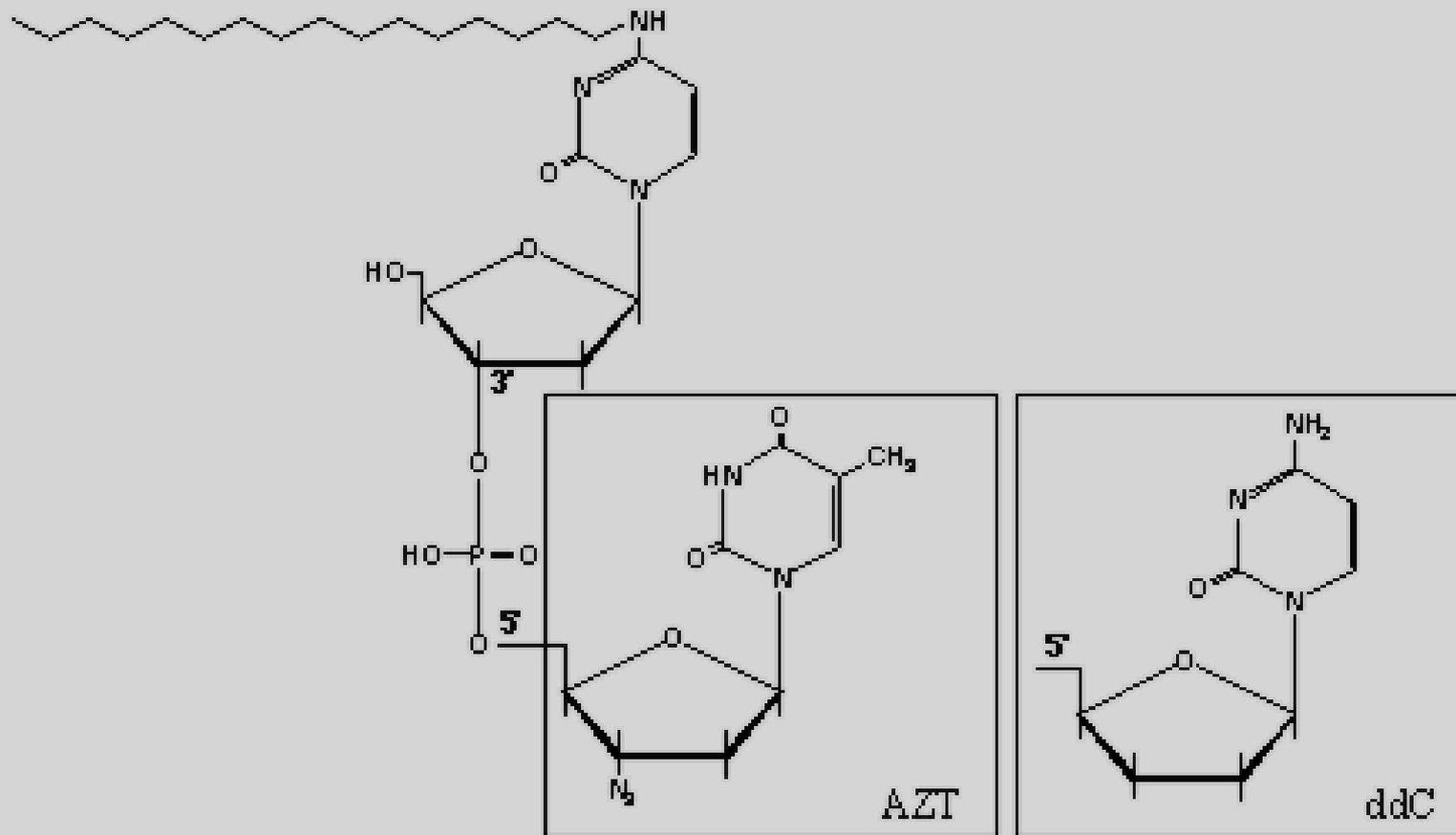
# STRATEGIA TERAPEUTICA

- Inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa
- Inibitori nucleotidici della transcriptasi inversa
- Inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa
  - Inibitori delle proteasi
  - Inibitori della fusione

# INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA



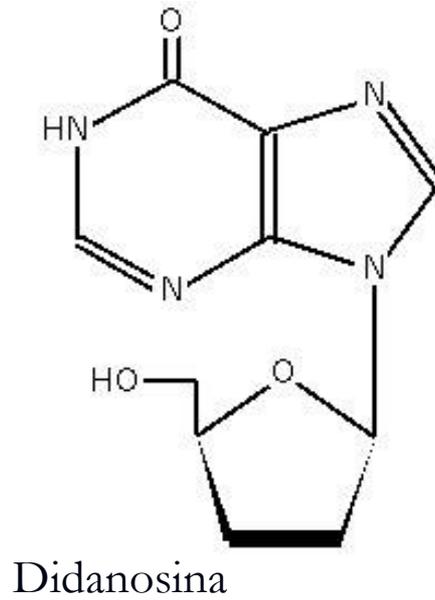
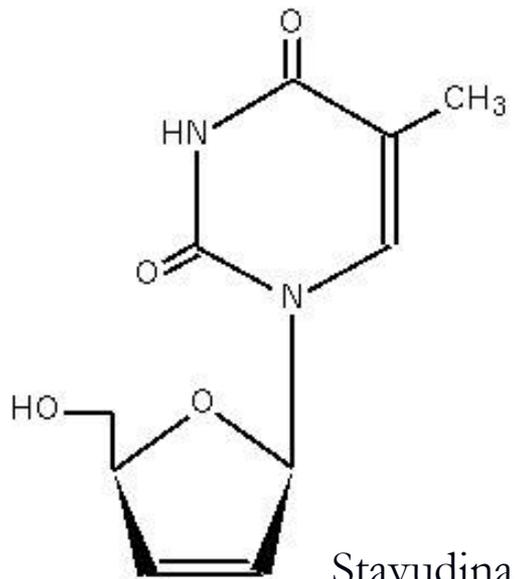
# INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA



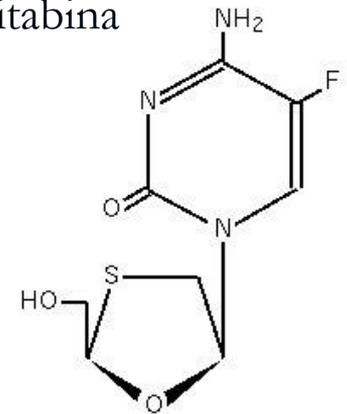
Zidovudina

Zalcitabina

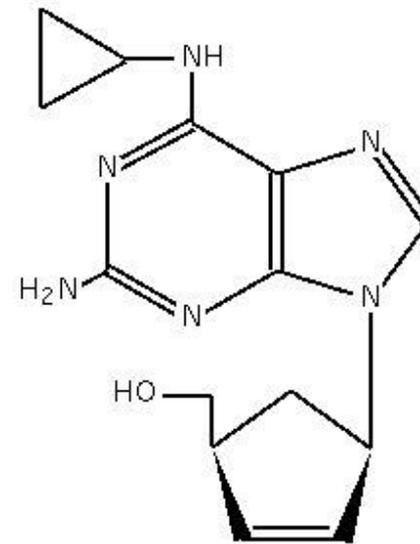
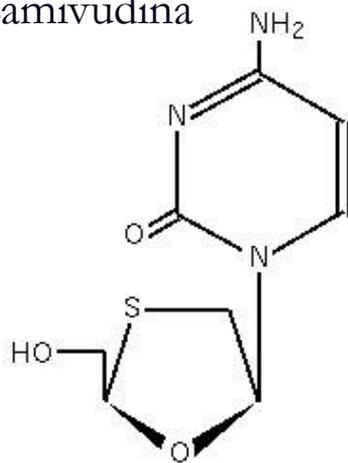
# INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA



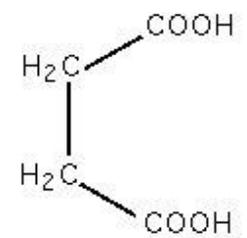
Emtricitabina



Lamivudina



Abacavir



# INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA

Farmaco	Dosaggio abituale negli adulti	Cpr o cps/die	Costo (euro) <sup>1</sup>
<b>INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA (NRTI)</b>			
Abacavir (ABC, <i>Ziagen</i> -GlaxoSmithKline)*	300 mg bid <sup>2</sup> oppure 600 mg una volta/die <sup>2</sup>	2	6,81
Didanosina (ddl, <i>Videx</i> -Bristol-Myers Squibb)*	400 mg una volta/die <sup>3, 14</sup>	1	4,75
Emtricitabina (FTC, <i>Emtriva</i> -Gilead Sciences)*	200 mg una volta/die <sup>4, 14</sup>	1	5,11
Lamivudina (3TC, <i>Epivir</i> -GlaxoSmithKline)*	150 mg bid <sup>5, 14</sup> oppure 300 mg una volta/die	2	3,49
Stavudina (d4T, <i>Zerit</i> -Bristol-Myers Squibb)*	40 mg bid <sup>6, 14</sup>	1	4,66
Zalcitabina (ddC, <i>Hivid</i> -Roche)	0,75 mg tid <sup>7, 14</sup>	2	4,10
Zidovudina (AZT, ZDV, <i>Retrovir</i> -GlaxoSmithKline)*	300 mg bid <sup>8, 14</sup>	3	6,64
		2	8,25
<b>INIBITORI NUCLEOTIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA (NRTI)</b>			
Tenofovir DF (TDF, <i>Viread</i> -Gilead Sciences)	300 mg una volta/die <sup>9, 14</sup>	1	7,97
<b>INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA (NNRTI)</b>			
Delavirdina** (DLV)	400 mg tid <sup>10</sup>	–	–
Efavirenz (EFV, <i>Sustiva</i> -Bristol-Myers Squibb)*	600 mg una volta/die <sup>11</sup>	1	8,23
Nevirapina (NVP, <i>Viramune</i> -Boehringer Ingelheim)*	200 mg bid <sup>12</sup>	2	5,42

# INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA

ABACAVIR (H): 3-9% di reazioni di ipersensibilità (eruzione cutanea, febbre, sintomi respiratori e gastroenterici)

DIDANOSINA(H): neuropatia periferica, pancreatite, disturbi gastroenterici (più gravi se in associazione alla stavudina)

EMTRICITABINA (H): iperpigmentazione palmo mani e piedi (attivo anche verso HBV)

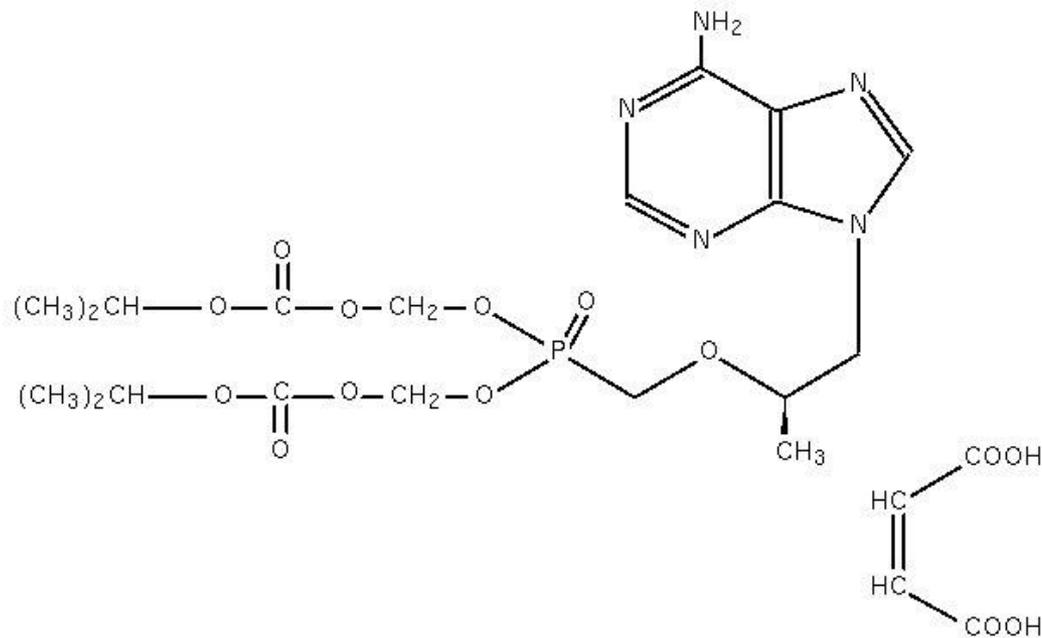
LAMIVUDINA (H): rare pancreatiti del bambino (attivo anche verso HBV)

STAVUDINA (H): acidosi lattica, pancreatite, neuropatia, lipoatrofia, lipoemia, diabete

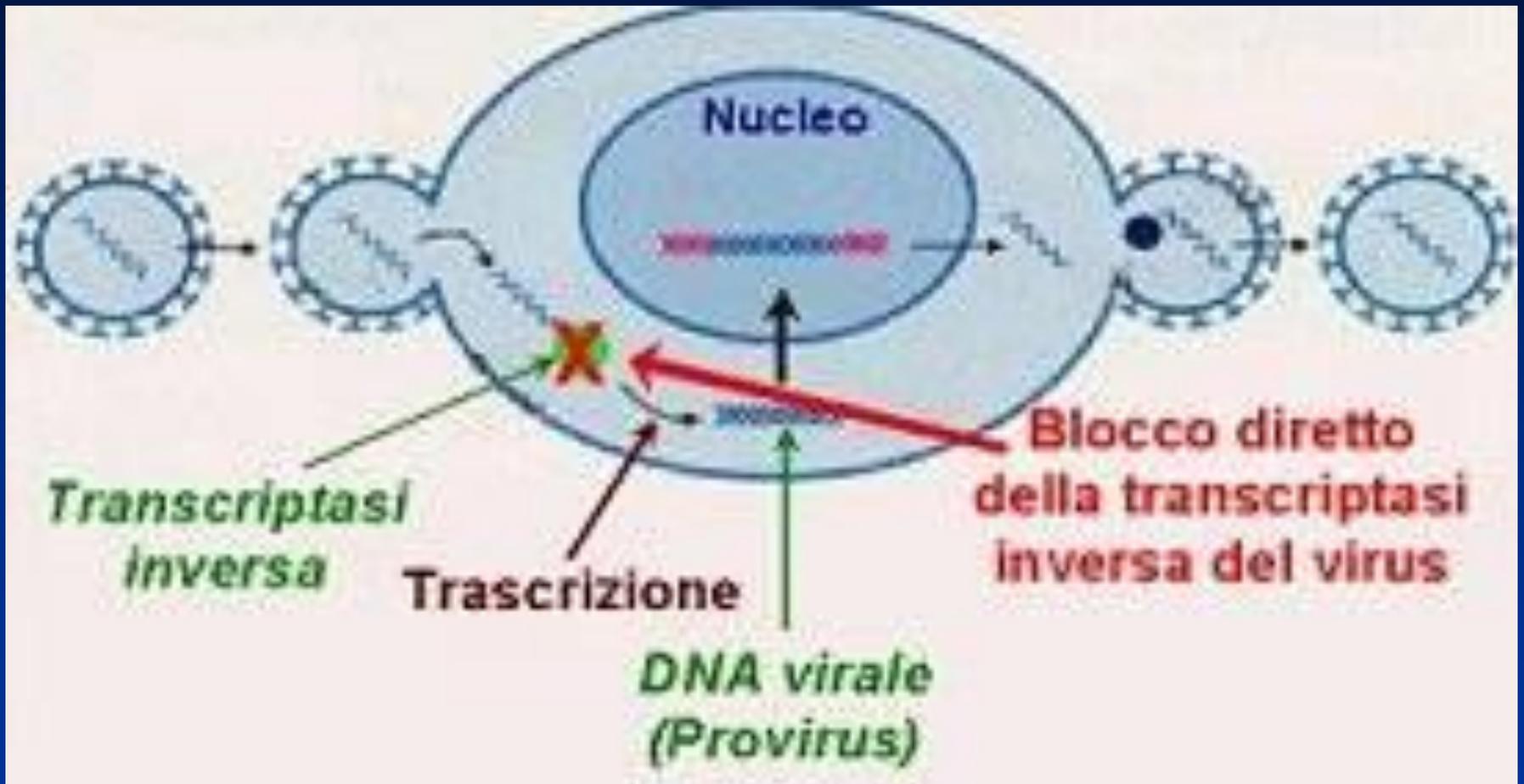
ZIDOVUDINA (A): anemia, neutropenia, nausea, vomito, cefalea, astenia, miopatia, epatite, iperpegmentazione della mucosa orale e del letto ungueale. Meglio tollerata se assunta lontano dai pasti

# INIBITORI NUCLEOTIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO: ben tollerato, tossicità renale. Inibisce il metabolismo della didanosina

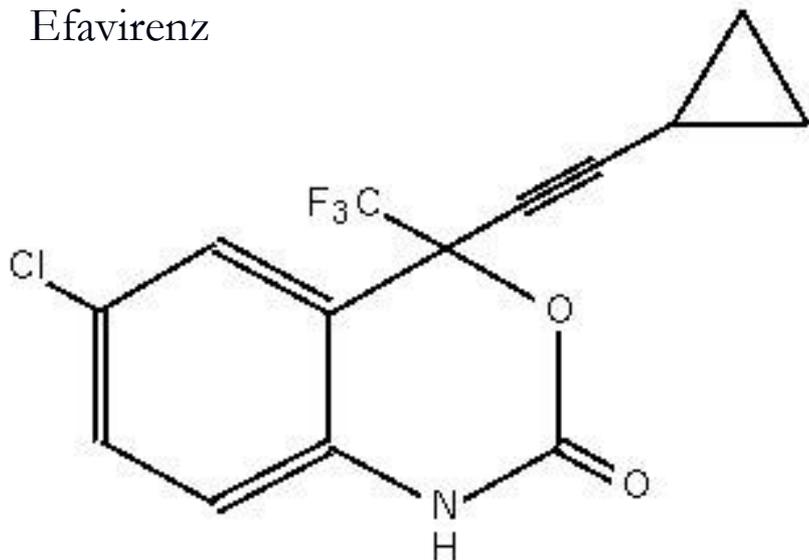


# INIBITORI NON NUCLEOTIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA

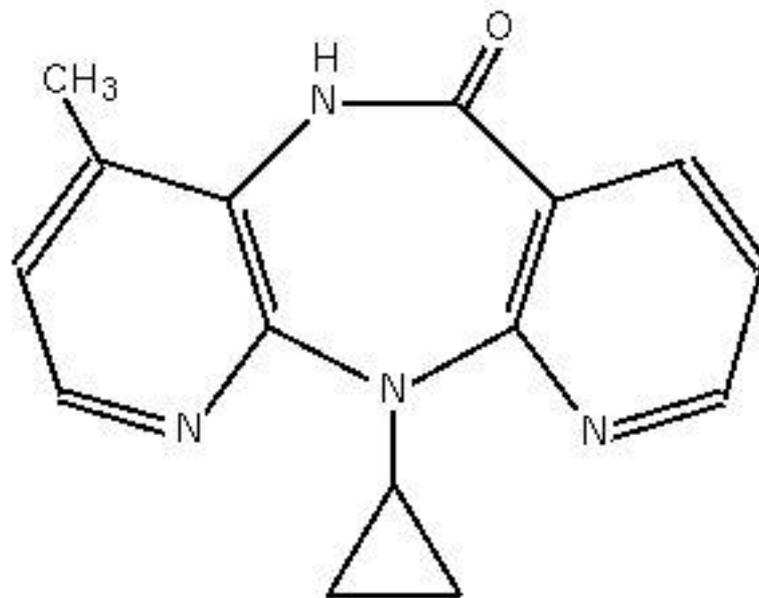


# INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA

Efavirenz



Nevirapina



# INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA

EFAVIRENZ (H): eruzioni cutanee, capogiri, cefalea, effetti collaterali a carico del SNC: allucinazioni, psicosi, depressioni. Forte rischio teratogeno. Induce il CYP3A4, maggiori dosi di metadone

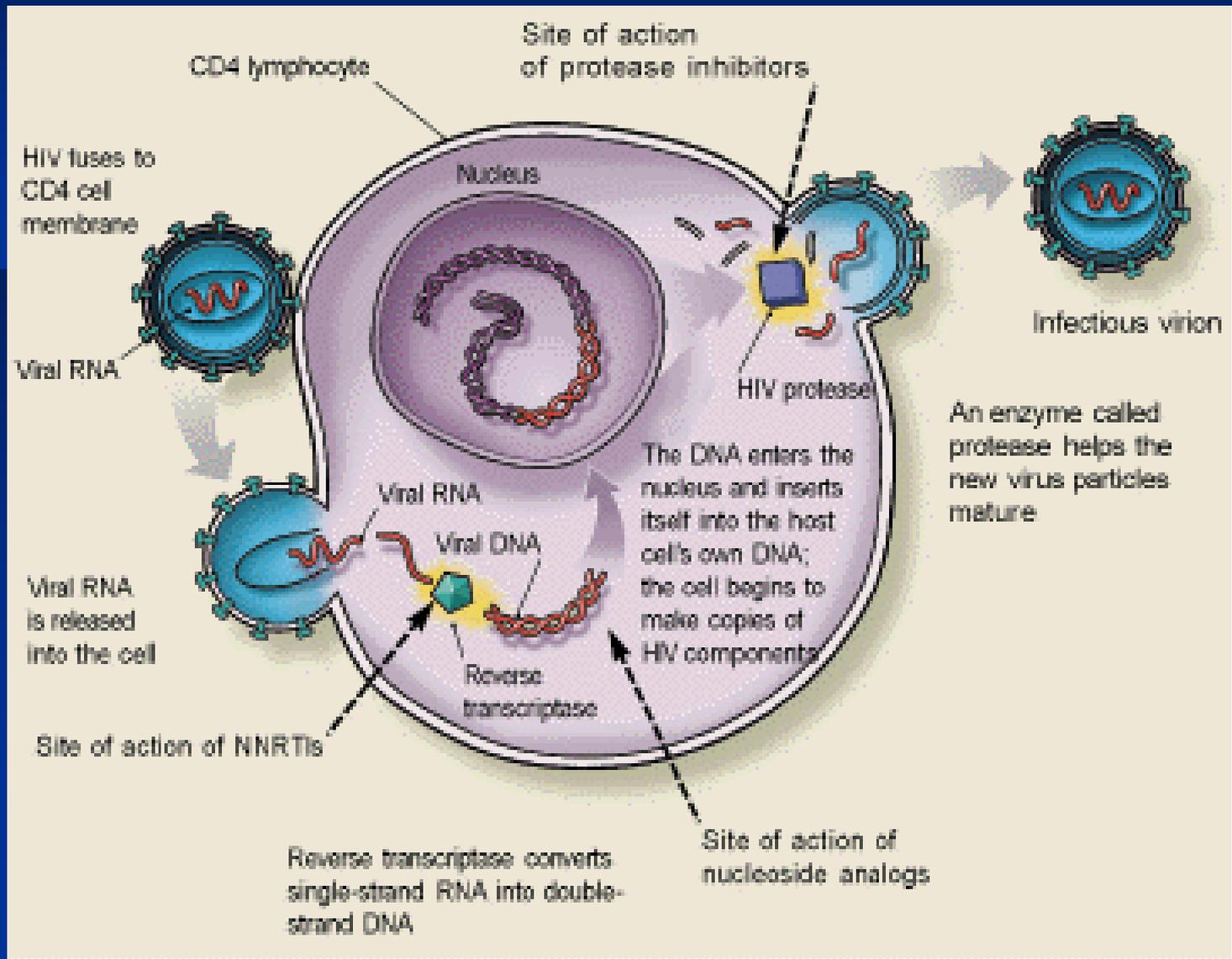
NEVIRAPINA (H): epatotossicità, neuropatia periferica, pancreatite, disturbi gastroenterici (più gravi se in associazione alla stavudina)

# ASSOCIAZIONI

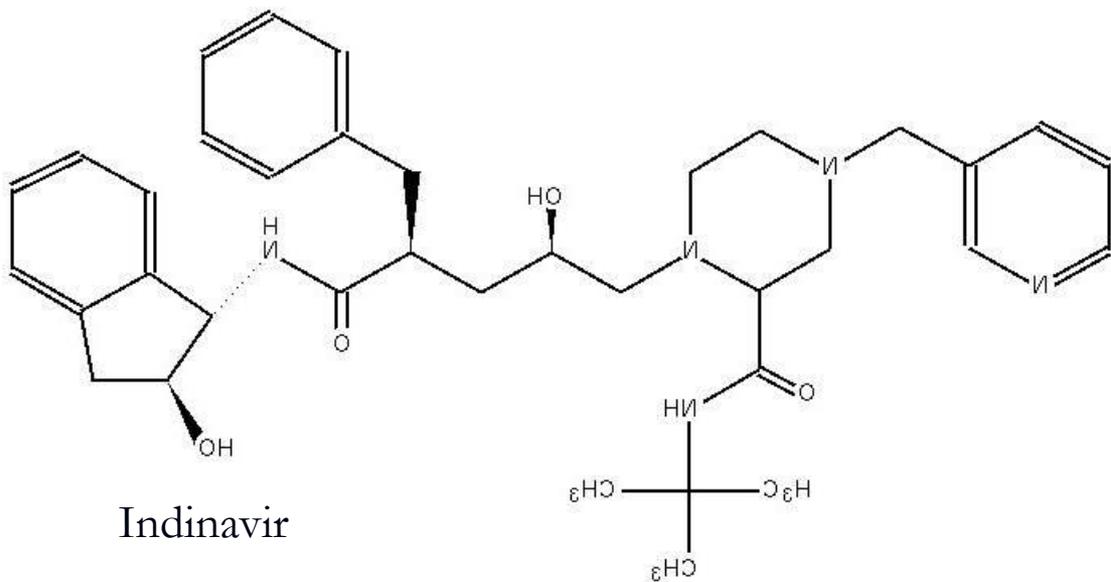
Farmaco	Dosaggio abituale negli adulti	Cpr o cps/die	Costo (euro) <sup>1</sup>
<b>ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE DI NRTI</b>			
Zidovudina/lamivudina ( <i>Combivir</i> -GlaxoSmithKline)	300 mg/150 mg bid	2	9,53
Zidovudina/lamivudina/abacavir ( <i>Trizivir</i> -GlaxoSmithKline)	300 mg/150 mg/300 mg bid	2	15,17
Abacavir/lamivudina ( <i>Kivexa</i> -GlaxoSmithKline)	600 mg/300 mg una volta/die	1	11,46
Emtricitabina/tenofovir DF ( <i>Truvada</i> -Gilead Sciences)	200 mg/300 mg una volta/die	1	13,69
<b>ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE DI NNRTI E NRTI * * *</b>			
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF**	600 mg/200 mg/300 mg una volta/die <sup>13</sup>	-	-

\* \* \* Gallant J et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354:251-260

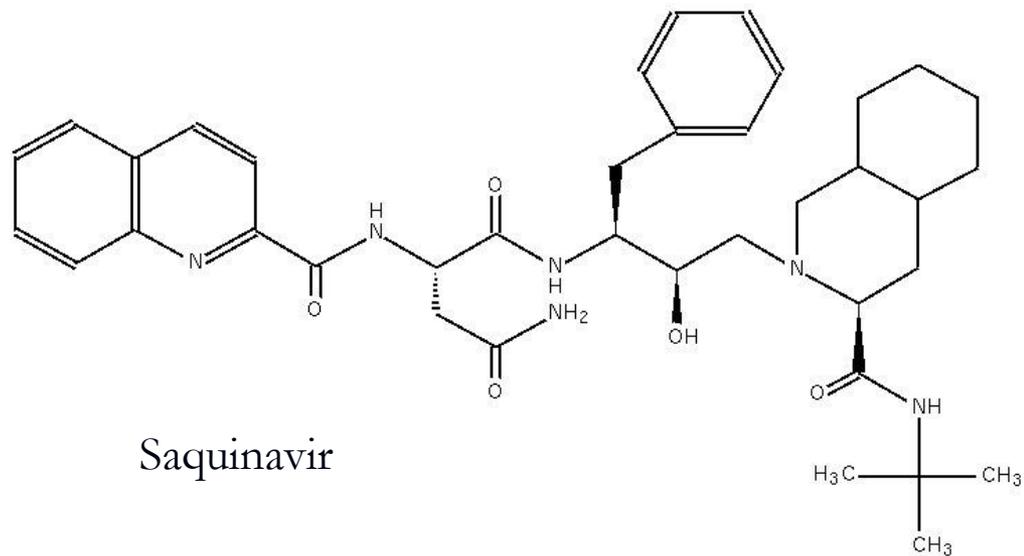
# INIBITORI DELLE PROTEASI



# INIBITORI DELLE PROTEASI



Indinavir



Saquinavir

# INIBITORI DELLE PROTEASI

Farmaco	Dosaggio abituale negli adulti	Cpr o cps/die	Costo (euro) <sup>1</sup>
<b>INIBITORI DELLE PROTEASI</b>			
Amprenavir (APV, <i>Agenerase</i> -GlaxoSmithKline)*	1200 mg bid <sup>2, 14</sup>	–	–
Atazanavir (ATV, <i>Reyataz</i> -Bristol-Myers Squibb)	300 mg/100 mg RTV una volta/die <sup>3, 4, 14</sup>	3	12,45
Darunavir**(DRV)	600 mg/100 mg RTV bid <sup>4, 5</sup>	–	–
Fosamprenavir (FPV, <i>Telzir</i> -GlaxoSmithKline)*	1400 mg/200 mg RTV una volta/die <sup>4, 6, 14</sup>	4	11,56
Indinavir (IDV, <i>Crixivan</i> -Merck Sharp Dohme)	800 mg tid oppure 800 mg/100 mg RTV bid <sup>4, 7, 14</sup>	6 6	8,26 5,44
Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV, <i>Kaletra</i> -Abbott)*	400/100 mg bid <sup>8</sup> oppure 800/200 mg una volta/die <sup>8</sup>	4 4	10,84 10,84
Nelfinavir (NFV, <i>Viracept</i> -Roche)*	1250 mg bid <sup>9</sup> oppure 750 mg tid <sup>9</sup>	10 9	10,45 9,41
Saquinavir (SQV, <i>Invirase</i> -Roche)	1000 mg/100 mg RTV bid <sup>4, 11</sup>	6	10,75
Tipranavir (TPV, <i>Aptivus</i> -Boehringer Ingelheim)	500 mg/200 mg RTV bid <sup>4, 12</sup>	8	27,25

# INIBITORI DELLE PROTEASI

**EFFETTI COLLATERALI DELLA CLASSE:** disturbi gastrointestinali, aumento del sanguinamento negli emofilici, iperglicemia, insulino-resistenza e iperlipidemia. Sono stati associati ad un aumentato rischio di arteriopatia coronarica.

**AMPRENAVIR (H):** nausea, vomito, eruzioni cutanee, parestesie periorali.

**ATAZANAVIR (H):** iperbilirubinemia, scarsi effetti sul metabolismo lipidico e glucidico

**DARUNAVIR (H):** diarrea, nausea, cefalea, nasofaringite, aumento transaminasi. Contiene la funzione sulfamidica.

**FOSAMPRENAVIR (H):** effetti collaterali meno intensi di Amprenavir. Contiene una funzione sulfamidica.

**INDINAVIR (H):** insufficienza renale, alopecia, secchezza cute e mucose

**LOPINAVIR/RITONAVIR:** diarrea, nausea, astenia, cefalea, iperlipidemia, iperglicemia, aumento transaminasi

**SAQUINAVIR (H):** diarrea, nausea, intolleranza al glucosio, iperlipidemia, aumento del sanguinamento negli emofilici

# INIBITORI DELLE PROTEASI

## ASSOCIAZIONI:

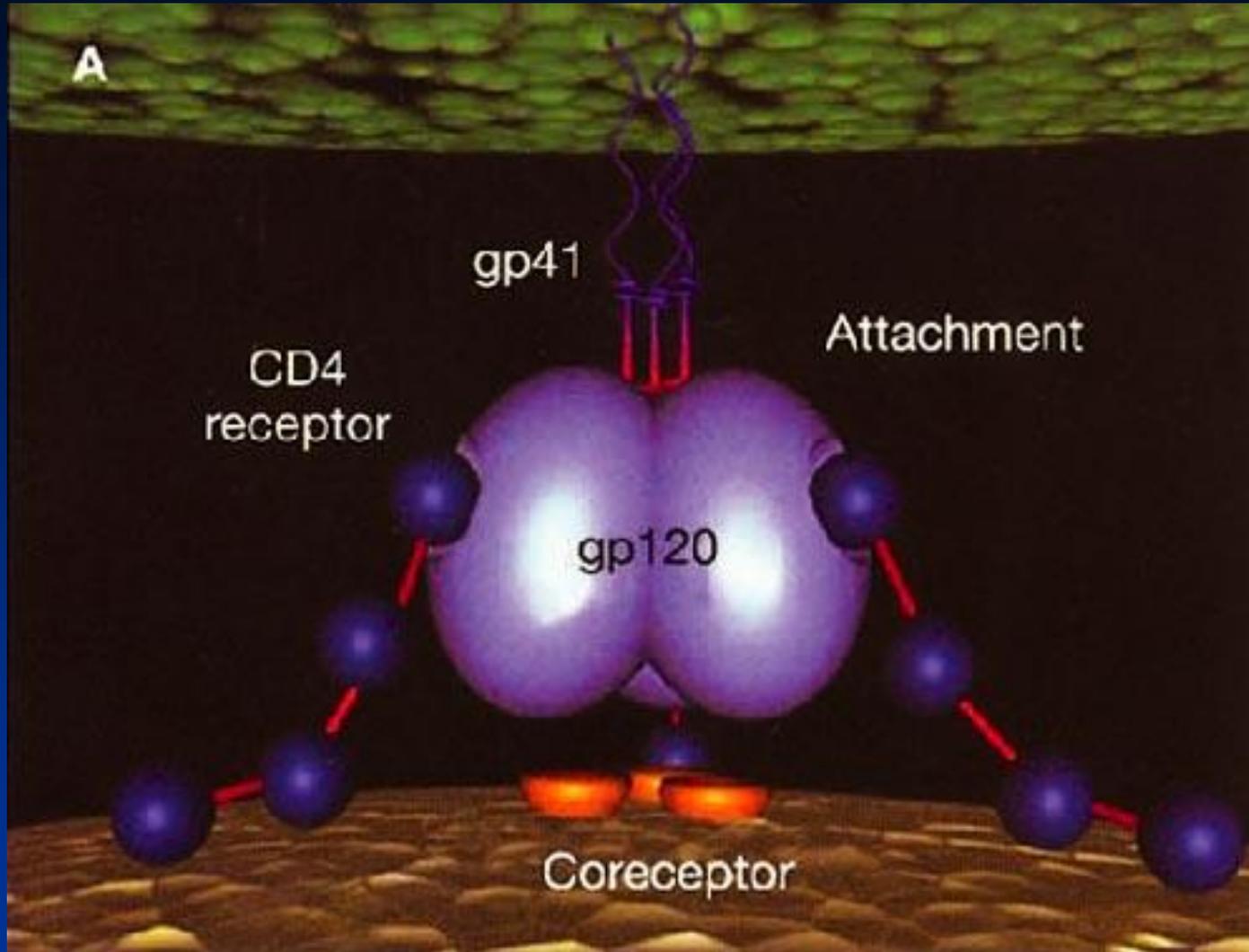
Fosamprenavir/Ritonavir      Saquinavir/Ritonavir  
Indinavir/Nelfinavir

Lopinavir/Ritonavir + Lamivudina o Emtricitabina + Zidovudina

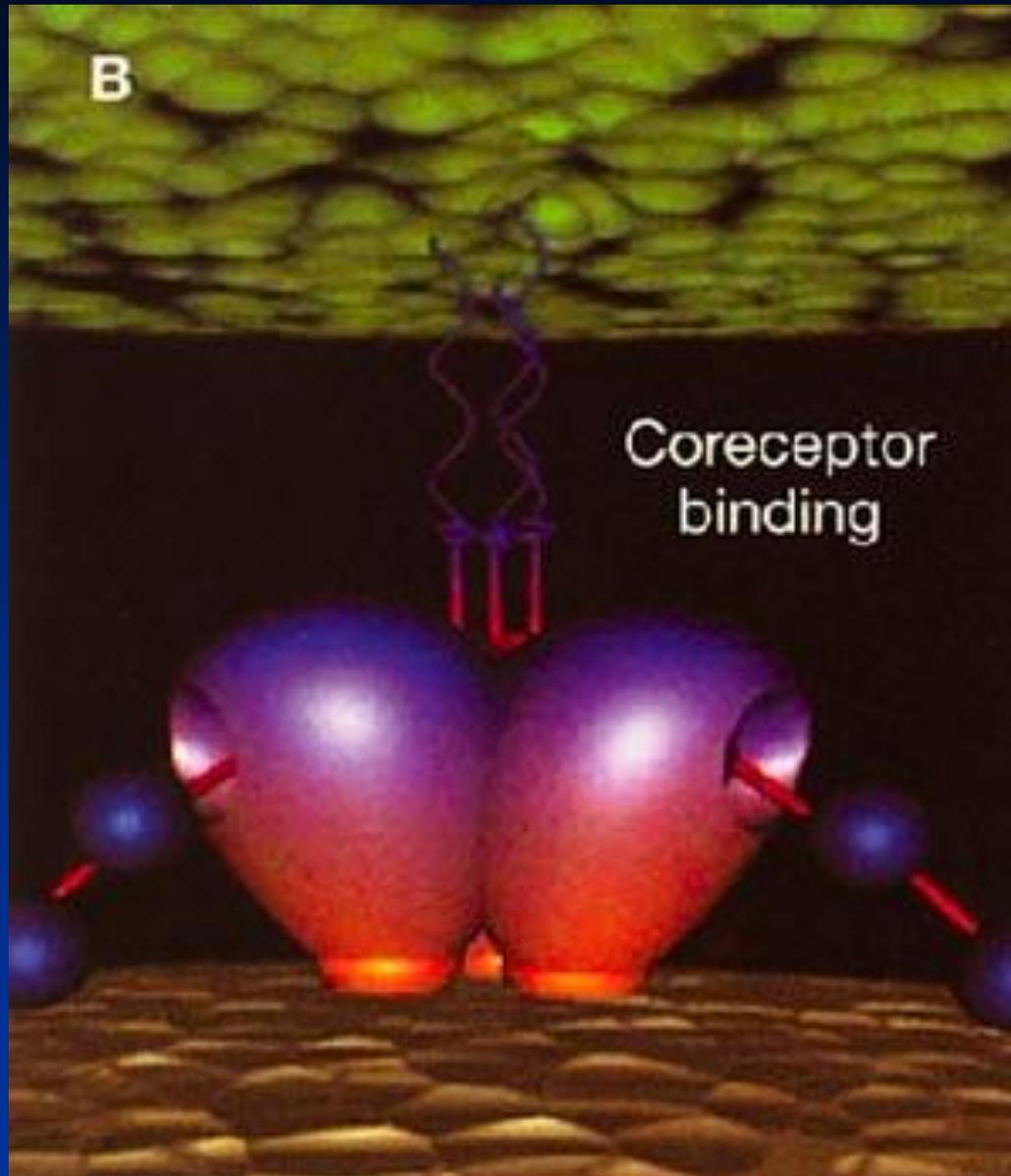
# INIBITORI DELLA FUSIONE

Farmaco	Dosaggio abituale negli adulti	Cpr o cps/die	Costo (euro) <sup>1</sup>
<b>INIBITORI DELLA FUSIONE</b>			
Enfuvirtide (T20, <i>Fuzeon</i> -Roche)	90 mg SC bid <sup>13</sup>	–	45,05

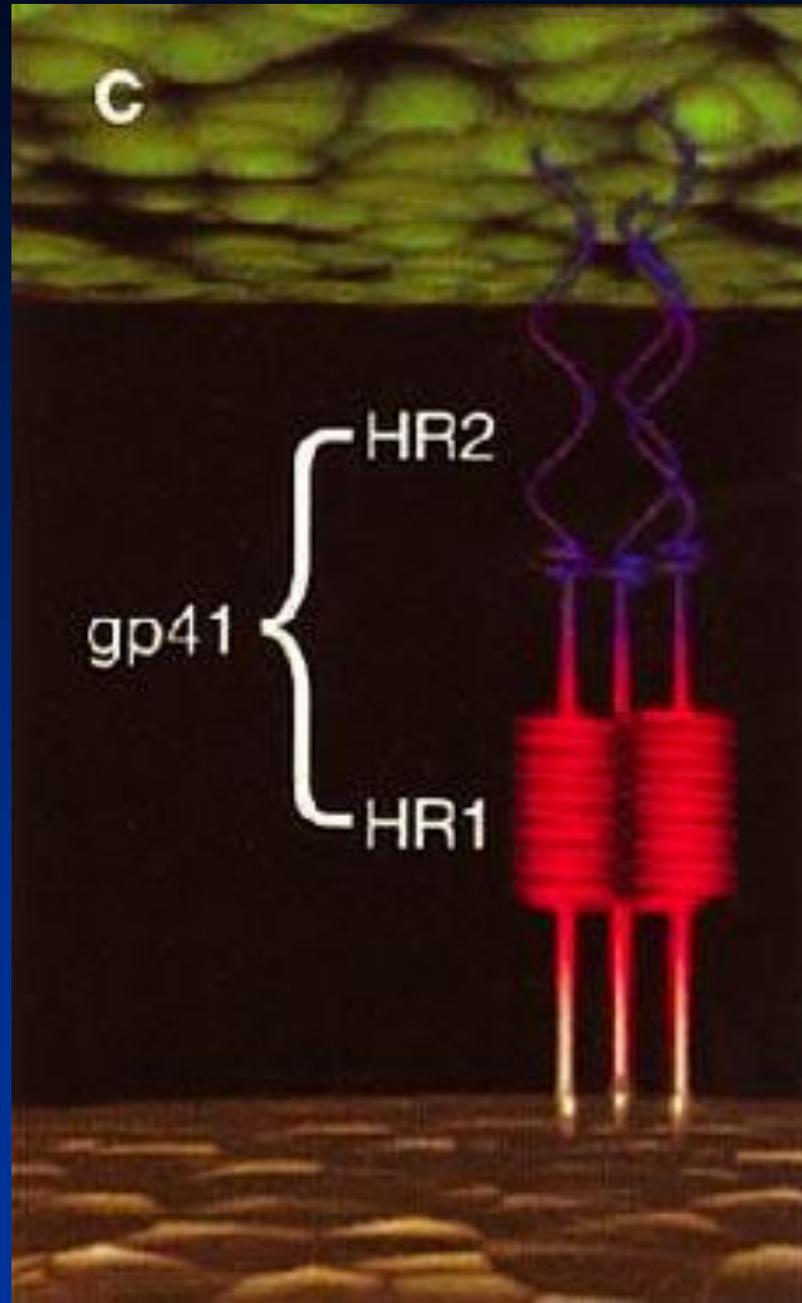
# INIBITORI DELLA FUSIONE



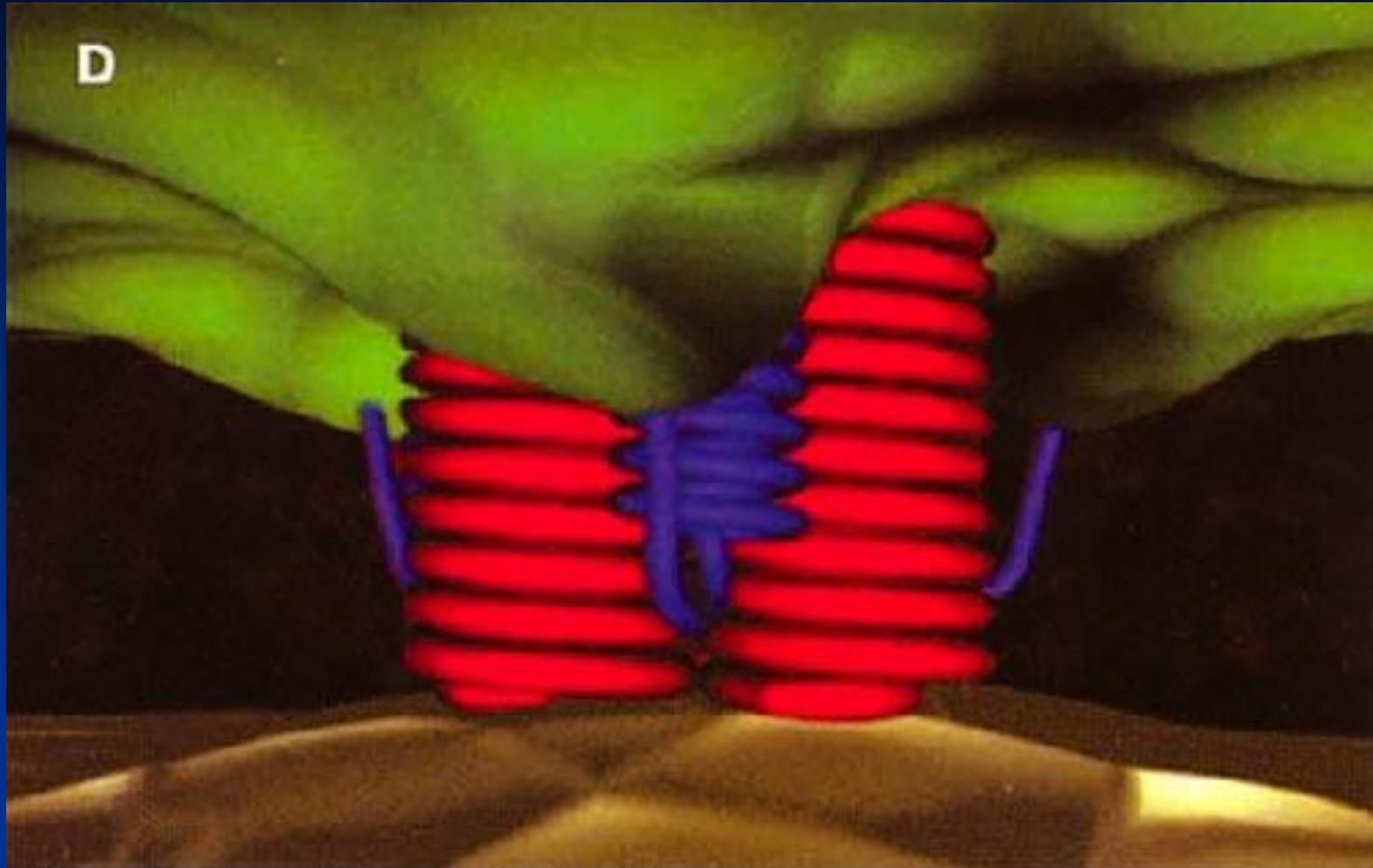
# INIBITORI DELLA FUSIONE



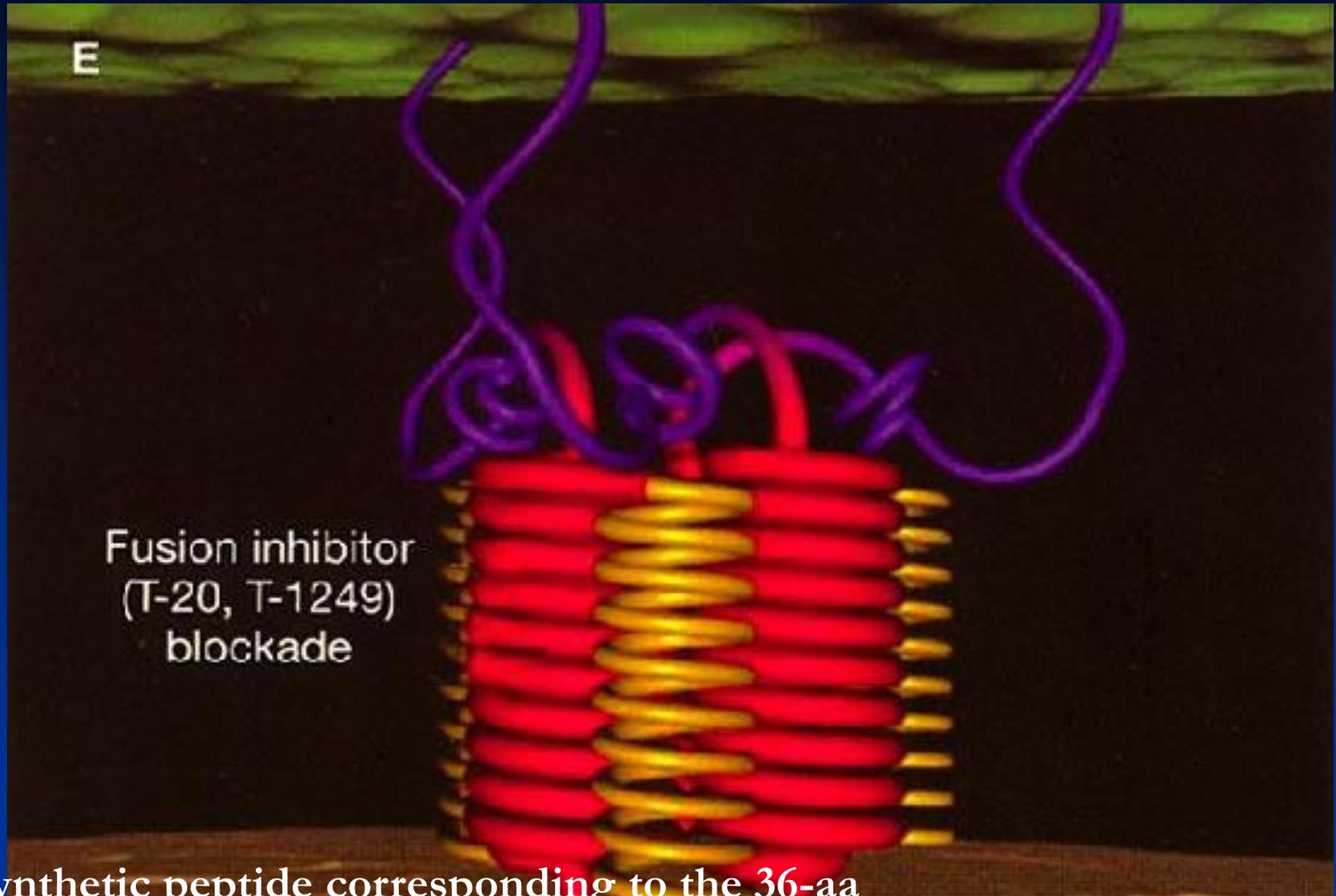
# INIBITORI DELLA FUSIONE



# INIBITORI DELLA FUSIONE



# INIBITORI DELLA FUSIONE



Fusion inhibitor  
(T-20, T-1249)  
blockade

synthetic peptide corresponding to the 36-aa  
sequence of the HR2 domain in gp41

# INIBITORI DELLA FUSIONE

Farmaco	Dosaggio abituale negli adulti	Cpr o cps/die	Costo (euro) <sup>1</sup>
<b>INIBITORI DELLA FUSIONE</b>			
Enfuvirtide (T20, <i>Fuzeon</i> -Roche)	90 mg SC bid <sup>13</sup>	–	45,05

ENFUVIRTIDE (H): reazioni locali nel sito di iniezione, dolore, eritema, indurimento, noduli, eosinofilia, aumento dell'incidenza di polmonite batterica.

# STRATEGIA TERAPEUTICA

## "Hit Early, Hit Hard"

per bloccare la replicazione virale quando il sistema immunitario è ancora efficiente e quindi in grado di recuperare pienamente le sue funzioni, e prima che insorgano mutazioni nella popolazione virale in grado di indurre resistenza alla terapia stessa.

**però:**

- scarsa tollerabilità dei farmaci, i quali possono provocare effetti collaterali che ne richiedono la sospensione e che richiedono un impegno notevole da parte del paziente per rispettare le dosi e le modalità di assunzione

- possibile insorgenza di resistenze

- difficile penetrazione dei farmaci nei "santuari" nei quali pertanto il virus non può essere aggredito

# STRATEGIA TERAPEUTICA

Obiettivo: non ERADICARE ma CRONICIZZARE l'infezione (cioè arrestarne l'evoluzione a tempo indeterminato)

- Regime protease sparing
- Associazioni farmacologiche

# RIEPILOGO ASSOCIAZIONI

- Due inibitori della trascrittasi inversa più un inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico
- Due inibitori della trascrittasi inversa più un inibitore della proteasi, che sconta una certa tossicità
- Due inibitori della trascrittasi inversa più due inibitori della proteasi
- Tre inibitori della trascrittasi inversa, indicato soprattutto quando vi è una bassa viremia

# UTILITA' del TRATTAMENTO TERAPEUTICO

- in tutte le persone che presentano segni clinici (malati di AIDS e sindromi correlate)
- nei soggetti asintomatici che hanno valori di CD4 < di 350/mm<sup>3</sup> e/o una viremia con numero di copie di RNA virale > 50.000 - 100.000

# TERAPIA del “Giorno Dopo”

**ZIDOVUDINA (Azt) e LAMIVUDINA (3TC) per le vittime di stupri, per i consumatori occasionali di droga e come trattamento di emergenza.**

**somministrato entro 72 ore dal momento del possibile contagio e per i 28 giorni seguenti**

**Dati recenti su scimmie hanno evidenziato una protezione del 100% dall' infezione se la cura viene data entro 24 ore dall'esposizione e del 52% se somministrata entro 72 ore.**

## 6.1 Definizione di fallimento terapeutico

Diversi sono gli elementi che possono essere utilizzati per definire il *fallimento terapeutico*:

- Mancanza di adeguato controllo della replicazione (fallimento virologico) definibile come: a) mancata riduzione della carica virale di almeno un log. dopo 3 mesi; b) mancata discesa dell'HIV-RNA al di sotto della soglia di rilevabilità dopo 24 settimane dall'inizio della terapia; b) ritorno (confermato) alla rilevabilità (> 1000 copie di HIV RNA) dell'HIV-RNA dopo soppressione completa
- Insufficiente recupero immunologico
- Progressione clinica della malattia

Il fallimento virologico in genere precede il fallimento immunologico (diminuzione dei linfociti CD4+) e quest'ultimo il fallimento clinico (progressione della malattia o comparsa di infezioni opportunistiche).

### **TABELLA 4 – CAUSE PRINCIPALI DI FALLIMENTO TERAPEUTICO**

<i>Aderenza insufficiente</i>
<i>Interruzione da tossicità ed eventi avversi</i>
<i>Insufficiente potenza antivirale</i>
<i>Problemi di farmacocinetica</i>
<i>Presenza di mutazioni che conferiscono resistenza</i>

# ADERENZA AL TRATTAMENTO

Compliance  
Durata  
Tossicità

in caso di intolleranza o di tossicità è meglio sospendere del tutto la terapia piuttosto che assumere i farmaci a dosaggio ridotto



per non favorire l'insorgenza di resistenze

# TEST DI RESISTENZA

International AIDS Society indica la necessità di eseguire un test di resistenza nelle seguenti situazioni:

- nella scelta di un regime terapeutico quando siano fallite terapie precedenti, e più in generale in qualsiasi occasione sia necessario cambiare una terapia;
- nella scelta del regime iniziale di trattamento, soprattutto quando vi sia il sospetto che il paziente sia stato infettato con un virus già resistente;
- nella donna gravida;

**esame genotipico**

**esame fenotipico**

# TEST DI RESISTENZA

## Test genotipico:

determina la presenza di variazioni della sequenza nucleotidica di transcriptasi inversa e proteasi, si basano sulle tecniche di amplificazione genica (PCR)

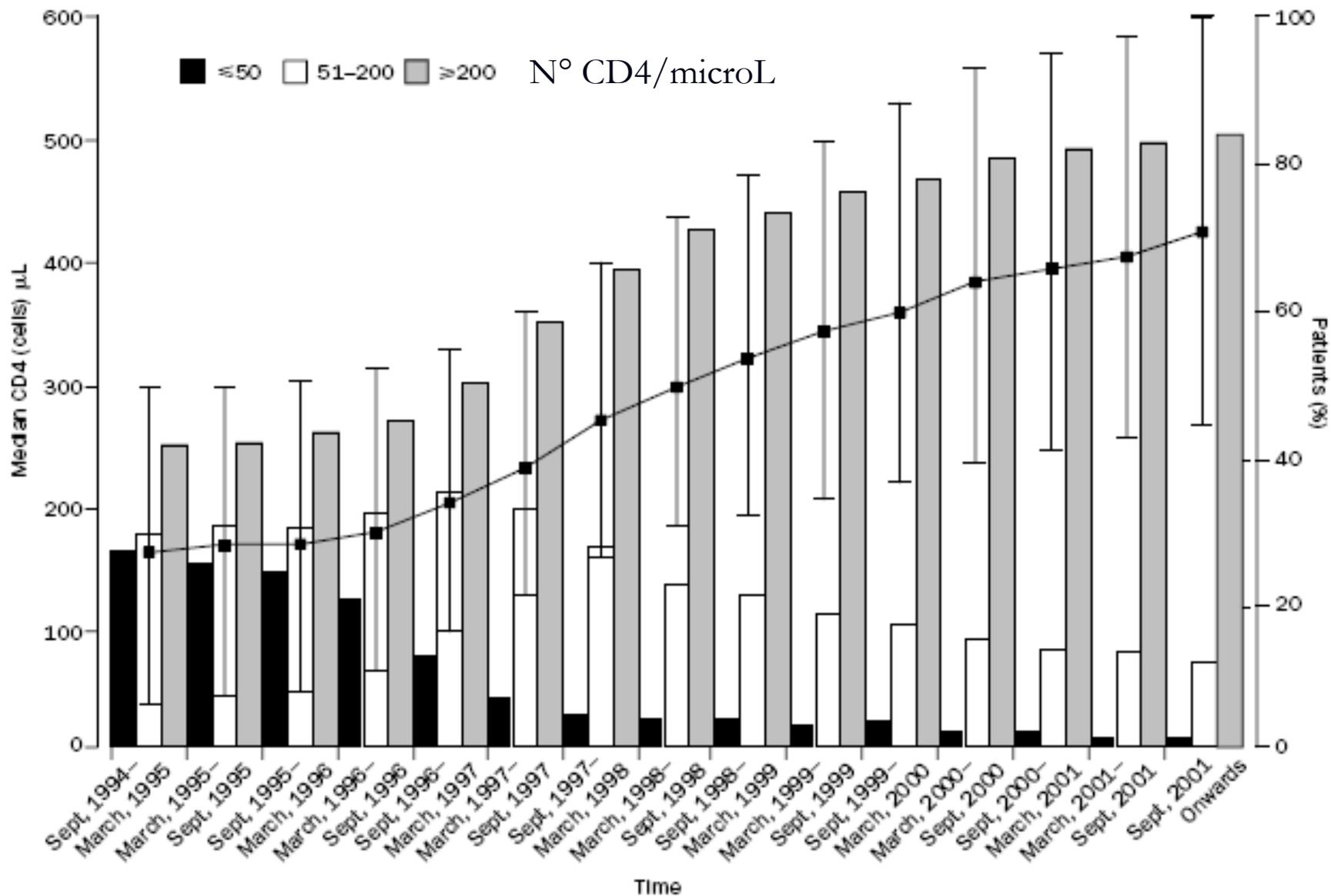
<b>Vantaggi</b>	<b>Svantaggi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Relativamente semplice da eseguire</li><li>• Disponibile ovunque</li><li>• Risposta rapida</li><li>• Permette di rilevare mutazioni "sentinella" prima che queste provochino variazioni del fenotipo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Non rileva la presenza di varianti virali minori</li><li>• L'interpretazione richiede la precedente conoscenza delle mutazioni che inducono la resistenza</li><li>• Non può stabilire l'effetto di più mutazioni sul fenotipo virale</li></ul>

# TEST DI RESISTENZA

## Test fenotipico:

Saggio dell'efficacia dei farmaci direttamente su virus transfettati con i geni RT e PR del virus del paziente.

<b>Vantaggi</b>	<b>Svantaggi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Permette di rilevare l'effetto di più mutazioni associate</li><li>• Fornisce dati sulla resistenza crociata ai farmaci</li><li>• Dati più vicini alla realtà</li><li>• Determina la resistenza ad un farmaco anche se non è nota la mutazione responsabile</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Non rileva la presenza di varianti virali minori</li><li>• E' costoso e lungo da eseguire</li><li>• La complessità lo rende realizzabile solo in pochi laboratori</li></ul>



Mocroft A. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362:22-29

# Prospettive

Table 1 | Selected anti-HIV drugs in development

Drug	Phase	Company	Mechanism of action
Maraviroc	Preregistration	Pfizer	CCR5 antagonist
Raltegravir	III (completed)	Merck	HIV integrase inhibitor
Etravirine (TMC125)	III	Tibotec; Johnson & Johnson	Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor
TNX 355	II	Biogen Idec; Tanox	HIV entry inhibitor
Bevirimat	II	Panacos Pharmaceuticals	HIV maturation inhibitor
MIV 210	II	Medivir; Tibotec	Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor
Vicriviroc	II	Schering-Plough	CCR5 antagonist
S 364735	II	Shionogi; GlaxoSmithKline	HIV integrase inhibitor
Fosalvudine tidoxil	II	Heidelberg Pharma	Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor
Elvitegravir	II	Japan Tobacco; Gilead Sciences	HIV integrase inhibitor
Rilpivirine (TMC728)	II	Tibotec; Johnson & Johnson	Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor
Leukotriene B <sub>4</sub>	II	LTB4 Sweden	Leukotriene B <sub>4</sub> agonist
INCB 9471	II	Incyte Corporation	CCR5 antagonist
VGX 410	II	VGX Pharmaceuticals	HIV pre-integration complex translocation inhibitor

CCR5, chemokine (C-C motif) receptor 5; HIV, human immunodeficiency virus. Data sourced from Adis R&D Insights database.

# Prospettive

*Dal 2007 sul mercato USA e in Italia dal 2008:*

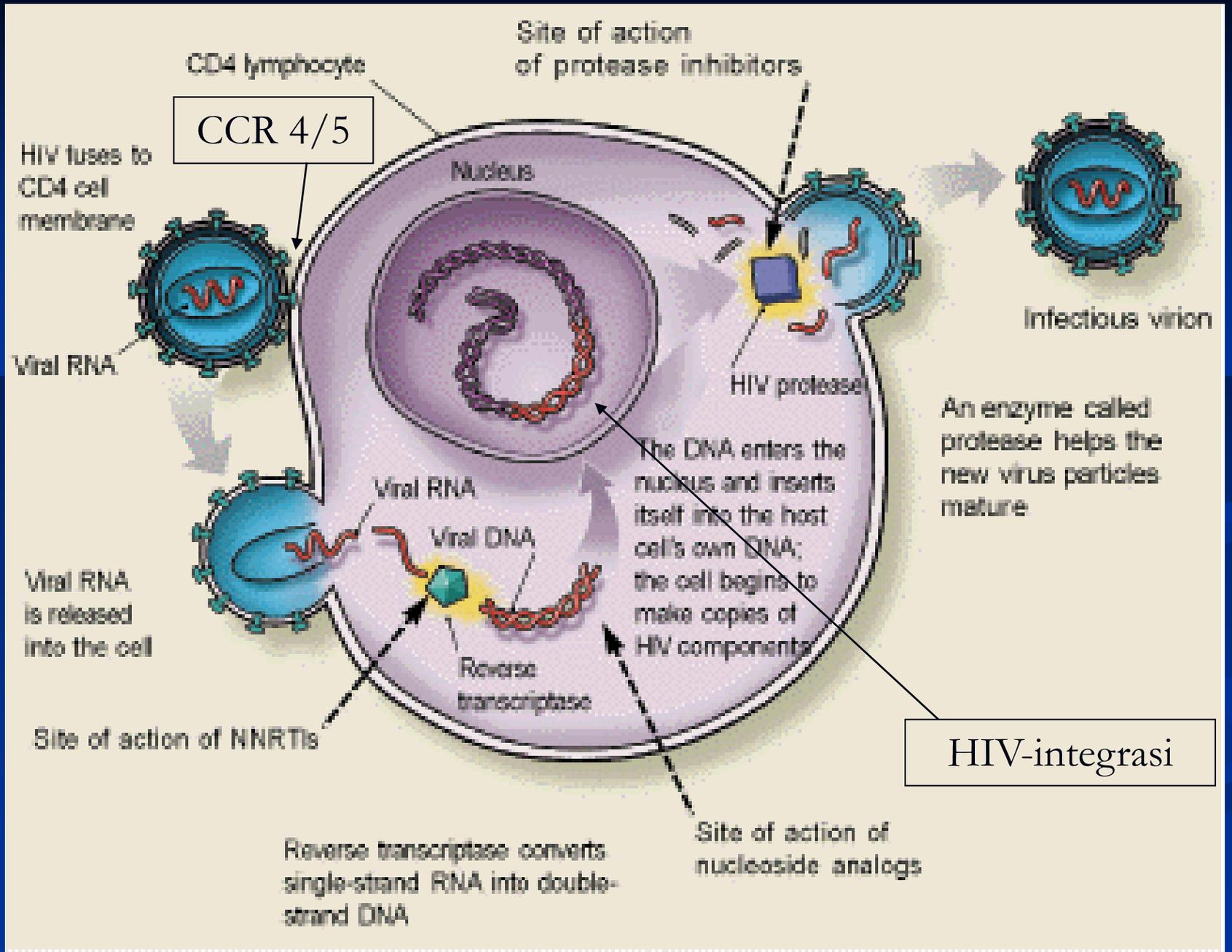
Maraviroc: entry inhibitors. Blocca CCR5, un recettore membranario utile al virus per legarsi alla cellula prima di penetrarla. Previene l'ingresso e l'infezione delle cellule immunitarie. In associazione

Raltegravir: inibisce l'enzima HIV-integrasi, fondamentale per integrare il DNA virale nel materiale genetico della cellula ospite

*Altri NNRTI in fase II:*

Etravirina

Rilpivirina



# **Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS**

---

**Quasi tutti gli approcci vaccinali perseguiti hanno avuto, come principale bersaglio le proteine del rivestimento esterno del virus (envelope, ENV).**

**Questi approcci sono stati implementati con la finalità di sviluppare un vaccino contro l'HIV, il cui obiettivo principale fosse quello di indurre anticorpi in grado di bloccare l'entrata del virus nelle cellule.**

**Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in queste proteine di superficie da paese a paese, da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti.**

# Vaccino contro la proteina virale TAT

HIV-1 transcriptional *trans*-activator

Ruolo chiave nella trascrizione virale, si lega a TAR (transactivation response element), al 5' dell'RNA genomico (inizio trascrizione ed elongazione)

# Vaccino contro la proteina virale TAT

1. Sequenza conservata
2. Ruolo chiave nel ciclo vitale del virus e nella patogenesi
3. Ruolo immunogenico: risposte cellulari e umorali a TAT correlano con la non-progressione verso la malattia conclamata
4. Efficacia sia preventiva che terapeutica

# Accordo ISS/Chiron Corporation

ISS

Studio sulla proteina regolatoria Tat

Chiron

Studio sulla proteina strutturale Env

**Vaccino Combinato**

**Herpes Virus**

**Epatiti virali**

**Influenza**

**Virus respiratorio sinciziale**

# Herpes Virus

## *infezioni croniche latenti*

*Virus a DNA*

Infezione acuta seguita da una latente

Latenza: il virus persiste in una forma non infettiva con riattivazioni periodiche (non si reperiscono particelle infettanti in cellule che contengono il virus)

# Herpes Virus

*Virus a DNA*

## Alpha-herpesviridae

(Virus dell'Herpes simplex, Virus della varicella-zoster)

sede di latenza: terminazioni nervose del SNC

## Beta-herpesviridae

(Cytomegalovirus)

sede di latenza: endotelio e epitelio di ghiandole salivari e tubuli renali

## Gamma-herpesviridae

(virus di Epstein-Barr)

sede di latenza: cellule linfoidi.

# Herpes Virus

## Alpha-herpesviridae

HHV-1 Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1)

HHV-2 Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2)

HHV-3 Varicella-Zoster Virus (VZV)

## Beta-herpesviridae

HHV-5 Cytomegalovirus (CMV)

HHV-6 Herpes virus umano 6

HHV-7 Herpes virus umano 7

## Gamma-herpesviridae

HHV-4 Epstein-Barr Virus (EBV)

HHV-8 Herpes virus umano 8 (o KSHV o Virus del Sarcoma di Kaposi)

# Herpes Virus

## Alpha-herpesviridae

HHV-1 Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1)

HHV-2 Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2)

Infezioni di cellule epiteliali e latenza nel SNC

HSV-1

Replicazione in orofaringe e genitali:

Formazioni di vescicole infettanti

HSV-1: cutanee (in prossimità delle mucose) e corneali, encefaliti sporadiche

**Herpes labialis**

**Gengivostomatite:** eruzione vescicolare (dalla lingua al rinofaringe)

Possibili lesioni tumefatte ed eritematose sulle dita o sul palmo della mano:  
pateruccio erpetico

# Herpes Virus

## HSV-1 e 2

**Herpes genitale:** lesioni vescicolari che evolvono in ulcerazioni superficiali

si manifesta dopo 2 - 7 giorni da un contatto sessuale infettante. Esordisce in forma acuta determinando una infiammazione dei genitali esterni molto dolorosa, talvolta accompagnata da febbre, disturbi urinari, ingrossamento dei linfonodi. L'organo è edematoso (gonfio) e presenta delle vescicole che si rompono e possono infettarsi. La guarigione spontanea avviene in circa 1 - 3 settimane.

# Herpes Virus

## Alpha-herpesviridae

HHV-3 Varicella-Zoster Virus (VZV)

Trasmesso in maniera epidermica tramite aerosol, diffusione ematica

### **Infezione acuta: *varicella***

infezione respiratoria, 15 giorni dopo eruzione cutanea a ondate centrifughe dal tronco alla testa alle estremità. Le iniziali lesioni maculari si trasformano in vescicole (gocce).

In pochi giorni si rompono formando croste che guariscono per rigenerazione. Le possibili superinfezioni batteriche possono distruggere lo strato basale epidermico e dare cicatrici



# Herpes Virus

## Alpha-herpesviridae

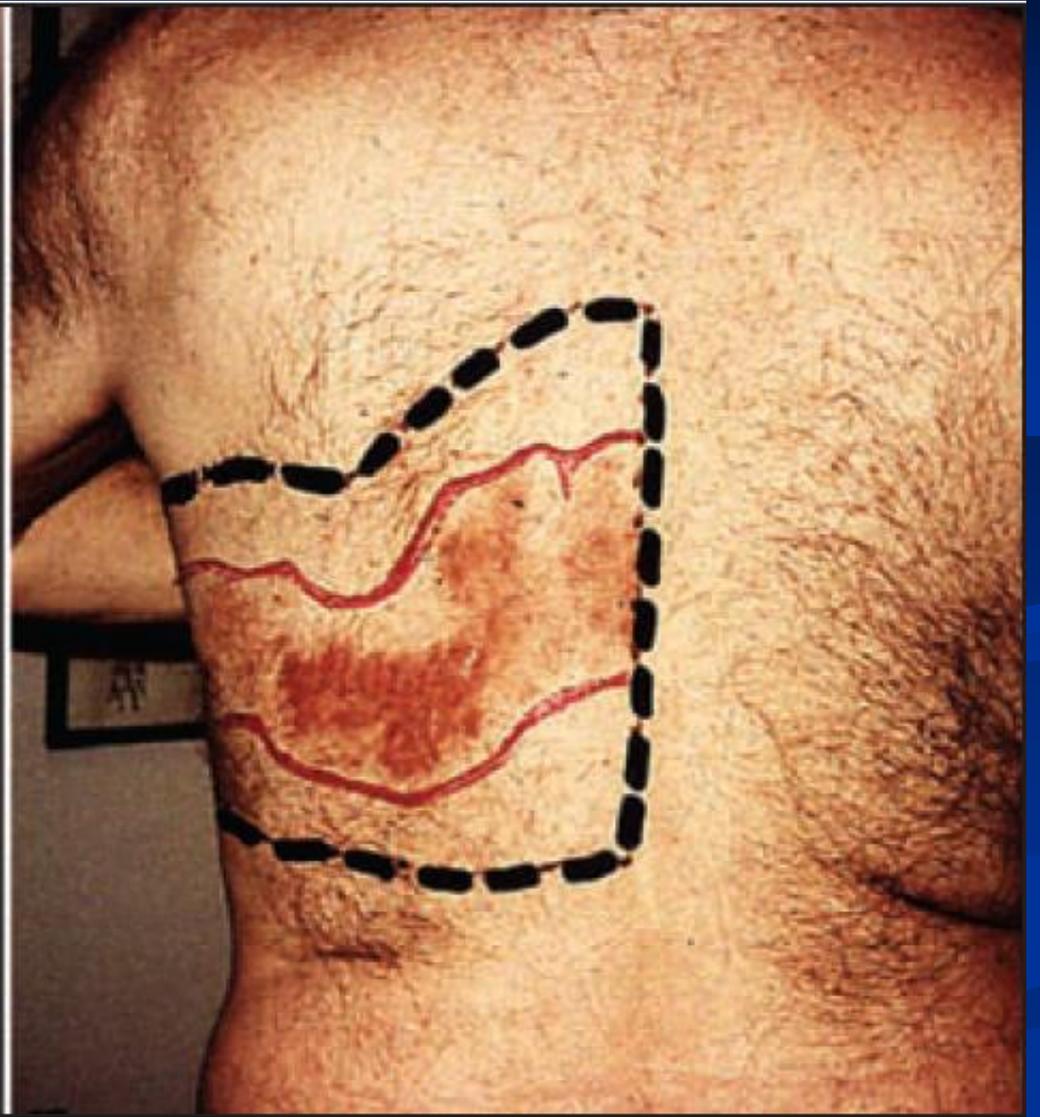
HHV-3 Varicella-Zoster Virus (VZV)

Trasmesso in maniera epidermica tramite aerosol, diffusione ematica

### **Riattivazione della forma latente: Herpes Zoster**

Infezione dei nervi sensitivi che trasportano il virus ai dermatomeri corrispondenti.

Lesioni vescicolari (prurito, bruciore o dolore acuto, radicolonevrite, neuropatie)



# Herpes Virus

## Beta-herpesviridae

HHV-5 Cytomegalovirus (CMV)

Trasmissione:

- transplacentare (CMV congenito)
- secrezioni cervicali o vaginali alla nascita, o attraverso il latte (CMV perinatale)
- attraverso la saliva (tipico dell'età prescolare)
- sessuale
- respiratoria e orofecale
- iatrogena

# Herpes Virus

## Beta-herpesviridae

HHV-5 Cytomegalovirus (CMV)

### Caratteristiche patologiche

- l'infezione congenita: ritardo della crescita, ittero, epatosplenomegalia, anemia, emorragie, encefalite, microcefalia. Più frequenti casi semplici di polmonite, epatiti o disordini ematologici. Anche infezioni asintomatiche possono indurre sequele neurologiche a distanza di tempo

# Herpes Virus

## Beta-herpesviridae

HHV-5 Cytomegalovirus (CMV)

### Caratteristiche patologiche

- l'infezione perinatale: più leggera per presenza di anticorpi. Ritardo della crescita, epatiti, esantemi. Permangono virus nelle urine/saliva anche per mesi/anni

# Herpes Virus

## Beta-herpesviridae

HHV-5 Cytomegalovirus (CMV)

Mononucleosi da cytomegalovirus: spesso asintomatica, oppure febbricola, linfadenopatia e ed epatomegalia con alterazione della funzionalità.

Prolungata eliminazione del virus da tramite liquidi

Virus rimane latente nei leucociti, si riattiva in caso di immunodepressione

# Herpes Virus

## Beta-herpesviridae

HHV-5 Cytomegalovirus (CMV)

CMV negli immunodepressi:

- riceventi di trapianto di organi solidi da donatori sieropositivi (o immunosoppressione)
- riceventi di trapianto di midollo osseo allogenico (terapia e recupero della funzionalità del tessuto)
- malati di AIDS

polmoni (sindrome da stress respiratorio acuto conclamato), tratto g.i.  
(ulcerazioni, necrosi, pseudomembrane), retina

# Herpes Virus

## Gamma-herpesviridae

HHV-4 Epstein-Barr Virus (EBV)

Trasmissione con la saliva

Mononucleosi infettiva: benigna, autolimitantesi di tipo linfoproliferativo.

Infezione del tessuto linfoide quindi rino e orofaringe, tonsille: febbre, linfadenopatia, splenomegalia, faringodinia

EBV permane in una piccola quota di cellule B non attive. Possono riattivarsi, particolarmente in soggetti immunodepressi fino allo sviluppo di linfomi a cellule B (linfoma di Burkitt)

# Herpes Virus

## Gamma-herpesviridae

HHV-4 Epstein-Barr Virus (EBV)

HHV-8 Herpes virus umano 8 (o KSHV o Virus del Sarcoma di Kaposi)

# Herpes Virus

## TERAPIA

### *Varicella*

**Neonati** trattamento con un antivirale parenterale per il ridurre il rischio di una malattia grave.

**Bambini** altrimenti sani di età compresa tra 1 mese e 12 anni si manifesta generalmente in forma lieve, il trattamento antivirale non è richiesto.

**Adolescenti e negli adulti** altrimenti sani, la terapia antivirale iniziata entro 24 ore dall'esordio del rash cutaneo può ridurre la durata e la gravità dei sintomi.

Il trattamento antivirale è generalmente indicato nei pazienti immunocompromessi e in quelli con rischi particolari (per esempio gravi malattie respiratorie o cardiovascolari e patologie cutanee croniche); in questi casi è indicata una terapia antivirale per 10 giorni associata a somministrazioni per via parenterale per almeno 7 giorni.

**Donne in gravidanza** con una forma grave di varicella sono a rischio di complicazioni, soprattutto di polmonite varicellosa.

La profilassi con immunoglobuline per varicella-zoster è necessaria nei soggetti che sono stati esposti al virus della varicella e sono a rischio di complicazioni.

# Herpes Virus

## TERAPIA

Nell'*herpes zoster* (fuoco di Sant'Antonio) la terapia sistemica antivirale può ridurre la gravità e la durata del dolore, le complicazioni e la diffusione del virus. La cura deve essere iniziata entro 72 ore dall'esordio del rash cutaneo e deve essere continuata in genere per 7-10 giorni. Un trattamento antivirale per via parenterale è indicato nei soggetti immunocompromessi dal momento che questi soggetti sono a rischio elevato di sviluppare un'infezione grave o estesa.

Per il dolore cronico persistente (nevralgia post erpetica) è richiesto un trattamento specifico anche dopo la risoluzione del rash cutaneo.

# Herpes Virus

## Alpha-herpesviridae

HHV-1 Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1)

HHV-2 Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2)

HHV-3 Varicella-Zoster Virus (VZV)

## Beta-herpesviridae

HHV-5 Cytomegalovirus (CMV)

HHV-6 Herpes virus umano 6

HHV-7 Herpes virus umano 7

## Gamma-herpesviridae

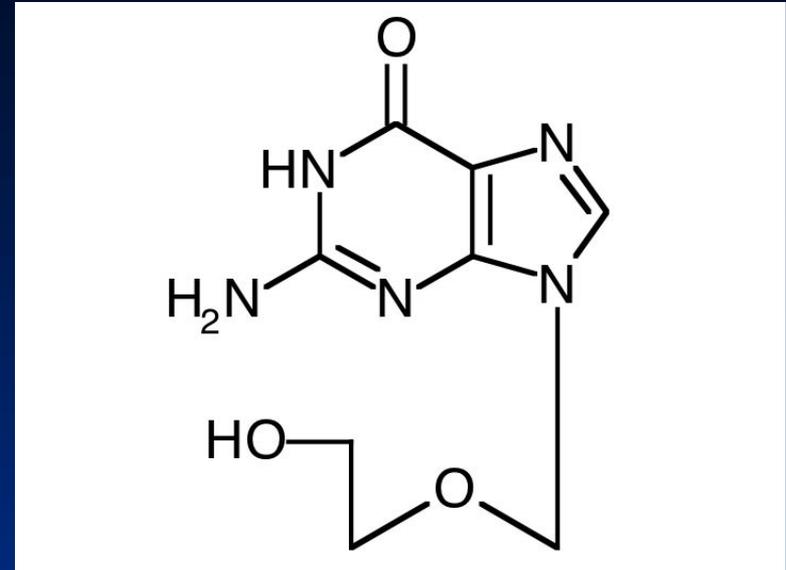
HHV-4 Epstein-Barr Virus (EBV)

HHV-8 Herpes virus umano 8 (o KSHV o Virus del Sarcoma di Kaposi)

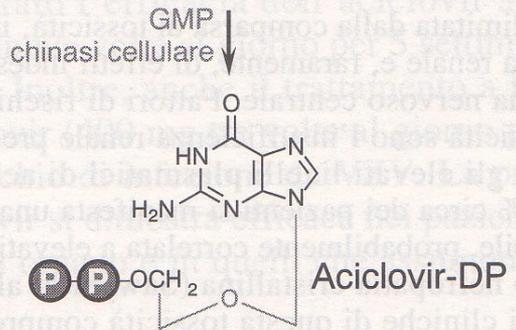
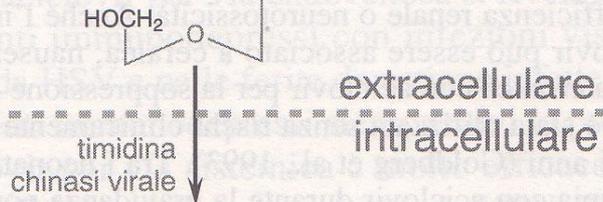
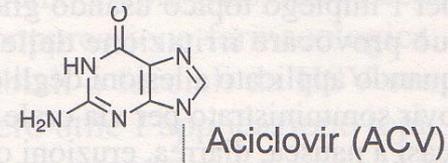
# Altri antivirali: per Herpes simplex e Varicella Zoster

**Aciclovir:** nell'Herpes simplex e nella Varicella Zoster all'esordio dell'infezione (non eradica).

- Viene fosforilato dalla timidina chinasi virale.
- Compete con la desossiguanosina trifosfato per la DNA-polimerasi
- Inserito nel DNA virale in crescita causandone la terminazione precoce a causa della mancanza del gruppo ossidrile (OH) in posizione 3'.



# Aciclovir

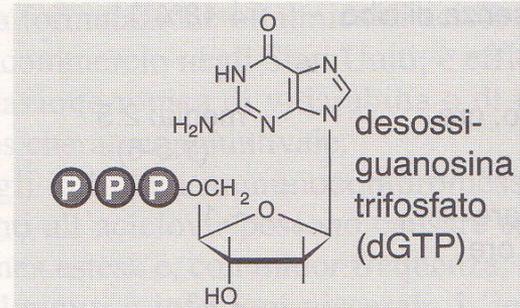


enzimi fosforilanti  
cellulari

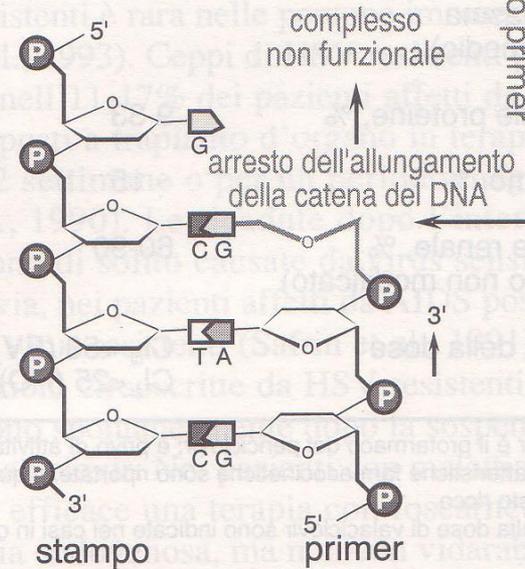


DNA polimerasi virale

inibizione competitiva



incorporazione nel filamento primer



# Altri antivirali

## **Aciclovir:**

RESISTENZA per alterazioni della timidina chinasi o della DNA polimerasi. Resistenza crociata con ganciclovir, fanciclovir e valaciclovir (non con foscarnet, derivato del pirofosfato, inibitore irreversibile di RNA e DNA polimerasi)

# Altri antivirali

## Aciclovir:

### DOSAGGI:

HSV 1 e 2: 200 mg/5 volte die (metà dose nel bambino)

recidive: 200mg/4volte die sospendere ogni 6-12 mesi  
(analoga la profilassi degli immuno-depressi)

VZV: 800mg/5 volte die (nei bambini 20mg/Kg/4 volte die)

Effetti collaterali: nausea, vomito, rash cutaneo, affaticamento, prurito, fotosensibilizzazione. Per e.v. nefro e neurotossicità

# Altri antivirali

**Famciclovir**, profarmaco del penciclovir, è simile all'aciclovir ed è registrato per il trattamento dell'herpes zoster e dell'herpes genitale.

**Penciclovir** viene utilizzato in forma di crema per l'herpes simplex labiale

**Valaciclovir**, estere dell'aciclovir registrato (in Gran Bretagna e in Italia) per il trattamento delle infezioni di cute e mucose da herpes zoster e da herpes simplex (compreso l'herpes genitale).

Il valaciclovir assunto 1 volta al giorno può ridurre il rischio di contagio dell'herpes genitale

# Altri antivirali

## Citomegalovirus: Ganciclovir

Analogo all' aciclovir ma più efficace e più tossico (mielodepressione, in associazione con zidovudina)

Dosaggio:

*Per infusione endovenosa, trattamento iniziale (induzione), 5 mg/kg ogni 12 ore per 14-21 giorni per terapia oppure per 7-14 giorni per prevenzione*

# Altri antivirali

**Citomegalovirus:**

**Valaciclovir**

**Valganciclovir**, estere del ganciclovir registrato anche in Italia per il trattamento iniziale e per quello di mantenimento della retinite da citomegalovirus nei pazienti con AIDS. Il valganciclovir è registrato anche per la prevenzione della malattia da citomegalovirus nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido da donatore positivo per il citomegalovirus.

**Foscarnet:** farmaco tossico e può provocare insufficienza renale.

**Cidofovir:** in combinazione con il probenecid per il trattamento della retinite da CMV nei pazienti con AIDS quando siano controindicati ganciclovir e foscarnet. E' nefrotossico. Per il trattamento locale della retinite da CMV.

# Altri antivirali

## Epatite virale:

-**Acuta:** soprattutto sintomatici. Il trattamento precoce dell'epatite C acuta con interferone alfa (indicazione registrata in Italia solo per l'epatite cronica) può ridurre il rischio di infezione cronica.

-**Cronica:** trattamento con antivirali. Le cause principali di epatite cronica sono i virus dell'epatite B e dell'epatite C.

Vaccino per epatite A e B

Immunoglobuline

# Altri antivirali

## Epatite virale B cronica:

-Interferone alfa (tasso di risposta inferiore al 50% e ricadute sono frequenti). E' controindicato nei pazienti in terapia immunosoppressiva e con epatopatia scompensata

-Lamivudina: anche nei pazienti con epatopatia scompensata.

# Virus dell'epatite umana HBV

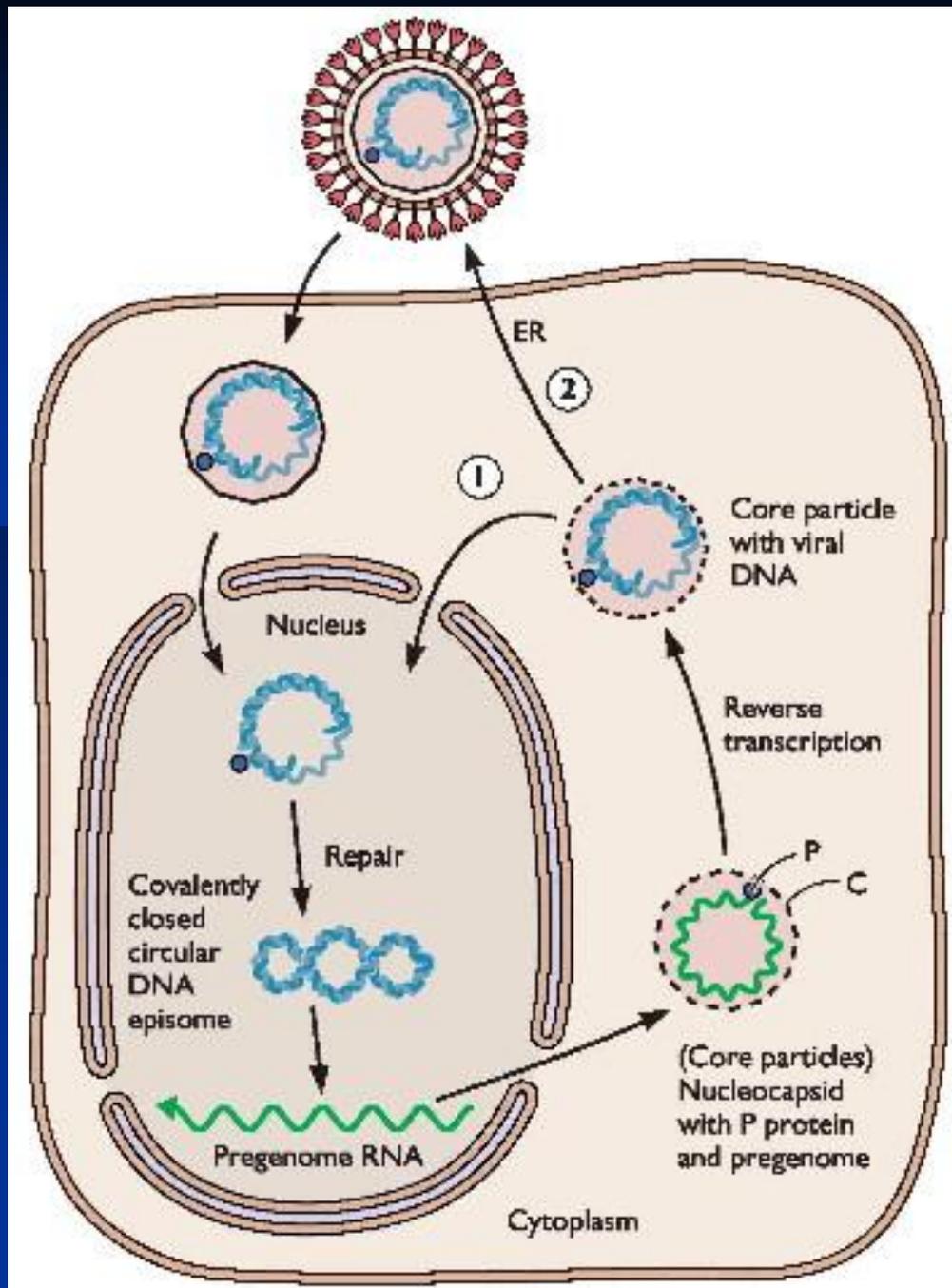
- Formato da un DNA circolare parzialmente bicatenario.
- Ha le dimensioni di 42 nm.
- Rivestito da un involucro lipidico dove sono presenti proteine virus specifiche che contengono antigeni (Ag) di superficie (HBs Ag) e del nucleocapside (HBc Ag)



# HEPADNAVIRIDAE

## *caratteristiche comuni*

- DNA a doppio filamento circolare incompleto
- Virione contenente una DNA polimerasi/trascrittasi inversa virus specifica
- Specifico tropismo per gli epatociti
- Produzione di materiale in eccesso organizzato in piccole sfere e filamenti, abbondanti nel siero di individui affetti
- Meccanismo complesso di replicazione richiedente una “trascrittasi inversa”
- Infezione di Hepadnavirus è significativamente associata alla comparsa di tumori primitivi nel fegato.



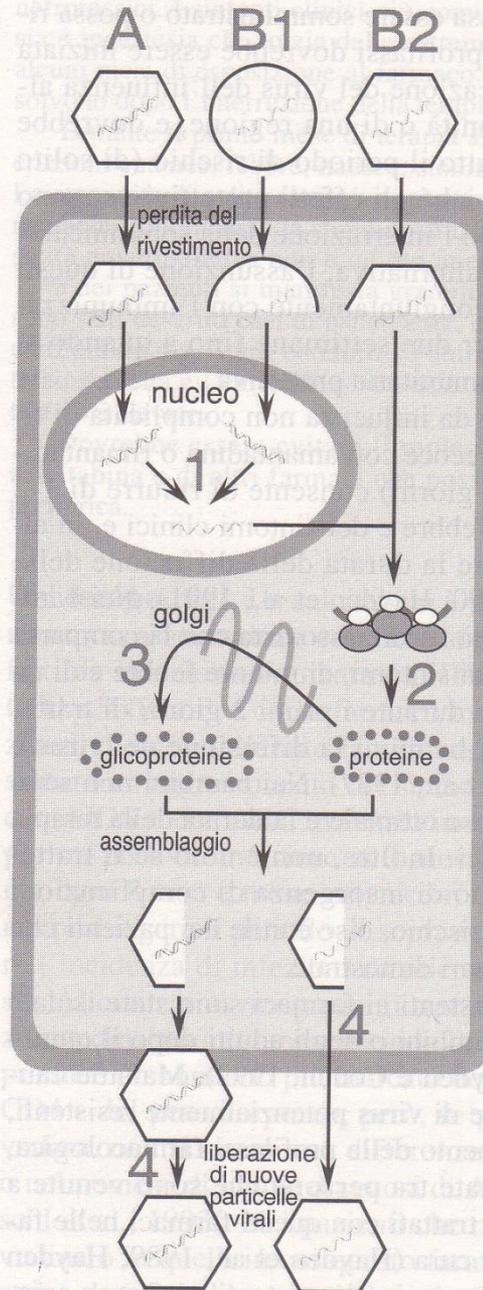
# Interferoni

Citochine con attività antivirale immunomodulatrice e antiproliferativa

Alfa e beta: prodotti da tutte le cellule in risposta a: infezione virale  
RNA doppio filamento  
I1 e 2 TNF

Gamma: linfociti T (maggiore azione immunomodulatrice)

# Interferoni



## Virus

A. DNA

B. RNA

1. orthomyxovirus e retrovirus
2. picornavirus e molti virus a RNA

## Effetti dell'IFN

### 1. inibizione della trascrizione

attivazione della proteina Mx  
blocco della sintesi dell'mRNA

### 2. inibizione della traduzione

attivazione della metilasi →  
blocco della metilazione relativa al *capping* dell'mRNA

attivazione della 2'5' oligoadenilato sintasi  
→ 2'5'A → inibizione dello *splicing* dell'mRNA  
e attivazione dell'RNasiL →  
degradazione dell'RNA virale

attivazione della protein chinasi P1 → blocco  
della funzione dell'eIF-2 $\alpha$  → inibizione della  
traduzione dell'mRNA

attivazione della fosfodiesterasi → blocco  
della funzione del tRNA

### 3. inibizione delle modificazioni post-traduzionali delle proteine

glicosil-transferasi → blocco della glicosilazione delle proteine

### 4. inibizione della maturazione dei virus

glicosiltransferasi → blocco della maturazione delle glicoproteine

alterazione della membrana → blocco della gemmazione

# Interferoni

## Effetti indesiderati:

Sindrome influenzale in prima giornata

Soppressione del midollo osseo (granulocitopenia, trombocitopenia)

Neurotossicità

Aumento enzimi epatici e trigliceridi

Nefro ed epatotossicità

Sterilità

# Altri antivirali

## Epatite virale B cronica:

-Interferone alfa 5MU/die o 10MU/3 volte sett. per 4-6 mesi (tasso di risposta inferiore al 50% e ricadute sono frequenti). E' controindicato nei pazienti in terapia immunosoppressiva e con epatopatia scompensata

-Lamivudina: anche nei pazienti con epatopatia scompensata.

# Altri antivirali

**Lamivudina:** inibitore nucleosidico della transcriptasi inversa

*Posologia* Epatite B cronica (con dimostrata replicazione virale associata a malattia epatica scompensata oppure a infiammazione epatica attiva o fibrosi epatica istologicamente documentate)

adulti sopra i 16 anni, 100 mg al giorno

i pazienti in terapia con lamivudina per concomitante infezione da HIV devono continuare ad assumere lamivudina a dose adeguata all'infezione da HIV.

*Effetti indesiderati:* Insufficienza renale, neuropatia periferica, disturbi muscolari comprese rabdomiolisi, congestione nasale e alopecia.

# Altri antivirali

**Adefovir dipivoxil:** registrato anche in Italia per il trattamento dell'epatite cronica B.

E' efficace nei casi di epatite cronica B resistente alla lamivudina.

Il trattamento deve essere continuato, se non c'è perdita di efficacia, fino a che non si verifichi un'adeguata sieroconversione;

raccomandata la terapia a lungo termine nei pazienti con malattia epatica scompensata o cirrosi.

*Linee guida del National Institute for Clinical Excellence sull'impiego di adefovir dipivoxil e peginterferone alfa-2a nell'epatite cronica B (febbraio 2006)*

Il peginterferone alfa-2a è un'opzione nel trattamento iniziale dell'epatite cronica B.

L'adefovir dipivoxil è consigliato per il trattamento dell'epatite cronica B nel caso in cui:

il trattamento con interferone alfa o con peginterferone alfa-2a non abbia avuto successo;

dopo il successo della terapia iniziale sia comparsa una recidiva;

il trattamento con interferone alfa o con peginterferone alfa-2a sia poco tollerato o controindicato.

L'adefovir dipivoxil non deve essere somministrato prima di un trattamento con lamivudina. Può essere impiegato sia da solo sia in associazione con lamivudina, quando compare resistenza del virus alla lamivudina oppure se c'è la probabilità che tale resistenza possa comparire in tempi brevi e quindi influire negativamente sull'esito della terapia.

## **Entecavir:**

per il trattamento dell'epatite cronica B.

E' efficace nei pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento con analoghi nucleosidici e nei pazienti resistenti alla lamivudina. Il trattamento non dovrebbe essere sospeso, se non c'è perdita di efficacia, finché non è avvenuta un'adeguata sierconversione.

## **Tenofovir:**

oppure l'associazione di **tenofovir ed emtricitabina o lamivudina**, possono essere associati ad altri farmaci antiretrovirali, nell'ambito di una multiterapia nei pazienti che richiedono il trattamento sia dell'infezione da HIV sia dell'epatite cronica B. Se i pazienti infettati con il virus dell'HIV e dell'epatite B hanno bisogno solo del trattamento dell'epatite cronica B, vanno usati farmaci antivirali non attivi contro l'HIV.

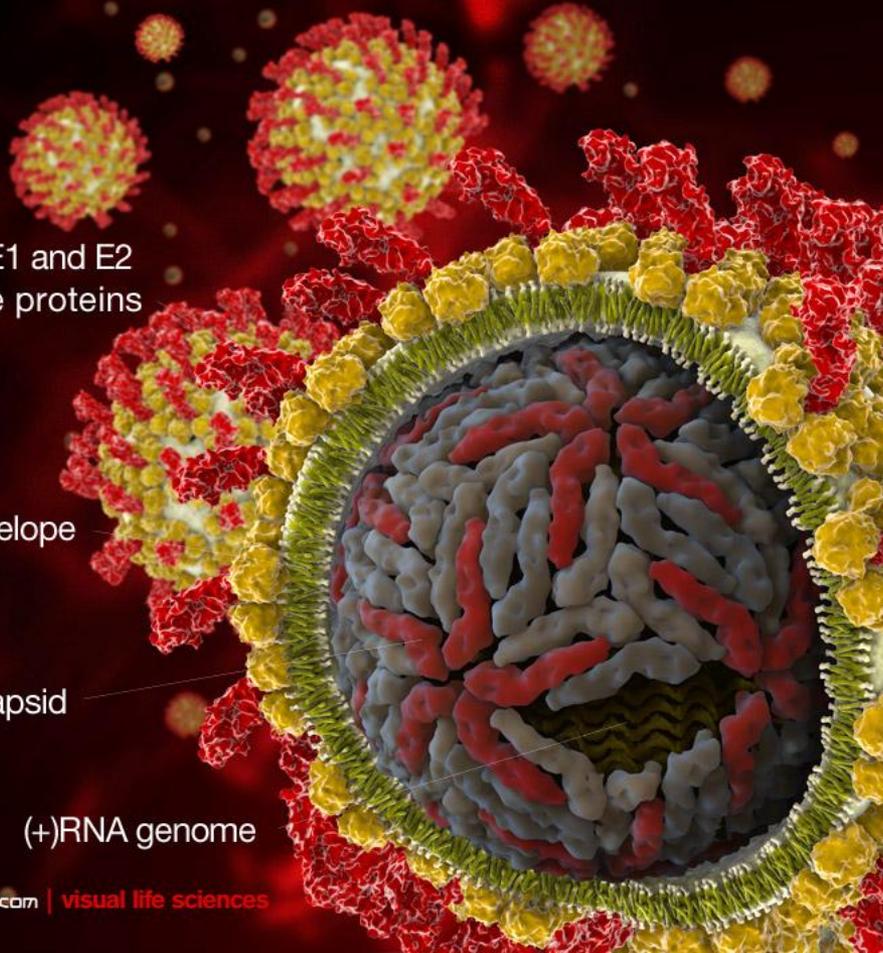
# Hepatitis C Virus

E1 and E2  
envelope proteins

Lipid envelope

Capsid

(+)RNA genome



# Altri antivirali

## Epatite virale C cronica:

-Interferone alfa 3MU/3 volte sett. per via s.c. per 6 mesi (tasso di risposta inferiore al 50% e ricadute sono frequenti). E' controindicato nei pazienti in terapia immunosoppressiva e con epatopatia scompensata

-Ribavirina

# Altri antivirali

## Epatite virale C cronica:

*Linee guida del National Institute for Clinical Excellence sull'impiego di peginterferone alfa e ribavirina nella epatite cronica C lieve (agosto 2006)*

L'associazione di peginterferone alfa e ribavirina può essere usata per il trattamento dell'epatite C cronica lieve in pazienti con più di 18 anni. In alternativa, il trattamento può essere rimandato finché la malattia è progredita allo stadio moderato (strategia di vigile attesa). Il peginterferone alfa va usato se la ribavirina è controindicata o non tollerata.

**Ribavirina:** viene fosforilata e inibisce la sintesi di mRNA virale, per l'epatite cronica C non trattata, in pazienti senza scompenso epatico e che abbiano fibrosi o attività infiammatoria grave, o in caso di ricaduta dopo una risposta iniziale favorevole all'interferone alfa.

*Controindicazioni:* Gravidanza (importante rischio di teratogenesi); allattamento.

*Controindicazioni specifiche per il trattamento per bocca*  
Cardiopatie gravi, emoglobinopatie; condizioni mediche gravi debilitanti; insufficienza epatica grave o cirrosi scompensata  
malattie autoimmuni (compresa epatite autoimmune); anamnesi di malattie psichiatriche gravi.

*Posologia.*

(in associazione con interferone alfa o a peginterferone alfa), *per via orale*, adulti di oltre 18 anni, di peso inferiore a 65 kg, 400 mg 2 volte al giorno; di peso 65-85 kg, 400 mg al mattino e 600 mg la sera; sopra gli 85 kg, 600 mg 2 volte al giorno

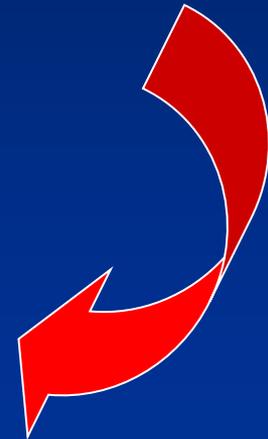
# Altri antivirali

## Epatite virale C cronica:

Nel 22% dei pazienti con insuccesso terapeutico



ritrattamento con l'associazione Peginterferone alfa-2b e ribavirina per 48 settimane



l'eradicazione definitiva del virus e quindi la guarigione

# Altri antivirali

## Epatite virale C cronica:

*Verso una terapia personalizzata per le recidive della malattia*

circa 800 pazienti, su 1500 monitorati, diventano negativi durante il trattamento

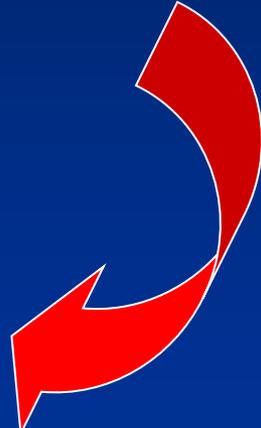


alla sospensione del trattamento, quasi la metà hanno recidiva di malattia

Valutazione dell'efficacia terapeutica:

con carica virale azzerata alla 12a settimana di ritrattamento

buone possibilità di ottenere la risposta completa al termine dell'intero ciclo



# Altri antivirali

## Influenza:

**Oseltamivir** e **zanamivir** riducono la replicazione dei virus A e B dell'influenza inibendo la neuraminidasi virale.

Inizio trattamento entro poche ore dalla comparsa dei prodromi dell'influenza (48h dall'insorgenza dei sintomi)

In Gran Bretagna l'oseltamivir è registrato anche per la profilassi, se usato entro 48 ore dall'esposizione al virus influenzale e in caso di epidemia influenzale; inoltre è registrato per l'uso in circostanze eccezionali (per esempio quando la vaccinazione non protegge dai ceppi virali in circolazione) per prevenire un'epidemia influenzale.

L'**amantadina** è registrata anche in Italia per la profilassi e il trattamento dell'influenza da virus A, ma non è più raccomandato l'uso prolungato (Linee guida del National Institute for Clinical Excellence).

# Altri antivirali

## Influenza:

**Neuroaminidasi:** proteina enzimatica di superficie presente nelle membrane del virus dell'influenza.

- Facilita l'accesso del virus alle vie respiratorie, attraverso il muco, verso la superficie delle cellule epiteliali
- Favorisce il rilascio di nuove particelle virali neosintetizzate dalle cellule infettate

# Altri antivirali

## Influenza:

**Oseltamivir** e **zanamivir** riducono la replicazione dei virus A e B dell'influenza inibendo la neuraminidasi virale.

Inizio trattamento entro poche ore dalla comparsa dei prodromi dell'influenza (48h dall'insorgenza dei sintomi)

In Gran Bretagna l'oseltamivir è registrato anche per la profilassi, se usato entro 48 ore dall'esposizione al virus influenzale e in caso di epidemia influenzale; inoltre è registrato per l'uso in circostanze eccezionali (per esempio quando la vaccinazione non protegge dai ceppi virali in circolazione) per prevenire un'epidemia influenzale.

L'**amantadina** è registrata anche in Italia per la profilassi e il trattamento dell'influenza da virus A, ma non è più raccomandato l'uso prolungato (Linee guida del National Institute for Clinical Excellence).

# Influenza:

## Oseltamivir:

*Avvertenze:* Insufficienza renale, gravidanza, allattamento

*Effetti indesiderati:* Nausea, vomito, dolore addominale, dispepsia, diarrea, cefalea, stanchezza, insonnia, capogiri, congiuntivite, epistassi, disturbi dell'udito, rash cutaneo

### *Posologia:*

Prevenzione dell'influenza, 75 mg 1 volta al giorno per almeno 7 giorni per la profilassi dopo esposizione al virus; fino a 6 settimane durante un'epidemia; bambini sotto i 12 anni: sicurezza ed efficacia non sono state dimostrate.

Trattamento dell'influenza, 75 mg ogni 12 ore per 5 giorni; bambini sopra 1 anno: di peso pari o inferiore ai 15 kg, 30 mg ogni 12 ore, di peso 16-23 kg, 45 mg ogni 12 ore, di peso 24-40 kg, 60 mg ogni 12 ore, di peso superiore ai 40 kg, posologia degli adulti.

# Influenza:

## Zanamivir:

*Avvertenze:* Anziani; asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (rischio di broncospasmo – dovrebbero essere disponibili broncodilatatori a breve durata di azione; evitare nell'asma grave se non sono possibili un controllo stretto e misure appropriate per trattare il broncospasmo); malattie croniche non controllate; altri farmaci per via inalatoria dovrebbero essere somministrati prima dello zanamivir; gravidanza

*Controindicazioni:* Allattamento

*Effetti indesiderati:* Disturbi gastroenterici; di rado segnalati broncospasmo, difficoltà respiratoria e rash cutaneo.

*Posologia:* Per inalazione della polvere, 10 mg 2 volte al giorno per 5 giorni; bambini: sotto i 12 anni, uso sconsigliato. .

## **Primo bilancio della vaccinazione anti-Hpv in Italia a un anno dall'avvio della campagna di prevenzione mirata**

Papillomavirus umano (Hpv): il primo responsabile del cancro al collo dell'utero, che con 3.500 casi e oltre mille decessi l'anno nella Penisola è il secondo tumore più mortale dopo il cancro al seno per le donne europee dai 15 ai 44 anni.

Offerto gratis a 280 mila dodicenni ogni anno. In alcune regioni anche ad altre fasce di età (Basilicata: alle 12enni, ma anche alle ragazze di 15, 18 e 25 anni, mentre il social price riguarda tutte le over 12 fino ai 26 anni)

Veneto e altre regioni: da gennaio 2008 offrono il vaccino anti-Hpv gratuitamente alle 12enni e in social price alle 13-26enni. In Veneto, che registra 200 casi all'anno di carcinoma alla cervice uterina, la percentuale di protezione totale dal Papillomavirus è stata dell'81%.

## Meno condilomi con l'anti-HPV

Uno studio realizzato in Australia ha valutato l'efficacia della vaccinazione tetravalente anti-HPV (Gardasil) di Sanofi Pasteur Msd sui condilomi genitali. I risultati sono stati presentati alla 25esima Conferenza internazionale sul Papillomavirus in corso a Malmoe, in Svezia. La ricerca ha confrontato la percentuale di diagnosi di condilomi genitali riscontrati prima e dopo l'introduzione della vaccinazione, presso il Centro di salute sessuale di Melbourne. I dati mostrano una riduzione del 48% nelle diagnosi di condilomatosi nelle ragazze con meno di 28 anni. "I nostri dati - commenta **Christopher Fairley** dell'Università di Melbourne, in Australia - suggeriscono che una significativa riduzione dei casi di condilomi genitali nella popolazione potrebbe essere ottenuta attraverso un programma di vaccinazione anti-HPV per le donne. Questi risultati suggeriscono, inoltre, l'ipotesi che la vaccinazione delle donne riduca la trasmissione del virus negli uomini".



Università degli Studi di Firenze

# ANTIVIRALI