

UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA

DALLA TERAPIA *HAART* AI FARMACI *LONG-ACTING*:
EVOLUZIONE, INNOVAZIONE E PROSPETTIVE NELLA
GESTIONE DELL'*HIV*



Relatore: Prof.ssa Annalisa Barbieri

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Valentina Stringhetti

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. L'INFEZIONE DA HIV: ASPETTI GENERALI E BIOLOGICI	3
1.1 Origini e scoperta del virus <i>HIV</i>	3
1.2 Classificazione virologica, struttura e organizzazione del virione	4
1.3 Meccanismi molecolari del ciclo replicativo e interazione con la cellula ospite	5
1.4 Modalità di trasmissione: dinamiche di contagio e fattori predisponenti	6
1.5 Storia naturale: dalla fase primaria all' <i>AIDS</i>	7
1.6 Analisi epidemiologica	9
2. LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE COMBINATA HAART: EFFICACIA, LIMITE E PROSPETTIVE	14
2.1 Definizione e principi della terapia antiretrovirale ad alta efficacia	14
2.2 Criteri per l'inizio della terapia: Linee Guide Nazionali	15
2.3 Classi farmacologiche implicate nella <i>HAART</i>	16
2.4 Evoluzione della terapia antiretrovirale e innovazioni terapeutiche	17
2.5 Benefici clinici e impatto sulla qualità della vita	19
2.6 Criticità della terapia <i>HAART</i>	19
2.6.1 Aderenza terapeutica	20
2.6.2 Effetti collaterali e tossicità a lungo termine	20
2.6.3 Insorgenza di resistenze farmacologiche	21
3. LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE LONG ACTING: L'INNOVAZIONE FARMACOLOGICA	22
3.1 Introduzione ai farmaci <i>Long Acting (LA)</i> : razionale e obiettivi terapeutici	22
3.2 I farmaci <i>Long Acting</i> attualmente disponibili	23
3.3 <i>Cabotegravir</i> : meccanismo d'azione, formulazione e modalità di somministrazione	23
3.4 <i>Rilpivirina</i> : meccanismo d'azione, formulazione e modalità di somministrazione	28
3.5 Evidenze scientifiche a supporto: i principali studi clinici	33
3.6 Impatto sul Sistema Sanitario Nazionale	35

4. LE STRATEGIE DI PREVENZIONE DELL'HIV: APPROCCI FARMACOLOGICI E NON FARMACOLOGICI	36
4.1 Prevenzione primaria, secondaria e terziaria: concetti e obiettivi	36
4.2 Il ruolo cruciale della consapevolezza, dell'educazione e della riduzione dello stigma	37
4.3 Principali strategie di prevenzione non farmacologiche	38
4.4 Principali strategie di prevenzione farmacologiche	39
4.4.1 Profilassi Pre-Esposizione (PrEP)	39
4.4.2 Profilassi Post-Esposizione (PEP)	39
5. NUOVI ORIZZONTI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE MULTIRESISTENTE	41
5.1 Il panorama delle nuove terapie antiretrovirali: razionale ed obiettivi	41
5.2 <i>Lenacapavir</i> : inibitore del capsido nella terapia dell'HIV multiresistente	42
5.2.1 Profilo farmacologico e meccanismo d'azione	42
5.2.2 Ruolo fondamentale nei pazienti multiresistenti	42
5.2.3 Evidenze cliniche a supporto: studio <i>Capella</i>	43
5.2.4 Informazioni e modalità di somministrazione	43
5.2.5 Benefici e limiti nella gestione clinica	45
5.3 Prospettive future	45
6. CONCLUSIONI	47
BIBLIOGRAFIA	49

INTRODUZIONE

“L’*HIV* non è una barriera per le relazioni sociali, puoi stringere la mano dei sieropositivi ed abbracciarli. Solo Dio sa quanto ne hanno bisogno”. La seguente citazione di *Lady Diana* introduce l’argomento della Tesi, nella quale verranno approfonditi non solo gli aspetti farmacologici relativi ai farmaci impiegati nella gestione dell’infezione da *HIV*, ma anche gli aspetti umani e sociali che influenzano la vita delle persone sieropositive. Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha compiuto enormi passi avanti, sviluppando e perfezionando le terapie antiretrovirali. Tuttavia, il virus *HIV* rimane una realtà globale che richiede un continuo impegno in termini di ricerca e di innovazione. Dalla tradizionale terapia orale quotidiana *HAART*, si è potuti passare alle terapie *Long Acting (LA)* che oggi rappresentano una delle innovazioni più importanti nell’ambito farmacologico, migliorando sia l’aderenza del paziente alla terapia sia la qualità della vita dei sieropositivi. Un altro elemento importante è il principio *U=U (Undetectable = Untransmittable)*: nel momento in cui un paziente assume correttamente la terapia farmacologica, il virus avrà una carica virale non è rilevabile e non trasmetterà il virus per via sessuale. Tutto ciò ha trasformato l’infezione stessa da condizione letale ad una condizione cronica e gestibile. La presente Tesi, quindi, si articola in cinque principali capitoli. Nella prima parte verranno esaminati in dettaglio la storia evolutiva del virus, le modalità di trasmissione, le fasi della malattia e la situazione attuale dove ci si concentrerà sui nuovi contagi e su quante persone effettivamente ricevono la cura per non aggravare la loro situazione di salute, in quanto non esiste ad oggi un farmaco o un vaccino che vada a debellare in maniera definitiva il virus *HIV* (il virus in questione muta molto velocemente e questo rende difficili lo sviluppo di un vaccino efficace). La seconda parte sarà dedicata alla terapia antiretrovirale combinata, chiamata *HAART*. Quest’ultima è caratterizzata dalla somministrazione di più farmaci per via orale e quotidiana: tale approccio, nonostante i molteplici vantaggi che si sono potuti riscontrare come il ridimensionamento della trasmissione, la riduzione della mortalità e il miglioramento della qualità di vita dei sieropositivi, presenta alcuni svantaggi che hanno portato allo sviluppo di una nuova strategia terapeutica chiamata *Long Acting*, ovvero farmaci iniettabili a lunga durata d’azione che permettono la somministrazione degli stessi una volta al mese oppure ogni 2 mesi, con il vantaggio di migliorare ulteriormente la qualità di vita non solo dal punto di vista fisico, ma anche psicologico: infatti l’intervallo tra una somministrazione e l’altra, quasi in modo inconsapevole, contribuisce a ridurre la costante consapevolezza della

condizione di malattia. Proseguendo nell'analisi di questa innovazione, verranno studiati i farmaci ad oggi utilizzati in ambito ospedaliero: *Vocabria®*, nome commerciale di *cabotegravir* e *Rekambys®*, nome commerciale di *rilpivirina*. Nella quarta e quinta parte si darà spazio ad un altro aspetto importante: la prevenzione. Come in qualsiasi ambito sanitario o non sanitario, la prevenzione svolge un ruolo fondamentale nell'educare la popolazione sui comportamenti che bisogna attuare con il fine di non contrarre il virus e su quali siano le strategie di prevenzione farmacologiche. In modo particolare di PrEP, Profilassi Pre-Esposizione e di PEP, Profilassi Post Esposizione, e di come questi approcci stiano aiutando nella gestione clinica dei pazienti multiresistenti e, tra quindi, verrà trattato un altro farmaco chiamato *lenacapacir*, anch'esso a lunga durata d'azione. La prevenzione ci insegna anche quali siano i gesti quotidiani di quelle persone sieropositive hanno più bisogno: le strette di mano, gli abbracci e il condividere con loro il lungo cammino che porta ad affrontare l'infezione, abbattendo in questo modo lo stigma che ancora nel 2026, purtroppo, persiste in tutto il mondo.

CAPITOLO 01

L'INFEZIONE DA HIV: ASPETTI GENERALI E BIOLOGICI

1.1 Origini e scoperta del virus HIV

Il narcisismo e l'importanza di voler apparire, la crescita economica e il promuovere uno stile di vita volto al consumismo e il boom della musica pop furono i temi centrali che contraddistinsero gli anni '80. A far fronte a questa superficialità stava nascendo una minaccia silenziosa e sconosciuta: il virus *HIV – Human Immunodeficiency Virus*.

La storia del virus ha ufficialmente inizio nell'anno 1981 quando i *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* di Atlanta negli Stati Uniti, rilevarono un aumento improvviso di casi di *Pneumocystis Carinii*, un fungo patogeno che causa una grave infezione polmonare, e di *Sarcoma di Kaposi*, una neoplasia che colpisce le cellule endoteliali manifestandosi a livello della pelle, delle mucose e degli organi interni. Tali patologie opportunistiche, normalmente riscontrate in individui con difese immunitarie già compromesse, furono invece osservate in un gruppo di giovani uomini omosessuali. Il quadro clinico insolito portò quindi ad ipotizzare l'esistenza di una nuova malattia, *AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)* che attaccasse il sistema immunitario rendendo così l'individuo stesso suscettibile alle altre patologie e tutto ciò, di conseguenza, spiegò l'aumento dei casi registrati in quel periodo. Inizialmente, a causa della sua apparente concentrazione nella comunità gay, la malattia fu definita dal *New York Times* "raro cancro dei gay" ma in seguito alla diffusione del virus in Europa e nel resto del mondo divenne chiaro come questo non discriminasse in base all'orientamento sessuale, poiché iniziò a colpire eterosessuali, tossicodipendenti e pazienti con emofilia che avevano necessità di ricevere trasfusioni di sangue. La svolta nella comprensione della malattia avvenne qualche anno dopo, nel 1983, quando il gruppo di ricerca dell'Istituto Pasteur di Parigi, guidato da *Luc Montagnier* e *Françoise Barré-Sinoussi*, riuscì a isolare il retrovirus responsabile di questa malattia denominandolo in fase iniziale *LAV (Lymphadenopathy-Associated Virus)*. Quasi contemporaneamente, nel 1984, anche il laboratorio statunitense di *Robert Gallo* isolò il retrovirus che venne invece denominato *HTLV-III (Human T-Lymphotropic Virus type III)*. Due anni dopo, fu chiaro che *LAV* e *HTLV-III* erano lo stesso virus e venne ufficialmente chiamato *HIV*, permettendo così di approfondire gli studi sull'origine del virus stesso. ^{1 2}

Le fonti scientifiche dimostrano come il virus fosse già presente da molti anni in Africa centrale prima di essere identificato a livello globale e la sua origine è zoonotica (passaggio dagli animali all'uomo). Nello specifico, il virus deriva dal *SIV* (*Simian Immunodeficiency Virus*), un virus che infetta i primati spesso senza causare una vera e propria malattia. L'HIV viene identificato in due forme principali: *HIV-1* e *HIV-2*. L'*HIV-1* è la forma più diffusa nel mondo e quella responsabile della malattia *AIDS*, poiché risulta essere la più virulenta; l'*HIV-2* è la forma meno aggressiva. Le origini di queste due categorie sono quindi differenti: l'*HIV-2* deriva dal *SIVsmm* presente nei *sooty mangabey*, mentre le origini sono più complesse la *HIV-1*. Quest'ultimo deriva dal *SIVcpz*, un virus presente negli scimpanzé della sottospecie *Pan troglodytes troglodytes*, che vive nella parte sud-orientale del Camerun. Inoltre, gli studi hanno dimostrato come l'*HIV-1* derivi da almeno quattro trasmissioni da primati all'uomo, avvenuti in momenti e luoghi diversi. Tuttavia, gli scimpanzé non risultano essere gli ospiti originali del virus, bensì lo acquisirono da altre specie di scimmie. Il passaggio effettivo dai primati all'uomo è avvenuto durante i periodi di caccia e durante la macellazione della carne, entrando a contatto con il sangue o i fluidi dell'animale infetto. Una volta trasmesso all'uomo il virus ha iniziato la sua diffusione, soprattutto quando Kinshasa (capitale della Repubblica Democratica del Congo) – all'epoca chiamata *Leopoldville* – era un centro urbano in via di sviluppo. Qui i ceppi di *HIV-1* gruppo M, a seguito della globalizzazione, prostituzione e migrazioni lungo i fiumi, iniziarono a diffondersi tra gli esseri umani. ^{3 4 5}

1.2 Classificazione virologica, struttura e organizzazione del virione

Appartenente al genere dei *Lentivirus* della famiglia *Retroviridae*, il virus *HIV* è classificato come retrovirus avente una dimensione molto piccola – circa 100 nm – e presenta una forma sferica. La struttura del virione si presenta complessa poiché è costituita da tre elementi principali. L'involucro esterno prende il nome di *envelope*, una membrana costituita da un doppio strato fosfolipidico che deriva dalla membrana della cellula infetta e dalla quale sporgono delle proiezioni proteiche, costituite da glicoproteina chiamate *gp120* (esterna) e *gp41* (transmembrana) e vengono codificate dal gene *env*. Subito dopo si trova la matrice, una struttura formata sempre da proteine, in particolare dalla *p17* codificata dal gene *gag*, che permette al virione una stabilità strutturale e funge da collegamento tra la membrana dello stesso e il *core*. Il *core*, o *capside*, presenta una struttura conica, è costituito da un'altra proteina chiamata *p24* ed

è la sede degli elementi funzionali del virus: contiene infatti due copie identiche di RNA virale a singolo filamento con polarità positiva legate alle proteine *p7* e *p6*, oltre agli enzimi che faranno parte della replicazione come trascrittasi inversa, integrasi e proteasi, che sono codificati dal gene *pol*. Sono presenti anche geni accessori e regolatori, come *tat*, *rev*, *nef*, *vif* e *vpu* che sono importanti nel processo della replicazione in vitro ma cruciali per la patogenesi in vivo e per far sì che la replicazione abbia piena efficacia. Dal punto di vista chimico-fisico, il virus si presenta sensibile al calore, ai detergenti e alla formaldeide, ma ha una resistenza alle radiazioni ionizzanti e UV.^{6 7}

1.3 Meccanismi molecolari del ciclo replicativo e interazioni con la cellula ospite

Il ciclo replicativo del virus ha inizio con il riconoscimento e l'ingresso dello stesso nella cellula ospite. Sulla superficie del virus *HIV*, come anticipato precedentemente, sono presenti le glicoproteine chiamate *gp120* e *gp41*. La glicoproteina *gp120* ha un ruolo importante: essa riconosce il recettore CD4 espresso principalmente sui linfociti T CD4+ ma anche su altre cellule del sistema immunitario. Il legame che si instaura, da solo non è sufficiente, ed è per questo che si sviluppa un ulteriore legame della glicoproteina *gp120* con il co-recettore, chiamato *CCR5* o *CXCR4*. Questa seconda interazione determina un cambiamento conformazionale delle glicoproteine e l'attivazione della glicoproteina *gp41*, che favorisce la fusione tra l'*envelope* virale e la membrana della cellula ospite, consentendo l'ingresso del virus nella stessa. Dopo l'ingresso avviene il processo di *uncoating*, durante il quale vengono liberati nel citoplasma il genoma virale e gli enzimi necessari per la replicazione. Il genoma del virus è costituito da due copie identiche di RNA a singolo filamento con polarità positiva e grazie alla trascrittasi inversa, chiamata anche DNA polimerasi RNA dipendente, vengono utilizzate come stampo per la sintesi del doppio filamento di DNA che sarà il DNA virale il quale verrà, di conseguenza, integrato nel genoma della cellula ospite, grazie all'azione dell'enzima integrasi. A questo punto il genoma virale, chiamato provirus, può rimanere silente, latente o essere attivato e, nel momento in cui il provirus viene trascritto, verranno formati diversi prodotti RNA virali. Una parte di questi RNA funziona come RNA messaggero, permettendo la sintesi delle proteine virali, mentre una parte costituisce il genoma a RNA destinato a essere incorporato nei nuovi virioni. Le diverse componenti virali verranno trasportate ed assemblate a livello della membrana dell'ospite, dove il nuovo virione acquisirà il proprio *envelope* e potrà fuoriuscire dalla cellula in seguito alla

gemmazione. Il virione formatosi non è ancora attivo ma la maturazione dello stesso avverrà grazie alla proteasi virale, la quale ha il compito di tagliare le poliproteine portando alla formazione del virus maturo e infettivo. La conoscenza del ciclo replicativo è importante anche dal punto di vista farmacologico, in quanto i farmaci in commercio hanno come bersaglio le proteine e gli enzimi coinvolti in queste fasi. ⁸

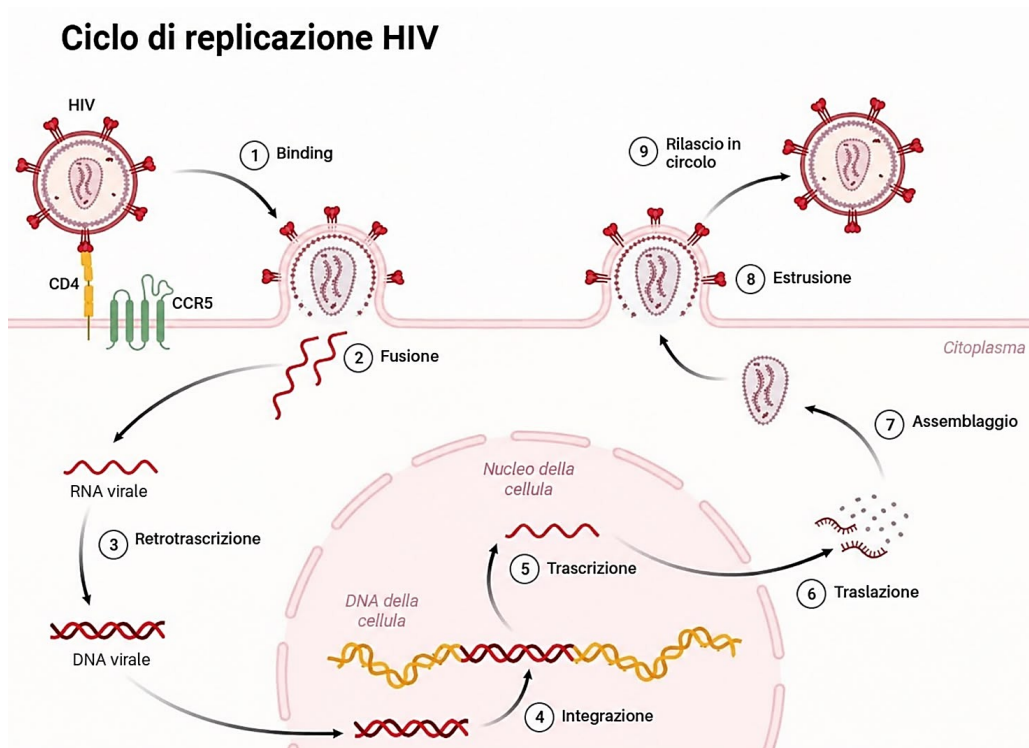


Figura 01 - Ciclo replicativo. Fonte tratta e modificata dal sito <https://www.buonenotizie.it/tag/hiv/>

1.4 Modalità di trasmissione: dinamiche di contagio e fattori predisponenti

Per comprendere come abbia inizio il processo infettivo, è importante analizzare le modalità di trasmissione: esso, infatti, si trasmette attraverso liquidi o fluidi biologici come sangue, sperma, secrezioni vaginali o liquido pre-eiaculatorio e latte materno. Perché l'infezione avvenga, è necessario che questi liquidi vengano a contatto con le mucose genitali, anali, orali o direttamente con il torrente sanguigno.

Le modalità sono principalmente:

- sessuale: è la via più frequente a livello globale e l'infezione può avvenire attraverso rapporti sessuali non protetti (vaginali, anali – più rischiosi – e oro genitali) con una persona sieropositiva (momento in cui la persona sviluppa gli anticorpi). Il rischio di trasmissione dipende da molteplici fattori, tra cui la viremia (la carica virale che è

correlata in modo proporzionale alla quantità di virus nei liquidi biologici: più sarà alta e maggiore sarà la probabilità di contagio), è influenzata anche dalla presenza di altre infezioni sessualmente trasmissibili (come candida, Fuoco di S. Antonio, etc.) poiché quest'ultime possono causare lesioni infiammatorie che facilitano l'ingresso del virus e infine dalla struttura anatomica, per questa ragione le donne sono maggiormente a rischio. L'uso corretto di strumenti di barriera, sia maschili sia femminili, rimane l'unico metodo corretto ed efficace per prevenire ed evitare la trasmissione;

- ematica (tramite sangue): si verifica quando il sangue infetto entra nel flusso sanguigno di un'altra persona e le principali modalità sono tramite lo scambio di siringhe o condivisioni di altro materiale iniettabile (è una via comune soprattutto per coloro che fanno uso di droghe per via endovenosa), trasfusioni di sangue (tuttavia grazie a rigorosi controlli e ai test di screening sul sangue donato, il rischio di contagio ad oggi è praticamente nullo – una persona sieropositiva non potrà donare sangue) ed infine l'uso di strumenti non sterilizzati come aghi, siringhe o altri strumenti per pratiche come tatuaggi, piercing o che richiedono il taglio della cute;
- verticale (madre-figlio): una madre sieropositiva può infettare trasmettere il virus al figlio durante la gravidanza, il parto e l'allattamento al seno. Ad oggi il rischio di trasmissione del virus tramite questa via può essere ridotto a percentuali inferiori all'1% e questo traguardo è stato possibile raggiungerlo grazie alla somministrazione della terapia antiretrovirale alla madre durante la gravidanza e al neonato subito dopo la nascita – per le prime 6 settimane – (il farmaco in questione è la *zidovudina*), oltre al fatto che in queste circostanze viene fortemente consigliato il parto cesareo e l'allattamento artificiale.

Accanto ai comportamenti a rischio, bisogna sottolineare l'esistenza di comportamenti che non trasmettono il virus come la saliva, le goccioline dato da uno starnuto o da un colpo di tosse, il sudore, le lacrime, l'urina, le feci, le punture di insetti, l'uso condiviso di servizi igienici, le stesse posate o gli stessi abiti e non avviene con baci, strette di mano, abbracci o carezze. ^{9 10 11}

1.5 Storia naturale: dalla fase primaria all'AIDS

L'infezione da *HIV*, se non correttamente e tempestivamente trattata, tipicamente evolve in tre fasi distinte e varia notevolmente da persona a persona. La prima fase viene

identificata come fase acuta o infezione primaria e si verifica da 2 a 4 settimane dopo il contagio. In questo intervallo di tempo, il virus si replica in modo molto attivo, raggiungendo livelli estremamente alti nel sangue, il che comporta di conseguenza un alto rischio di trasmissione. Il sistema immunitario reagisce andando a produrre anticorpi contro il virus. Più della metà delle persone manifesta sintomi simili a quella della comune influenza, che possono durare da pochi giorni a qualche settimana: i sintomi più comuni sono febbre, linfonodi ingrossati, mal di gola, eruzioni cutanee (rash), dolori muscolari e/o articolari, mal di testa e ulcere orali o genitali. In questa fase, effettuando un test *HIV* per la ricerca degli anticorpi, potrebbe risultare negativo per il cosiddetto periodo finestra in quanto richiedono un tempo maggiore prima di risultare positivo; tuttavia, è sempre possibile effettuare test che ricercano direttamente il virus o che misurano l'antigene *p24* o l'*HIV-RNA* (ovvero la carica virale), i quali invece possono rilevare l'infezione più velocemente. La seconda fase, invece, viene identificata come fase di latenza clinica o asintomatica, in cui l'infezione entra in un lungo periodo di latenza in cui l'individuo generalmente risulta asintomatico e può presentare solo un ingrossamento dei linfonodi in modo persistente. Sebbene i sintomi siano assenti, il virus continua a replicarsi attivamente, anche se a livelli più bassi rispetto alla prima fase. Il sistema immunitario, che in questo caso inizierà ad indebolirsi, riuscirà ancora a tenere sotto controllo l'infezione, ma i linfociti helper T CD4+ inizieranno a diminuire in modo lento e progressivo. La durata di questa fase varia molto e può estendersi per circa 8-10 anni in assenza di trattamento, in cui la carica virale tenderà ad aumentare e il numero dei linfociti T helper CD4+ a crollare, permettendo il passaggio dalla fase successiva della malattia ovvero la sindrome da immunodeficienza acquisita *AIDS*. In quest'ultima fase si ha lo stato più grave della malattia in quanto il sistema immunitario non è più in grado di difendere l'organismo. La diagnosi si basa su due criteri principali: (1) crollo del numero dei linfociti helper T CD4+ al di sotto di 200 cellule per microlitro di sangue, (2) presenza di specifiche patologie opportunistiche o tumori definiti eventi *AIDS*-definienti. L'organismo umano, conseguentemente alla compromissione del sistema immunitario, risulterà essere più vulnerabile a diverse patologie e tumori che normalmente non colpirebbero una persona con un sistema immunitario sano e tra questi vi sono infezioni opportunistiche come polmoniti da *Pneumocystis Carinii*, toxoplasmosi cerebrale o tubercolosi, tumori da *Sarcoma di Kaposi*, sintomi cronici come febbre persistente, sudorazioni notturne, diarrea prolungata significativa perdita di peso. Senza un trattamento tempestivo della malattia, la sopravvivenza dell'individuo

è di pochi anni, ma grazie alla progressione nel campo della medicina, ad oggi, esistono molti farmaci che inibiscono o bloccano la progressione della malattia stessa evitando di raggiungere lo stadio più grave e con lo scopo di garantire un'aspettativa e una qualità di vita paragonabile a quella della popolazione generale.^{12 13}

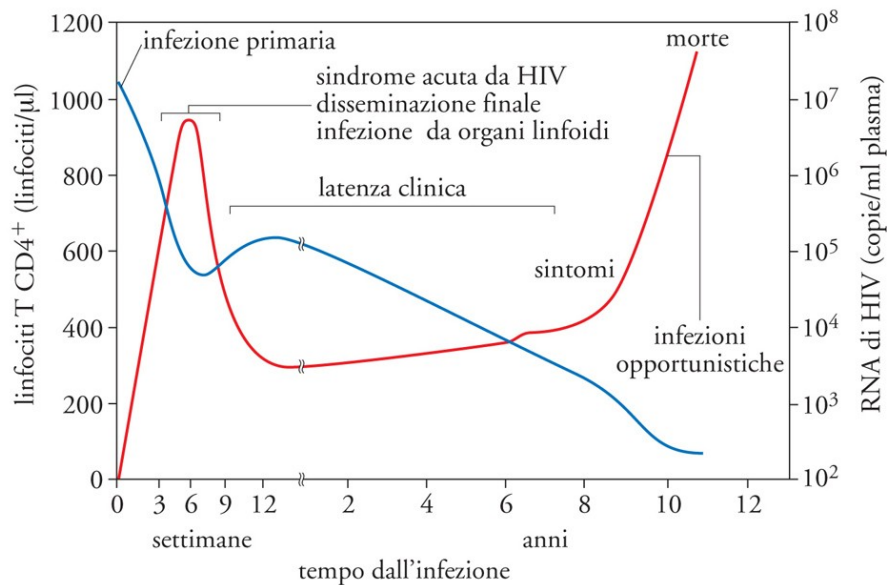


Figura 02 – andamento temporale della carica virale HIV e dei linfociti helper T CD4+ durante l'infezione. Fonte tratta e modificata dal sito [https://www.treccani.it/enciclopedia/hiv_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/hiv_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/)

1.6 Analisi epidemiologica

I dati pubblicati in occasione della Giornata Mondiale contro l'AIDS elaborati dall'Istituto della Sanità del 2025 riportano i dati al 31.12.2024:

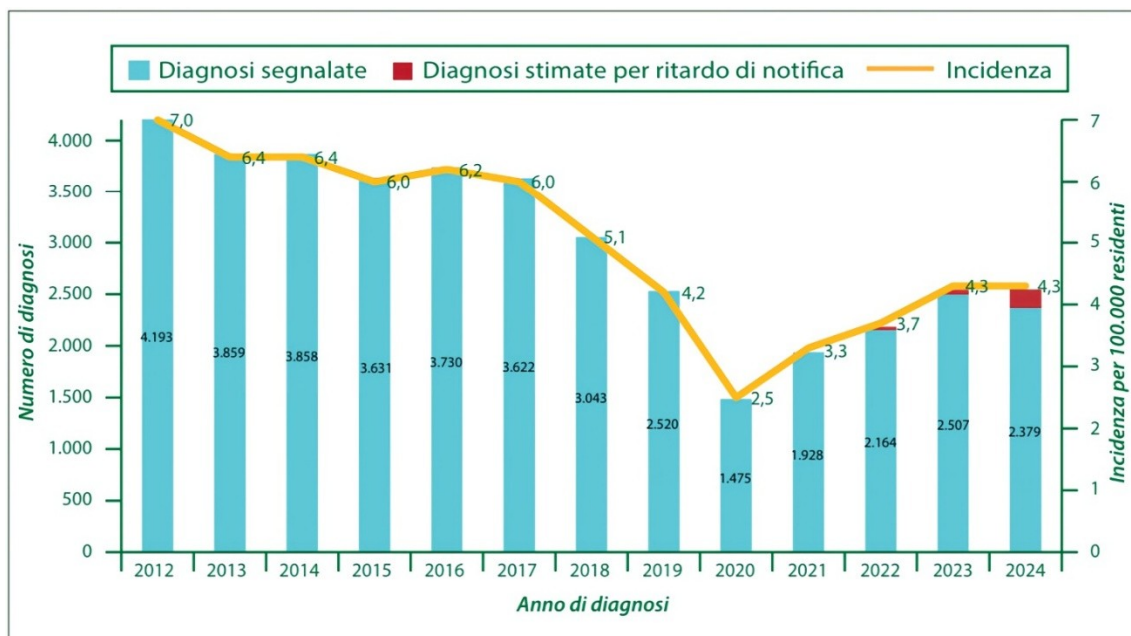


Figura 03 – nuove diagnosi di infezione da *HIV* e incidenze corrette per ritardo di notifica (2021-2024).
Fonte tratta e modificata dal Notiziario dell'ISS volume 33 – n. 11 novembre 2025.

Ad oggi, i dati ufficiali indicano che ci sono nuove diagnosi totali di infezioni da *HIV* pari a 2.379 con un'incidenza totale di 4,0 casi per 100.000 residenti. Importante è sottolineare che i numeri dell'anno 2024 sono considerati sottostimati: ciò vuol dire che non rispecchiano la realtà in quanto c'è un ritardo di notifica del 6,5%. Questo ritardo è considerato naturale ed è quel lasso temporale che intercorre tra la data in cui viene diagnosticata l'infezione e la notifica che perviene al Sistema di Sorveglianza *HIV* nazionale. Alla luce di questo, le diagnosi passano da 2.379 a 2.500 e l'incidenza passa da 4,0 a 4,3 casi ogni 100.000 residenti. Grazie all'incidenza si è potuto constatare come le diagnosi dal 2012 al 2020 fossero complessivamente in diminuzione, mentre dal 2021 al 2023 si è registrato un aumento e una stabilità nel 2024.

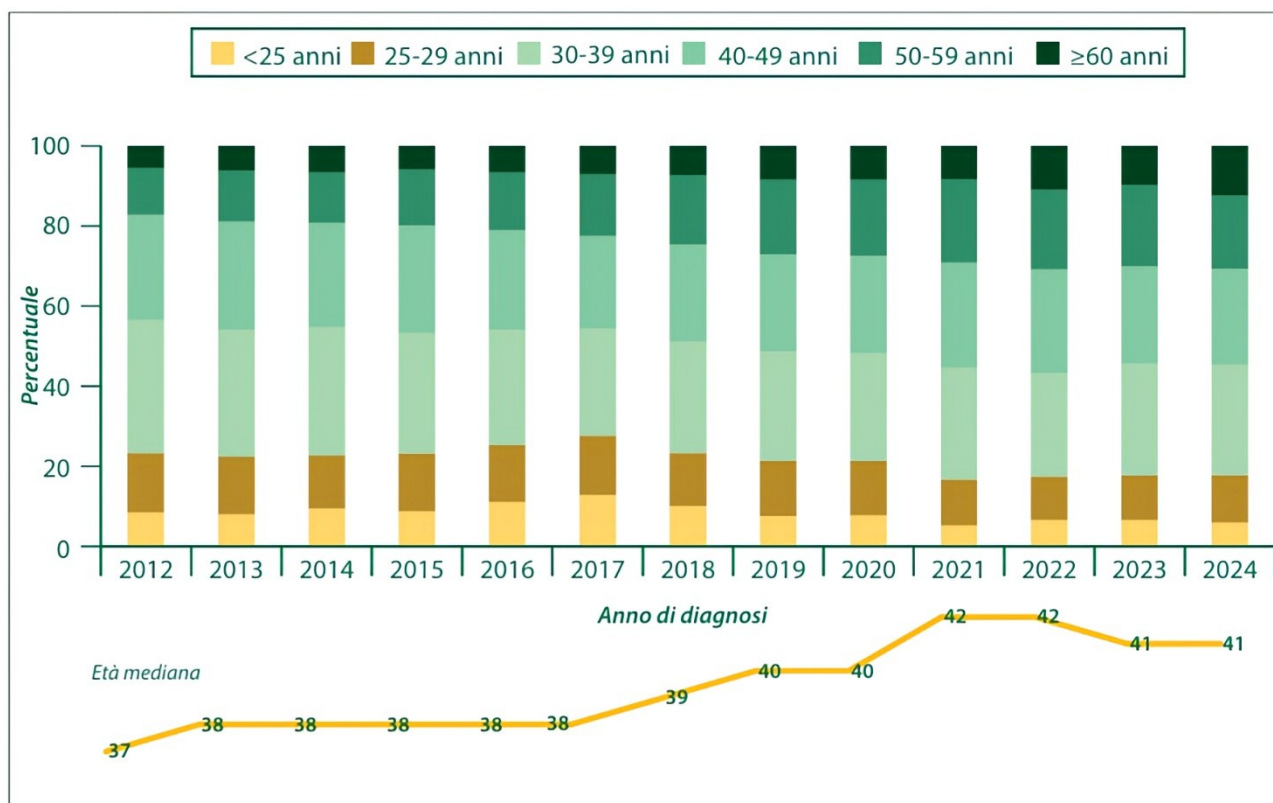


Figura 04 – Nuove diagnosi di infezione da *HIV* per *classe* di età e anno diagnosi. Fonte tratta e modificata dal Notiziario dell'ISS volume 33 – n. 11 novembre 2025.

Dall'analisi del grafico (Figura 04) emerge che si sta assistendo ad un progressivo invecchiamento della popolazione di chi riceve la diagnosi: in passato, la fascia d'età tra i 30 e 39 anni rappresentava un dato importante (circa 33%) e, attualmente, si registra una diminuzione circa al 28%. Il vero cambiamento si riscontra nella fascia d'età 50-59 anni che nel 2012, si registrava il 12% e nell'anno 2024 un aumento fino a registrare il 18%. La fascia degli over 60 anni è quella che ha subito una maturazione più significativa raddoppiando la sua presenza.

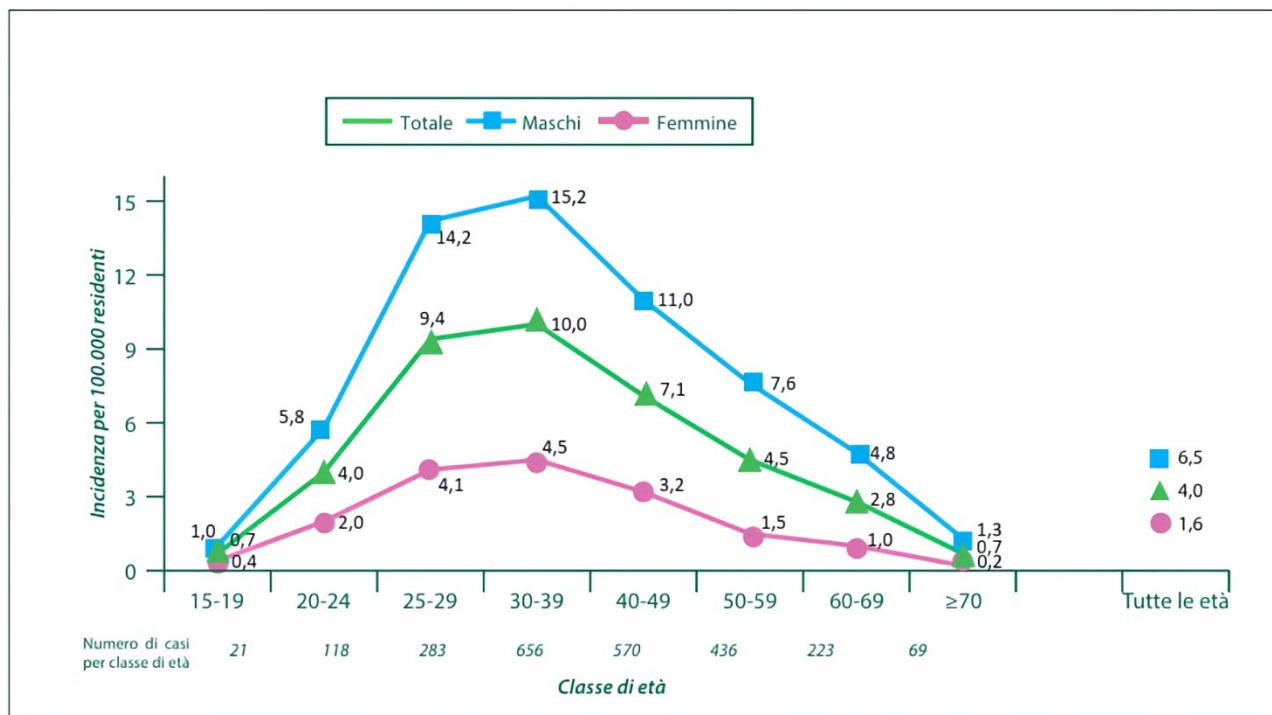


Figura 05 - Incidenza delle nuove diagnosi di infezioni da *HIV* per classe di età e genere. Fonte tratta e modificata dal Notiziario dell'ISS volume 33 – n. 11 novembre 2025.

Secondo il grafico della Figura 05, il picco di incidenza si registra tra i giovani adulti. In particolare, la fascia di età tra i 30 e i 39 anni è la classe più esposta con 10 casi ogni 100.000 residenti e segue la fascia d'età tra i 25 e i 29 anni con un'incidenza di 9,4 casi ogni 100.000 residenti. Si può osservare inoltre, grazie al grafico in Figura 05, che l'infezione si riscontra maggiormente nel sesso maschile, con valori mediamente da tre a quattro volte superiori rispetto a quelli riscontrati tra le donne.

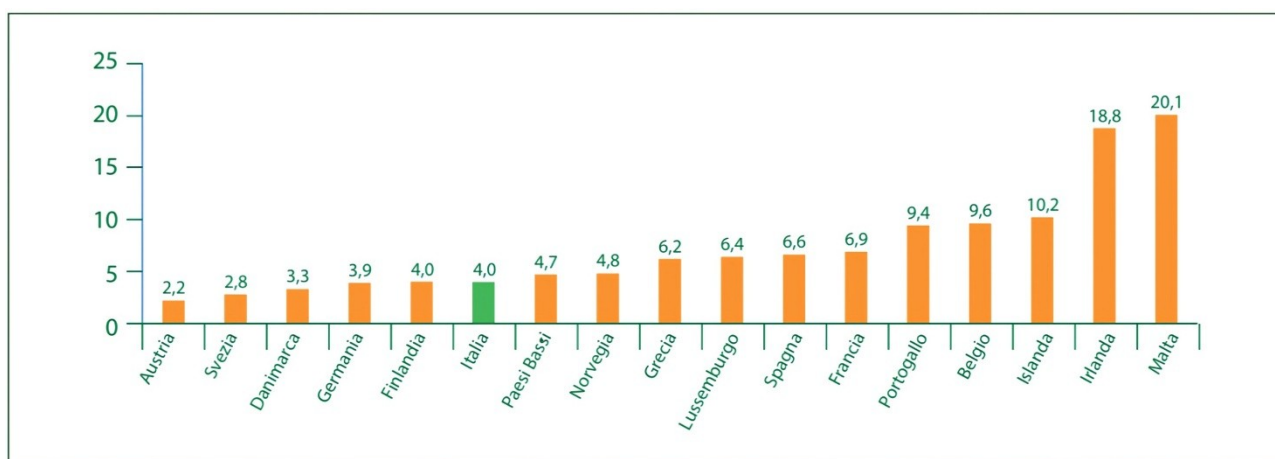


Figura 06 - Incidenza *HIV*: numero di nuove diagnosi per 100.000 residenti in Italia e nei 17 paesi dell'Europa Occidentale. Fonte tratta e modificata dal Notiziario dell'ISS volume 33 – n. 11 novembre 2025.

L'Italia rispetto ai paesi dell'Europa Occidentale si classifica tra i paesi con un'incidenza bassa, esattamente al quinto posto con Finlandia.

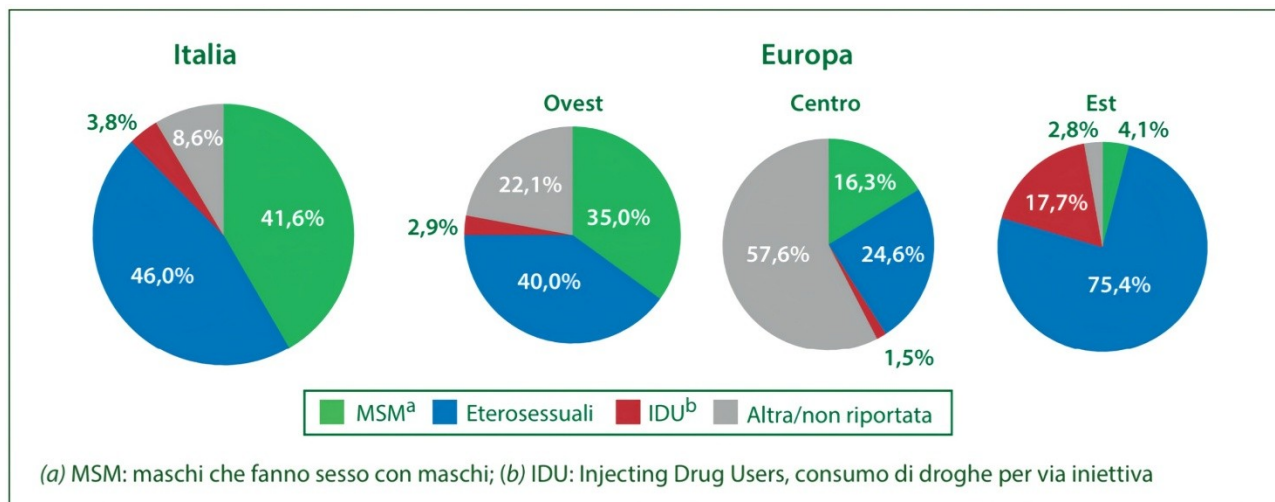


Figura 07 - confronto tra Italia ed Europa delle modalità di trasmissione *HIV*: distribuzione percentuale.
Fonte tratta e modificata dal Notiziario dell'ISS volume 33 – n. 11 novembre 2025.

In Italia, la trasmissione avviene quasi esclusivamente per via sessuale, a conferma del fatto che l'infezione non si limita a singole categorie isolate. Sebbene il grafico dell'Europa occidentale sia simile a quello italiano, presenta una quota percentuale significativa di dati classificati come "altra/non riportata", un valore che in Italia è più contenuto. Il grafico dell'Europa Centrale, invece, presenta un'enorme fetta grigia e ciò suggerisce che più della metà delle nuove diagnosi avviene senza che venga identificato ufficialmente la modalità. Infine, L'Europa dell'Est ha anch'essa una percentuale alta per la trasmissione sessuale, ma rispetto al resto un'alta percentuale di trasmissione tramite siringhe infette. ^{14 15}

CAPITOLO 02

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE COMBINATA HAART: EFFICACIA, LIMITE E PROSPETTIVE

2.1 Definizione e principi della terapia antiretrovirale ad alta efficacia

La terapia *HAART* (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), conosciuta anche come terapia antiretrovirale combinata o *cART*, rappresenta una strategia farmacologica d'elezione per coloro che convivono con l'*HIV*. Questa terapia viene utilizzata per gestire e trattare il virus *HIV-1* e l'innovazione principale, rispetto ai precedenti approcci, che prevendevano la somministrazione di un solo tipo di farmaco, risiede proprio nell'combinare più farmaci antiretrovirali. Lo scopo è quello di colpire il virus su più fronti per renderlo inefficiente e prevenire un'eventuale resistenza, pertanto i punti principali risultano:

- massima soppressione virale: I farmaci, agendo in modo sinergico, riescono a inibire e/o bloccare la replicazione del virus a livelli molto bassi tali da rendere la carica virale non rilevabile nel sangue. Questo permette al sistema immunitario, drasticamente danneggiato, di recuperare la sua funzionalità;
- prevenire la resistenza: il virus *HIV* è caratterizzato da un'elevata capacità di mutare e sviluppare di conseguenza una resistenza verso i farmaci. L'utilizzo contemporaneo di diversi farmaci con meccanismi d'azione differenti riduce la possibilità che il virus vada a sviluppare mutazioni che gli consente di annullare l'effetto di tutti i farmaci impiegati. Questa strategia ha reso la terapia più efficace nel lungo periodo e ha migliorato in modo significativo le aspettative di vita dei pazienti.

Lo sviluppo di questa nuova strategia ha reso l'infezione una condizione controllabile. Sebbene non comporti la sua guarigione completa, consente all'individuo sieropositivo di condurre una vita lunga e di buona qualità, paragonabile a quella di una persona non infetta e ridurre a zero il rischio di trasmettere il virus per via sessuale. La gestione di questa terapia richiede l'attenzione di un gruppo sanitario professionale, poiché il trattamento deve tener conto delle indicazioni, del meccanismo d'azione delle potenziali controindicazioni con altri farmaci che vengono già somministrati al paziente per condizioni croniche. ^{16 17}

2.2 Criteri per l'inizio della terapia: Linee Guida Nazionali

Secondo le Linee Guida Italiane (edizione 2017) sull'utilizzo della terapia antiretrovirale la gestione diagnostica clinica della persona affetta da *HIV-1*, Si raccomanda che la HAART venga iniziata in tutte le persone che sono affette con certezza dal virus, indipendentemente dal numero di cellule T CD4+. Questo approccio è basato su evidenze scientifiche che hanno dimostrato i benefici di un intervento precoce, non solo per la salute del paziente stesso ma anche per la prevenzione della trasmissione del virus. Tuttavia, esistono delle specificità riguardo alla tempistica di inizio della terapia, in quanto l'aspetto importante è la presenza di infezioni opportunistiche acute. In questi casi:

- la terapia antiretrovirale deve essere iniziata il più precocemente possibile, idealmente entro 2 settimane dalla diagnosi della maggior parte delle infezioni opportunistiche;
- in specifici casi, come per i pazienti affetti da meningite criptococcica, l'inizio della terapia viene sconsigliata prima della conclusione della terapia d'attacco per l'infezione stessa, poiché potrebbe portare a sviluppare conseguenze gravi che aggraverebbero la situazione clinica del paziente.

Un'altra condizione da focalizzare, per l'inizio della terapia, riguarda le donne che scoprono di essere in gravidanza o che lo sono già o per le donne sieropositive che cercano un figlio: in questo caso, la situazione clinica dovrà essere valutata attentamente con il medico curante in quanto la gravidanza rappresenta un criterio aggiuntivo per l'inizio della terapia stessa. Lo scopo primario è la soppressione della carica del virus non solo per la salute della madre, ma, in questo particolare caso, anche per prevenire la trasmissione del virus al feto.

Bisogna quindi considerare diversi punti: in primo luogo risulta importante sottolineare che *efavirenz* non deve essere somministrato nel primo trimestre a causa del rischio teratogeno, tra gli inibitori delle integrasi, il *raltegravir* è attualmente il farmaco raccomandato in gravidanza ed infine l'uso di *cobicistat* e tenofovir alafenamide (*TAF*). È ancora limitato per mancanza di dati scientifici. Per garantire una migliore aderenza e risposta virologica, è raccomandato (ove possibile) l'uso del *Single Tablet Regimen*, ovvero la somministrazione di una singola compressa che contiene più principi attivi.

Oltre ai criteri clinici, le linee guida sottolineano l'importanza di valutare attentamente il paziente prima di iniziare la terapia, in quanto la base su cui si deve porre l'attenzione non è solo su un aspetto farmacologico e terapeutico ma anche sull'aspetto psicologico, ovvero la fiducia tra paziente e medico. Questo include:

- il medico deve assicurarsi che il paziente abbia appreso pienamente la necessità di una terapia a vita e che sia motivato ad aderire alla terapia stessa in modo rigoroso e costante, in quanto l'aderenza è cruciale per il successo del trattamento ed evitare lo sviluppo di resistenze virali;
- il medico deve spiegare chiaramente al paziente che la terapia ha un duplice obiettivo: garantire la sua salute e prevenire la trasmissione del virus.

La decisione di intraprendere questa terapia è oggi universalmente raccomandata a tutti i pazienti, ma ciò richiede una valutazione attenta delle condizioni cliniche individuale e un forte impegno da parte del paziente, supportato da una comunicazione chiara e continuativa con il medico di fiducia. ¹⁸

2.3 Classi farmacologiche impiegate nella HAART

Le classi farmacologiche impiegate nella terapia HAART vengono raggruppate in base al meccanismo d'azione, in quanto questi agiscono su diverse fasi del ciclo replicativo:

- inibitori dell'ingresso e dell'adesione: questa classe di farmaci è suddivisa in due categorie. Gli inibitori della fusione, come *enfuvirtide*, che si legano alla glicoproteina gp41 del virus, impedendo la fusione con le cellule T CD4+. Gli antagonisti del recettore chemiochinico (CCR5 antagonist), come *maraviroc*, che invece bloccano selettivamente l'ingresso nelle cellule T CD4+ prevenendo l'interazione tra le cellule e le subunità gp120. In questo modo il virus non può replicarsi, poiché viene bloccato il suo ingresso nella cellula ospite;
- inibitori della trascrittasi inversa: nel momento in cui il virus entra nella cellula ospite, deve convertire il suo materiale genetico RNA in DNA per poterlo inserire nel nucleo della cellula umana. L'enzima che si occupa di questa trasformazione prende il nome di trascrittasi inversa. I farmaci di questa classe bloccano questo processo grazie agli inibitori nucleosidici (NRTIs) e nucleotidici (NtRTI) come *abacavir*, *didanosina*, *lamivudina*, *stavudina*, *emtricitabina*, *tenofovir* e *zidovudina*, i quali sono analoghi di

nucleosidi che si inseriscono nella catena di DNA causando la terminazione prematura. Ed infine vengono impiegati anche gli inibitori non nucleosidici (NNRTIs) come *delavirdina*, *efavirenz*, *nevirapina* e *rilpivirina* che si legano direttamente all'enzima (sito allosterico) determinando il suo cambiamento conformazionale rendendolo così inefficiente;

- inibitori delle integrasi (INSTIs): dopo aver creato una copia del DNA, il virus deve integrarla nel DNA della cellula ospite. L'enzima responsabile prende il nome di integrasi. I farmaci come *dolutegravir*, *elvitegravir* e *raltegravir* bloccano il processo, impedendo al DNA del virus di diventare parte del genoma umano e di conseguenza di replicarsi;
- inibitori delle proteasi (PIs): nel momento in cui la cellula infetta produce nuove particelle virali, queste nascono in una forma immatura e per maturare, di conseguenza diventare infettive, hanno bisogno di un altro enzima, ovvero delle proteasi. I farmaci di questa classe come *atazanavir*, *darunavir* e *indinavir* impediscono il taglio proteolitico delle glicoproteine *gag/pol*, portando alla formazione di virioni immaturi e non infetti. Questi inoltre vengono somministrati con agenti potenziati come *ritonavir* o *cobicistat*, inibitori enzimatici, per migliorarne l'efficacia e l'emivita – quindi sono considerati potenziatori farmacocinetici o *booster*;
- inibitori del capsido: questi farmaci, che rappresentano una classe più recente, agiscono andando ad interferire con il guscio proteico, chiamato capsido, che protegge il materiale genetico del virus. Bloccando la formazione o il corretto funzionamento di questo guscio, il virus non è più in grado di assemblarsi o rilasciare il suo materiale genetico, compromettendo così la sua replicazione.^{19 20}

2.4 Evoluzione della terapia antiretrovirale e innovazioni terapeutiche

La storia della terapia *HAART* è in continua evoluzione ed è stata segnata dallo sviluppo e dal perfezionamento degli *NRTI* (inibitori nucleosidici e non nucleosidici), che sono stati i primi farmaci approvati per l'infezione da *HIV* a partire dalla *zidovudina* già nel 1987. Inizialmente, l'approccio era la monoterapia ma la comparsa rapida di resistenze virali ha dimostrato come un solo farmaco fosse insufficiente, oltre agli effetti collaterali che erano molto pesanti. Di conseguenza, la svolta è arrivata con l'introduzione della terapia combinata negli anni '90, che prevedeva l'associazione di due *NRTI*. A questi si aggiungeva un terzo farmaco, come l'inibitore delle proteasi o non nucleosidico della trascrittasi inversa (*NNRTI*), per formare la potente combinazione nota come *HAART*.

Tutto questo, quindi, ha portato a vere innovazioni non solo dal punto di vista farmacologico-clinico ma anche sull'aspetto della vita del paziente, con un calo dei decessi legati al virus:

- all'inizio la terapia richiedeva l'assunzione di un grande numero di compresse al giorno rischiando così che il paziente fosse meno aderente alla terapia. Per ovviare a questa problematica, si è optato per la co-formulazione ovvero alla combinazione di farmaci in un'unica compressa, così da semplificare l'aderenza e ridurre al minimo il rischio di fallimento del trattamento dovuto alle dimenticanze o complessità del regime terapeutico. L'evoluzione prende il nome di *Single Tablet Regimen (STR)*;
- i farmaci antiretrovirali di prima generazione, oltre all'effetto terapeutico, portavano spesso all'insorgenza di effetti collaterali significativi. Infatti, questi farmaci, come *zidovudina* o *stavudina*, sono stati sostituiti da farmaci più sicuri e meglio tollerati, come *tenofovir alafenamide* permettendo di ridurre i problemi di tossicità a lungo termine, soprattutto a livello renale e osseo;
- le terapie più recenti, soprattutto quelli che includono inibitori delle integrasi di seconda generazione, hanno una barriera genetica molto alta. Ciò significa che è estremamente difficile per il virus sviluppare resistenza al trattamento e questo porta al successo terapeutico quasi universale, associato a una ridotta possibilità di fallimento della stessa. In particolare, si può parlare di come nei paesi ad alto reddito le resistenze siano diventate un evento molto raro grazie all'uso di questi regimi potenti e facili da seguire;
- negli ultimi anni, la ricerca ha portato alla luce nuovi orizzonti che includono nuove terapie per ridurre ulteriormente la tossicità e migliorare la qualità di vita del paziente. Per anni la terapia combinata è stata considerata il pilastro del trattamento, ma per minimizzare la potente tossicità associata a farmaci come gli NRTI, la comunità scientifica ha iniziato a sperimentare il regime a due farmaci. Inizialmente, l'approccio è stato accolto con molti dubbi, ma studi recenti hanno dimostrato come anche questa terapia possa essere molto efficiente, o per meglio dire non inferiore rispetto a quella a tre farmaci. L'innovazione più promettente però riguarda i farmaci *Long Acting*: consiste nella sostituzione della compressa quotidiana con iniezioni periodiche (mensili o bimestrali) di diversi farmaci, il cui obiettivo principale è quello di liberare il paziente dal vincolo dell'assunzione giornaliera, migliorando così l'aderenza a lungo termine. ²¹

2.5 Benefici clinici e impatto sulla qualità della vita

I benefici sono molteplici:

- la quantità del virus nel sangue viene abbassata fino a livelli non rilevabili (< 50 copie/mL), poiché il raggiungimento di questo stato risulta essere importante per la salute del paziente stesso, ma anche per ridurre la possibilità di trasmissioni del virus ad altre persone;
- grazie all'abbassamento della carica virale, e quindi al controllo della replicazione del virus, il sistema immunitario ha possibilità di recuperare la sua funzionalità e questo si riflette soprattutto nell'aumento del numero dei linfociti T CD4+, ovvero cellule che vengono attaccate dal virus stesso. Un loro numero elevato identifica la ripresa del sistema immunitario che quindi è in grado di combattere eventuali infezioni opportunistiche associate allo stato patologico dell'*AIDS*;
- grazie al ripristino del sistema immunitario, la terapia *HAART* riduce drasticamente l'incidenza di infezioni e tumori che un sistema immunitario compromesso non riuscirebbe a contrastare. Questo ha trasformato l'infezione da una condanna a morte quasi certa a una condizione clinico-medica gestibile;
- prima di questa terapia, l'aspettativa di vita come precedentemente accennato era molto limitata. Oggi, invece, la persona sieropositiva che inizia la terapia in tempestive consone e mantenuta nel tempo può godere di un'aspettativa di vita quasi simile a quella di una persona sieronegativa;
- la terapia inoltre ha ridotto la necessità di ricoveri ospedalieri frequenti, permettendo di condurre una vita normale, dedicandosi al lavoro, alla famiglia o anche alle relazioni sociali. La possibilità di gestire la malattia ha migliorato l'approccio psicologico del paziente;
- il successo della terapia inoltre ha migliorato l'aspetto più importante, ovvero lo stigma sociale verso le persone sieropositive: sapere che il virus può essere controllato e che si può condurre una vita normale, ha impattato positivamente sulla salute mentale e sul benessere emotivo sia dei pazienti sieropositivi che sieronegativi, permettendo loro di guardare al futuro con occhi speranzosi. ²²

2.6 Criticità della terapia *HAART*

Nonostante la terapia *HAART* abbia portato a molti vantaggi, il suo utilizzo a lungo termine può portare a sfide significative. Queste criticità richiedono una gestione molto

attenta da parte del medico curante per garantire il giusto successo della terapia nel tempo.^{23 24 25}

2.6.1 Aderenza terapeutica

Quando si parla di aderenza terapeutica si fa riferimento al comportamento del paziente nei confronti della terapia: viene infatti definita il rispettare o adeguarsi del paziente alla terapia che deve seguire in termini di dose, modalità e tempi di somministrazione. Ma la mancata aderenza, anche in piccola parte, può compromettere il successo del trattamento per due motivi principali: 1) nel momento in cui il paziente salta la dose giornaliera, la concentrazione del farmaco nel sangue diminuisce, non riuscendo più a sopprimere la replicazione del virus e questo permette al virus stesso di tornare a moltiplicarsi, rendendo inutili tutti gli sforzi terapeutici effettuati fino a quel momento; 2) il virus replicandosi in presenza di una quantità insufficiente di farmaci, ha la possibilità di mutare rendendo i farmaci meno efficienti, se non addirittura inefficienti, portando quindi alla modifica della terapia e limitando le opzioni future per il paziente stesso.

Per questi motivi la relazione tra medico e paziente deve essere basata sul dialogo e sulla fiducia, in quanto il medico stesso deve mirare a costruire una profonda comprensione dell'importanza di una rigorosa aderenza.

2.6.2 Effetti collaterali e tossicità a lungo termine

La terapia deve essere somministrata per tutta la vita del paziente e inevitabilmente ci saranno effetti collaterali a lungo termine. Questi però, con le nuove terapie, sono stati migliorati notevolmente ma rimangono comunque una criticità da gestire. Possono infatti manifestarsi all'inizio della terapia sintomi come nausea, vomito, mal di testa, stanchezza, insonnia ed eruzioni cutanee. Nella maggior parte dei casi questi sintomi tendono a diminuire o a scomparire con il tempo. Con il passare degli anni, possono insorgere problemi più seri legati all'uso prolungato di questi farmaci come problemi renali ed epatici, alterazioni metaboliche come aumento del colesterolo e dei trigliceridi, problemi di distribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia). Proprio per questo aspetto, i pazienti in terapia sono sottoposti a controlli regolari per monitorare gli effetti collaterali e minimizzarli il più possibile.

2.6.3 Insorgenza di resistenze farmacologiche

Come già accennato, la resistenza farmacologica è una delle principali preoccupazioni, in quanto può portare a ridurre l'efficacia dei farmaci contro il virus rendendo la terapia inutile. Esistono due tipologie di resistenze: si può parlare di resistenza acquisita, che si verifica quando il virus, a causa di una scarsa aderenza terapeutica da parte del paziente, muta e diventa insensibile ai farmaci e la gestione di questa resistenza è complicata in quanto comporta l'uso di test di resistenza per selezionare un nuovo regime che sia efficace. Si può parlare inoltre di resistenza trasmessa, che insorge solo in alcuni casi. Quando un paziente viene infettato da un ceppo di *HIV* già resistente ad uno o più farmaci, si opta, prima di iniziare la terapia, di effettuare il test di resistenza per identificare l'eventuale presenza di mutazioni e scegliere una terapia che sia efficace contro il virus sin dall'inizio.

CAPITOLO 03

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE *LONG ACTING*: L'INNOVAZIONE FARMACOLOGICA

3.1 Introduzione ai farmaci *Long Acting (LA)*: razionale e obiettivi terapeutici

Il razionale che ha portato allo sviluppo di una nuova strategia terapeutica è stato dettato dalla necessità di affrontare le limitazioni cliniche e psicosociali che ostacolavano, in modo non indifferente, il successo della terapia antiretrovirale somministrata per via orale. Lo scopo finale, quindi, è quello di migliorare sia la soppressione della carica virale sia la qualità di vita del paziente. A livello globale i tassi di aderenza alla terapia orale si registrano al di sotto del 50% in quanto sono influenzati dall'assunzione quotidiana di compresse e dall'ansia di un'eventuale dimenticanza e ciò porta all'interruzione o ad assumere in modo discontinuo i farmaci. L'insieme di questi fattori vanno a decretare sia il fallimento della terapia che una maggiore possibilità di insorgenza di resistenze farmacologiche. Inoltre, la somministrazione giornaliera di compresse costringe il paziente alla consapevolezza della malattia di cui è affetto e di un maggiore rischio di rivelare la propria condizione clinica in pubblico portando ad un aumento dello stigma. I farmaci *LA*, di conseguenza, migliorano tutti questi aspetti perché si tratta di formulazioni a rilascio modificato, quindi, il principio attivo viene rilasciato lentamente nel tempo, tramite un'iniezione intramuscolare ogni mese o 2 mesi, che viene eseguita da un operatore sanitario. Questa modalità ha potuto:

- migliorare l'aderenza alla terapia;
- mantenere una soppressione della carica virale ($U=U$);
- mantenere le concentrazioni plasmatiche costanti nel tempo;
- mantenere le concentrazioni del farmaco al di sopra della soglia IC95 necessaria per ottenere l'effetto desiderato;
- migliorare la biodisponibilità, in quanto viene evitato il passaggio a livello gastrointestinale ed epatico.

Da un sondaggio europeo emerge che circa l'80% dei pazienti preferisce i farmaci *LA* perché più convenienti e circa il 50% li utilizzano per evitare di rivelare la propria condizione, in quanto le somministrazioni avvengono in ambito ospedaliero. ^{26 27 28 29}

3.2I farmaci *Long Acting* attualmente disponibili

Il regime completo *LA* attualmente disponibile per la terapia antiretrovirale è dato dalla combinazione di due farmaci, ciascuno appartenente a due classi farmacologiche differenti: *cabotegravir* – nome commerciale *Vocabria®* – che rappresenta la classe farmacologica degli inibitori delle integrasi INI; *rilpivirina* – nome commerciale *Rekambrys®* – fa parte della classe farmacologica degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa NNRTI.

I farmaci sono accessibili a pazienti idonei, ovvero a pazienti sieropositivi adulti che presentano una soppressione virologica < 50 copie/mL, e i soggetti devono seguire un regime terapeutico stabile, di conseguenza non devono presentare una presente o passata resistenza virale o fallimento virologico agli agenti della classe a cui appartengono questi due farmaci.³⁰

3.3 *Cabotegravir*: meccanismo d'azione, formulazione e modalità di somministrazione

Il principio attivo *cabotegravir*, appartenente alla classe farmacologica dei farmaci antiretrovirali inibitori delle integrasi INI del virus HIV-1. L'enzima integrasi è una proteina che svolge un ruolo importante, ovvero quello del trasferimento del DNA virale nel DNA della cellula ospite. Il farmaco, quindi, si lega al sito attivo dell'enzima in questione con lo scopo di bloccare la replicazione del virus – possiede un'emivita di circa 41 ore. *Vocabria®* è prodotto dalla società *ViiV Healthcare BV*, la sua autorizzazione in commercio AIC ed è il 17 dicembre del 2020 ed esiste come sospensione iniettabile a rilascio prolungato in due dosaggi diversi: 400 mg/3 mL o 600 mg/3 mL. Lo stesso principio attivo è stato sviluppato anche in forma farmaceutica solida, ovvero in compresse rivestite con film, bianche ed ovali in un dosaggio di 30 mg. Per entrambe le forme farmaceutiche, *Vocabria®* dovrà essere sempre preso in associazione a *rilpivirina*. *Vocabria®*, come da foglietto illustrativo, viene somministrato a pazienti e adulti e adolescenti con un'età non inferiore ai 12 anni e con un peso corporeo non inferiore ai 35 kg, con una carica virale non rilevabile senza un fallimento terapeutico della terapia *cART*. Tale approccio sottolinea che i farmaci *LA* non sono utilizzati per la completa guarigione ma per mantenere sotto controllo la malattia finché il paziente possa condurre una vita di qualità. Per la popolazione di adolescenti con un'età inferiore 12 anni di età e con un peso inferiore ai 35 kg, non si consiglia la somministrazione del farmaco in quanto non sono stati condotti studi clinici. Nel foglietto illustrativo vengono

riportate anche informazioni riguardo alla popolazione anziane per le donne in gravidanza: il paziente anziano assorbe, distribuisce, metabolizza ed elimina in modo simile ad un adulto giovane il farmaco *Vocabria*®; tuttavia, le conclusioni si basano su poche osservazioni e per questo motivo la somministrazione sia orale che iniettabile deve essere fatta con prudenza e monitoraggio. Negli studi clinici oltre ad essere stati inclusi pochi pazienti anziani, sono state incluse poche donne in gravidanza: né gli animali come ratti o conigli, il farmaco in forma farmaceutica orale non ha mostrato effetti teratogeni, di conseguenza non ha causato malformazioni congenite. Tuttavia, a dosi superiori a quelle terapeutiche si osservano l'insorgenza di problematiche e di conseguenza non si possono escludere completamente potenziali rischi anche nell'essere umano. Le incertezze assumono un peso maggiore nel caso della forma farmaceutica iniettabile: il farmaco quando viene somministrato a livello intramuscolare può rimanere in circolo fino a 12 mesi o poco più e questo comporta che se una donna dovesse scoprire di essere in gravidanza dopo aver ricevuto la dose di farmaco, non sarebbe possibile interrompere l'esposizione del feto nei confronti del farmaco e proprio per questo motivo, qualora una donna fosse in gravidanza o stia pianificando di rimanere incinta, non è raccomandabile l'uso del farmaco e ne dovrà parlare con il medico curante. Per quanto riguarda l'allattamento, non è noto se il farmaco possa passare nel latte materno anche se c'è un'altra possibilità e quindi si consiglia sempre di parlarne con il medico curante: a prescindere però da ciò, non è raccomandato all'allattamento nelle donne sieropositive in quanto l'infezione da *HIV* può essere trasmessa dalla madre al figlio tramite il latte materno.

Il farmaco *Vocabria*® è controindicato in qualsiasi paziente che presenti una ipersensibilità al principio attivo stesso e/o ad uno degli eccipienti che vengono utilizzati come il polisorbato (per la sospensione iniettabile) e il lattosio (per la forma farmaceutica orale). Inoltre, vengono riconosciuti controindicazioni con i farmaci anticonvulsivanti come *carbamazepina*, *Oxacarbazepina*, *fenitoina* e *fenobarbital* che possono ridurre la concentrazione plasmatica del farmaco antivirale; con i farmaci antimicobatterici come *rifampicina*, *rifapentina* e *rifabutina* in cui si osserva una diminuzione della concentrazione plasmatica del farmaco antiretrovirale. Non sono stati invece rilevati controindicazioni con i contraccettivi orali e con i farmaci antiretrovirali contro *HIV-1* come gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

Vocabria®, come altri medicinali, oltre all'effetto farmacologico positivo può presentare effetti indesiderati che possono essere di lieve o moderata entità. Le reazioni più comuni sono mal di testa, capogiri (in questo caso non è raccomandato l'uso di veicoli e/o di macchinari), disturbi del sonno e gastrointestinali, nausea, mialgia, affaticamento e un senso di malessere generico. Sono frequenti anche reazioni nel sito in cui viene fatta l'iniezione come dolore, indurimento, arrossamento sensazioni di febbre nei giorni successivi che si riducono man mano che il trattamento viene eseguito. Possono comparire anche effetti che sono meno comuni come episodi di svenimento dopo l'iniezione, alterazioni degli esami epatici o segni di sofferenza del fegato, nei pazienti con pregressi problemi psicologici possono insorgere pensieri suicidi e raramente possono verificarsi reazioni molto gravi come la Sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica, in questi casi si dovrà interrompere immediatamente il trattamento.

Come detto precedentemente, esistono due dosaggi e il motivo è quello di offrire una maggiore flessibilità al paziente nella somministrazione ogni mese o ogni 2 mesi: si ricorda però che la scelta dipende non solo dalla preferenza del paziente, ma anche dalla risposta al trattamento e dalle indicazioni del medico. Si potrà anche scegliere, prima di passare alla terapia iniettabile, di valutare la tollerabilità al farmaco con la forma farmaceutica orale e, dopo circa un mese, passare alla forma iniettabile oppure si potrà anche scegliere di iniziare direttamente con la fase iniettabile con una raccomandazione ben precisa: il paziente dovrà rispettare tutte le visite che verranno programmate con una flessibilità di 7 giorni prima o dopo la data prefissata per l'iniezione, al fine di mantenere sotto controllo la carica virale e minimizzare il rischio di una possibile resistenza dovuta alla non aderenza del paziente nei confronti del trattamento.

	FASE DI INDUZIONE ORALE
Medicinale	Per un mese (almeno 28 giorni), seguita dall'iniezione iniziale^a
Cabotegravir	30 mg una volta al giorno
Rilpivirina	25 mg una volta al giorno

Figura 09 – Schema posologico per la fase di induzione orale. Fonte: tratta e modificata dal sito https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&keywords=anyword&search_api_fulltext=Vocabria%20

	INIEZIONE INIZIALE	INIEZIONE DI MANTENIMENTO
Medicinale	Iniziare l'iniezione l'ultimo giorno della terapia ART corrente o dell'induzione orale (se usata)	Un mese dopo l'iniezione iniziale e in seguito mensilmente
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirina	900 mg	600 mg

Figura 10 – schema posologico raccomandato per la somministrazione intramuscolare mensile. Fonte tratta e modificata dal sito

https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&keywords=anyword&search_api_fulltext=Vocabria%20

	INIEZIONI INIZIALI	INIEZIONI DI MANTENIMENTO
Medicinale	Iniziare l'iniezione l'ultimo giorno della terapia ART corrente o dell'induzione orale (se usata). Un mese dopo, deve essere somministrata una seconda iniezione iniziale.	Due mesi dopo l'ultima iniezione iniziale e in seguito ogni 2 mesi
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirina	900 mg	900 mg

Figura 11 – Schema posologico raccomandato per la somministrazione intramuscolare ogni 2 mesi. Fonte modificata e trattata dal sito

https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&keywords=anyword&search_api_fulltext=Vocabria%20

C'è la possibilità che un paziente voglia passare da una somministrazione mensile a bimestrale o viceversa: in questo caso, riceverà *cabotegravir* 600 mg (al posto di 400 mg) e successivamente a questa iniezione riceverà l'altra dose dopo 2 mesi; se volesse passare a quella mensile, allora riceverà non più una dose da 600 mg ma da 400 mg e successivamente a questa iniezione riceverà ogni mese la dose da 400 mg *cabotegravir*. Qualora il paziente non possa fare l'iniezione entro la data prestabilita o entro la finestra dei 7 giorni, dovrà contattare immediatamente il medico per poter passare ad una terapia orale che faccia da ponte per un massimo due visite consecutive; qualora il paziente, dopo due iniezioni mensili o dopo una iniezione bimestrale saltata, non riesca a ricevere la somministrazione, dovrà passare ad un trattamento terapeutico alternativo. La terapia

orale è una soluzione temporanea per evitare le interruzioni, ma l'aspetto importante rimane quello di non saltare mai il calendario delle somministrazioni.

La somministrazione viene effettuata da un operatore sanitario qualificato, in ambito ospedaliero seguendo precise indicazioni riportate di seguito e il contenuto della confezione sarà il seguente: 1 flacone di principio attivo (il flacone è in vetro di un colore scuro, con il tappo in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio grigio per entrambi i dosaggi, con una capsula flip-cap in plastica per 400 mg/2 mL grigio scuro e per 600 mg/3 mL arancio), 1 adattatore per flaconcino, 1 siringa e 1 ago da iniezione che verrà selezionato in base alla corporatura del paziente. Saranno necessari anche guanti non sterili, 2 tamponi imbevuti di alcool, 2 compresse di garza, un contenitore per oggetti appuntiti e il salva-ago. Durante la preparazione del farmaco, bisogna assicurarsi di avere a portata di mano anche il secondo farmaco che verrà iniettato (l'ordine è indifferente):

- controllare la data di scadenza e se ci sono corpi estranei,
- attendere almeno 15 minuti se il farmaco è stato conservato in frigorifero – in quanto si deve scaldare naturalmente,
- agitare per 10 secondi il farmaco e controllare la sospensione, la quale dovrà avere un aspetto uniforme – non sarà un problema qualora ci dovessero essere bolle d'aria,
- per la somministrazione rimuovere la capsula dal flaconcino e passare un tampone di alcool sul tappo di gomma, facendo attenzione che non venga contaminato,
- preparare l'adattatore per il flaconcino, senza rimuoverlo dal suo contenitore,
- posizionare il flaconcino su una superficie piana e posizionare successivamente l'adattatore che dovrà agganciarsi saldamente con uno scatto,
- con la siringa aspirare 1mL di aria che aiuterà nel prelevare il liquido,
- avvitare la siringa all'adattatore del flaconcino e premere lo stantuffo fino in fondo,
- capovolgere verticalmente la siringa e il flaconcino, aspirando lentamente,
- una volta aspirata la dose desiderata, mantenere sempre verticalmente il tutto e tenendo lo stantuffo in posizione si dovrà svitare la siringa dall'adattatore (controllando sempre la sospensione e il colore del farmaco da banco a rosa chiaro),
- inserire l'ago (sempre in posizione verticale) e posizionare il salva-ago,
- disinfettare la sede con il secondo tampone di alcool, lasciare asciugare all'aria ed eseguire l'iniezione lentamente in sede ventrogluteale – in quanto si trova lontano

dai nervi e dai vasi sanguigni più importanti – o dorsogluteale con la tecnica a trattazzo per evitare la fuoriuscita di farmaco,

- togliere la siringa e applicare una pressione sul sito di iniezione – non massaggiare,
- buttare la siringa negli appositi contenitori e ripetere la procedura con il secondo farmaco in un sito diverso da quello del primo farmaco.

Non esiste un antidoto in caso di sovradosaggio e la dialisi non è efficace, in quanto si lega fortemente alle proteine plasmatiche: quando *cabotegravir* entra in circolo, una parte resta libera e una parte si lega alle proteine plasmatiche come l'albumina. La parte libera è quella che esercita l'attività terapeutica e viene più facilmente eliminata dall'organismo; mentre la parte legata (per *cabotegravir* oltre il 99%) viene rimossa con più difficoltà dai reni e dalla dialisi – una procedura utilizzata per eliminare le sostanze tossiche, farmaci o prodotti di scarto dal sangue. In caso di sovradosaggio, bisognerà tenere monitorato il paziente, aspettando che il farmaco venga eliminato fisiologicamente.^{31 32}

3.4 Rilpivirina: meccanismo d'azione, formulazione e modalità di somministrazione

Il principio attivo *rilpivirina*, appartenente alla classe farmacologica dei farmaci antiretrovirali inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa NNRTI del virus *HIV-1*. L'enzima in questione, ovvero la trascrittasi inversa, trasforma l'RNA del virus in DNA il quale sarà fondamentale per la sua replicazione: il farmaco si lega al sito allosterico in modo non competitivo all'enzima che determinerà la sua deformazione e lo renderà incapace di svolgere la sua funzione e quindi bloccherà la conversione dell'RNA del virus in DNA – la sua emivita è stimata tra 13 e 28 settimane. *Rekambrys®* è prodotto dalla società *ViiV Healthcare BV* (AIC 17 dicembre 2020) ed esiste come sospensione iniettabile a rilascio prolungato in due dosaggi diversi: 600 mg/2 mL o 900 mg/3 mL. Lo stesso principio attivo è stato sviluppato anche in forma farmaceutica solida, ovvero in compresse rivestite con film, bianche ed ovali in un dosaggio 25 mg. Per entrambe le forme farmaceutiche, *Rekambrys®* dovrà essere sempre preso in associazione a *cabotegravir*. Il farmaco *Rekambrys®*, come da foglietto illustrativo, viene somministrato a pazienti adulti adolescenti con un'età non inferiore ai 12 anni e con un peso corporeo non inferiore ai 35 kg, con una carica virale non rilevabile e senza un fallimento terapeutico della terapia *HAART*; sottolineando che i farmaci *rilpivirina* e *cabotegravir* non sono utilizzati per la completa guarigione ma per mantenere sotto controllo la

malattia affinché il paziente possa condurre una vita in qualità. Per la popolazione di adolescenti con età inferiore ai 12 anni di età e con un peso inferiore ai 35 kg, non si consiglia la somministrazione del farmaco in quanto non sono stati condotti studi clinici. Nel foglietto illustrativo vengono riportati anche informazioni riguardo alla popolazione anziana e per le donne in gravidanza: il paziente anziano assorbe, distribuisce, metabolizza ed elimina in modo simile ad un adulto giovane il farmaco *rilpivirina*; tuttavia, le conclusioni si basano su poche osservazioni e per questo motivo la somministrazione sia orale che iniettabile deve essere fatta con prudenza e monitoraggio. Negli studi clinici oltre ad essere stati inclusi pochi pazienti e anziani, sono state incluse poche donne in gravidanza – fra le 300 e le 1000 donne: negli animali il farmaco non ha mostrato effetti teratogeni, di conseguenza non ha causato malformazioni congenite. Tuttavia, a dosi superiori a quelle terapeutiche non si può escludere completamente un potenziale rischio. Le incertezze assumono un peso maggiore dal momento che il farmaco, quando viene somministrato a livello intramuscolare, può rimanere in circolo fino a quattro anni e soprattutto quando la donna è in gravidanza il farmaco viene assorbito in minore concentrazione, di conseguenza si dovrà monitorare attentamente la carica virale della paziente. Per quanto riguarda l'allattamento non è noto se il farmaco possa passare nel latte materno anche se c'è un'alta possibilità e quindi si consiglia vivamente di parlarne con il medico curante: a prescindere da ciò, non è raccomandato l'allattamento nelle donne sieropositive in quanto l'infezione da *HIV* può essere trasmessa dalla madre al figlio tramite il latte materno.

Il farmaco *Rekambrys*® è controindicato in qualsiasi paziente che presenti una ipersensibilità al principio attivo stesso e/o ad uno degli eccipienti che vengono utilizzati cioè sodio < 1 mmol (sospensione iniettabile) e lattosio (forma farmaceutica orale). Inoltre, vengono riconosciuti controindicazioni con i farmaci anticonvulsivanti come *carbamazepina*, *oxcarbazepina*, *fenitoina* e *fenobarbital* che possono ridurre la concentrazione plasmatica del farmaco antiretrovirale a causa della inibizione dell'enzima CYP3A4; con i farmaci antimicobatterici come *rifampicina*, *rifapentina* e *rifabutina* che anch'essi diminuiscono la concentrazione plasmatica del farmaco antiretrovirale; con i farmaci antimicotici azolici come *ketoconazolo*, *fluconazolo*, *itraconazolo*, *posaconazolo* e *voriconazolo* in quanto potrebbero portare ad un aumento della Cmax di *Rekambrys*®; con i farmaci antibiotici macrolidi come *claritromicina* ed

eritromicina in quanto si potrebbe avere anche in questo caso l'aumento della Cmax di *Rekambrys®*; con i farmaci glucocorticoidi o corticosteroidi come *desametasone* in quanto potrebbe diminuire gli effetti di *Rekambrys®*, con i farmaci analgesici narcotici, antiaritmici, analgesici, inibitori della HMG Co-a reduttasi, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 e antidiabetici non sono stati registrati controindicazioni, ma si raccomanda una certa prudenza; non sono state rilevate controindicazioni anche per i contraccettivi orali e con i farmaci antiretrovirali contro *HIV-1*.

Rekambrys®, come tanti altri medicinali, oltre a dare effetti farmacologici positivi può dare effetti indesiderati che possono essere di lieve o moderata entità. Le reazioni più comuni sono mal di testa, capogiri (in questo caso non è raccomandato l'uso di veicoli e/o macchinari), disturbi del sonno e gastrointestinali, nausea, mialgia, affaticamento e un senso di malessere generico. Sono frequenti anche reazioni nel sito in cui viene fatta l'iniezione come dolore, indurimento, arrossamento sensazione di febbre nei giorni successivi che si riducono man mano che il trattamento prosegue. Possono comparire anche effetti che sono meno comune come episodi di svenimento dopo l'iniezione, alterazioni degli esami epatici o segni di sofferenza a livello epatico, nei pazienti con pregressi problemi psicologici possono insorgere pensieri suicidi e raramente possono verificarsi reazioni molto gravi come la Sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica, in quanto si dovrà interrompere immediatamente il trattamento.

	Fase di induzione orale
Medicinale	Per un mese (almeno 28 giorni), seguito dall'iniezione iniziale^a
Rilpivirina	25 mg una volta al giorno con un pasto
Cabotegravir	30 mg una volta al giorno

Figura 12 - Schema posologico per la fase di induzione orale. Fonte tratta e modificata dal sito <https://medately.co/it/drugs/NIPhJUz5ILYhILfuPPqLsRuej6d/rekambys-600-mg-sospensione-iniettabile-a-rilascio-prolungato>

Medicinale	Iniezione iniziale	Iniezioni di mantenimento
	Eseguire l'iniezione l'ultimo giorno della terapia ART in corso o dell'induzione orale (se utilizzata)	Un mese dopo l'iniezione iniziale e successivamente ogni mese
Rilpivirina	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Figura13 – Schema posologico di iniezione intramuscolare mensile raccomandato. Fonte tratta e modificata dal sito <https://medately.co/it/drugs/NIPhJUz5ILYhILfuPPqLsRuej6d/rekambys-600-mg-sospensione-iniettabile-a-rilascio-prolungato>

Medicinale	Iniezioni iniziali	Iniezioni di mantenimento
	Eseguire l'iniezione l'ultimo giorno della terapia ART in corso o dell'induzione orale (se utilizzata). Un mese dopo, deve essere somministrata una seconda iniezione	Due mesi dopo l'ultima delle iniezioni iniziali e successivamente ogni 2 mesi
Rilpivirina	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Figura 14 – Schema posologico di iniezione intramuscolare bimestrale raccomandato. Fonte tratta e modificata dal sito <https://medately.co/it/drugs/NIPhJUz5ILYhILfuPPqLSRuej6d/rekambys-600-mg-sospensione-iniettabile-a-rilascio-prolungato>

Come detto precedentemente, esistono due dosaggi e il motivo è quello di offrire una maggiore flessibilità al paziente nella somministrazione ogni mese o ogni 2 mesi: si ricorda però che la scelta dipende non solo dalla preferenza del paziente, ma anche dalla risposta al trattamento e dalle indicazioni del medico. Si potrà anche scegliere, prima di passare alla terapia iniettabile, di valutare la tollerabilità al farmaco con la forma farmaceutica orale e, dopo circa un mese, passare alla forma iniettabile oppure si potrà anche scegliere di iniziare direttamente con la fase iniettabile con una raccomandazione ben precisa: il paziente dovrà rispettare tutte le visite che verranno programmate con una flessibilità di 7 giorni prima o dopo la data prefissata per l'iniezione, al fine di mantenere sotto controllo la carica virale e minimizzare il rischio di una possibile resistenza dovuta alla non aderenza del paziente nei confronti del trattamento.

C'è la possibilità che un paziente voglia passare da una somministrazione mensile a bimestrale o viceversa: nel caso in cui si volesse passare a quella bimestrale, riceverà *rilpivirina* 900 mg (al posto di 600 mg) e successivamente a questa iniezione riceverà l'altra dose dopo 2 mesi; se volesse passare a quella mensile, allora riceverà non più una dose da 900 mg ma da 600 mg e successivamente a questa iniezione riceverà ogni mese la dose da 600 mg *rilpivirina*. Qualora il paziente non possa fare l'iniezione entro la data prestabilita o entro la finestra dei 7 giorni, dovrà contattare immediatamente il medico per poter passare ad una terapia orale che faccia da ponte per un massimo due visite consecutive; qualora il paziente, dopo due iniezioni mensili o dopo una iniezione bimestrale saltata, non riesca a ricevere la somministrazione, dovrà passare ad un trattamento terapeutico alternativo. La terapia orale è una soluzione temporanea per evitare le interruzioni, ma l'aspetto importante rimane quello di non saltare mai il calendario delle somministrazioni.

La somministrazione viene effettuata da un operatore sanitario qualificato, in ambito ospedaliero seguendo precise indicazioni riportate di seguito e il contenuto della confezione sarà il seguente: 1 flacone di principio attivo (il flacone è in vetro di un colore scuro, con il tappo in elastomero butilico e sigillo in alluminio grigio per entrambi i dosaggi, con una capsula strappo in plastica), 1 adattatore per flaconcino, 1 siringa e 1 ago da iniezione che verrà selezionato in base alla corporatura del paziente. Saranno necessari anche guanti non sterili, 2 tamponi imbevuti di alcool, 2 compresse di garza, un contenitore per oggetti appuntiti e il salva-ago. Durante la preparazione del farmaco, bisogna assicurarsi di avere a portata di mano anche il secondo farmaco che verrà iniettato (l'ordine è indifferente):

- controllare la data di scadenza e se ci sono corpi estranei,
- attendere almeno 15 minuti se il farmaco è stato conservato in frigorifero – in quanto si deve scaldare naturalmente,
- agitare per 10 secondi il farmaco e controllare la sospensione, la quale dovrà avere un aspetto uniforme – non sarà un problema qualora ci dovessero essere bolle d'aria,
- per la somministrazione rimuovere la capsula dal flaconcino e passare un tampone di alcool sul tappo di gomma, facendo attenzione che non venga contaminato,
- preparare l'adattatore per il flaconcino, senza rimuoverlo dal suo contenitore,
- posizionare il flaconcino su una superficie piana e posizionare successivamente l'adattatore che dovrà agganciarsi saldamente con uno scatto,
- con la siringa aspirare 1mL di aria che aiuterà nel prelevare il liquido,
- avvitare la siringa all'adattatore del flaconcino e premere lo stantuffo fino in fondo,
- capovolgere verticalmente la siringa e il flaconcino, aspirando lentamente,
- una volta aspirata la dose desiderata, mantenere sempre verticalmente il tutto e tenendo lo stantuffo in posizione si dovrà svitare la siringa dall'adattatore (controllando sempre la sospensione e il colore del farmaco da banco a rosa chiaro),
- inserire l'ago (sempre in posizione verticale) e posizionare il salva-ago,
- disinfettare la sede con il secondo tampone di alcool, lasciare asciugare all'aria ed eseguire l'iniezione lentamente in sede ventrogluteale – in quanto si trova lontano dai nervi e dai vasi sanguigni più importanti – o dorsogluteale con la tecnica a trattazzo per evitare la fuoriuscita di farmaco,
- togliere la siringa e applicare una pressione sul sito di iniezione – non massaggiare,

- buttare la siringa negli appositi contenitori e ripetere la procedura con il secondo farmaco in un sito diverso da quello del primo farmaco.

Non esiste un antidoto in caso di sovradosaggio e la dialisi non è efficace, in quanto si lega fortemente alle proteine plasmatiche: quando *Rekambrys*® entra in circolo, una parte resta libera e una parte si lega alle proteine plasmatiche come l'albumina. La parte libera è quella che esercita l'attività terapeutica e viene più facilmente eliminata dall'organismo; mentre la parte legata (per *rilpivirina* oltre il 99,7%) viene rimossa con più difficoltà dai reni e dalla dialisi – una procedura utilizzata per eliminare le sostanze tossiche, farmaci o prodotti di scarto dal sangue. In caso di sovradosaggio, bisognerà tenere monitorato il paziente, aspettando che il farmaco venga eliminato fisiologicamente. ^{33 34}

3.5 Evidenze scientifiche a supporto: i principali studi clinici

L'introduzione di un nuovo farmaco sul mercato non è mai dettata dal caso, ma è il risultato di un percorso rigoroso diversificato in fasi che fungono da filtro di sicurezza. Questo percorso prende il nome di sperimentazione clinica e ha lo scopo di studiare e verificare due importanti fattori quali la sicurezza e l'efficacia del farmaco stesso. In particolar modo, si articola in due fasi distinte:

- fase preclinica: in questa fase vengano effettuati gli studi sia in vitro sia in vivo. Gli studi in vitro portano a comprendere le caratteristiche iniziali della molecola e vengono effettuati su culture cellulari o su microrganismi in provetta; gli studi in vivo invece si effettuano sugli animali per studiare le fasi ADME del farmaco (farmacocinetica) e la sua sicurezza/tossicità prima di passare allo studio nell'organismo umano;
- fase clinica: questa fase comprende quattro fasi. Nello studio di fase 1 si effettua la primissima somministrazione nell'uomo su un numero limitato di volontari sani, in età non avanzata e senza malattie, al fine di valutare la sicurezza e la tollerabilità del medicinale. Qualora il profilo beneficio/rischio risulti essere ottimale, allora si passerà alla fase successiva. Nello studio di fase 2 si va a valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità del farmaco, ma in questo caso la somministrazione non coinvolge più volontari sani, bensì volontari pazienti. Nello studio di fase 3 i pazienti scelti rappresentano un numero significativo e in questo caso il farmaco viene

confrontato con un placebo (in aperto, in singola/doppia/tripla cecità) o con altri trattamenti, se già esistenti chiamati *gold standard*, che rappresentano il miglior trattamento esistente. È la parte più impegnativa della ricerca clinica, oltre al fatto che gli studi vengono effettuati su pazienti adulti, sugli anziani e anche sui bambini. Infine, nello studio di fase 4 si raccolgono dati su migliaia di pazienti trattati e in questa fase, post commercializzazione (significativo anche il ruolo della farmacovigilanza) si procede anche nello studio di nuove indicazioni, nuove vie di somministrazioni e associazioni.³⁵

Per i farmaci *cabotegravir* e *rilpivirina* sono stati effettuati quattro principali studi che hanno portato ad un esito positivo, quindi alla loro commercializzazione, e su pazienti che erano o alla prima terapia antiretrovirale o già in trattamento da diverso tempo, almeno 6 mesi. In particolare, di seguito riassunti gli studi:

- studi *FLAIR* e *ATLAS*: ai pazienti è stata somministrata l'associazione di *cabotegravir* + *rilpivirina* in formulazioni iniettabili o con altri regimi terapeutici. In seguito alle 48 settimane di trattamento, si è potuto riscontrare come i livelli del virus fossero superiori al limite per 11 pazienti su 591 (*cabotegravir* + *rilpivirina*) e per 10 pazienti su 591 (con altri regimi terapeutici);
- studio *ATLAS-2M*: l'obiettivo principale era dimostrare come questi due medicinali, somministrati in associazione, fossero efficaci come le terapie orali e grazie a questo studio si è potuto dimostrarlo. I risultati a 48 settimane dimostrarono come i livelli di virus fossero superiori al limite per 9 pazienti su 522, a cui furono somministrati i farmaci ogni 2 mesi e per 5 pazienti su 523, a cui furono somministrati gli stessi mensilmente;
- studio *MOCHA (IMPAACT 2017)*: lo studio in questione ha preso in esame una popolazione diversa, costituita da adolescenti in età pari o superiore a 12 anni e con un peso pari o superiore a 35 kg. I risultati hanno dimostrato come i farmaci *LA* arrivano nel sangue in un quantitativo simile a quello riscontrato in un adulto, affermando quindi che gli stessi hanno effetti terapeutici.

Gli enti che collaborano agli studi sono numerosi tra cui AIFA, ISS, comitati etici, strutture sanitarie, ricercatori e promotori.^{36 37}

3.6 Impatto sul Sistema Sanitario Nazionale

Entrambi i farmaci sono stati classificati in fascia H, ciò vuol dire che vengono rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale e possono essere utilizzati solo ed esclusivamente in ambito sanitario o in strutture specializzate. Nella Gazzetta Ufficiale, determina del 9 maggio 2022, viene stabilito anche il relativo prezzo:

<i>Vocabria</i> ® confezione 30mg compresse rivestite da film	
prezzo Ex Factory (IVA inclusa)	prezzo al pubblico (IVA inclusa)
€ 604,77	€ 998,11

<i>Vocabria</i> ® confezione 600mg sospensione iniettabile RM	
prezzo Ex Factory (IVA inclusa)	prezzo al pubblico
€ 1.205,57	€ 1.989,69

<i>Rekambrys</i> ® confezione 900mg sospensione iniettabile RM	
prezzo Ex Factory (IVA inclusa)	prezzo al pubblico (IVA inclusa)
€ 545,13	€ 899,69

Sebbene questi due farmaci siano stati sviluppati in due forme farmaceutiche diverse e per terapia mensile e bimestrale, nella Gazzetta Ufficiale si fa riferimento per *Vocabria*® al dosaggio di 600mg per la sospensione a RM; e per *Rekambrys*® al dosaggio di 900mg per la sospensione a RM. Questa scelta nasce dal fatto che il SSN predilige una terapia bimestrale, con l'obiettivo di migliorare l'efficacia e l'aderenza del paziente nei confronti della terapia stessa. Inoltre, è previsto uno sconto da applicare sul prezzo Ex Factory alle strutture sanitarie sia private che pubbliche, in base a ciò che è stato negoziato con AIFA e l'azienda produttrice. La vendita al pubblico effettiva è di € 811,97 per *Rekambrys*® e risulta essere di € 900,79 per la confezione di *Vocabria*® 30 mg compresse rivestite e di € 1.795,70 per la confezione da 600 mg in sospensione iniettabile a RM. ^{38 39}

CAPITOLO 04

LE STRATEGIE DI PREVENZIONE DELL'HIV: APPROCCI FARMACOLOGICI E NON FARMACOLOGICI

4.1 Prevenzione primaria, secondaria e terziari: concetti e obiettivi

La prevenzione viene definita come l'insieme di tutte le attività e di tutti gli interventi volti a promuovere la salute e ridurre il rischio di malattia di una persona o di un'intera comunità. Questo include la riduzione del numero delle persone che si ammalano (morbilità), il numero dei decessi (mortalità) e le conseguenze negative che possono insorgere nel momento in cui la malattia è già in corso. La prevenzione, però, non si limita al campo medico, viene operata svolgendo azioni semplici e quotidiane e con le campagne di sensibilizzazione finalizzate a promuovere determinate azioni per la tutela della salute pubblica. Ciò significa che coinvolge una vasta gamma di professionisti oltre ai medici, come infermieri, ma anche insegnanti, genitori e ogni cittadino che partecipa direttamente o indirettamente a questo percorso.

Gli obiettivi finali sono principalmente evitare che le malattie possano manifestarsi, controllarne la diffusione, favorire il reinserimento sociale e lavorativo delle persone affette da una determinata malattia e aumentare la qualità di vita delle stesse. Per raggiungere questi obiettivi esistono diversi livelli di prevenzione che agiscono in modo sinergico tra di loro.

La prevenzione primaria è il livello più importante poiché il suo obiettivo finale è quello di impedire che la malattia possa insorgere nell'individuo sano, andando ad eliminare i fattori di rischio. Si basa sul promuovere la salute attraverso le vaccinazioni, le campagne educative, l'igiene personale e la modifica dei comportamenti a rischio come il fumo delle sigarette, la sedentarietà o un'alimentazione non equilibrata. La prevenzione secondaria interviene quando la malattia è già in atto, ma senza mostrare sintomi evidenti e lo scopo è quello di identificare la stessa e curarla il prima possibile, per ridurre le conseguenze gravi e quindi favorire la guarigione: la chiave di tutto è una diagnosi precoce attraverso l'utilizzo di programmi screening o test diagnostici. La prevenzione terziaria, invece, riguarda tutti i pazienti che presentano la malattia già conclamata e spesso cronica: in questo caso l'obiettivo non è solo quello di curare la malattia, ma prevenire complicanze e/o recidive, migliorando la qualità di vita eseguendo controlli

periodici, riabilitazioni e supporto psicologico. Si sta inoltre diffondendo anche la prevenzione quaternaria che viene definita come prevenzione della ipermedicalizzazione. In altre parole, si mira ad evitare di sottoporre il paziente a trattamenti medici inutili o eccessivi che potrebbero indurre più danni che benefici.^{40 41}

4.2 Il ruolo cruciale della consapevolezza, dell'educazione e della riduzione dello stigma

Nella visione comune il principale nemico da combattere è il virus *HIV*, che per lungo tempo ha rappresentato una condanna di morte certa ma che ad oggi, grazie ai progressi della medicina, l'infezione è diventata una condizione cronica controllabile e gestibile. Infatti, le moderne terapie antiretrovirali permettono, a chi le segue in modo costante, di ridurre la carica virale fino a livelli non rilevabili e da qui nasce il concetto *U=U*, ovvero l'individuo sieropositivo che, sotto trattamento, non potrà trasmettere il virus per via sessuale. Tuttavia, permane un avversario ben più insidioso e difficile da sradicare: lo stigma sociale che ancora circonda le persone sieropositive. La battaglia contro i pregiudizi e la discriminazione è lunga e difficile ed è diventata la vera sfida da vincere. Questa discriminazione non è diffusa solo nelle società, ma, purtroppo, anche nei luoghi sanitari, gli stessi luoghi che dovrebbero garantire ascolto, protezione e assenza di pregiudizi ma che, in questo modo, minacciano la fiducia del paziente verso il SSN. Una ricerca europea ha rilevato che un terzo delle persone sieropositive non ha il coraggio di rivelare la propria condizione ai familiari; in ambito sanitario, circa il 30% dei pazienti ha subito discriminazione portando così ad una minore aderenza nei confronti della terapia, compromettendo la propria salute e oltre 18.000 operatori sanitari hanno paura infondate nel trattare i pazienti sieropositivi. A livello personale, la paura di essere giudicati porta il paziente ad isolarsi, sviluppare ansia e depressione; mentre a livello sociale la mancata aderenza alle terapie può portare ad aumentare in modo significativo la diffusione del virus stesso. Diventa così evidente che la lotta contro il virus non si vince solo attraverso l'utilizzo dei farmaci, ma anche attuando educazione e consapevolezza, oltre a combattere la disinformazione che alimenta lo stigma. Solo diffondendo la conoscenza del concetto *U=U* e promuovendo la cultura scientifica che porta all'inclusione, sarà possibile rendere accessibile a tutti i progressi medici. L'obiettivo finale non è solo sconfiggere il virus, ma costruire una società in cui una diagnosi da *HIV* non sia più motivo di paura o di esclusione.^{42 43}

4.3 Principali strategie di prevenzione non farmacologiche

L'unico modo per cui una persona può accertarsi di essere sieropositiva o sieronegativa è quella di sottoporsi a specifici test che vadano a rilevare la presenza del virus. Non esiste nessun test che però può essere effettuato subito dopo il contagio, in quanto l'organismo ha bisogno di tempo per sviluppare gli anticorpi o per far sì che il virus possa risultare rilevabile agli stessi. Questo intervallo si chiama periodo finestra e la durata di questo dipende dal tipo di test che si utilizza. Esistono diversi test per l'*HIV* che si distinguono in base alla loro rapidità e a ciò che ricercano nel sangue o nella saliva. Ci sono i test di laboratorio che sono i metodi più affidabili, eseguiti tramite un prelievo di sangue e si possono descrivere due tipologie: la prima riguarda test combinati di IV generazione (*ELISA*), i più avanzati poiché servono per una diagnosi definitiva ed essi ricercano sia gli anticorpi prodotti dall'organismo in risposta alla presenza del virus che una parte del virus stesso chiamato antigene *p24*, che compare molto precocemente. Grazie a questa doppia ricerca, il periodo finestra si riduce a soli 40 giorni; la seconda tipologia è rappresentata dai test di III generazione che ricercano solo gli anticorpi e per questo motivo hanno un periodo finestra maggiore (fino a 90 giorni) rispetto a quelli di IV generazione. Oltre ai test di laboratorio, esistono i test rapidi che sono considerati uno strumento di screening preliminare, fornendo un risultato in pochi minuti: Si eseguono prelevando una goccia di sangue dal dito o un campione di saliva. Non tutti i test rapidi possono essere acquistabili dal pubblico perché sono parte di un servizio sanitario o di una iniziativa di prevenzione gestita da professionisti, ma tra questi l'unico acquistabile in farmacia è il test per l'autodiagnosi. Cruciale è ricordare che il risultato ottenuto da questi test deve essere sempre accompagnato dalla conferma dei test di laboratorio.

In Italia, il test regolamentato per garantire la massima tutela del paziente, infatti, nelle strutture pubbliche è gratuito, non richiede impegnativa medica e il risultato non è collegato all'identità della persona (è anonimo), inoltre è una scelta personale sottoporsi al test. Anche i cittadini stranieri, indipendentemente dal permesso di soggiorno, possono accedere a questi controlli e per chi avesse intenzione di avere figli è consigliabile sottoporsi al test.

Il test di laboratorio può dare tre risultati: negativo, ciò significa che il valore al di sotto della soglia rilevabile e se il test è stato effettuato dopo la fine del periodo finestra, allora si può escludere il contagio; positivo, il valore in questo caso è al di sopra della soglia

rilevabile deve essere confermato da test più specifici; indeterminato, in questo caso il risultato non è né positivo né negativo e dovrà essere ripetuto in un momento successivo. Oltre a questi esistono anche i test *PCR*, ovvero i test della carica virale che vanno a misurare la quantità di virus presente nel sangue e sono estremamente sensibili, non utilizzabili per una diagnosi iniziale ma servono per monitorare l'andamento dell'infezione verificare l'efficacia delle terapie. Se la terapia è efficace, la carica del virus scende a livelli non rilevabili dimostrando così che il virus è sotto controllo. ^{44 45}

4.4 Principali strategie di prevenzione farmacologiche

4.4.1 Profilassi Pre-Esposizione (PrEP)

La Profilassi Pre-Esposizione (PrEP) si attua prima di una potenziale esposizione al virus, specialmente in un rapporto sessuale a rischio. Si basa sull'assunzione di una combinazione di farmaci antiretrovirali per via orale, in modo continuativo o “on demand”, cioè in prossimità di un rapporto sessuale. Questo offre una protezione significativa contro la trasmissione del virus, anche in assenza di profilattico. L'Organizzazione Mondiale della Sanità OMS la considera una misura di prevenzione efficace, ma ne raccomanda sia una corretta aderenza che all'uso in combinazione con altre strategie di prevenzione come il preservativo, in quanto non offre protezione contro le malattie sessualmente trasmissibili. Questa strategia richiede una valutazione medica specialistica e dal 2021 era a carico del paziente, mentre due anni dopo AIFA ha approvato la rimborsabilità dell'associazione *emtricitabina – tenofovir* Per adulti e adolescenti ad alto rischio. Da ricordare che l'uso prolungato di questa profilassi può portare all'insorgenza di effetti collaterali. Infine, il comitato per i medicinali per uso umano dell'agenzia europea per i medicinali ha approvato nuovi approcci per la terapia antiretrovirali: i LA come *lenacapavir*. ⁴⁶

4.4.2 Profilassi Post-Esposizione (PEP)

La Profilassi Post Esposizione (PEP) è una strategia che si attua dopo un evento ad alto rischio di infezione da *HIV*, quindi come intervento farmacologico di emergenza. Si somministra in combinazione ad altri farmaci antiretrovirali per un periodo di 4 settimane (circa 28 giorni), sotto la supervisione di un medico specialista. Per essere efficace, la PEP deve essere iniziata il prima possibile

(entro 48 ore dall'esposizione al rischio). La prescrizione è riservata a casi specifici in cui il rischio di contagio è certo o altamente probabile come esposizione professionale (es, puntura con ago che contiene sangue fresco), rapporti sessuali non protetti con una persona sieropositiva con una carica virale rilevabile o in tutti i casi di violenza sessuale con rapporti vaginali o anali. Questa terapia non è indicata nel caso in cui ci siano stati rapporti oro-genitali o oro-anali, né per punture accidentali con siringhe abbandonate. Ma per escludere il contagio, bisognerà sottoporsi a test diagnostici all'inizio del trattamento e anche successivamente. Come i farmaci della PrEP, anche i farmaci della PEP possono indurre nell'individuo effetti collaterali, per cui la loro prescrizione deve essere valutata attentamente. ⁴⁷

CAPITOLO 05

NUOVI ORIZZONTI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE MULTIRESISTENTE

5.1 Il panorama delle nuove terapie antiretrovirali: razionale e obiettivi

Con il passare del tempo, la medicina si è trovata a confrontarsi con numerose malattie sconosciute, per le quali è stato necessario ricercare strategie di prevenzione e profilattiche con il fine di limitare la loro diffusione e l'impatto sulla popolazione. Lo stesso percorso è avvenuto anche per l'infezione da *HIV*: una volta constatato che non sarebbe stata per sempre una malattia letale, si sono potuti sviluppare anche strumenti di prevenzione avanzati ed altamente efficaci. In questo contesto si parla di Profilassi Pre-Esposizione e Profilassi Post-Esposizione, le due strategie moderne volte a proteggere la salute dell'individuo prima o dopo un potenziale contatto con il virus. Come già affrontato nel precedente capitolo, la PEP consiste nel somministrare farmaci antiretrovirali ad un individuo che è stato, o potrebbe essere stato, esposto al virus. Si può distinguere la profilassi in ambito professionale, ovvero professionisti sanitari che possono essere stati esposti ad incidenti sul lavoro con aghi o punture, e non professionali, come in caso di rapporti sessuali non protetti. Per far sì che l'efficacia della terapia sia massima, la profilassi deve essere iniziata il prima possibile: entro le 2 ore ma non oltre le 72 ore. La PrEP, invece, è una strategia volta soprattutto a individui sieronegativi che presentano un alto rischio di essere infettati dal virus stesso. Prevede la somministrazione di farmaci antiretrovirali ogni giorno per ridurre il rischio e la sua efficacia direttamente proporzionale all'aderenza del paziente alla terapia. Le motivazioni che hanno portato i ricercatori a sviluppare le due strategie descritte sopra sono molteplici, tra cui:

- arginare e ridurre, con l'obiettivo finale di azzerare, il numero complessivo di nuove diagnosi in quanto il virus, soprattutto in fase acuta, presenta una carica virale molto elevata, rendendo alcune esposizioni molto pericolose e ciò ha avuto un impatto significativo sul SSN;
- necessità di proteggere la persona, soprattutto quando è esposta maggiormente al rischio di contrarre il virus, come per chi ha una relazione siero-discordante, soggetti vulnerabili e professionisti sanitari;

- esigenza di avere strumenti di prevenzione multilivello, che vadano oltre alle semplici ma importanti misure non farmacologiche: infatti, la PEP risponde ad una immediata prevenzione a seguito di una esposizione imprevista, mentre la PrEP risponde ad una continua protezione per chi è costantemente esposto al rischio.⁴⁸

5.2 *Lenacapavir*: inibitore del capsido nella terapia dell'*HIV* multiresistente

Tale farmaco è prodotto dalla ditta *Gilead Sciences Ireland UC*, AIC 17 dicembre 2022.

5.2.1 Profilo farmacologico e meccanismo d'azione

Il principio attivo *lenacapavir*, il cui nome commerciale è *Sunlenca®*, appartiene alla classe farmacologica dei farmaci antiretrovirali inibitore della funzione del capsido del virus. Esso viene utilizzato sia per il trattamento dell'infezione causata dallo stesso *HIV* in pazienti adulti (per i quali non possono utilizzare efficacemente i trattamenti antiretrovirali standard) che per la prevenzione, quindi utilizzato come profilassi in individui che sono esposti ad alto rischio di contrarre l'infezione. Il farmaco agisce bloccando una fase fondamentale del ciclo vitale del virus, ovvero quella che coinvolge il capsido, una struttura proteica che riveste e protegge l'RNA del virus. In particolare, il farmaco si lega direttamente al capsido, impedendo al virus di proseguire nelle fasi successive della replicazione.^{49 50 51}

5.2.2 Ruolo fondamentale nei pazienti multiresistenti

Nei pazienti sieropositivi multiresistenti, i regimi terapeutici sono limitati a causa della resistenza del virus ai farmaci utilizzati in precedenza. Le mutazioni del virus possono ridurre l'efficacia di molte classi di farmaci, rendendo difficile il controllo della replicazione dello stesso. Per far fronte a questa difficoltà, *lenacapavir* offre un'alternativa terapeutica. Il farmaco agisce quindi su diversi livelli:

- blocca la capacità del virus di entrare nel nucleo della cellula ospite, dove il materiale genetico virale viene integrato nel DNA della cellula. Senza questa fase, l'*HIV* non può replicarsi correttamente;
- interferisce con la produzione delle subunità del capsido, riducendo quindi la diffusione dell'infezione;
- riduce la velocità con cui le subunità del capsido si associano, dando origine a capsidi difettosi e impedendo così la replicazione del virus.

Dato che il farmaco, come detto precedentemente, agisce su punti diversi del ciclo vitale rispetto agli altri farmaci antiretrovirali, è meno probabile che la resistenza possa insorgere e, in tal modo, si evita che la sua azione venga compromessa.⁵²

5.2.3 Evidenze cliniche a supporto: studio *Capella*

Lo studio *Capella* è uno studio internazionale, multicentrico e di fase III svolto per valutare e dimostrare sia l'efficacia che la sicurezza del farmaco in pazienti *HIV-1* positivi multiresistenti. Sono stati arruolati 72 pazienti con carica virale pari o maggiore a 400 copie/mL e resistenza documentata ad almeno tre delle quattro classi farmacologiche antiretrovirali nei regimi terapeutici precedenti. Lo studio prevedeva due coorti: una prima coorte randomizzata e una seconda coorte non randomizzata. Nella prima coorte veniva, in fase iniziale, somministrato *lenacapavir* o placebo, con lo scopo di valutare l'attività antiretrovirale, e in seguito veniva somministrato *lenacapavir* con un regime terapeutico antiretrovirale personalizzato in base alla storia clinica e alla resistenza del paziente stesso. Nella seconda coorte veniva somministrato direttamente *lenacapavir* con il regime terapeutico, consentendo di confermare i risultati osservati. È stato somministrato il farmaco inizialmente per via orale e in seguito per via sottocutanea ogni 6 mesi, rappresentando così una nuova opzione terapeutica efficace e ben tollerata per i pazienti.⁵³

5.2.4 Informazioni e modalità di somministrazione

Sunlenca®, come *Vocabria*® e *Rekambys*®, esiste in due forme farmaceutiche diverse: formulazione iniettabile sottocutaneo da 464 mg, flaconcino di vetro 1,5 mL (309 mg/mL), di colore giallo/marrone e in formulazione orale, in compresse rivestite con film di color beige, da 300 mg. Il farmaco in questione viene somministrato a pazienti che non hanno in corso l'infezione da *HIV-1* e è necessario assicurarsi, prima di iniziare il trattamento, che il paziente possa avere un'alta aderenza, rispettando quindi tutte le visite programmate in quanto è importante non incorrere a una resistenza virologica ed a un aumento della carica virale. Per il giorno 1, 2, 8 e 15 di trattamento vengono somministrate 2 compresse insieme di *lenacapavir* – equivalente ad un dosaggio pari a 600 mg e indipendentemente dalla presenza di cibo. Successivamente al giorno 15, la

somministrazione da orale passa a quella iniettabile, la cui dose raccomandata è di 927 mg, e la stessa avviene dopo 26 settimane, quindi ogni 6 mesi dalla data dell'ultima iniezione (più o meno 2 settimane) e nella zona dell'addome o coscia. Qualora il paziente non possa presentarsi alla visita, dovrà immediatamente informare il medico e soprattutto non far trascorrere più di 28 settimane dall'ultima somministrazione: se questo invece succederà, allora si dovrà adottare un regime terapeutico alternativo. La somministrazione viene effettuata da un operatore sanitario, come medico o infermiere, e avviene in diversi step: come prima cosa si prepara tutto l'occorrente, fornito principalmente nel kit; successivamente si dovrà togliere il cappuccio dal flaconcino e si disinfetterà con alcool. In seguito, si mette il dispositivo di accesso sul flaconcino per permettere all'operatore di effettuare il prelevamento del farmaco con la siringa (che deve avvenire verticalmente, capovolgendo il tutto). Poi, si aggiunge alla siringa l'ago (in base alla corporatura del paziente) e effettuerà così la somministrazione del farmaco nel sito appropriato e con un'angolazione preferibile della siringa pari a 90°. Questi passaggi verranno poi ripetuti per tutte le somministrazioni. L'uso di questo farmaco nei pazienti anziani e in quelli che presentano compromissioni a livello renale e/o epatica non richiede generalmente un aggiustamento della dose; tuttavia, è necessario l'utilizzo dello stesso con cautela. Il farmaco, inoltre, è indicato per pazienti adulti di età pari o superiori ai 18 anni. Per le donne in gravidanza non si consiglia l'uso del farmaco, in quanto non sono presenti studi attendibili, ma la somministrazione può essere presa in considerazione qualora il beneficio superi il rischio. Durante l'allattamento non è consigliato per evitare che lo stesso possa passare al lattante e infine non ci sono studi che accertino che il farmaco possa interferire con la fertilità della donna. È necessaria molta attenzione anche ad eventuali interazioni con il farmaco, per le quali non si raccomanda la somministrazione e/o una maggiore cautela, come: antimicobatterici, come *rifabutina* e *rifampicina*; anticonvulsivanti, come *carbamazepina*, *fenitoina*, *oxcarbazepina* e *fenobarbitale*; prodotti fitoterapici, come *erba di San Giovanni*; agenti antiretrovirali; ergot-derivati; inibitori della fosfodiesterasi-5; corticosteroidi; inibitori della HMG-CoA reduttasi; antiaritmici; sedativi-ipnotici; anticoagulanti; antifungini; antagonisti recettori-H2; contraccettivi orali e terapie ormonali. Nel foglietto illustrativo, consultabile sul sito ufficiale di AIFA, vengono poi elencati eventuali effetti avversi che possono verificarsi, come

nel sito in cui viene iniettato con la comparsa di piccole protuberanze, dolore, gonfiore, indurimento, arrossamento e prurito o con associata anche nausea.⁵⁴

5.2.5 Benefici e limiti nella gestione clinica

Come osservato per *Vocabria*® e *Rekambys*®, anche per *Sunlenca*® sono presenti vantaggi e limiti nella gestione clinica". Il principale beneficio è rappresentato dalla somministrazione iniettabile semestrale, che comporta ad una maggiore aderenza da parte del paziente rispetto alla PrEP quotidiana, perché riduce il rischio di dimenticanze poiché il farmaco *lenacapavir* è somministrato ogni 6 mesi. Inoltre, è complessivamente ben tollerato e presenta, grazie agli studi effettuati dalla ricerca scientifica, un'efficacia prolungata. Un ulteriore vantaggio riguarda l'impatto positivo a livello psicologico: il paziente, evitando la somministrazione giornaliera, non avrà più un costante pensiero sulla propria condizione. D'altro canto, ci sono alcuni limiti: il paziente, per far sì che l'efficacia del farmaco sia alta, dovrà presentarsi regolarmente alle visite per la somministrazione e avvisare l'operatore sanitario qualora ci fossero dei problemi con le date prestabilite, in quanto, benché l'efficacia sia molto alta, va rispettata la tempistica di somministrazione per garantire una copertura protettiva ottimale.

55

5.3 Prospettive future

Dalla terapia *HAART* la ricerca si è orientata verso i farmaci *Long Acting* con l'obiettivo non solo di contenere il virus ed evitare la progressione della malattia dalla fase iniziale a quella più avanzata denominata *AIDS*, ma anche di mettere al centro il benessere psico-sociale del paziente sieropositivo. Accanto alle terapie già esistenti, stanno diventando rilevanti anche le strategie di prevenzione, come la PrEP (Profilassi Pre-Esposizione) e la PEP (Profilassi Post-Esposizione). La PrEP, assunta quotidianamente o con regimi on-demand, riduce il rischio di trasmissione nelle persone che presentano un alto rischio; mentre la PEP rappresenta un'opzione di emergenza da iniziare entro 72 ore dall'esposizione potenzialmente infettante. Grazie a questi trattamenti, si è potuta registrare una riduzione delle nuove infezioni, ma l'efficacia dipende dall'aderenza da parte del paziente. Tuttavia, l'obiettivo più ambizioso della ricerca continua ad essere lo sviluppo di un vaccino contro l'*HIV*. Sino ad oggi sono stati studiati numerosi approcci, tra cui i vaccini a subunità, i vettori virali, le strategie mirate alla risposta delle cellule T e

le combinazioni di tecnologie differenti. Un punto di svolta è stato rilevato con lo studio *RV144*, che ha fornito la prima, seppur parziale, dimostrazione di efficacia vaccinale, indirizzando le ricerche verso risposte immunitarie più complesse e multilivello. Oggi l'attenzione è rivolta anche verso i vaccini a mRNA, che potrebbero offrire una risposta più adattabile e potente, sfruttando le conoscenze acquisite durante la pandemia di COVID-19. Parallelamente, stanno emergendo terapie avanzate che puntano non solo a controllare il virus, ma a mirare ai reservoir dove l'*HIV* rimane latente e, tra le più promettenti, sono incluse le terapie basate sulle cellule T, come i TCR bispecifici, capaci di riconoscere specificamente le cellule infette e attivare una risposta immunitaria mirata anche in presenza di bassi livelli di antigene virale. Accanto ad esse si stanno studiando i *bNAbs* (anticorpi neutralizzanti ad ampio spettro), la strategia "*Kick and Kill*", le *CAR-T* modificate per colpire l'*HIV* e tecniche di editing genetico come *CRISPR*, che potrebbero in futuro permettere di rendere le cellule immunitarie resistenti o addirittura eliminare il provirus integrato. Tutto ciò mostra come la ricerca scientifica stia continuando a studiare ed a ricercare sempre nuove strade e prospettive future per il trattamento e la prevenzione dell'*HIV*, con lo scopo non solo di controllare a lungo termine la progressione dell'infezione stessa, ma anche la possibilità di sviluppare una protezione globale e quindi la disponibilità di una cura che sia definitiva, come è stato annunciato dall'OMS in cui, entro il 2030, si aspira ad avere zero rischio di trasmissione, zero nuove diagnosi e morti, e zero stigma. ^{56 57 58}

CONCLUSIONI

La storia terapeutica dell'*HIV* presenta una cronologia innovativa: a partire dagli anni '80 e primi anni '90, quando la malattia era un'emergenza critica, la diagnosi di *HIV* veniva interpretata, dal paziente, come una data di scadenza; questa prospettiva ha iniziato a trasformarsi in una condizione a lungo termine solo con l'avvento delle prime terapie antiretrovirali. Tuttavia, l'aspetto negativo che accompagnava il paziente era legato alle innumerevoli compresse che bisognava assumere quotidianamente, fattore che riduceva sempre di più l'aderenza alla terapia. La ricerca scientifica fece così un primo passo avanti introducendo la terapia costituita dalla singola pillola assunta giornaliera, che però costringeva ancora il paziente al ricordo della sua condizione. Per risolvere le problematiche legate all'ambito clinico, sono stati sviluppati i farmaci *Long Acting*: farmaci somministrati per via iniettiva con cadenza mensile o bimestrale, migliorando non solo la qualità di vita ma anche l'aderenza, sollevando il paziente dal peso psicologico costante della malattia. Se la scienza ha fatto grandi progressi nell'ambito della terapia, lo stigma rimane ancora uno dei grandi ostacoli da superare: la disinformazione e il pregiudizio sociale impediscono ancora oggi una piena accettazione della malattia. In questo contesto, progetti come "A casa mi testo" di Anlaids Lombardia risultano fondamentali, in quanto offrono la possibilità di sottoporsi a un test salivare in totale anonimato presso la propria abitazione, permettendo così diagnosi precoce. Allo stesso modo, servizi come il Telefono Verde *AIDS* e *IST* dell'Istituto Superiore di Sanità forniscono un supporto psicologico e informativo essenziale. Di conseguenza, la sinergia tra l'aspetto farmacologico e le strategie istituzionali rappresenta l'unica via per trasformare l'ambizioso obiettivo "Tre Volte Zero" (Zero contagi, Zero morti, Zero discriminazioni) in una realtà concreta, mettendo finalmente al centro non solo la cura del virus, ma la piena dignità della persona.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.epicentro.iss.it/aids/storia>
2. Prof. Fabrizio Starace, HIV: aspetti psicologici e psichiatrici dell'infezione, Nadir Onlus, Roma 2005
3. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/non-solo-cancro/storia-della-medicina/hiv-storia-di-un-virus-ancora-da-sconfiggere>
4. Zoltan Fehervari, Origin story, Nature Immunology, Londra (Regno Unito) 2018
5. Paul M. Sharp e Beatrice H. Hahn, The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS, The Royal Society, Londra (Regno Unito) 2010
6. <https://www.microbiologiaitalia.it/virologia/hiv/>
7. Emanuele Fanales-Belasio, Mariangela Raimondo, Barbara Suligoi e Stefano Buttò, HIV: virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview, Ann Ist Super Sanita, Roma (Italia) 2010
8. <https://www.msdmanuals.com/it/professionale/malattie-infettive/virus-dell-immunodeficienza-umana-hiv/infezione-da-virus-dell-immunodeficienza-umana-hiv>
9. <https://www.epicentro.iss.it/aids/trasmissione>
10. <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/hiv-aids-e-infezioni-sessualmente-trasmesse/come-si-trasmette-il-virus-hiv/>
11. Fondazione ONDA ETS, HIV – conoscere per proteggersi, Ipso Facto Synergy Srl, Milano 2016
12. <https://www.epicentro.iss.it/aids/fasi>
13. <https://www.paginemediche.it/medicina-e-prevenzione/disturbi-e-malattie/aids>
14. <https://www.lila.it/it/hiv-e-dati/180-dati-aggiornati-hiv-aids>
15. https://www.lila.it/images/doc/dati/COA_2025_volume_38_n_11.pdf
16. <https://www.epicentro.iss.it/aids/terapie>
17. Eggleton JS, Nagalli S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 32119420.
18. PANEL, H. I. (2017). Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. SIMIT e Ministero della Salute.
19. Eggleton JS, Nagalli S. op. cit.

20. <https://www.msdmanuals.com/it/professionale/malattie-infettive/virus-dell-immunodeficienza-umana-hiv/trattamento-antiretrovirale-dell-infezione-da-hiv>
21. Zazzi, A. D. (2018). Il backbone: la solidità della storia come promessa per il futuro. Milano: Effetti srl
22. <https://www.msdmanuals.com/it/professionale/malattie-infettive/virus-dell-immunodeficienza-umana-hiv/trattamento-antiretrovirale-dell-infezione-da-hiv>
23. <https://www.microbiologiaitalia.it/farmacologia/il-protocollo-haart/>
24. <https://www.itsalute.com/Condizioni-Trattamenti/HIV-AIDS/Effetti-collaterali-di-Haart-trattamento-per-l-AIDS-.html>
25. PANEL, H. I. (2017) op. cit.
26. <https://www.aifa.gov.it/-/ema-raccomanda-la-prima-terapia-antiretrovirale-iniettabile-a-lunga-durata-d-azione-per-l-hiv>
27. Associazione Nadir Onlus, guida pratica al primo regime anti-hiv long acting somministrazione ogni due mesi, Roma (Italia) 2022
28. SIMIT, Farmaci long acting (LA): nuove prospettive nella gestione e prevenzione dell'HIV Una risposta concreta non solo alla mancata aderenza, ma anche alle tematiche di stigma e auto-stigma che da sempre contraddistinguono questa patologia,
29. <https://www.policlinico.mi.it/hiv-nuova-terapia-long-acting>
30. Associazione Nadir Onlus op. cit.
31. <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000060148>
32. https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&keywords=anyword&search_api_fulltext=Vocabria%20
33. https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&keywords=anyword&search_api_fulltext=rekamby%20
34. <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/risultati?query=rekamby&spellingCorrection=true>
35. <https://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>
36. https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&keywords=anyword&search_api_fulltext=rekamby%20
37. <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/risultati?query=rekamby&spellingCorrection=true>
38. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/05/18/22A02929/SG>
39. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/05/18/22A02928/sq>
40. <https://medicinaonline.co/2017/02/12/differenza-prevenzione-primaria-secondaria-e-terziaria-con-esempi/>

41. <https://www.msdmanuals.com/it/casa/multimedia/table/tre-livelli-di-prevenzione>
42. https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=123630
43. <https://www.vanityfair.it/article/hiv-oggi-lo-stigma-fa-piu-danni-del-virus-stesso>
44. <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/a/analisi-cliniche/hiv-test?highlight=WyJ1bml0aSjd#il-test>
45. <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/hiv-aids-e-infezioni-sessualmente-trasmesse/test-diagnostico-hiv/>
46. <https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/prevenzione/profilassi.argomento.aspx?arg=TLA-5A472FE9BB1843F1>
47. <https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/prevenzione/profilassi.argomento.aspx?arg=TLA-295891FEF9014DEF>
48. Territo H, Vaqar S, Justiz Vaillant AA. HIV Prophylaxis (Archived). 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30521273.
49. FI_004796_050232.pdf
50. Sunlenca_RCP.pdf
51. Lenacapavir-gileas-e-par-medicine-overview. Pdf
52. FI_004796_050232.pdf
53. SIFO_0124_07_infettivologia_-_Carissimi.pdf
54. Sunlenca_RCP.pdf
55. Sunlenca_RCP.pdf
56. <https://www.salute.gov.it/new/it/evento/giornata-mondiale-contro-laid-2024-convegno-tre-volte-zero-contro-lhiv/>
57. <https://www.osservatorieterapieavanzate.it/terapie-avanzate/terapia-cellulare/terapie-a-base-di-cellule-t-nuove-frontiere-per-l-hiv>
58. Shim I, Rogowski L, Venketaraman V. Progress and Recent Developments in HIV Vaccine Research. Vaccines (Basel). 2025 Jun 26;13(7):690. doi: 10.3390/vaccines13070690. PMID: 40733667; PMCID: PMC12298520.