

AMPLIGEN MEETING, FLORIDA 25-27 FEBBRAIO 2000

Si é tenuto in Florida qualche tempo fa un meeting molto importante di ricercatori implicati nello studio dell'Ampligen nella CFS (vedi programma allegato).

Riferisco alcune principali informazioni che possono essere di utilità per i pazienti.

CARATTERISTICHE GENERALI DELLA CFS

Il Prof. De Meirleir di Bruxelles ha tenuto un'overview sulla CFS. La prevalenza della malattia é simile in Europa, in Giappone e negli Stati Uniti, cioè 3 malati su 1000 persone. In Giappone attualmente la malattia é molto studiata e addirittura non viene chiamata CFS ma "Cytokine disease", malattia delle citochine (cioè di quelle sostanze che sono prodotte dal sistema immunitario e che sono alla base, come ipotesi principale, dei sintomi della CFS). Studiando oltre 1500 pazienti con CFS visti a Bruxelles, il Prof. De Meirleir é riuscito a identificare i fattori di rischio alla comparsa della malattia e tutti sono associati con potenziali infezioni, in particolare:

1. malattie simil-influenzali associati allo stress;
2. mononucleosi;
3. infezioni virali vere e proprie;
4. post-partum.

Il Prof. De Meirlier pensa che durante un periodo di stress la persona diventa molto più sensibile a disturbi neuroendocrini e immuni e pertanto in questa situazione si può sviluppare più facilmente la CFS. Inoltre ha riportato alcuni dati sulle citochine, in particolare l'interleuchina 1A , l'interleuchina F e tumor necrosis factor Alfa, che sono aumentati nei pazienti con CFS rispetto ai controlli. Inoltre i tests dell'esercizio fisico e di ipersensibilità bronchiale sono entrambi peggiorati nei pazienti con CFS rispetto alla popolazione generale.

In sostanza il Prof. De Merlier indica questi aspetti come caratteristiche della CFS nella sua esperienza:

1. disfunzione di particolari enzimi che si chiamano RNase (vedi più avanti) che sono l'evidenza del disturbo immunologico e che sono tra l'altro un potenziale marker di CFS (l'80% é positivo a questo marker mentre soltanto il 15% é completamente negativo);
2. vi é una attivazione immunitaria con una bassa funzionalità dei linfociti natural killer;
3. vi é una abnorme funzionalità della membrana cellulare con un deficit di trasporto e una anomalia

dell'acetilcarnitina (questa anomalia é correlata con la disfunzione dell'enzima RNase);
4. una infezione virale persistente.

UNA PROTEINA COME POTENZIALE MARKER DELLA CFS

Il Prof. Lebleu di Montelieu - Francia, insieme al Prof. De Meirleir di Bruxelles, hanno raccolto dati che dimostrano che una proteina a basso peso molecolare (37kDa 2-5 A) é riscontrata nell'82% dei 57 pazienti con CFS studiati, mentre soltanto nel 28% dei 53 controlli che comprendevano pazienti affetti da fibromialgia e da depressione.

Si presume che ci sia una correlazione tra la presenza di questa proteina, che é un segno di un'anomala immunitaria, con i disturbi della CFS. Inoltre, la disfunzione di questa proteina scompare con il trattamento con Ampligen.

STUDI SULL'AMPLIGEN

Sono stati condotti 5 studi sull'Ampligen per un numero complessivo di oltre 300 pazienti già trattati. Lo studio chiamato AMP 511 ha già dimostrato che dopo 16 mesi di trattamento vi é un miglioramento significativo del performance status ed un miglioramento cognitivo senza effetti collaterali importanti. Lo studio AMP 516 é uno studio che é in atto e che é a doppio cieco, cioè con un gruppo placebo di controllo, e nessuno ancora sa come viene trattato se con il farmaco o con il placebo (sia i medici che i pazienti). Sono stati inclusi 115 pazienti in ogni gruppo di trattamento. L'Ampligen viene somministrato 400 mg in vena due volte alla settimana per 24 settimane. I pazienti che vengono inclusi in questo studio che é condotto in diversi centri negli Stati Uniti devono avere una malattia molto severa, avere una CFS che dura da almeno 12 mesi e non possono prendere una serie di farmaci concomitantemente. Probabilmente l'unica cosa che si può dire é, che ci sia una correlazione tra la RNase aumentata con i sintomi di fatica del paziente, cioè in particolare la sua incapacità a reggere lo sforzo misurato con i tests di esercizio fisico. Per gli altri studi complessivamente già conclusi negli Stati Uniti e a Bruxelles si può dire che in tutti il farmaco é molto ben tollerato e vi é un miglioramento del performance status significativo dopo 16 settimane di trattamento, vi é un miglioramento significativo dell'enzima RNase e vi é una correlazione tra il miglioramento dell'RNase e il miglioramento cognitivo. Inoltre, non vi é un miglioramento con un trattamento eseguito 3 volte alla settimana rispetto a 2 volte alla settimana. Questi dati derivano soprattutto da uno studio randomizzato (studio C) che ha incluso 45 pazienti trattati verso i 47 non trattati.

Lo studio che é in atto é stato richiesto dalla Food and Drug Administration (FDA) pochi anni fa per poter riconfermare i risultati positivi che si erano ottenuti.

Complessivamente si può dire che l'Ampligen sembra un farmaco molto attivo, senza tossicità importante e che agisce migliorando un marker che è possibile dosare in certi laboratori europei e speriamo che al più presto sia disponibile anche nel nostro paese. A questo proposito l'Hemisphere Biopharma americana ha attivato una succursale in Europa e anche l'Italia al più presto potrebbe essere coinvolta nell'utilizzazione dell'Ampligen.

CONCLUSIONI

Le conclusioni che io stesso ho tenuto al convegno (vedi programma), sottolineano gli aspetti positivi dei risultati presentati, ma contengono anche delle preoccupazioni e dei messaggi di prudenza. Per la prima volta effettivamente in più centri qualificati si è potuto dimostrare un trattamento efficace della CFS con un miglioramento di un parametro biologico ben definito che potrebbe essere un marker, come l'enzima RNase con un miglioramento anche di parametri cognitivi e di sopportazione dello sforzo che anche correlano con il marker biologico. Alcuni pazienti hanno avuto dei risultati eccezionali, ma nel complesso si può dire che dopo 6 mesi di terapia, circa la metà dei pazienti hanno una buona risposta al trattamento. Purtroppo vi sono alcuni problemi che derivano soprattutto dalla mancata accettazione da parte della maggior parte dei medici sia in Europa che negli Stati Uniti della CFS. Purtroppo ancora molti ritengono che "tutto sia nella testa" e non accettano questo approccio biologico che da tempo molti ricercatori della CFS hanno approntato all'argomento. Peraltro sono convinto che questi dati che sono già accettati come pubblicazione per esempio sull'American Journal of Medicine per quanto riguarda il potenziale marker biologico e speriamo che anche i risultati dell'Ampligen siano presto pubblicati su una rivista importante, dovrebbero modificare l'opinione di molti nostri colleghi scettici.

Questo è un problema che si verifica come dicevo in tutte le parti del mondo e non è un problema soltanto italiano, la CFS ha problemi per essere valutata anche come riconoscimento di disabilità. Per quanto riguarda gli aspetti del trattamento con l'Ampligen in se, va rilevato che questo trattamento comporta due endovenose settimanali per 24 settimane.

Questo è già un problema non indifferente in particolare per quelle persone che vivono lontano dai centri dove questi trattamenti sono eseguiti. In Europa soltanto Bruxelles è in grado di somministrare questo trattamento e un terzo circa dei pazienti che il Prof. De Meirleir ha trattato con Ampligen sono stranieri, ma richiedono la presenza per almeno sei mesi a Bruxelles per il trattamento. Anche negli Stati Uniti vi sono notevoli problemi nonostante vi siano una quindicina di sedi dove il trattamento può essere fatto. Succede spesso che un paziente non riesce a stare sei mesi

in una sede troppo lontana dalla sua abitazione e che comporta diverse ore di macchina o addirittura il trasferimento per il trattamento.

Questo problema potrà essere superato soltanto quando l'Ampligen sarà approvato definitivamente e sarà a disposizione di tutti gli ospedali e potrà essere eventualmente somministrato in alcuni pazienti, in particolare con quelli che hanno l'anomalia biologica di cui sopra. Questo ultimo è un altro punto molto importante che è stato ribadito più volte. Il gruppo di De Meirleir per esempio tratta soltanto con Ampligen quelli che hanno il marker biologico presente e in quel circa 15-20% che sono negativi invece, pur presentano la CFS, vengono trattati non con Ampligen, ma con altri approcci. Potrebbe essere che in un tempo non lontano sia possibile comunque fare il test mandando il sangue in un centro autorizzato a livello europeo.

Infine è necessario che i dati sia del marker biologico che della terapia con Ampligen vengano confermati in più centri al di fuori di quei pochi che ad oggi hanno testato il farmaco ed hanno evidenziato dei risultati positivi. Inoltre l'FDA negli Stati Uniti ha richiesto la conclusione di uno studio randomizzato a doppio cieco che è in atto e che ha già incluso circa 150 pazienti ma che deve raggiungere un numero maggiore di pazienti e deve dimostrare con parametri energetici e cognitivi il vantaggio dell'Ampligen sul placebo. Così vale per l'Emea in Europa che ha chiesto ulteriori indagini per poter approvare il farmaco. Speriamo che nel giro di 6-12 mesi si possa arrivare alla approvazione dell'Ampligen.