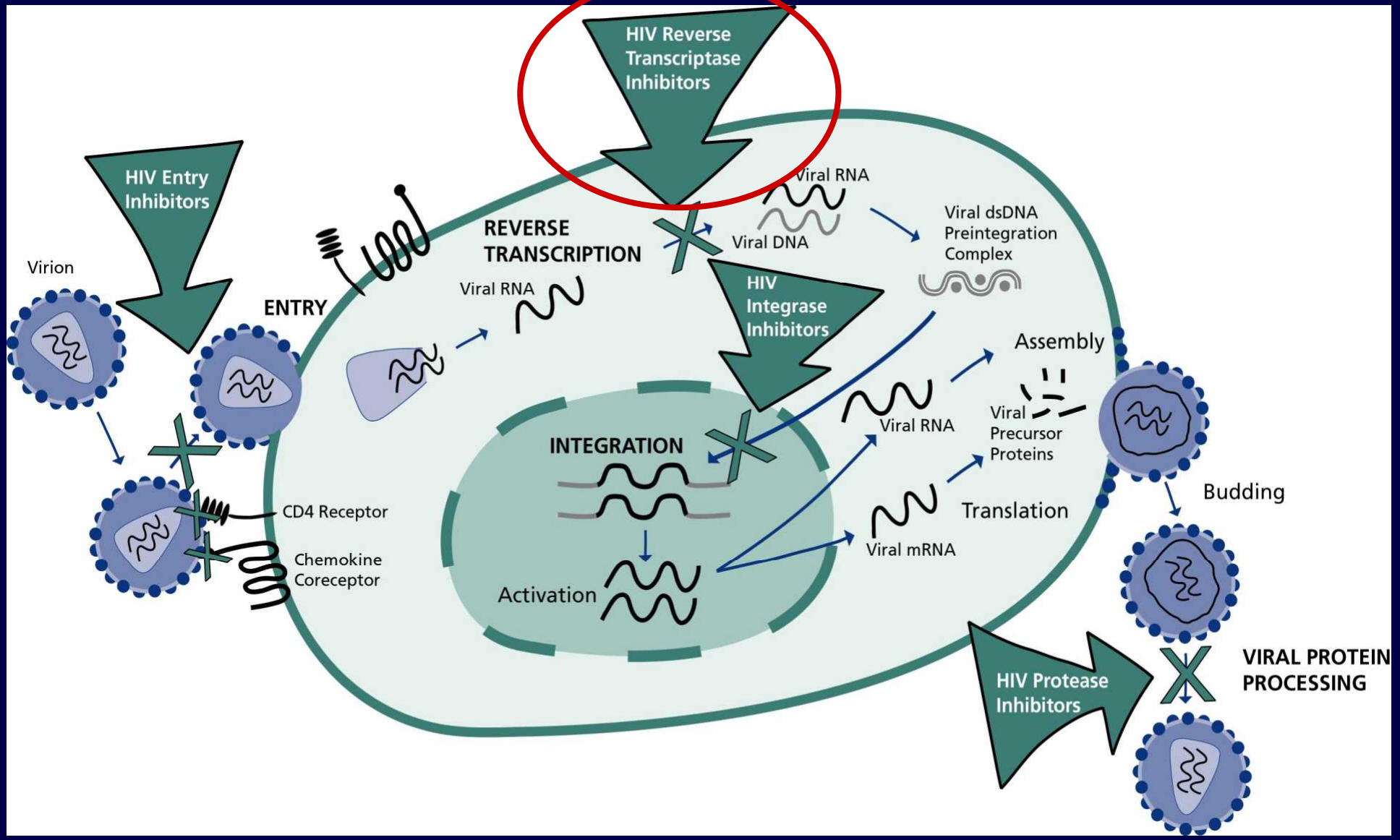
FARMACI, INNOVAZIONE
e
INFEZIONE DA HIV / AIDS

Stefano Vella

Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità - Roma

Stages of HIV-1 Life Cycle Targeted by Anti-HIV Drugs



In: Gulick RM, *Topics HIV Med*, 2002;10(4).

The International AIDS Society–USA

Concorde Trial

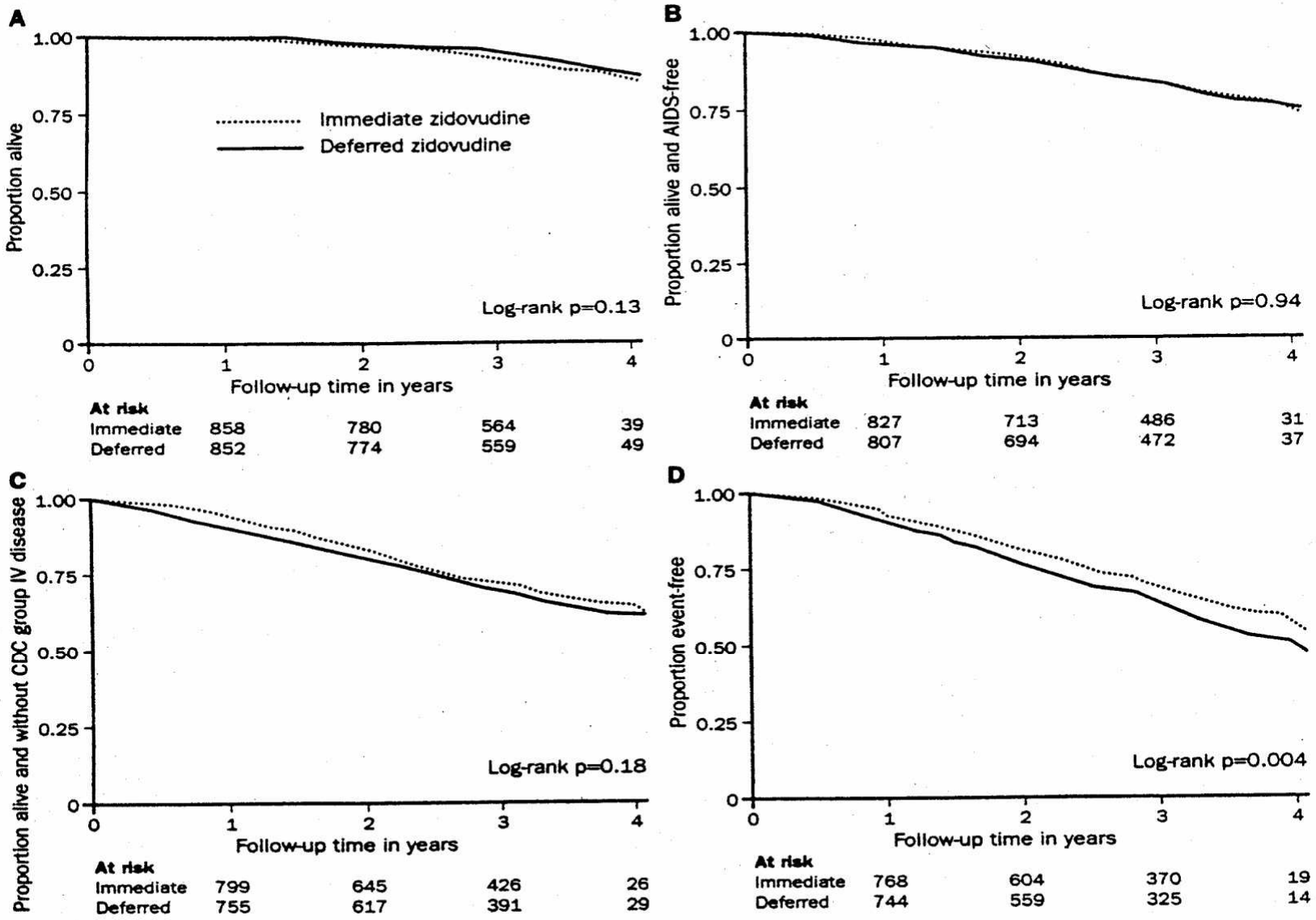


Figure 3: **Kaplan-Meier plots for all cause mortality (A), time to AIDS or death (B), time to ARC, AIDS or death (C), and time to a reduction in CD4 count to less than half of the baseline value or AIDS or death (3b plus the CD4 endpoint) (D)**

Il Messaggero – 26 settembre 1995

Uno studio del ministero della Sanità

Aids, la malattia rallenta usando più farmaci

ROMA - Il rischio di progressione verso l'Aids viene ridotto dall'uso combinato di diverse terapie farmacologiche. Risultati incoraggianti sono emersi dallo studio dell'Istituto superiore di Sanità, in un progetto comune con altri paesi europei quali la Francia e l'Inghilterra, finanziato dal ministero della Sanità. Lo studio ha dimostrato la possibilità, in soggetti asintomatici, o con sintomi lievi, ma anche nei malati di Aids, di rallentare il decorso della malattia attraverso la combinazione di medicinali antiretrovirali. E' stata dimostrata una significativa riduzione della mortalità: circa il 35 per cento e una diminuzione della progressione verso l'Aids, circa il 40 per cento. «Il risultato è particolarmente significativo – afferma il ministero – e costituisce un importante progresso scientifico, sebbene non prefiguri ancora la cura ma soltanto la possibilità di un rallentamento di un decorso dell'infezione».

Obiettivo dello studio "Delta" era la valutazione di efficacia e tossicità delle associazioni di zidovudina più didanosidina, comparate con l'Azt somministrata da sola, in soggetti con infezione da Hiv in vari stadi di avanzamento. Lo studio è tra i più grandi mai realizzati nel campo della terapia dell'infezione dell'Hiv. Complessivamente a partire da 1992 sono entrati nello studio circa 3000 malati (2131 mai trattati in precedenza e 1083 con pregresso trattamento con Azt). L'Italia che è il terzo paese dopo Francia e Regno Unito per numero di pazienti arruolati, ha attivamente partecipato alla ricerca con il coinvolgimento di ventuno centri clinici universitari e ospedalieri.

Questo studio inoltre dovrebbe avere valore come esempio metodologico di ricerca, sostiene il dottor Stefano Vella, direttore del reparto di Hiv del laboratorio di virologia dell'Istituto superiore di Sanità, «in questo momento in cui si parla ampiamente di sperimentazioni su vari fronti, questo tipo di studio, portato avanti con la collaborazione di diversi centri, coinvolgendo più Paesi per avere quanti più pazienti possibili, dovrebbe valere come modello. Ora stiamo addirittura lavorando a una nuova ricerca da fare con gli Stati Uniti. E i farmaci da combinare non sono più due ma diventeranno tre».

> Su tremila pazienti è stata dimostrata una riduzione del 35 per cento della mortalità

Anche se gli esperti invitano alla cautela, ribadendo che non è stato scoperto il rimedio contro l'Aids ma i risultati sono incoraggianti. «Stiamo andando nella direzione giusta - ha detto il dottor Vella – dalla combinazione di farmaci abbiamo avuto risposte che vanno oltre la semplice somma di due terapie, questo ci fa ben sperare che la strategia da seguire sia questa, come è stato per i tumori, dove si è portata avanti un'azione combinata di più prodotti».

Questo studio è stato disegnato, condotto e finanziato da grandi istituzioni di ricerca pubbliche europee, oltre al ministero della Sanità, anche l'Agence national de la recherche sur le Sida in Francia e il Medical research Council nel Regno Unito. Tutti i dati completi saranno presentati dopodomani al congresso europeo sull'Aids di Copenaghen.

R. Cr.

THE LANCET

Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals

Delta Coordinating Committee

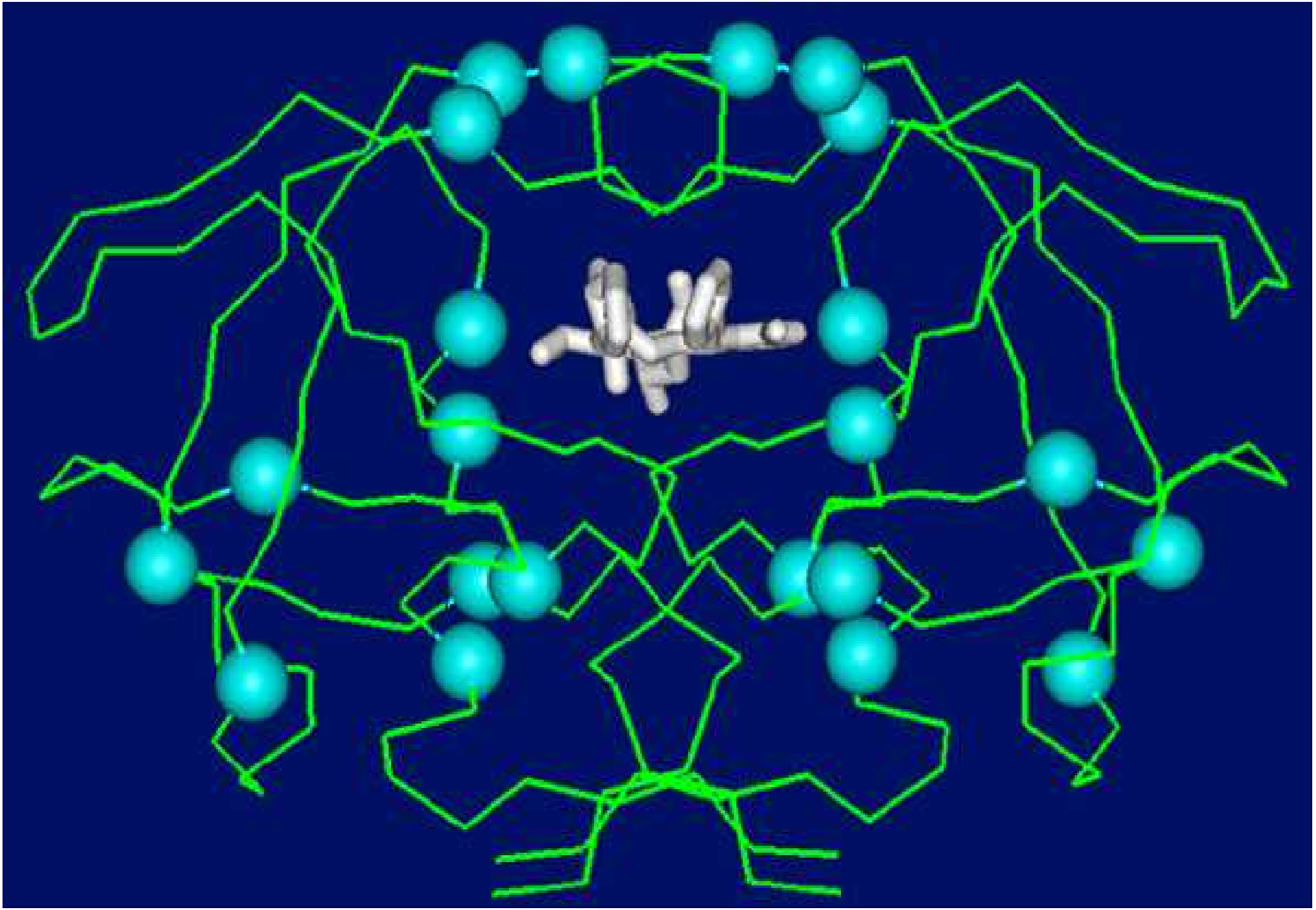
Reprinted from THE LANCET Saturday 3 August 1996
Vol. 348 No. 9023 Pages 283–291

JAMA®
The Journal of the American Medical Association
March 25, 1998

A Randomized, Double-blind Trial Comparing Combinations of Nevirapine, Didanosine, and Zidovudine for HIV-Infected Patients

The INCAS Trial

J. S. G. Montaner, P. Reiss, D. Cooper, S. Vella, M. Harris, B. Conway, M. A. Wainberg, D. Smith, P. Robinson, D. Hall, M. Myers, J. M. A. Lange, for the INCAS Study Group



La Repubblica – 11 giugno 1993

E' stato presentato ieri a Berlino, dopo essere stato sperimentato in Italia

Contro l'Aids un nuovo farmaco farà nascere il virus "malformato"

dal nostro inviato DANIELE MASTROGIACOMO

BERLINO – Il delegato tedesco esce dalla toilette scuotendo la testa. Parla e gesticola alzando le mani insofferente. Soffia una frase agli uomini della sicurezza che sorridono divertiti. Si lamenta perché i bagni al congresso mondiale sull'Aids sono sprovvisti delle macchinette distributrici di preservativi. Dalla parte opposta, gruppi di attivisti di «Act up» lanciano slogan contro le industrie farmaceutiche bruciando in un grande falò i simboli della discriminazione. Una decina di prostitute invita i passanti a visitare le case chiuse clandestine. Tra gli stand della sezione espositiva, c'è una corsa all'idea più originale. Vincono gli indiani, seguiti a ruota dagli italiani. I primi si sono inventati una T-shirt che riporta le classiche fantasie erotiche del Kamasutra sintetizzate in una frase coniata per l'occasione: meglio tante posizioni con una sola persona che una sola posizione con tante persone. Il gruppo «C» di medici e operatori italiani propone invece la riapertura dell'Arena di Verona: i concerti sono il momento di massima aggregazione e quindi di scambio informativo. La musica come prevenzione. Il rock usato nella guerra all'Aids.

Sesso e droga. Condom e siringhe. Nella grande kermesse che chiude i battenti, le parole d'ordine restano le stesse degli ultimi anni. Si perfeziona la terapia combinata dei farmaci per prolungare la vita degli ammalati e l'Italia fa la parte del leone.

Ieri il dottor Stefano Vella ha presentato lo studio di un nuovo farmaco (già sperimentato in Italia) che per la prima volta agisce su un altro enzima del virus: la proteasi. Lo inibisce e lo rende inattivo. Anzi, è quasi come lo facesse nascere «malformato». Si annunciano i primi risultati di studi incoraggianti, si affaccia l'ipotesi di un vaccino miracoloso, ma si continua a pensare al presente. Una guerra sul fronte, condotta tutti i giorni. Una battaglia fatta di successi e di sconfitte ma che punta ad un risultato fondamentale: cambiare la cultura sull'Aids. Si tenta di abbattere i tabù, di superare preconcetti e pregiudizi.

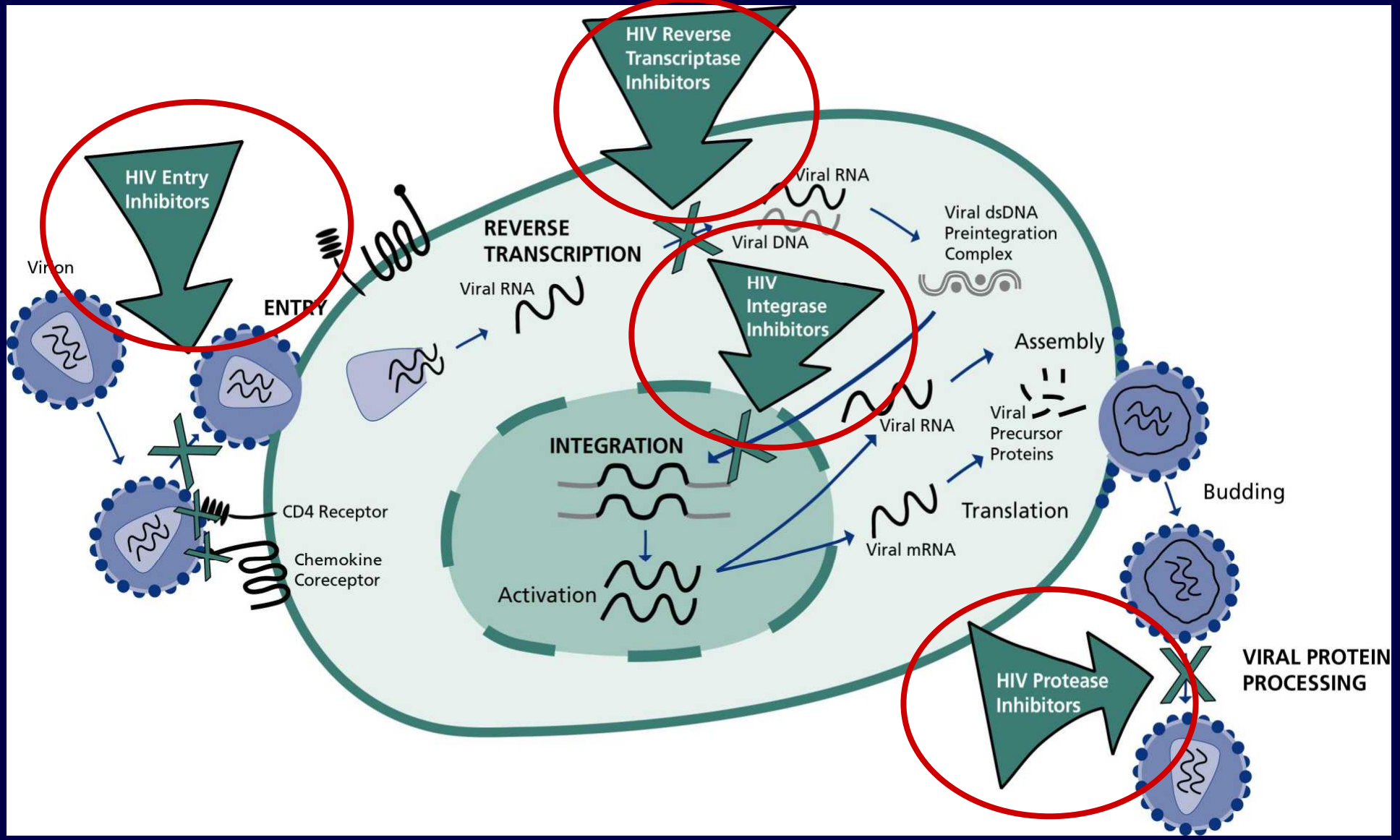
Oggi tutti sono a rischio. Più che mai gli eterosessuali. Madri e bambini, soprattutto. Ma se si vuole frenare il contagio è necessario convincere la gente a fare sesso sicuro e strappare i tossicodipendenti dal loro mondo sommerso e clandestino, bloccare la causa. Con meno tossicodipendenti infettati, si ridurrà il rischio della trasmissione del virus.

Un esempio dal fronte ci viene da San Giuliano Milanese, un pugno di case nell'hinterland della capitale lombarda che deve fare i conti con oltre 200 tossicodipendenti. Organizzati dalla Lila, la Lega italiana per la lotta all'Aids e da una cooperativa locale, un gruppo di volontari ha creato un centro mobile e installato una serie di distributori automatici di siringhe e di preservativi. Ma il lavoro più difficile e complicato è stato svolto da alcuni operatori di strada. Ragazzi usciti dal tunnel dell'eroina che hanno avvicinato, in modo molto discreto, i loro vecchi compagni di sventura. Li hanno convinti a non usare le stesse siringhe, hanno parlato loro dell'Aids, li hanno informati sui rischi, sui sistemi di protezione, su ciò che si deve e non si deve fare. Tre anni dopo il bilancio dell'esperimento: 90 tossici contattati, 45 per cento di siringhe scambiate, 50 per cento di siringhe in meno nelle aiuole. Aggiungono Simone Benedetto e Paolo La Marca, due operatori di strada presenti a Berlino: «Quello che ci ha colpito è trovare le poche siringhe restate per terra con l'ago spezzato. È stata la dimostrazione che gli stessi tossicodipendenti erano diventati parte attiva del nostro progetto».

L'onda lunga tanto temuta dai nostri epidemiologi ci annuncia che la trasmissione per via eterosessuale nei prossimi anni dovrebbe incidere nell'80 per cento dei casi. «Non c'è altra alternativa», sostiene il professor Ferdinando Aiuti, «bisogna agire sul sesso e sulla droga. Bisogna distruggere il tabù del condom, incentivare le donne a fare il test anti-Hiv, ad aumentare le visite ginecologiche e dermatologiche. Perché le donne sono più a rischio e perché ancora oggi si trovano a fare i conti con una mentalità che rifiuta il preservativo. Questo significa consultori, reparti, ambulatori, strutture specializzate per l'Aids. Basta una cifra: 9 mila nuovi casi di sieropositivi l'anno, cioè 24 al giorno. Ma ci vogliono nuovi infermieri, che non si possono assumere; ci vogliono medici esperti che una volta finito il corso saranno mandati via. Ci vogliono posti letto che uno scontro di interessi impedisce di creare là dove ce n'è effettivamente bisogno».

L'Oms punta l'indice, invece, sulle carceri e raccomanda alle autorità penitenziarie e ai servizi medici all'interno delle prigioni, di tenere disponibili i preservativi «qualora esista la possibilità di contatti sessuali».

Stages of HIV-1 Life Cycle Targeted by Anti-HIV Drugs



In: Gulick RM, *Topics HIV Med*, 2002;10(4).

The International AIDS Society–USA

Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1996

Recommendations of an International Panel

Charles C. J. Carpenter, MD; Margaret A. Fischl, MD; Scott M. Hammer, MD; Martin S. Hirsch, MD; Donna M. Jacobsen, David A. Katzenstein, MD; Julio S. G. Montaner, MD; Douglas D. Richman, MD; Michael S. Saag, MD; Robert T. Schooley, MD; Melanie A. Thompson, MD; Stefano Vella, MD; Patrick G. Yeni, MD; Paul A. Volberding, MD; for the International AIDS Society–USA

Objective.—To provide clinical recommendations for antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) disease with currently (mid 1996) available drugs. When to start therapy, what to start with, when to change, and what to change to were addressed.

Participants.—A 13-member panel representing international expertise in antiretroviral research and HIV patient care was selected by the International AIDS Society–USA.

Evidence.—Available clinical and basic science data, including phase 3 controlled trials, clinical endpoint data, virologic and immunologic endpoint data, interim analyses, studies of HIV pathophysiology, and expert opinions of panel members were considered. Recommendations were limited to drugs available in mid 1996.

Process.—For each question posed, 1 or more member(s) reviewed and presented available data. Recommendations were determined by group consensus (January 1996); revisions as warranted by new data were incorporated by group consensus (February-May 1996).

Conclusions.—Recent data on HIV pathogenesis, methods to determine plasma HIV RNA, clinical trial data, and availability of new drugs point to the need for new approaches to treatment. Therapy is recommended based on $CD4^+$ cell count, plasma HIV RNA level, or clinical status. Preferred initial drug regimens include nucleoside combinations; at present protease inhibitors are probably best reserved for patients at higher progression risk. For treatment failure or drug intolerance, subsequent regimen considerations include reasons for changing therapy, available drug options, disease stage, underlying conditions, and concomitant medication(s). Therapy for primary (acute) infection, high-risk exposures to HIV, and maternal-to-fetal transmission are also addressed. Therapeutic approaches need to be updated as new data continue to emerge.

JAMA. 1996;276:146-154

From Brown University School of Medicine, Providence, RI (Dr Carpenter); the University of Miami (Fla) School of Medicine (Dr Fischl); Harvard Medical School, Boston, Mass (Drs Hammer and Hirsch); The International AIDS Society–USA, San Francisco, Calif (Ms Jacobsen); Stanford (Calif) University Medical Center (Dr Katzenstein); St Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia (Dr Montaner); University of California San Diego, and San Diego Veterans Affairs Medical Center (Dr Richman); the University of Alabama at Birmingham (Dr Saag); the University of Colorado School of Medicine, Denver (Dr Schooley); AIDS Research Consortium of Atlanta (Ga) (Dr Thompson); Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy (Dr Vella); Hôpital Bichat-Claude Bernard, X. Bichat Medical School, Paris, France (Dr Yeni); and the University of California San Francisco (Dr Volberding).

Financial disclosures appear at the end of this article.

Reprints: International AIDS Society–USA, 353 Kearny St, San Francisco, CA 94108.

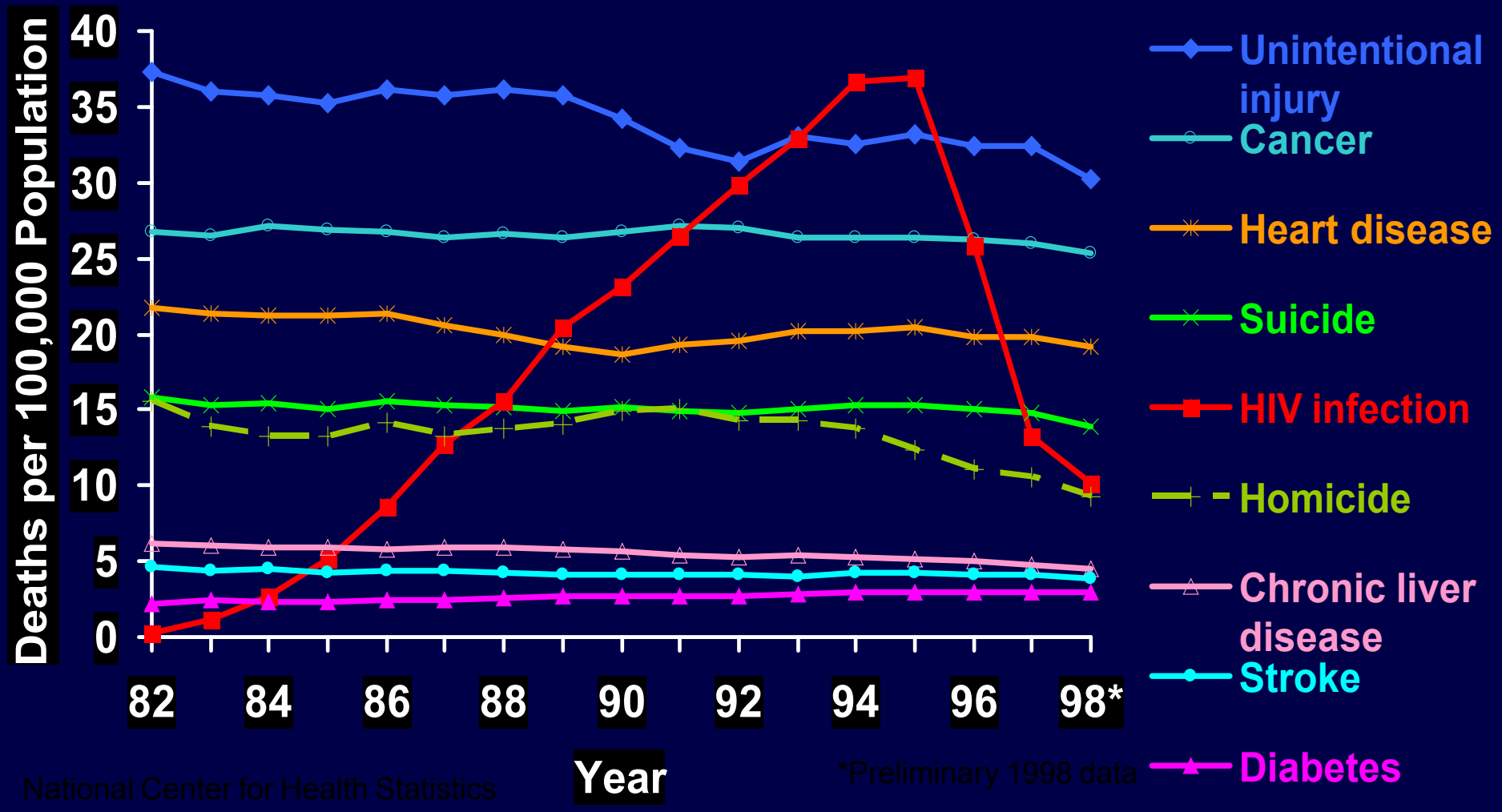
IMPORTANT ADVANCES in understanding the biology and treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection have occurred during the past 18 months. As a result, new scientifically sound approaches to therapy have been developed that offer new options for persons with HIV infection. The relevant recent advances fall into 4 major categories: (1) a better understanding of the replication kinetics of HIV throughout all stages of disease; (2) the development of assays to determine the viral load in individual patients; (3) the availability of several new effective drugs; and (4) the demonstration that combination therapy is more effective than zidovudine monotherapy.

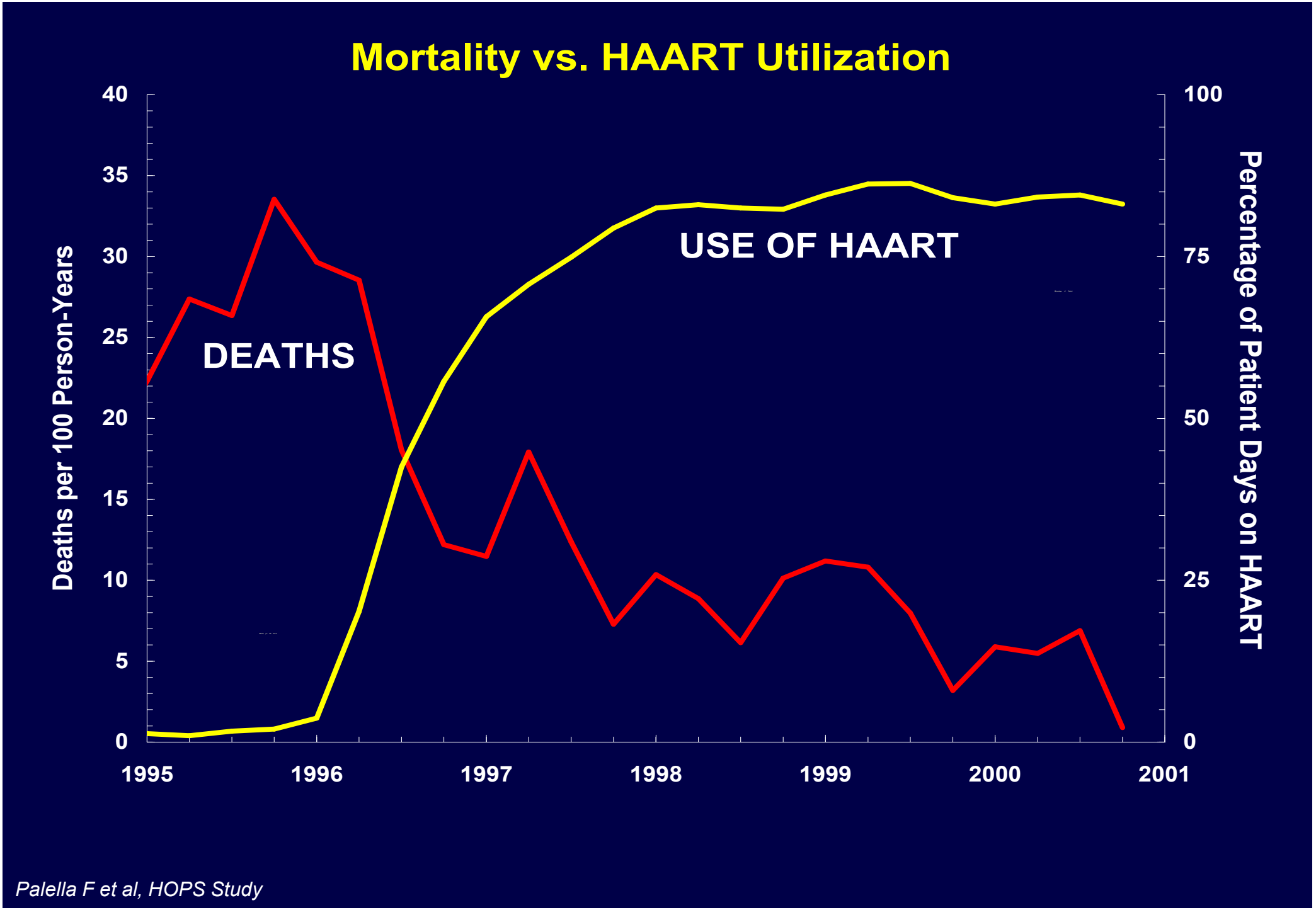
In light of these advances, the recommendations of earlier state-of-the-art guidelines[1,2] are no longer applicable to clinical decision making in 1996. Therefore, an international panel of clinical investigators experienced in HIV patient care was selected and convened by the International AIDS Society–USA to develop current recommendations for the clinical management of HIV-infected individuals.

The panel addressed 4 central questions about antiretroviral therapy: when to initiate therapy, which types of drugs to use, when to change therapy, and which types of drugs to use when a change in therapy is indicated. In addition, the treatment of primary HIV infection, prevention of vertical transmission, and postexposure prophylaxis were addressed. The recommendations are not solely based on the results of controlled clinical trials with well-defined clinical endpoints. Developing clinical guidelines in the HIV field at this time requires an approach firmly anchored in data from controlled, double-blind clinical trials when available, but must also include information from trials in progress and available virologic and immunologic endpoint data, as well as extrapolations from studies of the pathophysiology of HIV infection. Clinical decisions must be made for best use of up to 8 available antiretroviral drugs, at a time when long-term studies with clinical endpoints have been completed for only a few possible combinations.

The recommendations herein reflect the panel's agreement on the importance of plasma HIV RNA measurements for predicting risk of clinical progression as well as of the recent demonstration from clinical trials of combination therapies that reductions in plasma HIV RNA

Trends in Annual Rates of Death from Leading Causes of Death Among Persons 25-44 Years Old, USA, 1982-1998





Palella F et al, HOPS Study



April

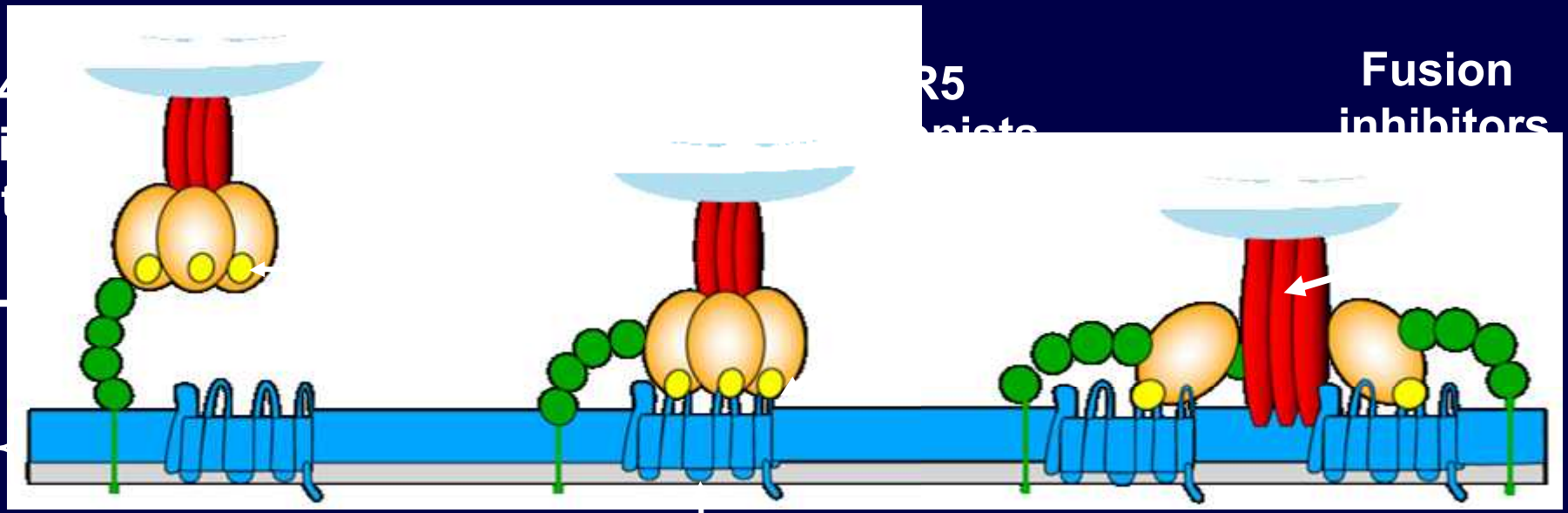


November

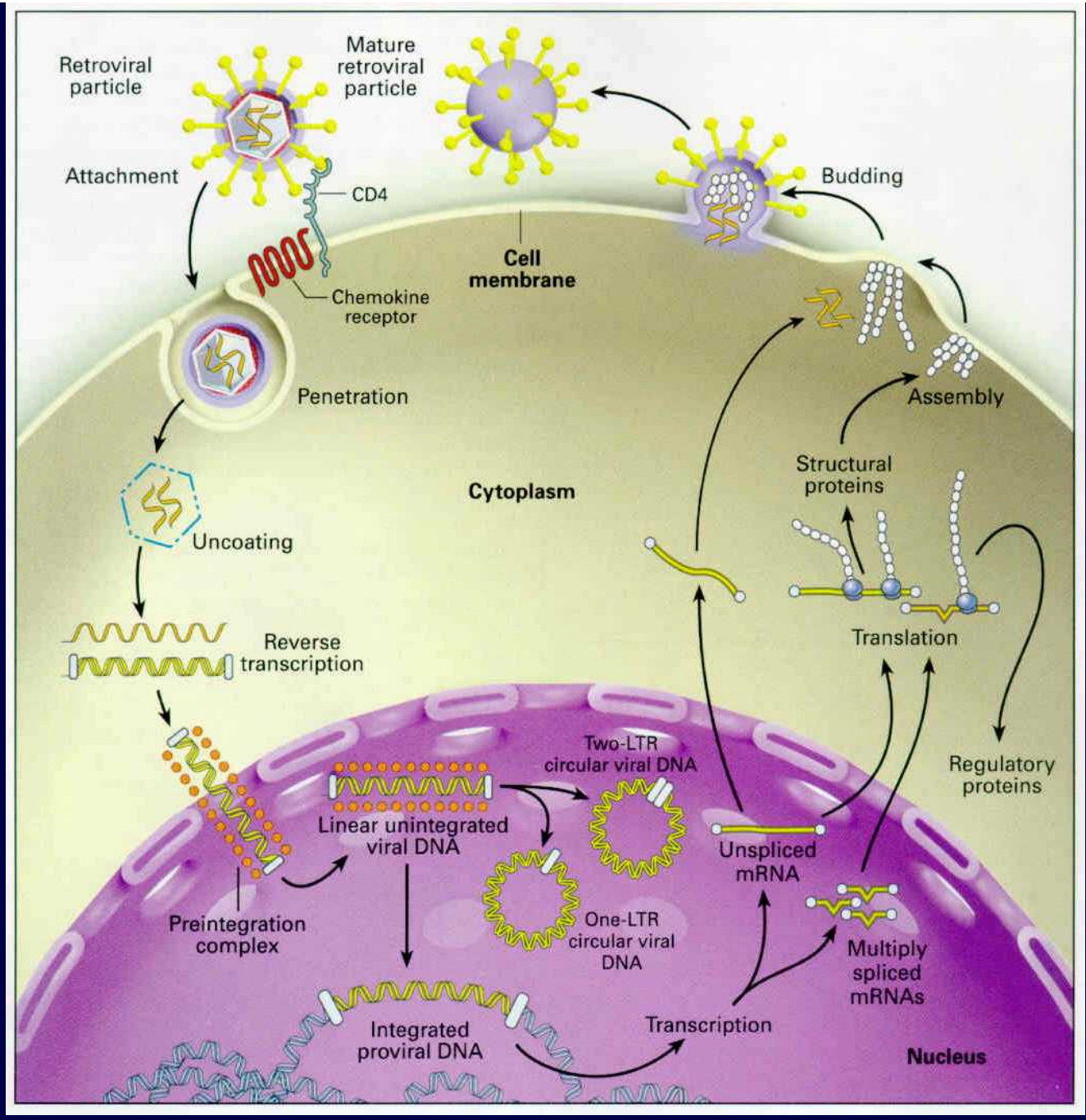
I nuovi farmaci

HIV Attachment and Fusion Targets for Inhibition

CD4 Binding → **Co-receptor Binding** → **Virus-Cell Fusion**

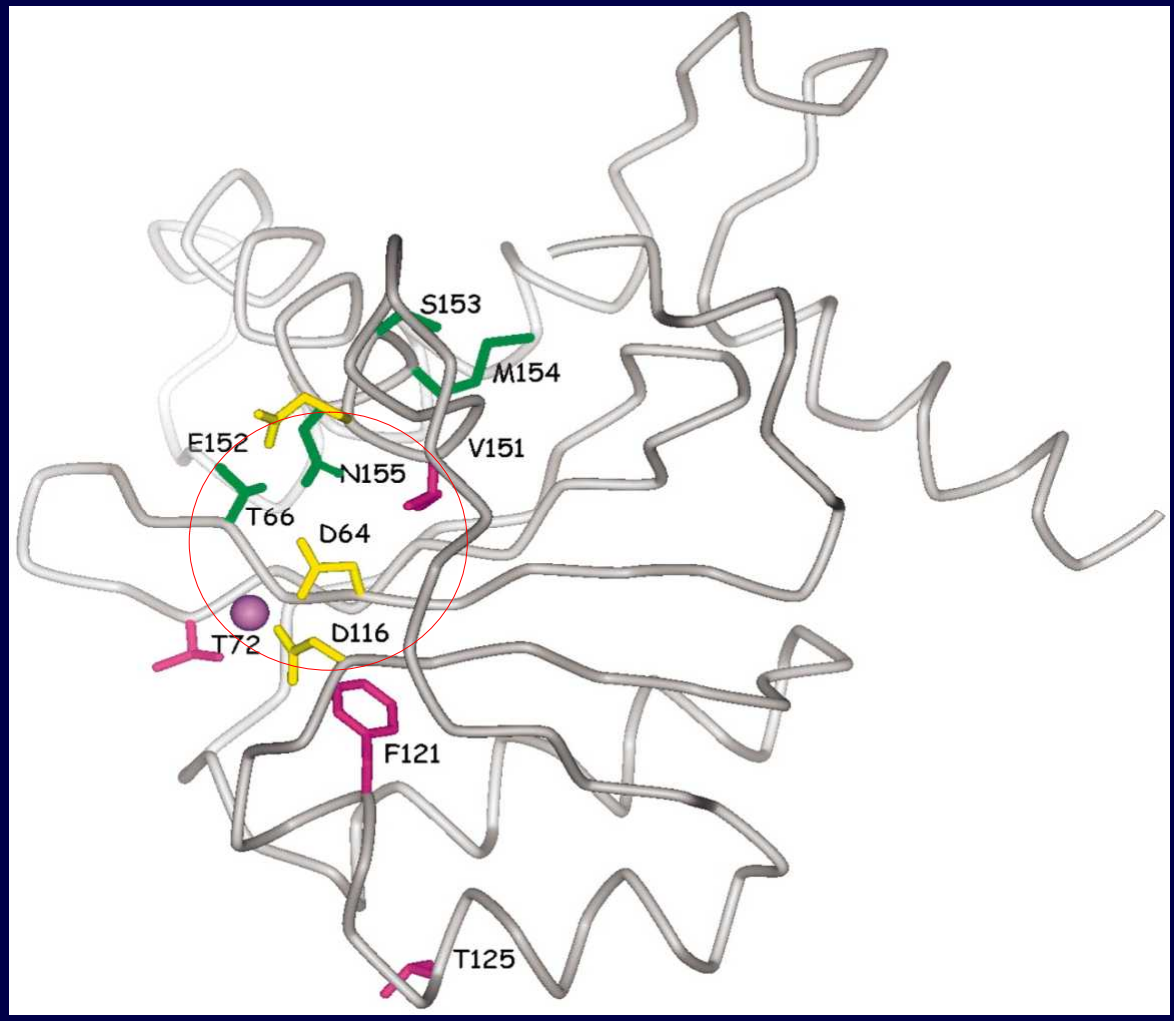


Adapted from Moore JP, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:10598-10602.



From MR Furtado et al., N Engl J Med 340:1614-1622, 1999.

Mutations associated with diketo acid and L-870,810 resistance map to distinct regions of the integrase active site



Drugs Available for HIV Therapy (2006)

NRTI	NNRTI	PI	FUSION Inhib.
- Zidovudine (AZT)	- Efavirenz (EFV)	- Indinavir (IDV)	- Enfuvirtide(ENF)
- Stavudine (D4T)	- Nevirapine (NVP)	- Nelfinavir (NFV)	
- Lamivudine (3TC)		- Saquinavir (SQV)	
- Didanosine (ddI)		- Amprenavir (APV)	
- Abacavir (ABC)		- Ritonavir (RTV)	
- Zalcitabine (ddC)		- Lopinavir (LPV/r)	
- Emtricitabine (FTC)		- Atazanavir (ATV)	
		- Tipranavir (TPV)	

NtRTI

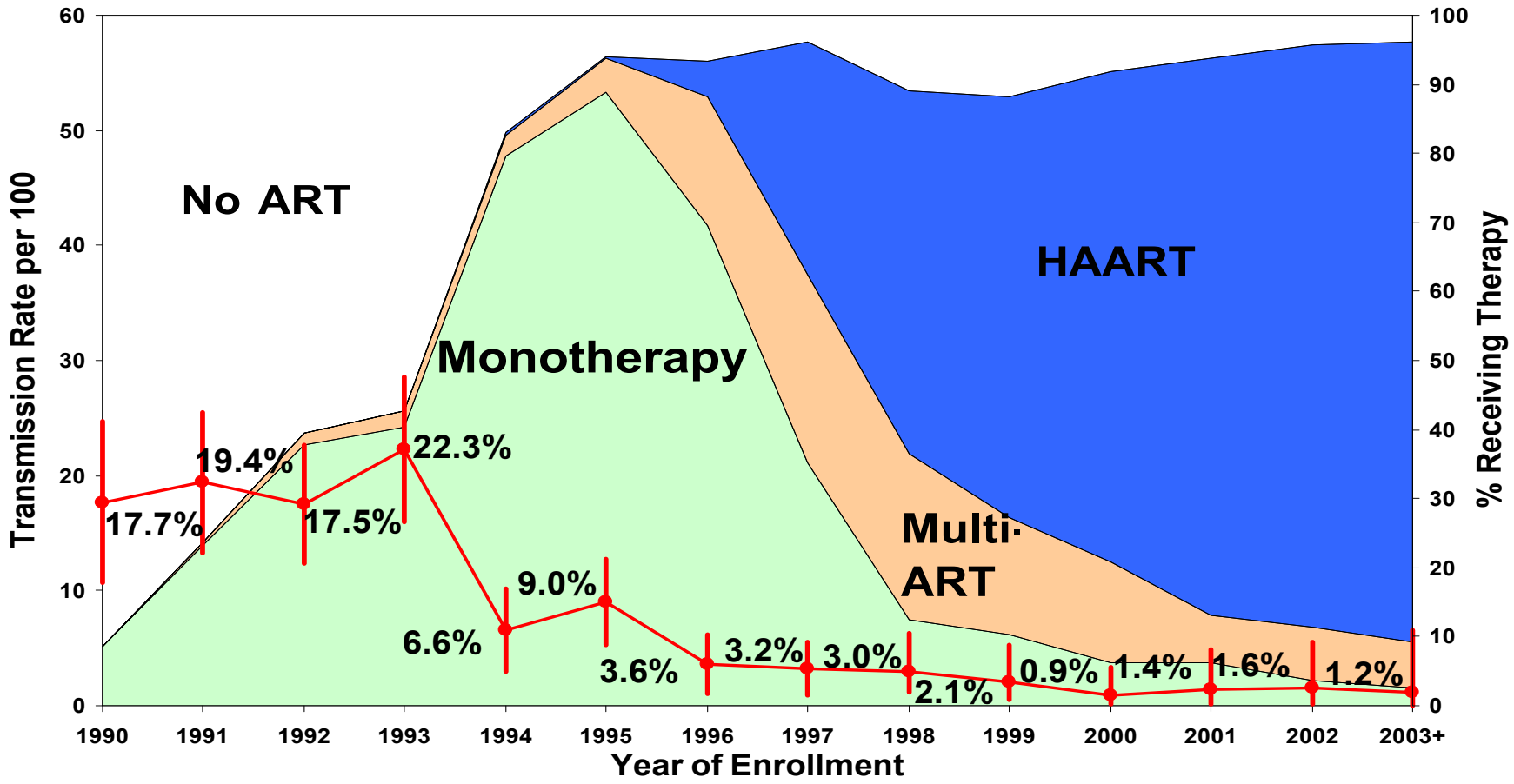
- Tenofovir (TDF)

<u>+ 4 fixed combinations</u>:

Abacavir/3TC – Tenofovir/FTC – Zidovudine/3TC

Tenofovir/FTC/Efavirenz (US – 1 QD)

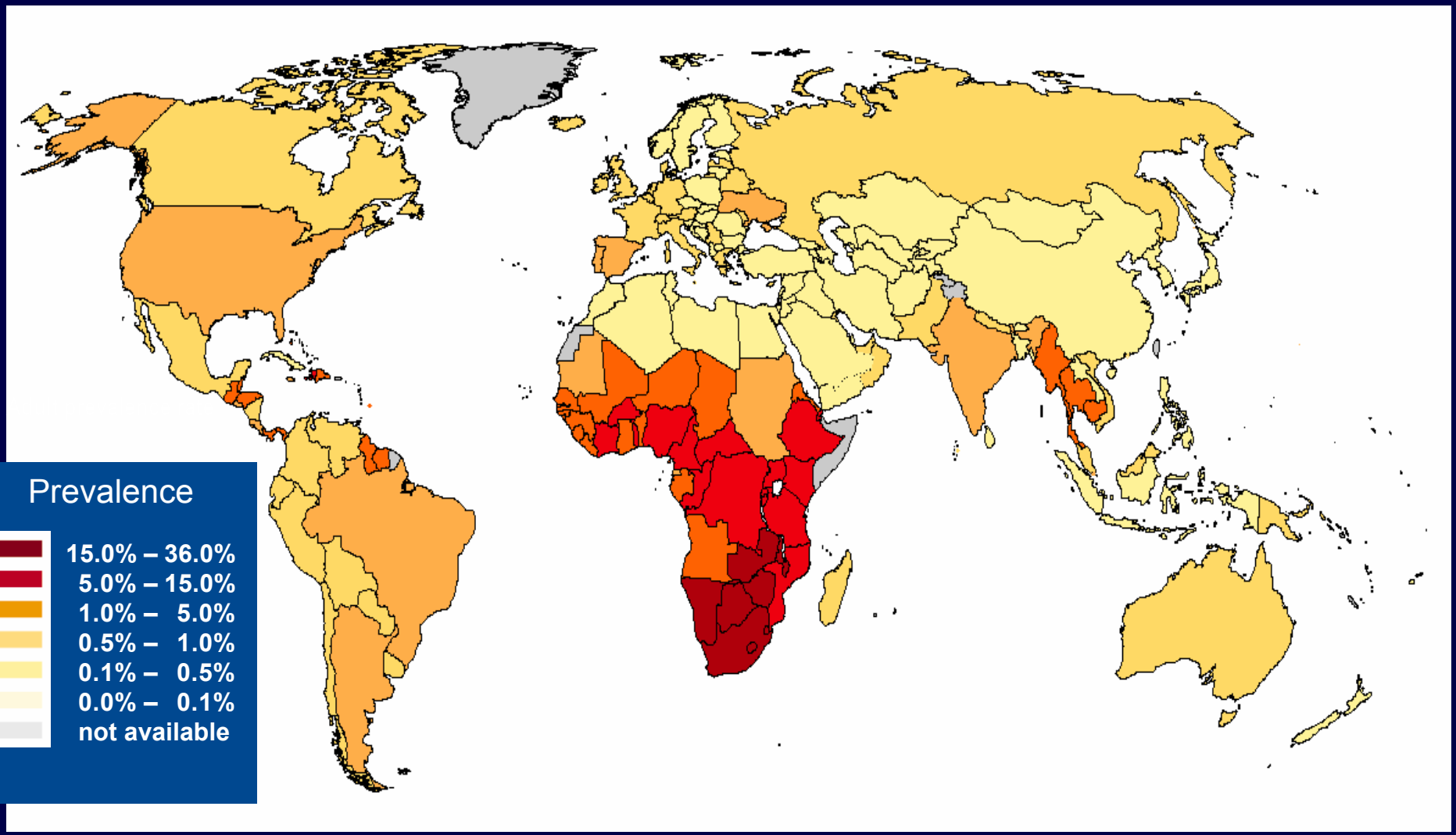
Trends in Maternal Antiretroviral Therapy and Perinatal HIV Transmission, Women and Infants Transmission Study: 1990-2004



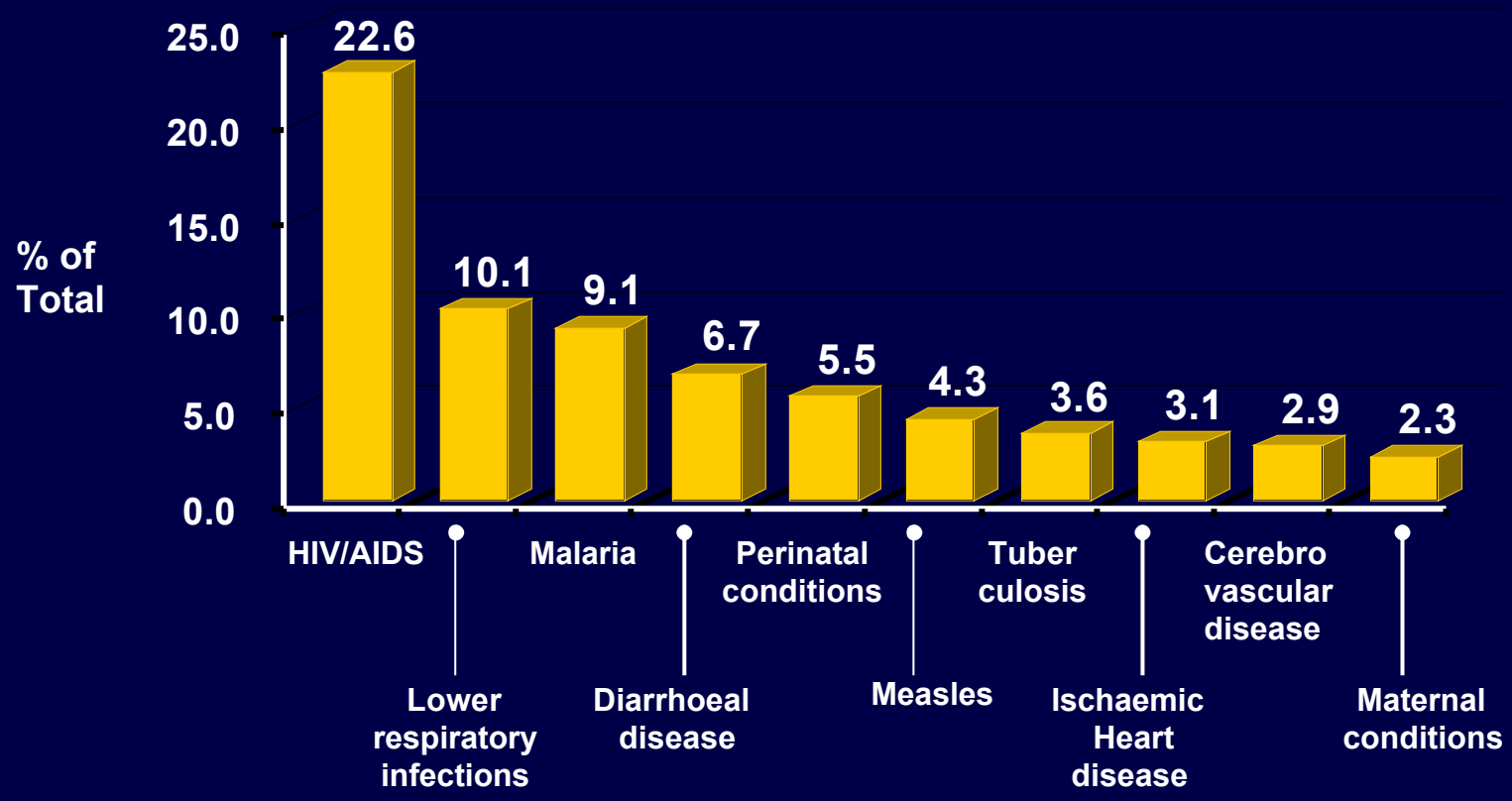
L’altra innovazione:

l’accesso alle terapie nel Sud del Mondo

A Global View of HIV Infection

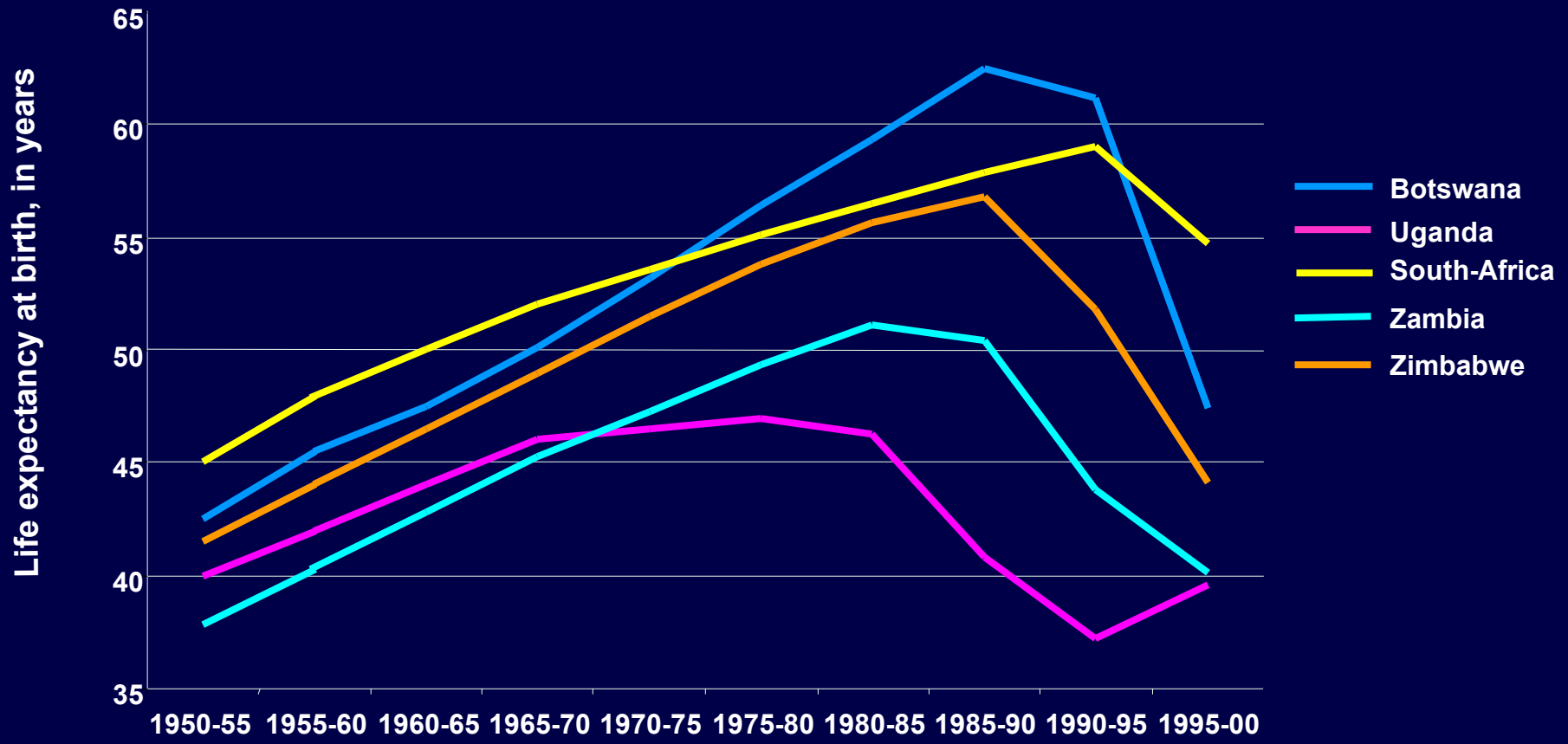


Leading causes of death in Africa



Source: *The World Health Report 2001, WHO*

Life Expectancy in Different African Countries



Source: *United Nations Population Division, 1998*

Ma la terapia sarà solo per pochi

GIANCARLO ANGELONI

■ È una bella o brutta notizia quella di Robert Gallo, secondo cui «entro dieci anni si curerà l'Aids»? È un'uscita elusiva e generica, che presta il fianco ad una certa informazione disinvolta, interessata solo a conoscere «date» e «linee di traguardo», oppure contiene intuizioni autentiche dello scienziato? Certo, è strano che ad ogni anno che passa, ci si debba ritrovare a fare il gioco delle scommesse: e tanto più in questo 1995 che, anche a seguito della sospensione di tutte le sperimentazioni umane dei vaccini, ha fatto agli inizi pensare al peggio. Facciamo un sano passo indietro, hanno detto alcuni. Sì, per ricominciare e capire, hanno risposto altri: così, faremo due passi in avanti. E, in effetti, se le cose nuove nascono davvero dalle crisi, il ripensamento ha funzionato. Quasi inaspettatamente, due fatti, negli studi sulla patogenesi della malattia e sul fronte della terapia, hanno riportato un po' di sereno. «Ma non è ancora il cielo terso e azzurro – avverte Stefano Vella, direttore del reparto retrovirus nel laboratorio di virologia dell'Istituto superiore di sanità – perché non si devono scambiare i risultati ottenuti, pur importanti, con la cura dell'Aids: a dieci anni e più dall'inizio della pandemia, il ruolo dell'informazione equilibrata in questo campo è ancora un problema non risolto».

Nelle ultime settimane, Stefano Vella è stato invitato ad entrare, come uno dei tre membri per l'Europa, nell'organo di governo dello Ias, l'International Aids Society, che sovrintende alle conferenze internazionali, attualmente a cadenze biennale. Lo scorso anno ha tenuto, alla conferenza internazionale sull'Aids a Yokohama, la lettura inaugurale sulle terapie. E, di recente, al Congresso europeo di Copenaghen, sull'Aids, ha discusso dei risultati dello studio europeo-australiano Delta, che ha impegnato, fin dal '92, lo stesso Istituto superiore di sanità, e che si è affiancato a un altro «trial» molto importante, l'Actg 175, condotto negli Stati Uniti dai National Institutes of Health. Ora, a distanza di un paio di mesi da quell'incontro di Copenaghen, Stefano Vella ricorda: «C'è stato un momento in sala, in cui tra i ricercatori è prevalsa l'emozione. Sì, proprio l'emozione che prova un medico quando si accorge di poter cambiare finalmente la vita del proprio paziente, di essere sulla strada giusta».

E qual è questa strada, dottor Vella?

Noi abbiamo diviso lo studio Delta in due parti: nella prima abbiamo sperimentato una terapia combinata, Azt e ddI o Azt e ddC, su pazienti mai trattati in precedenza con antiretrovirali; nella seconda abbiamo invece arruolato, sempre per la stessa terapia combinata, pazienti che avevano avuto un trattamento con Azt di almeno tre mesi precedente all'arruolamento. Bene, sia per la progressione verso l'Aids, sia per la sopravvivenza, i risultati nel primo gruppo sono stati molto più lusinghieri che nel secondo, tanto che nei pazienti mai trattati prima attraverso la monoterapia con Azt, la riduzione di mortalità, mediante l'uso della terapia di combinazione, è stata stimata intorno al 40 per cento. Il confronto, dunque, è stato tra monoterapia e terapia di combinazione, ma il risultato vero dello studio Delta è stato quello di aver ottenuto una risposta sul «come cominciare»: occorre iniziare subito, e a dose piena, con la terapia di combinazione, perché questa, al contrario della monoterapia, ha mostrato di poter modificare la storia naturale della malattia e ha stabilito, in un rapporto di causa ed effetto, che la replicazione del virus e la progressione della malattia sono legate tra di loro.

Ma, nella prospettiva, ci sono altre opzioni terapeutiche?

Certo. Lo studio Delta e quello americano hanno tenuto conto solo degli antiretrovirali già disponibili e non di quelli, sempre appartenenti alla famiglia dell'Azt, in via di approvazione da parte dell'Fda e delle stesse autorità europee, come il 3Tc e il Dht. Senza pensare, poi, che in «trial» molto avanzati ci sono gli inibitori delle proteasi, di diversa concezione e di potenza di gran lunga superiore agli analoghi dell'Azt; e che in futuro, forse, si potrà contare su altri inibitori, come quelli dell'integrasi. La prospettiva, dunque, è quella di usare tre o quattro farmaci contemporaneamente, e poi di cambiare le combinazioni, regolamentandole, però, secondo un uso mirato, e, non, selvaggio. Purtroppo, c'è da dire che questa prospettiva riguarderà solo il 5 per cento di coloro che nel mondo sono infetti, perché per le moltitudini dei sieropositivi, che vivono in Africa e in Asia nelle condizioni di miseria che sappiamo, i costi molto alti delle terapie di combinazione saranno semplicemente una cosa lunare.

E non c'è nessun altro intervento possibile?

Allo stato dei fatti, l'unico intervento di tipo farmacologico è la prevenzione della trasmissione materno-fetale del virus, come sta cercando di verificare uno studio molto ampio, coordinato dall'Oms, in pratica, si vuol vedere se, somministrando farmaci antiretrovirali nelle fasi più vicine al parto, si riesce ad evitare la trasmissione dell'Hiv nel neonato. Il «trial» prevede una somministrazione che non superi i dieci giorni, perché questo è il limite che le disponibilità economiche pongono.

Diversa sarebbe la situazione se ci fosse un vaccino?

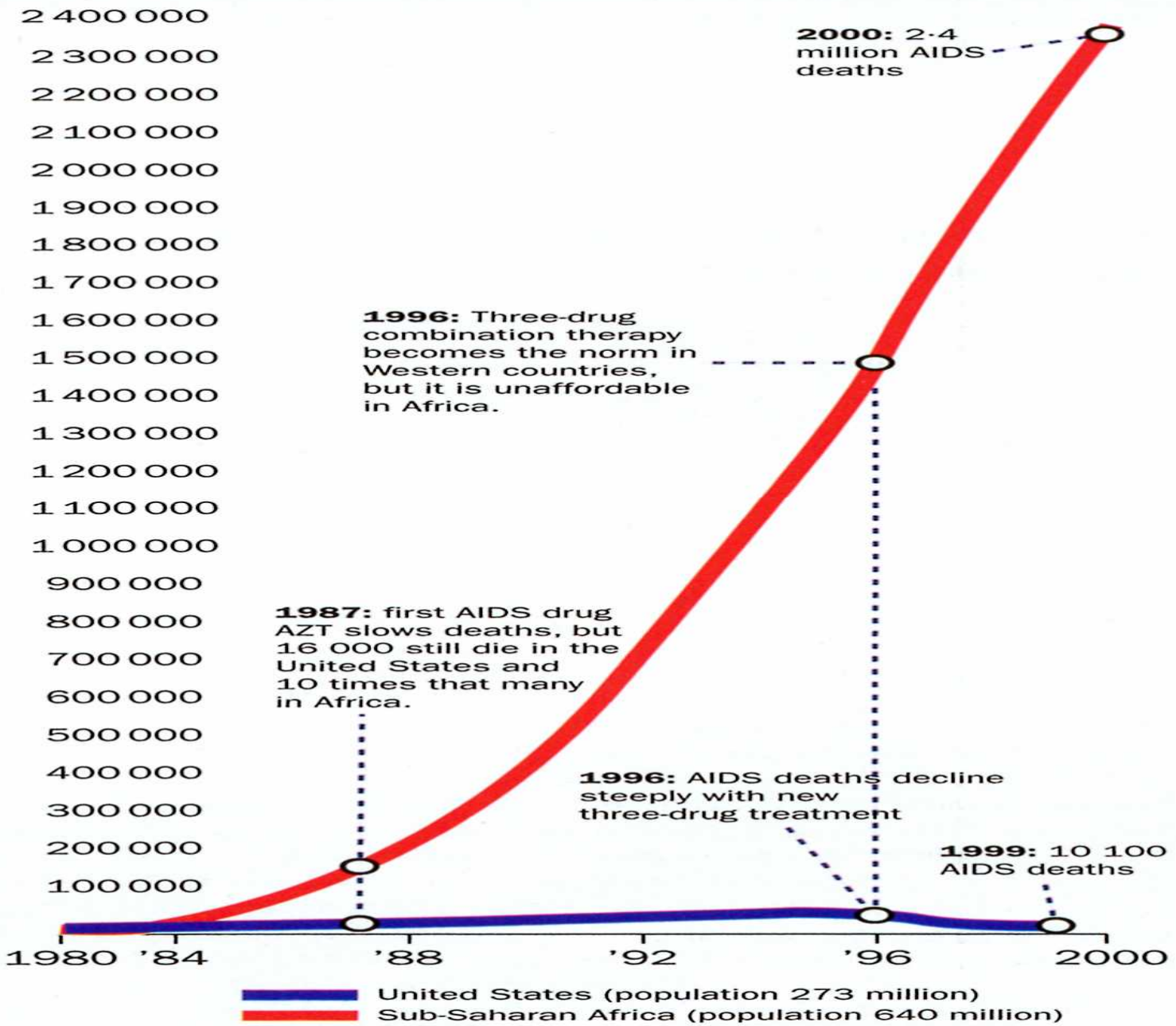
Sì, per i suoi bassi costi. Ma, allo stato attuale, non c'è davvero molto da sperare che il problema venga risolto, perché, nel caso dell'Hiv, il sistema immunitario, pur funzionando, non è in grado di contrastare il virus con una risposta efficace. E poi, un'ulteriore complicazione: è costituita dalla via di trasmissione, che è generalmente sessuale. Si dovrebbe costituire, insomma, una protezione alla porta di ingresso del virus, cioè al livello delle mucose genitali. Ciò che oggi si pensa, in realtà, è che se un vaccino ci sarà, si tratterà di un «vaccino minore», che impedirà solo la progressione dell'infezione. In questo modo si rallenterebbe il corso della malattia, ma il paziente continuerebbe ad essere infettante.

Un ultimo punto: la patogenesi. Quali conoscenze nuove hanno portato i lavori pubblicati da «Nature» nel gennaio scorso, di cui si è tanto parlato?

Hanno ricondotto l'infezione Hiv in un quadro infettivo più classico, secondo un'immagine dinamica che è più vicina alla realtà patologica, e hanno dimostrato che non è vero che il sistema immunitario non funziona a dovere. Anzi, esso regge benissimo all'attacco del virus; e lo fa fino a quando, dopo anni, l'Hiv non riesce a sfondare le linee. Se non fosse così, la persona infetta morirebbe entro qualche mese. In questo senso, il sistema immunitario va visto come l'alleato essenziale della terapia.

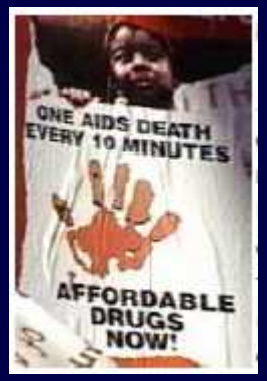
Testata: l'Unità
Data: 01 Dicembre 1995

Annual AIDS deaths since 1982



© 2001, The Washington Post. Reprinted with permission.

Durban 2000 – Activism from the South



Global March for access to HIV treatment

Treatment Access Campaign (and others)

EVERYONE HAS THE RIGHT TO HEALTH!

All people with HIV/AIDS have a right to access treatments in addition to health care, employment, education, clean water, adequate nutrition, and housing. Denying people with HIV/AIDS access to affordable medicines in order to protect profits or intellectual property rights, is tantamount to genocide.



2001 – Global Commitment

Kofi Annan, UN Secretary General:

Call for 7 – 10 billion war chest against AIDS and the creation of the Global Fund (launched Jan 2002)

"… we must put care and treatment within everyone's reach".



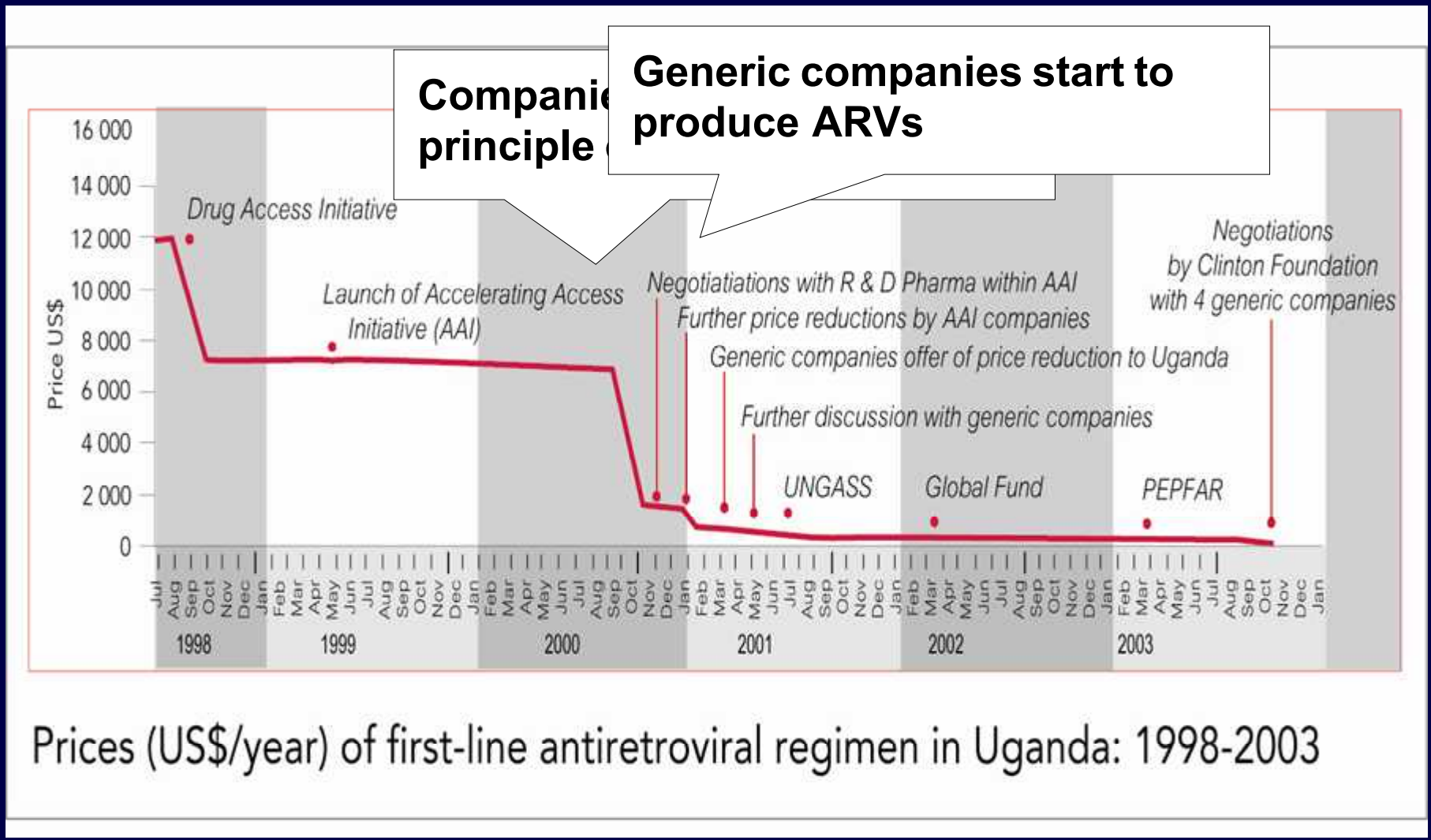
UNGASS AIDS, June 2001

Declaration of Commitment:

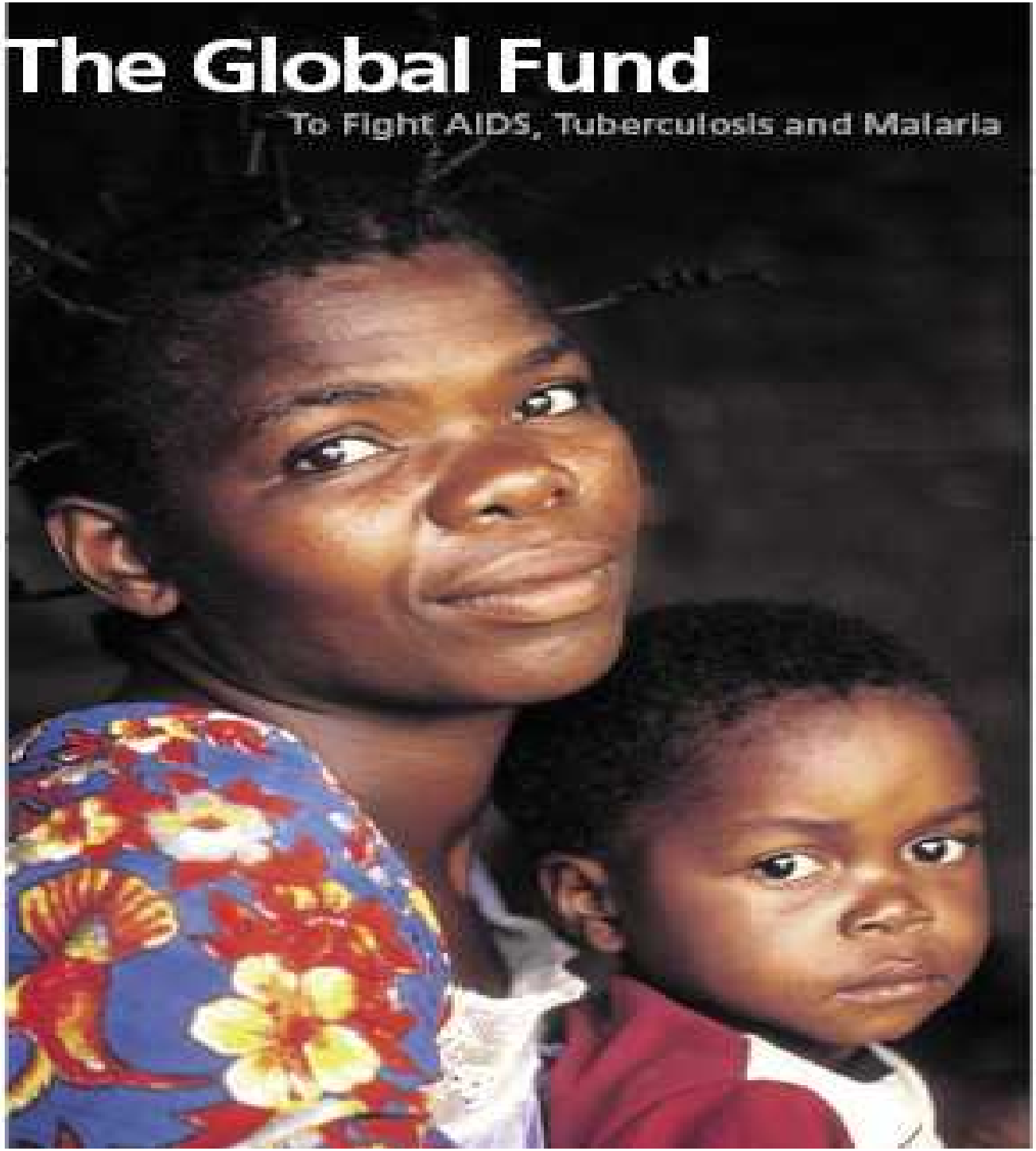
"… make every effort to provide … the highest attainable standard of treatment for HIV/AIDS, including … the effective use of quality-controlled anti-retroviral therapy …"

Schwartländer et al, Science, June 2001

Massive reduction in price – t[redacted] late?



Prices (US$/year) of first-line antiretroviral regimen in Uganda: 1998-2003


The Global Fund
To Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria

HIV/AIDS* coverage after 4 rounds of proposals

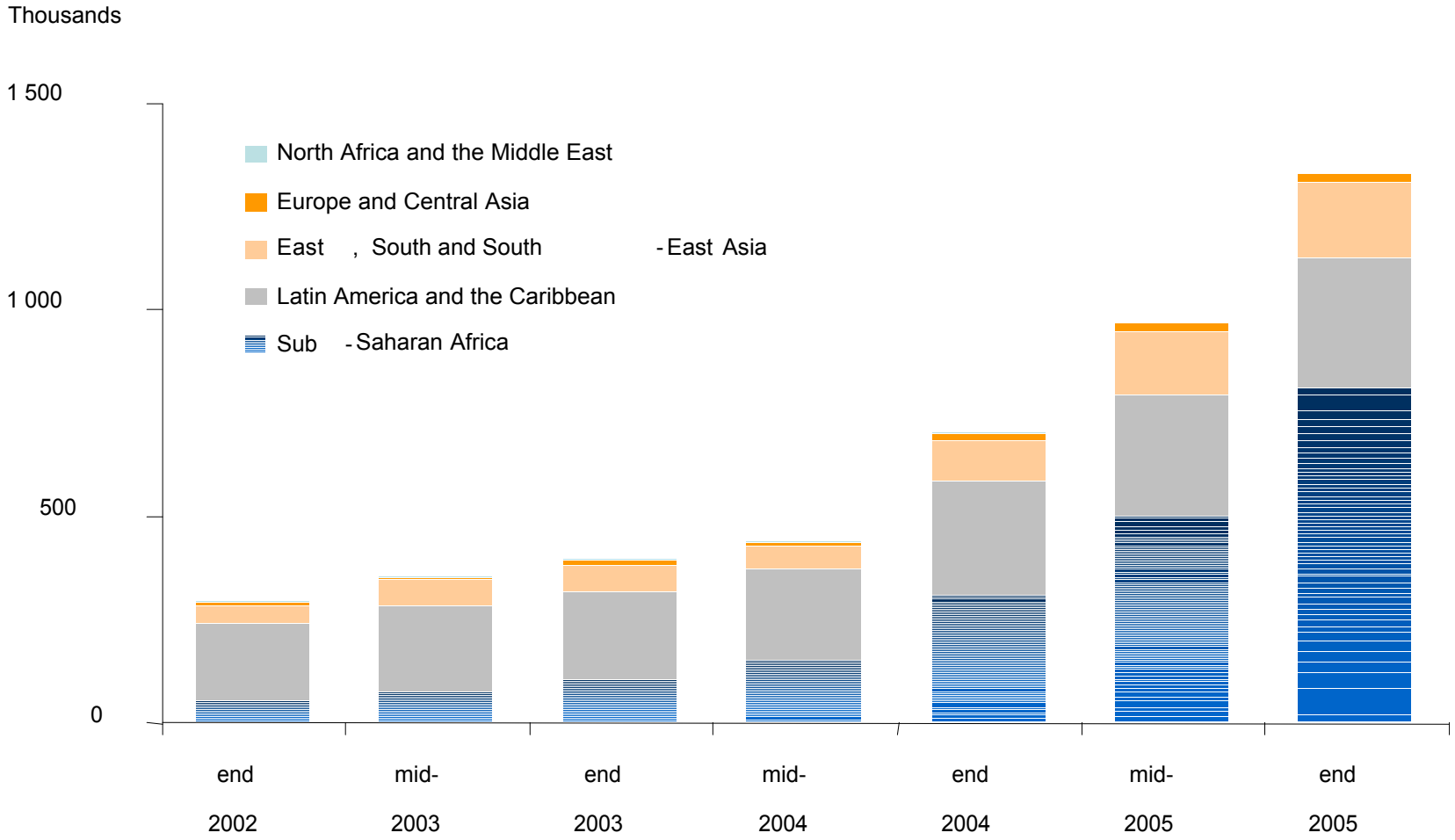


* HIV/AIDS coverage includes also HIV/TB (Moldova) + integrated (Honduras and Afghanistan)

** Antigua & Barbuda, Bahamas, Barbados, Dominica, Grenada, St. Lucia, St. Kitts & Nevis, St. Vincent & the Grenadines, Trinidad & Tobago, Venezuela

*** Cook Islands, Federated States of Micronesia, Fiji, Kiribati, Nauru, Palau, Samoa, Solomon Islands, Tonga, Tuvalu, Vanuatu

People on ARV therapy in developing countries 2002—2005



L'accesso ai farmaci e alle cure essenziali per i milioni che vivono nel sud del mondo rappresenta una delle sfide più affascinanti della medicina moderna.