

Gli USA discriminano gli stranieri con HIV

Le persone con HIV non possono entrare negli Stati Uniti neanche per turismo. Infatti, prima di atterrarvi, viene distribuita una scheda ove la persona deve dichiarare se è affetta da malattie contagiose (communicable diseases). Nel caso affermativo, una volta davanti all'ufficiale d'immigrazione, sarà rinviata immediatamente al proprio paese e il passaporto sarà contrassegnato con un timbro "HIV+", il suo stato sierologico verrà inserito nel database delle frontiere e non potrà più entrare negli USA. Se la persona dichiara di non avere malattie contagiose e le autorità controllano il bagaglio trovandovi i farmaci per qualsiasi malattia infettiva, possono ugualmente rifiutarne l'ingresso, con l'aggravante di aver dichiarato il falso al governo degli Stati Uniti. Nel 1982, Reagan emise un decreto che contemplava tali misure. Nel 1990, il decreto fu annullato da Clinton ma i repub-

blicani, in maggioranza al senato, lo hanno trasformato in legge federale. Tale disposizione è tuttora vigente e conferma le contraddizioni e le discriminazioni esistenti in quello che insiste a definirsi il paese della libertà, esempio di democrazia in tutto il mondo. Viceversa, nessuno dei paesi europei prevede una misura analoga nei confronti dei cittadini nordamericani: uno dei pochi casi in cui il concetto politico di reci-

procità non è applicato. In Europa risulta impensabile che lo stato sierologico sia riferito in un documento, tanto meno nel passaporto. Il termine "communicable diseases" lascia all'ufficiale dell'immigrazione la discrezione di rifiutare l'ingresso di uno straniero affetto da qualsiasi malattia contagiosa. Se da una parte l'atteggiamento americano è vergognoso, altrettanto lo è quello dei governi

dell'Unione Europea che non si sono mai opposti all'applicazione di tale misura e non hanno mai richiesto la sua abrogazione. Nel 2010 la Conferenza Internazionale dell'Aids dovrebbe aver luogo negli USA. Le persone con HIV e gli attivisti stranieri che vorranno o dovranno parteciparvi (per non parlare di tante altre conferenze e riunioni che avvengono regolarmente in tale paese), dovranno rinunciare o dichiarare il falso.

Gli attivisti americani e le lobby delle industrie farmaceutiche americane stanno aspettando le elezioni politiche del 2008 per proporre al nuovo congresso la abrogazione di tale legge. Richiamiamo anche l'attenzione degli opinion leaders e delle industrie farmaceutiche europee affinché inizino una campagna di sensibilizzazione dei nostri politici di fronte a questa misura discriminatoria nei confronti dei cittadini non USA.



in questo numero:

-  **2 Il sesso orale**
Osorio
-  **3 Miami Living intervista il nostro direttore**
Osorio
-  **3 Kaletra compresse Nadir si rivolge al paziente**
Nadir
-  **4 Ipersensibilità ad Abacavir. La prospettiva paziente-centrata**
Marcotullio
-  **5 Romeo e Giulietta archetipo di "coppia a rischio"**
Biondi

-  **11 Inibitore dell'integrasi 0518**
Schlösser
-  **12 Carica virale <50 copie per tutti!**
Osorio, Marcotullio e Schlösser
-  **14 Famiglia ed HIV**
Vito, Tizzano e De Micco
-  **16 USA decisione storica: il test per l'HIV è negli esami di routine**
Nadir
-  **16 Lettera a Delta**

SAN FRANCISCO

8° Seminario Internazionale sulle reazioni avverse ai farmaci e la lipodistrofia nell'HIV

pag. 6

Guaraldi



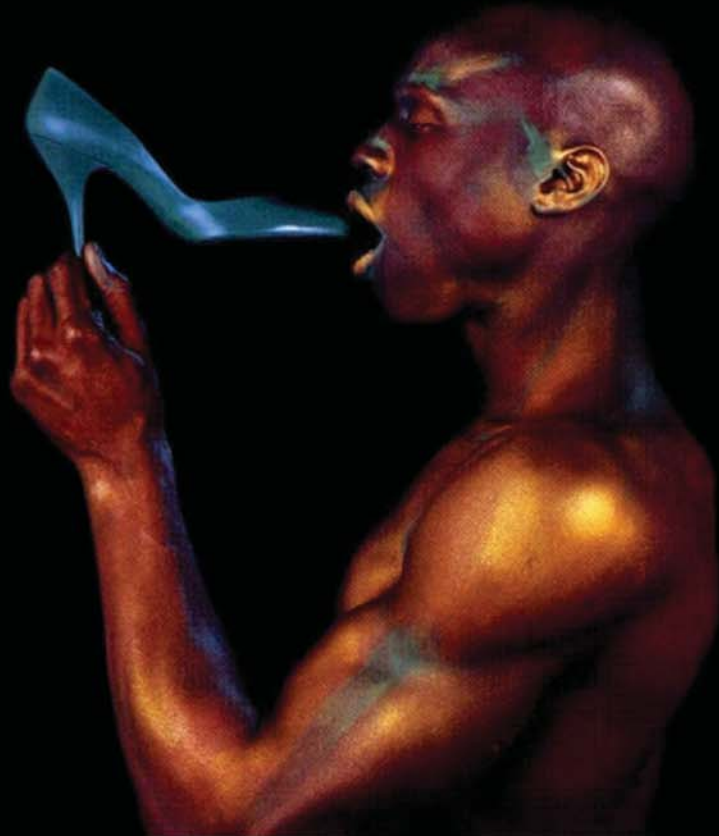
46° ICAAC

pag. 10

Osorio, Marcotullio, Schlösser e Hosein



David **Osorio**



Robert Mapplethorpe

Rischi - Molti ritengono che implichi un rischio minore rispetto alla penetrazione vaginale o anale, anche se ne presuppone alcuni dal contatto diretto con i fluidi vaginali o anali che possono trasmettere l'infezione da HIV o quelle sessualmente trasmesse. Il rischio di contrarle è più basso per la persona attiva durante questo tipo di rapporto in quanto l'eiaculazione espelle il virus. Orinare e lavare il pene prima del rapporto riduce anche i rischi di contrarre infezioni. Per la persona passiva, invece, il rischio di trasmissione è minore se le gengive sono sane e se il liquido seminale o vaginale non entra nella bocca, anche se non sono condizioni che garantiscono la prevenzione dell'infezione in quanto vi possono essere ulcerazioni nella bocca delle quali non si è a conoscenza. Alcuni studi clinici hanno isolato l'HIV dal liquido pre-seminale, ma il potenziale di infettare è minimo in circostanze normali. Esporsi al liquido pre-seminale è meno rischioso che esporsi allo sperma in quanto vi è un numero inferiore di particelle di HIV per millilitro che passa nella bocca durante il sesso orale. Durante i rapporti sessuali di gruppo, il soggetto passivo può avere in bocca residui dei fluidi genitali o del sangue e trasmetterli ad una terza persona.

HIV - Sono pochi i casi documentati in cui l'HIV è stato trasmesso tramite un rapporto orale attivo dato che il virus si trova nel sangue, nello sperma, nei fluidi vaginali e nel latte materno, ma la sua concentrazione nella saliva è talmente bassa per poter contagiare. Ad ogni modo, le infezioni sono trasmissibili attraverso ferite aperte e mucose (ano, bocca e vagina).

Herpes - L'herpes può essere trasmesso dai genitali alla bocca e viceversa durante il sesso orale non protetto.

Gonorrea - Di recente è stato riscontrato un aumento di casi di gonorrea nella gola. L'esposizione ai fluidi vaginali o seminali infettati può causare l'infezione.

COME PRATICARE SESSO ORALE SICURO

L'uso del profilattico resta la misura più sicura. Comunque, in sua assenza,

- Evitare l'eiaculazione nella bocca del/della partner, usare il preservativo.
- Essere al corrente di ferite o di odori sgradevoli dei genitali del/della partner (segni che suggeriscono di evitare il sesso orale).
- Non usare lo spazzolino né il filo dentale prima del sesso orale in quanto potrebbero indebolire le gengive ed aumentare il rischio di esposizioni alle infezioni.
- Evitare il sesso orale aggressivo e profondo in quanto può danneggiare i tessuti della gola ed aumentare il rischio di contrarre l'herpes, la gonorrea e l'HIV.

FATTORI CHE AUMENTANO IL RISCHIO

1 - La storia biologica: alcuni soggetti soffrono di allergie croniche o di febbre da fieno. Durante questi eventi acuti, si attiva il sistema immunitario. Il tessuto della gola e del naso si infiammano e diventano più permeabili all'HIV. Se una persona con allergia si soffia spesso il naso, vi sono maggiori possibilità di irritazione e sanguinamento che creano un terreno per l'accesso dell'HIV nel sistema.

2 - L'igiene orale: la scarsa igiene orale, la gengivite e le malattie periodontali aumentano il rischio in quanto il virus trova un canale di accesso. L'uso dello spazzolino o del filo dentale deve precedere il rapporto di alcune ore per evitare abrasioni o ferite.

3 - Altre infezioni: il rischio aumenta quando si ha un'altra infezione o una coinfezione, si tratti di un'infezione sistemica (quali le epatiti) o localizzata nella bocca e/o nella gola (gonorrea o clamidia) in quanto i tessuti possono essere infiammati o irritati dall'agente infettivo e pertanto diventare un target più facile per l'HIV. Inoltre, le infezioni aumentano il numero di linfociti, che sono il target dell'HIV e pertanto può essere più facile per le particelle virali dell'HIV localizzare i linfociti durante il periodo in cui essi sono attivati da un'altra infezione. Lo stesso criterio si applica per altri infezioni quali l'influenza, il raffreddore e le allergie.

4 - L'uso di droghe: il fattore più importante è che influenza il comportamento durante il rapporto sessuale. La cocaina, le anfetamine e i poppers producono un rapporto più vigoroso, prolungato e intenso, anche perché rendono più lento il raggiungimento dell'orgasmo. Può anche avvenire che la persona non si renda conto del trauma prodotto dal sesso orale, diminuendo la percezione del rischio e l'attenzione per il sesso sicuro.

5 - Le vaccinazioni: i sistemi di immunizzazione quali il vaccino per l'influenza, il tetano e gli altri vaccini in uso comportano un'attivazione del sistema immunitario che può aumentare la suscettibilità all'HIV in caso di sesso orale con un partner infetto. Questa suscettibilità può durare alcune settimane dopo la vaccinazione.

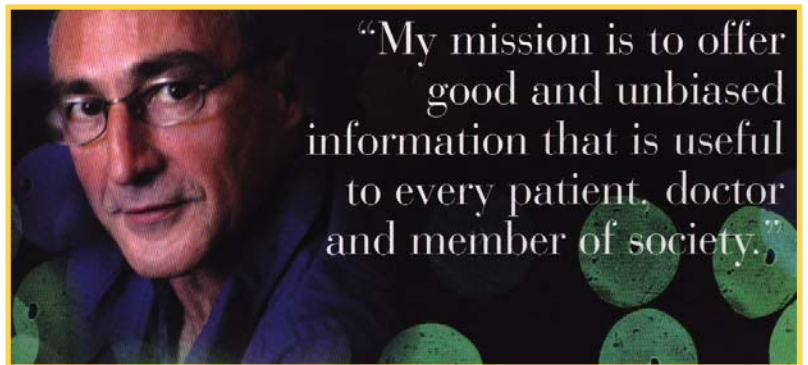
6 - Lo stadio dell'infezione da HIV: nel caso di viremia elevata, il virus è maggiormente attivo e pertanto maggiormente infettivo. Viceversa, una persona che assume la terapia antiretrovirale e con viremia azzerata è meno contagiosa, anche se vi possono essere dei picchi dovuti a infezioni virali o batteriche passeggero. Anche nel caso dell'infezione acuta, quando la viremia raggiunge livelli molto elevati.

E' NOTO che più a lungo un fluido corporeo resta nella bocca, maggiore è il rischio di contagio.

SI CONSIGLIA, quindi, di evitare di ricevere fluidi nel cavo orale (fluidi vaginali, sperma e liquido pre-seminale).



La rivista Miami Living, una delle pubblicazioni a maggiore tiratura e distribuzione in Florida, ha intervistato Filippo von Schlösser, presidente di Nadir e nostro direttore responsabile, riconoscendo il valore e la qualità del lavoro che svolge nell'informazione sui trattamenti per l'HIV in Italia ed in Europa. L'articolo ha messo in rilievo la intensa attività svolta dal 1987 ad oggi, periodo nel quale ha contribuito ampiamente a informare e facilitare l'accesso ai nuovi trattamenti per le persone affette da HIV. Schlösser ha anche sottolineato che una corretta informazione non è utile solo alle persone con HIV ma a tutti i cittadini a rischio. "Sono pochi quelli che conoscono, ha detto Schlösser, l'esistenza della profilassi post-esposizione in seguito ad un incidente quale la rottura del preservativo o un rapporto sessuale non desiderato". Questo concetto è stato evidenziato in considerazione del target di Miami Living, rivista che si dirige principalmente a persone che visitano la Florida per le vacanze, con maggiori possibilità di rapporti occasionali.



Nell'intervista è emerso anche il grave problema della stigmatizzazione delle persone con HIV e dei gravi danni alla società prodotti dalla politica della chiesa, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, che ha "confuso la prevenzione di una malattia mortale con le regole etiche della procreazione emanate dal cattolicesimo".

Miami Living ha inoltre offerto al nostro direttore di creare una rubrica fissa sui problemi dell'HIV per confrontare l'approccio europeo a quello nordamericano sull'informazione, la prevenzione e le terapie in un paese dove "sembra che negli ultimi anni l'HIV sia diventato un tema da evitare".

Kaletra compresse NADIR SI RIVOLGE AL PAZIENTE

Di concerto con Abbott SPA, per impedire errori nel passaggio dalla formulazione di Kaletra (lopinavir/ritonavir) in capsule molli a quella in compresse, Nadir ha spedito 15.000 informative sotto forma di "card" [di seguito riportata] a medici infettivologi di riferimento e a farmacie ospedaliere. Questo il contenuto della lettera accompagnatoria alla card:

Gentilissimo Dottore/Professore,
Le inviamo una "card" che riteniamo possa esserLe di aiuto nel colloquio con i suoi assistiti, al momento in cui il paziente già in terapia con lopinavir/ritonavir passerà dalla formulazione di Kaletra in capsule molli a quella in compresse.

Il fine di questa card è quello rafforzare il messaggio che Lei stesso già darà alla persona con HIV in terapia, evitando così confusioni e fraintendimenti possibili.

Questa card contiene un'indicazione generale sui dosaggi della specialità medicinale lopinavir/ritonavir. Dosaggi e posologia indicati sono dunque validi per la maggior parte dei pazienti. Qualora il Suo paziente, per varie ragioni cliniche, utilizzi dosaggi differenti da quelli indicati, La preghiamo di riferirsi alla scheda tecnica del prodotto per informarlo appropriatamente. Nella speranza di averLe fornito un piccolo strumento utile per facilitare il cambio di questa formulazione, Le inviamo cordiali saluti.

Nadir

Da Kaletra® Capsule molli a Kaletra® Compresse

Dose giornaliera standard

3+3
3 capsule molli ogni 12 ore

2+2
2 compresse ogni 12 ore

Le compresse di Kaletra®:

- Possono essere assunte con o senza cibo assieme agli altri farmaci della tua terapia
- Non necessitano di essere conservate nel frigorifero
- Questa card non intende sostituire quanto viene comunicato dal medico
- Sono descritte informazioni generali per la gestione del passaggio dalla formulazione di lopinavir/ritonavir in capsule molli a quella in compresse

Riferimenti bibliografici dei contenuti della card: foglio illustrativo del farmaco

nadir www.nadironlus.org

La Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 227 del 29-9-2006 - ha ufficialmente dato il via libera nel nostro paese alla commercializzazione della formulazione di Kaletra in compresse. La formulazione in compresse mantiene gli stessi costi della formulazione in capsule molli, in termini di terapia/die.

Gestire l'ipersensibilità (HSR) all'Abacavir: VINCE LA PROSPETTIVA CENTRATA SUL PAZIENTE

LA FONDAZIONE NADIR ONLUS, IN MERITO AL CONCORSO LANCIATO ALL'INIZIO DEL 2006 CHE MIRAVA A VALUTARE MODELLI ORGANIZZATIVI PER LA GESTIONE DELLA REAZIONE DI IPERSENSIBILITÀ DA ABACAVIR, **PROCLAMA VINCITRICE LA DR.SSA CRISTINA MUSSINI**, DEL POLICLINICO UNIVERSITARIO DI MODENA E REGGIO EMILIA, LA QUALE OTTIENE DALLA FONDAZIONE NADIR UN FINANZIAMENTO DI EURO 15.000/00.

Di seguito riportiamo i contenuti della proposta "modenese" a firma Mussini

Nadir

1 Premessa

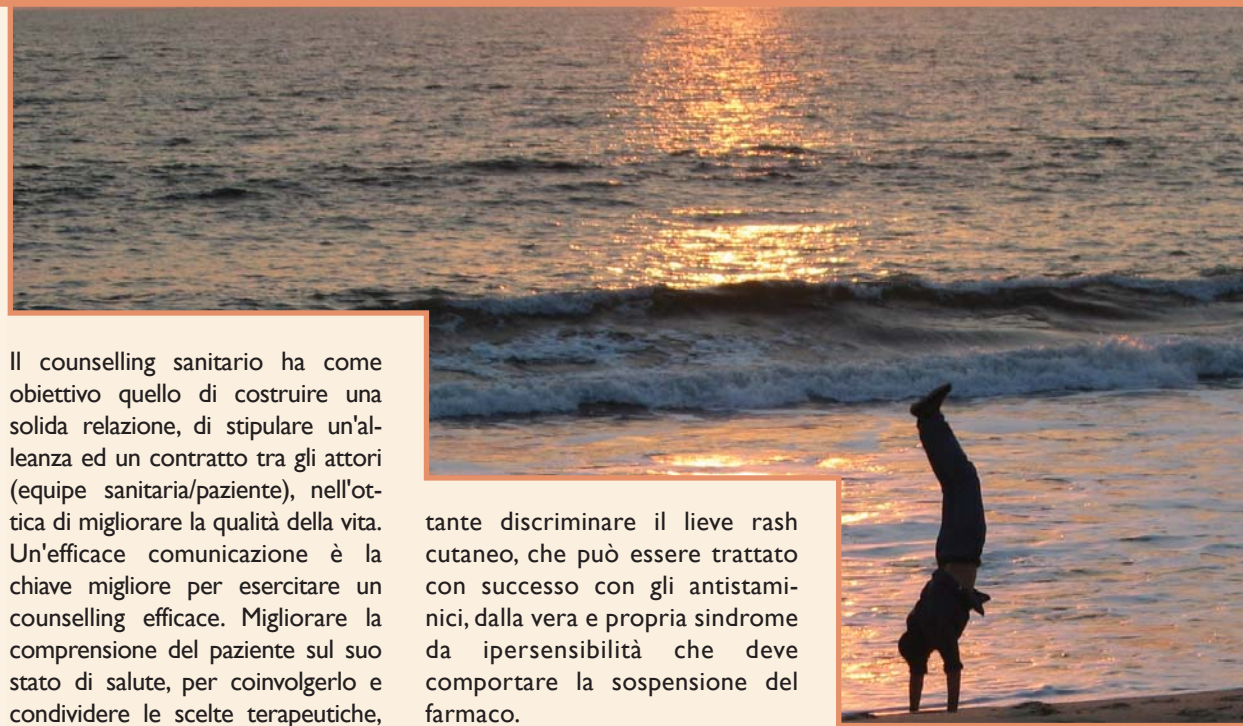
Abacavir, tra gli analoghi nucleosidici, è una molecola che offre buone prospettive in merito agli effetti collaterali tipici della classe dei nucleosidici (NRTI): per questa ragione una corretta gestione del problema HSR può consentire che le persone HIV-positive possano usufruire della molecola, che presenta un buon profilo dal punto di vista della barriera genetica, degli effetti collaterali e della posologia, vista anche la co-formulazione in Kivexa e Trizivir. L'incidenza della sindrome da ipersensibilità si è ormai attestata nei diversi studi attorno all'8%, tuttavia le persone che seguite in modo non attento sospendono il farmaco nel sospetto di tale sindrome sfiorano il 20%. Considerando che qualora vi sia il sospetto di una HSR non è consentita la riassunzione del farmaco, un numero considerevole di pazienti viene privato di un'opzione terapeutica importante.

2 Razionale e descrizione del Modello

Convinta della premessa, per altro espressa nel bando e da me condivisa, non essendo disponibile in commercio una metodologia diagnostica genetica (attualmente in studio) per prevenire l'HSR, ho attivato con i pazienti da me seguiti in ambulatorio alcune procedure di comunicazione diretta con me e/o con il centro clinico di Modena, basate sulle seguenti premesse teoriche di counselling sanitario specifico.

3 Razionale del counselling pre-utilizzo di ABC:

- capacità del clinico di individuare i pazienti che hanno i requisiti e presentano le indicazioni alla terapia;
- abilità del clinico di informare il paziente e di suggerire il farmaco;
- opportunità di discutere gli eventi avversi, prima che si manifestino, in modo da non creare panico o decisioni premature di interrompere la terapia senza aver consultato il medico curante;
- necessità di lasciare gli interventi operativi di modifica di schema terapeutico al personale medico.



Il counselling sanitario ha come obiettivo quello di costruire una solida relazione, di stipulare un'alleanza ed un contratto tra gli attori (equipe sanitaria/paziente), nell'ottica di migliorare la qualità della vita. Un'efficace comunicazione è la chiave migliore per esercitare un counselling efficace. Migliorare la comprensione del paziente sul suo stato di salute, per coinvolgerlo e condividere le scelte terapeutiche, per affrontare i problemi di gestione della terapia a lungo termine sono gli obiettivi di tutto quanto descritto.

4 Gli incontri con il paziente prima dell'inizio della terapia con ABC prevedono:

- personalizzazione della terapia in base allo stile di vita ed alle attività giornaliere del paziente;
- comunicazione franca e non allarmistica dei principali sintomi di sospetta reazione da HSR, quali:
 - . Febbre
 - . Rash cutaneo
 - . Diarrea e dolori addominali
 - . Affaticamento e generale sensazione di malessere
 - . Nausea e vomito
 - . Mal di testa
 - . Dolori pseudo-influenzali, inclusi i dolori muscolari
 - . Tosse e fiato corto
 - . Mal di gola
- Fare percepire al paziente che non è mai solo.

5 Modalità operative di intervento:

Nel caso in cui, subito dopo avere iniziato ad assumere abacavir, si presentasse uno dei classici sintomi da HSR, è molto importante rivolgersi immediatamente al medico per escludere la presenza di una reazione di ipersensibilità. D'altro canto le reazioni ad abacavir non presentano lo stesso grado di severità. Infatti, è estremamente impor-

tante discriminare il lieve rash cutaneo, che può essere trattato con successo con gli antistaminici, dalla vera e propria sindrome da ipersensibilità che deve comportare la sospensione del farmaco.

6 Operativamente ho implementato il seguente percorso:

- rivolgersi nei giorni feriali al day-Hospital dove l'infermiera è informata che tal paziente ha iniziato una terapia con ABC. L'infermiera contatta quindi immediatamente il medico curante, il quale ricontatta, possibilmente nelle 24 ore, direttamente il paziente;
- Nel caso la sintomatologia comparisse nei giorni festivi o in un orario in cui il DH sia chiuso, il paziente è fornito di numero di telefono cellulare del clinico curante da contattare direttamente. Questa metodologia è un buon compromesso tra la necessità di essere rintracciabili IN UN PERIODO CRITICO (PRIME 6-8 SETTIMANE) ed il fatto che il paziente non si senta mai isolato e non sappia come intervenire o prenda autonomamente decisioni non opportune.

7 Operativamente ho implementato il seguente percorso:

- rivolgersi nei giorni feriali al day-Hospital dove l'infermiera è informata che tal paziente ha iniziato una terapia con ABC. L'infermiera contatta quindi immediatamente il medico curante, il quale ricontatta, possibilmente nelle 24 ore, direttamente il paziente;
- nel caso la sintomatologia comparisse nei giorni festivi o in un orario in cui il DH sia chiuso, il

paziente è fornito di numero di telefono cellulare del clinico curante da contattare direttamente. Questa metodologia è un buon compromesso tra la necessità di essere rintracciabili IN UN PERIODO CRITICO (PRIME 6-8 SETTIMANE) ed il fatto che il paziente non si senta mai isolato e non sappia come intervenire o prenda autonomamente decisioni non opportune.

Ad ogni modo il paziente viene sempre informato di *non interrompere la terapia se non dietro suggerimento del medico. Infatti è soltanto attraverso l'attenta analisi dei sintomi insorti e l'accurata visita medica che è possibile accertare la presenza di una reazione da ipersensibilità ad abacavir.*

8 Risultati

Il metodo paziente-centrato qui descritto si è dimostrato efficace nel consentire una maggior semplicità di prescrizione di abacavir, garantendo al paziente una gestione attenta dell'eventuale comparsa di HSR. Non trascurabile il fatto che i pazienti abbiano con me una relazione fiduciaria, che consenta dunque una comunicazione diretta, eventualmente mediata dal personale infermieristico, anch'esso coinvolto attivamente nella gestione a lungo termine della patologia.

INIBITORE DELL'INTEGRASI 0518 (Merck)

Filippo **Schlösser**

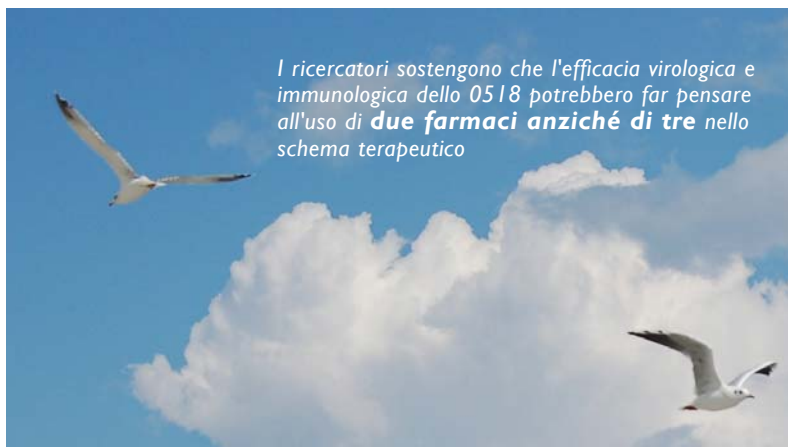
E' stato costituito di recente un Advisory Board scientifico al quale sono stato invitato come membro.

La prima riunione ha avuto luogo a Filadelfia il 7 - 8 settembre scorsi.

RISULTATI DELLO STUDIO 005

Merck ha presentato in anteprima i dati dello Studio 005, esposti all'ICAAC di San Francisco (25 - 28 settembre) dello studio 005.

In seguito ai risultati del protocollo 004 (monoterapia, diminuzione di viremia <400 copie sul 95% dei pazienti trattati a 24 settimane, non si sono riscontrati effetti collaterali), dal protocollo 005 (178 pazienti pre-trattati che avevano fallito le tre classi NRTI, NNRTI, IP, è emerso che il 90% dei pazienti ha raggiunto VL <400 copie e una diminuzione media di 2,5 logs. Solo due pazienti hanno abbandonato lo studio per eventi avversi (imputabili ai farmaci di sostegno). Il braccio che ha dato il risultato virologico ed immunologico migliore è stato quello che ha assunto 400 mg BID. I farmaci



di associazione erano stati scelti sulla base di un fenotipo.

Il braccio con migliore risposta è stato quello con T20 (Fuzeon).

I ricercatori hanno concluso che il profilo di tossicità nei pazienti sottoposti a questo farmaco è simile al braccio con placebo. Non è stato riscontrato alcun impatto sui valori di colesterolo e di trigliceridi. Il farmaco inoltre non è un induttore del sistema CYP. Sono stati rilevati meccanismi di interazione con tenofovir, rifampin, tipranavir, efavirenz, atazanavir. La dose prescelta per i prossimi studi è quella di 400 mg BID.

STUDI PROGRAMMATI

In luce a quanto sopra, rimane da studiare se il ruolo di un farmaco così potente e con tossicità quasi nulla possa cambiare l'approccio al problema di "quando iniziare la terapia". I ricercatori sostengono che l'efficacia virologica e immunologica dello 0518 potrebbero far pensare all'uso di due farmaci anziché di tre nello schema terapeutico. Tale ipotesi deve essere suffragata da studi di lungo termine prima di poter ottenere risposte applicabili alla pratica clinica.

Potrebbe essere utile verificare se la potenza dello 0518 possa permettere di utilizzare IP senza booster (RTV) diminuendo il rischio di lipidemia. Tale ipotesi ha ottenuto un favorevole apprezzamento da parte di tutti i partecipanti dell'Advisory Board. Con rispetto ai primi studi di farmacocinetica, è stata riscontrata l'aumento di concentrazione dello 0518 in associazione con atazanavir. A tale proposito sono programmati studi per verificare se l'atazanavir possa essere utilizzato come booster ed, eventualmente, QD. Ciò potrebbe essere un problema in Europa in quanto ATV è approvato solo in associazione con RTV.

ACCESSO ALLARGATO IN EUROPA:

La Francia sarà il primo paese ad ottenere il farmaco entro il mese di ottobre grazie al programma ATU. Si presume che il resto dei paesi europei possa ottenere il farmaco entro la primavera del 2007. Attualmente vi sono difficoltà ad iniziare in Europa un programma di accesso allargato con lo 0518 in quanto, nei pazienti

pre-trattati e altamente resistenti che usano il TMC114, l'uso associato di questi farmaci non è ammesso in quanto quest'ultimo non è ancora in commercio.

I criteri di inclusione nel programma prevedono che il farmaco possa essere somministrato a pazienti che non riescono a sopprimere la carica virale con gli attuali regimi farmacologici e che rischiano la progressione del danno immunologico. Debbono pertanto essere resistenti o intolleranti ad almeno uno dei farmaci delle tre maggiori classi di antiretrovirali e debbono avere almeno 16 anni di età.

Inoltre, deve essere possibile costruire insieme allo 0518 un regime con almeno due farmaci antiretrovirali a cui il virus sia sensibile. Il farmaco sarà sottoposto all'FDA il prossimo anno, sempre che i dati presentati all'ICAAC non subiscano variazioni nel frattempo. Anche in questo caso la Merck sottoporrà all'EMA lo 0518 circa sei mesi dopo la presentazione all'FDA.



Rivista di informazione sull'HIV
N. 31 - Ottobre 2006

Direttore Responsabile: Filippo von Schlösser

Redazione: Simone Marcotullio, David Osorio, Roberto Biondi

Comitato scientifico: Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin Markowitz (USA), Dr. Simone Marcotullio, Dr. Filippo von Schlösser, Dr.ssa Cristina Mussini, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella

Collaboratori di redazione: Valentina Biagini, Simone Marchi

Grafica a cura di: Stefano Marchitello e Arianna Amato www.naivstudio.com

Stampa: Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore: ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS
via Panama 88 00198 Roma
C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002

Sito web di Nadir

www.nadironlus.org

È possibile abbonarsi gratuitamente a Delta collegandosi al nostro sito e compilando l'apposito modulo o scrivendo all'indirizzo della nostra Associazione, riportato qui sopra.

È possibile scrivere alla redazione di Delta, per qualunque segnalazione, utilizzando la seguente e-mail: redazione@nadironlus.org

Le fotografie presenti in questo numero di Delta non sono soggette a royalties o pagate ove dovute.

La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali dell'associazione Nadir Onlus, attività di utilità sociale non a fini di lucro, il cui scopo primo è l'informazione/formazione a favore delle persone sieropositive. Le opinioni espresse all'interno della presente pubblicazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei relativi articoli e sono comunque soggette all'approvazione del comitato scientifico e redazionale della rivista.

Ringraziamo **Abbott SPA**

per il contributo per la stampa e la grafica del n. 31 di Delta



8° Seminario Internazionale sulle reazioni avverse ai farmaci e la lipodistrofia nell'HIV

24-26 Settembre 2006, San Francisco, CA, USA

Colpisce la multidisciplinarietà di come il tema della lipodistrofia viene affrontato.

Inviato speciale di Delta
Giovanni **Guaraldi**

La sindrome metabolica nelle persone con lipodistrofia

E' stata posta grande attenzione alla diagnosi di sindrome metabolica (SM), quale marcatore precoce ed attendibile del rischio di diabete e di cardiopatia.

In una lettura magistrale (abstract P5) **J Plutzky** del Cardiovascular Disease, Brigham and women's hospital, Harvard Medical School Boston, MA, ha focalizzato l'attenzione sul **carattere epidemico** della SM. La figura la riporta in maniera grottesca l'immagine del soggetto con sindrome metabolica quale evoluzione naturale della specie.

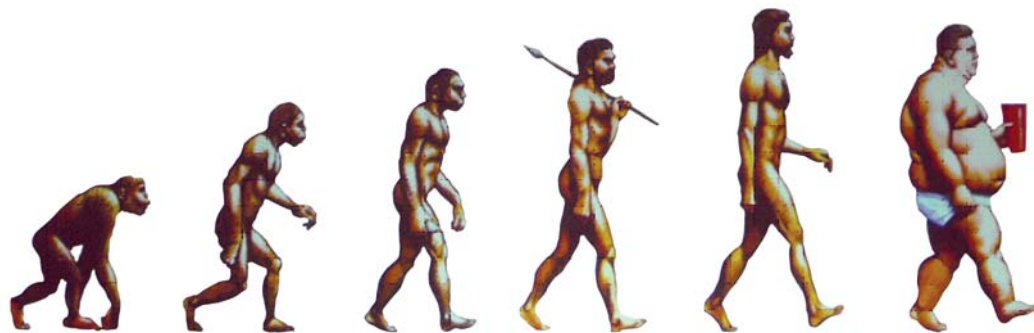


Figura 1a

Carr A (abstract 1), in una popolazione di 417 pazienti con lipodistrofia e 371 controlli, ha valutato la **prevalenza di SM** secondo la definizione ATP III e secondo la definizione della International Diabetes Federation (IDF), qui non riportate per ragioni di sintesi.

La prevalenza di SM era rispettivamente del 14% e 18% ($\kappa=0.46$). SM era quindi meno prevalente rispetto alla popolazione generale, anche se le alterazioni metaboliche di SM (evidentemente non sempre associate) erano più frequenti nelle persone con infezione da HIV rispetto alla popolazione HIV negativa. SM, in questa popolazione, si associava ad incremento del visceral adipose tissue (VAT), resistenza insulinica, bassi livelli plasmatici di adiponectina, elevazione della proteina C reattiva, terapia con inibitori della proteasi.

Wand H (abstract 2) ha invece valutato l'incidenza di SM, malattia cardiovascolare (CHD) e diabete mellito (DM2) in una popolazione di 881 pazienti arruolati allo studio INITIO, che prevedeva tre bracci di trattamento con le seguenti associazioni: d4T+ddl+EFV vs d4T+ddl+NFV vs d4T+ddl+EFV+NFV.

La figura 1b mostra la valutazione del rischio di comparsa di malattia cardiovascolare, ictus e diabete mellito nella popolazione generale

nell'arco di 20 anni rispetto alla popolazione HIV nell'arco di tre anni, dall'inizio della terapia antiretrovirale.

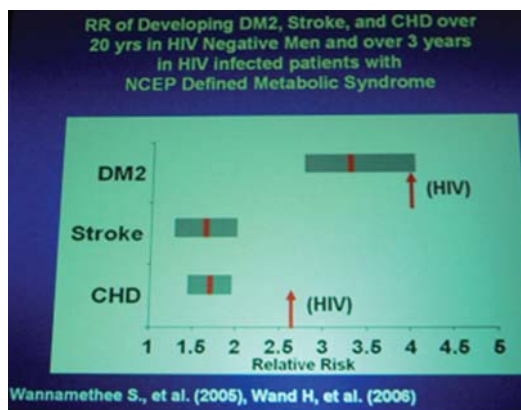


Figura 1b

Era possibile osservare che, se la SM era già presente al momento dell'inizio della terapia, era associata una più alta incidenza di eventi cardiovascolari. In questi pazienti occorre considerare precocemente interventi specifici di prevenzione. La letteratura ci dice che esistono principi generali di trattamento della sindrome metabolica. Il cuore della diagnosi e la forza trainante della sindrome metabolica è la resistenza all'insulina. Se una terapia è in grado

di migliorare la resistenza insulinica con alta probabilità diminuirà anche la prevalenza di sindrome metabolica e la comparsa di diabete. Sappiamo, però, che è l'eccesso di adiposità addominale che determina lo sviluppo di resistenza insulinica, pertanto un obiettivo di trattamento è la riduzione del VAT. Nella popolazione generale sappiamo che, per prevenire l'accumulo addominale, occorre controllare il bilancio energetico (calorie totali giornaliere) e l'eccesso di acidi grassi (trigliceridi): non a caso la SM si associa frequentemente a sovrappeso o a obesità. Nei soggetti con infezione da HIV con lipodistrofia, la SM può non essere associata a sovrappeso, pertanto gli interventi devono essere miranti a una riduzione dell'accumulo di grasso viscerale, senza interferire sulla quota calorica giornaliera.

Grunfield C (abstract 3) ha mostrato che la **resistenza insulinica** (e verosimilmente anche la SM) non si associava solamente ad accumulo di VAT ma anche, indipendentemente da questo, alla quota di tessuto adiposo sottocutaneo del tronco.

Nicola Squillace, su una casistica rilevante di 1041 soggetti afferenti alla Clinica metabolica di Modena (abstract 58), ha mostrato che **la coinfezione con HCV è un fattore di rischio indipendente di resistenza insulinica**.

Plutzky nella sua lettura ha citato alcuni grandi trials recentemente pubblicati (N Engl J Med 2006;355:1551-62, N Engl J Med 2003;348:383-93) in cui l'outcome del trattamento **era il tempo di comparsa di SM** auspicando che, anche nella popolazione con infezione da HIV, la diagnosi di SM possa essere utilizzata come outcome di valutazione dei trattamenti antiretrovirali.

Take home messages:

- ◆ La SM è il criterio di predizione del rischio cardiovascolare più accreditato nelle persone con infezione da HIV;
- ◆ La SM può essere utilizzata come outcome di valutazione di trattamenti e come indicatore indiretto di tossicità dei farmaci antivirali.



Gli interventi sugli stili di vita

Se è vero che la SM può diventare un outcome di trattamento, quali sono gli interventi per diminuirne l'incidenza e la prevalenza? In questo convegno è stata posta grande enfasi agli interventi sugli stili di vita. Nella popolazione generale il beneficio degli **interventi sugli stili di vita** è ampiamente consolidato.

Grinspoon S (abstract 24) ha mostrato i risultati di un piccolo studio randomizzato, recentemente pubblicato su AIDS [AIDS 2006 Sept 11;20(14):1843-50], in cui i 16 pazienti a cui veniva offerta una **consulenza dietologica settimanale** e che inseguivano almeno **3 ore di attività fisica aerobica alla settimana** (e camminavano almeno 10.000 passi al giorno, misurati con un pedometro) ottenevano un decremento della circonferenza vita, pressione arteriosa e dell'emoglobina glicata (che esprime il valore medio della glicemia degli ultimi 7-10 giorni) rispetto a 18 controlli.



Uno studio simile condotto da **Bellosio A** (abstract 97) mostrava un incremento dei valori di HDL nei pazienti (appena 14) aderenti alla dieta ed al programma di terapia fisica. L'informazione interessante di questo studio è che **l'intensa attività fisica aerobica non peggiorava la lipoatrofia periferica**, indicando che, durante l'esercizio aerobico, viene prima metabolizzato il tessuto adiposo viscerale rispetto a quello sottocutaneo.

Il gruppo di **Carr** (abstract 33) ha mostrato la correlazione tra l'introito nutrizionale e la lipodistrofia in 106 pazienti lipodistrofici, non diabetici, che eseguivano terapia antiretrovirale. Era possibile identificare una **forte correlazione positiva tra l'introito di acidi grassi saturi e il grasso alle gambe**. Questa associazione non era presente con il valore di BMI (rapporto peso/altezza), indicando che non era un fenomeno correlato all'obesità. L'assenza di correlazione tra l'introito delle singole componenti dei grassi e le alterazioni metaboliche fa pensare che la terapia antiretrovirale abbia un impatto dislipidemico maggiore rispetto alla componente derivante dall'introito nutrizionale.

Take home messages:

- ◆ Gli interventi nutrizionali e soprattutto la terapia fisica possono migliorare il profilo metabolico e morfologico della lipodistrofia diminuendo il rischio cardiovascolare;
- ◆ Gli interventi sugli stili di vita dovrebbero precedere ogni altra proposta di controllo sul rischio cardiovascolare.



Trattamento della lipoatrofia

E' ormai noto che la sostituzione degli analoghi timidinici, in particolare del d4T, con regimi contenenti abacavir o tenofovir determina moderato, ma significativo, incremento del tessuto adiposo periferico. Vi è tuttavia la necessità di interventi specifici per incrementare la proliferazione di differenziazione degli adipociti periferici.

Il trattamento medico più interessante al momento è rappresentato dal **Pioglitazone**, per il quale **Jacline Capeau** (abstract 23) ha presentato i risultati di uno studio in doppio cieco, placebo controllato, in cui 130 pazienti trattati per 48 settimane con 30 mg di pioglitazone o placebo venivano valutati sul tessuto adiposo delle gambe. Oltre a quanto già presentato al CROI 2006, e cioè che il Pioglitazone determinava un incremento medio di 0,38 kg di tessuto adiposo alle gambe, in questa presentazione è stato possibile correlare i livelli plasmatici di pioglitazone con le variazioni delle concentrazioni di leptina nel sangue. Viene così dimostrato che il Pioglitazone non solo incrementa la massa adiposa, ma migliora anche la funzione endocrina dello stesso.

L'abstract 86, presentato in poster dal **gruppo di Moyle** ha confrontato cinque approcci di terapia medica per la lipoatrofia:

- 1) **Rosiglitazone** 4 mg/die,
- 2) **Pravastatina** 40 mg/die,
- 3) **Rosiglitazone+Pravastatina**,
- 4) **rhGH** (2mg per 12 sett)
- 5) **rhGH+Rosiglitazone**.

Solamente nei bracci di trattamento che contenevano rhGH si osserva un miglioramento della redistribuzione del tessuto adiposo, rappresentata da una riduzione del VAT. Questo beneficio però solo transitorio. Nel braccio contenente pravastatina si osserva in aggiunta un decremento di LDL.

L'ormone della crescita (GH) continua a rimanere una valida opzione per il trattamento dell'accumulo addominale. Una nostra (gruppo di **G. Guaraldi**) segnalazione (abstract 44) dimostra che **le donne hanno un rischio più elevato degli uomini di deficit di GH**.

Il trattamento sostitutivo con l'**ormone ricombinante (rhGH)**, pur condizionato dalla scomodità della terapia iniettiva, oltre a ridurre il lipoaccumulo centrale, porta ad un **significativo incremento della qualità di vita** di pazienti trattati, come mostrato da **Turner** (abstract 92) in una popolazione di 235 pazienti trattati.

Toma E (abstract 91) ha studiato l'effetto additivo di **L-Carnitina** con fenofibrato. La terapia di combinazione non appariva più vantaggiosa nel ridurre l'ipertrigliceridemia.

Walker, anche in questo congresso (abstract 10), ha elogiato gli effetti benefici del trattamento con **Uridina** (Mitocnol).

In uno studio sull'animale da laboratorio il trattamento con uridina era in grado di migliorare significativamente le funzioni enzimatiche mitocondriali.

Take home messages:

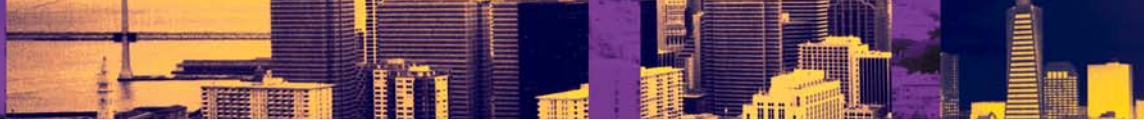
- ◆ Si cercano terapie complementari per l'incremento del tessuto adiposo periferico;
- ◆ Il Pioglitazone, in soggetti non diabetici (in Italia è prescrivibile solamente in soggetti diabetici), è il trattamento medico che ha portato migliori benefici;
- ◆ Le strategie di trattamento della lipoatrofia, oltre allo switch dal d4T, non sono ancora codificate.

Interventi di chirurgia plastica

I trattamenti di chirurgia plastica ricostruttiva rimangono gli interventi più rapidi ed efficaci per il trattamento della lipoatrofia facciale o degli accumuli localizzati di tessuto adiposo. Questi trattamenti non devono essere interpretati come l'accondiscendere a un capriccio narcisistico.

Uno studio di **Turner** (abstract 36), che ha confrontato 480 pazienti con lipodistrofia, 354 pazienti con l'ipertensione e 594 pazienti con diabete mellito, ha permesso di dimostrare che il fenomeno di redistribuzione del tessuto adiposo associato alla lipodistrofia determina un **impatto significativo su diversi domini di qualità di vita** rispetto alle altre malattie sopracitate.

Gabriella Orlando della clinica metabolica di Modena ha mostrato (abstract 102) in una casistica di 80 pazienti trattati con infiltrazioni al volto di poliacrilamide un miglioramento non solo del livello di soddisfazione estetica, ma anche di **qualità di vita** (Questionario MOS-HIV) e di **depressione** (Beck depression Inventory score), sostenuto anche a distanza di tempo dalle infiltrazioni.



In 249 pazienti valutati a 5 anni dal trattamento infiltrativo con **polacrilamide** (Eutrophill) (abstract 99) lo spessore ecografico medio delle guance rimaneva doppio rispetto allo spessore iniziale.

Fontdevila, chirurgo plastico de hospital clinica, Università di Barcellona, ha invece presentato **complicanze** allarmanti che si sono manifestate a distanza di mediamente 3 anni rispetto ad infiltrazioni di **Bioalcamid**, un filler non riassorbibile recentemente licenziato dall'FDA per il trattamento della lipoatrofia HIV correlata. Nel suo poster il chirurgo ha mostrato immagini di dislocazione del materiale riempitivo dalla regione glutea a quella inguinale, fenomeni di edemi ricorrenti, flebiti ricorrenti e ascessi con ulcerazioni spontanee dopo infiltrazioni con Bioalcamid in varie regioni corporee.

Lo stesso chirurgo ha invece dimostrato un effetto **migliorativo sostenuto nel trattamento della liposuzione degli accumuli adiposi localizzati** (abstract 101), così come è stato in grado di dimostrare (abstract 98) che il **rischio di ipertrofia secondaria al lipofilling facciale** [per la prima volta segnalata dal nostro gruppo su Clin Infect Dis. 2005 Jan 15;40(2):13-5. Epub 2004 Dec 21] si verificava in associazione ad un elevato volume impiantato e nei pazienti con elevato BMI.

Nell'ambito dei **liopoaccumuli** il sottoscritto (G. Guaraldi) ha mostrato una casistica di 582 pazienti in cui era possibile identificare nel 9,4% dei casi la comparsa di un **lipoma pubico** (abstract 35).

La figura 2 mostra un esempio di lipoma pubico in una giovane donna. Un'analisi di regressione logistica, che ha comparato i fattori di rischio per gobba di bufalo e di lipoma pubico, ha permesso di identificare il valore di Body Mass Index (BMI) ed il sesso femminile quali fattori di rischio significativi. Questa piccola segnalazione ancora una volta pone l'accento sul fatto che la lipodistrofia non è un fenomeno statico. Non conosciamo ancora la storia naturale di questa sindrome, pertanto è necessaria una valutazione antropometrica e biochimica sistematica dei pazienti.



Figura 2 - Lipoma pubico in una giovane donna con lipodistrofia

Take home messages:

- ◆ Gli interventi di chirurgia plastica sono in grado di migliorare significativamente l'aspetto fisico portando a benefici che oltrepassano il risultato estetico e si inquadrano in un miglioramento del profilo di salute generale del paziente;
- ◆ Le valutazioni psicometriche dovrebbero essere incluse nella valutazione dei risultati degli interventi di chirurgia plastica.

Osteopenia/osteoporosi

In una comunicazione orale (abstract 12) ho (G. Guaraldi) potuto mostrare un nostro studio sulle **osteopenie/osteoporosi** valutate in 1199 pazienti consecutivamente afferenti alla clinica metabolica dell'Università di Modena. La prevalenza di osteopenia era del 52%, quella di osteoporosi del 10%. L'ipovitaminosi D, con o senza iperparatiroidismo secondario (incremento di PTH), era presente nel 25% dei pazienti con osteopenia e nel 46% dei pazienti con osteoporosi.

Possiamo quindi affermare che in Italia l'ipovitaminosi D rappresenta un fattore di rischio importante di fragilità ossea. Nei pazienti con infezione da HIV i livelli plasmatici di vitamina D dovrebbero essere monitorati nel tempo. Le implicazioni cliniche di questa valutazione non sono però ancora chiare, così come non è ancora definito se sia utile considerare delle strategie pro-attive per diminuire il rischio di danno alla matrice minerale ossea in questi soggetti.

Take home messages:

- ◆ Nei soggetti con infezione da HIV si riscontra frequentemente ipovitaminosi D che può essere una causa secondaria di osteopenia ed osteoporosi;
- ◆ Nella valutazione delle osteopenia/osteoporosi in corso di infezione da HIV occorre considerare le più comuni cause secondarie di danno della matrice minerale.

Farmaci e lipodistrofia

Sono stati presentati alcuni studi relativi all'**impatto di Prezista (darunavir, TMC114) e Reyataz (atazanavir) sulle alterazioni metaboliche e morfologiche.**

Negli studi Power 1 e 2 (abstract 30) in cui 124 pazienti pre-trattati ai NRTI, NNRTI e PI venivano trattati con TMC114/r 600/100 BID, le alterazioni antropometriche venivano elencate nell'ambito dei possibili effetti collaterali associati al TMC114. In un periodo di follow-up di 24 settimane non venivano riscontrati cambiamenti significativi del BMI, circonferenza della vita e dei fianchi.



Colpisce che uno studio registrativo così importante abbia raccolto in mondo così grossolano i dati antropometrici e metabolici dei pazienti arruolati. Due poster illustravano **opzioni di switch ad atazanavir.**

In una piccola ricerca, che comprendeva appena 17 pazienti pre-trattati che sostituivano d4T o AZT con ATV/r (abstract 32) si registrava un incremento significativo del grasso totale e del tronco dopo un follow up di 24 settimane. Nello studio StARS (abstract 89) la sostituzione di Kaletra (LPV/r)+SQV BID con Reyataz/r + SQV QD era in grado di mantenere l'efficace soppressione virologica diminuendo l'accumulo intraviscerale.

Ancora una volta si è considerato **l'impatto di ritonavir (Norvir) sui disordini metabolici associato nelle strategie di "boosted PI".**

Nella valutazione a 24 settimane dello **studio SHARE** in 112 pazienti naive la boosterizzazione di ritonavir su atazanavir peggiorava il profilo lipemico dei pazienti evidenziando un incremento dei livelli di trigliceridi rispetto al basale nel 43% dei casi (abstract 79).

In un altro poster il medesimo regime non appariva peggiorare il rischio di insulino-resistenza (abstract 62).

Take home messages:

- ◆ Tra gli inibitori della proteasi, atazanavir si conferma il farmaco con minor impatto metabolico e morfologico;
- ◆ Il booster di ritonavir appare peggiorare parzialmente il favorevole profilo lipemico di atazanavir, ma non ha un impatto negativo sulla resistenza all'insulina.



Tossicità farmacologia su fegato e rene

Esteban Martinez ha presentato un interessante analisi (abstract 9) sul **rischio di epatotossicità** in pazienti in soppressione virologica che passavano a nevirapina. A differenza di quanto noto nei pazienti naive, il sesso femminile ed alti valori di CD4 non rappresentavano un fattore di rischio di epatotossicità o rash cutaneo.

E' stato dato ampio spazio al problema della **tossicità renale**. In uno studio epidemiologico dell'AIDS Research Program di Vancouver (abstract 17), le variabili associate all'incremento di creatinina (>1.3 mg/dl rispetto al valore basale) erano l'uso concomitante di ddl, il valore basale di CD4 e il sesso femminile. I fattori associati alla discontinua azione di tenofovir, erano l'associazione terapeutica con il ddl e la precedente esposizione con altri farmaci antiretrovirali.

Oggi è ormai chiaro che il valore di creatinina non è un marcatore attendibile del filtrato glomerulare espressione della riserva funzionale renale.

In un importante lavoro metodologico **Kotler** (abstract 18) ha mostrato gli errori sistematici comuni nella stima del filtrato glomerulare confrontando le formule Cockcroft-Gaut e MDRD. Queste formule stimano il filtrato glomerulare a partire da creatinina, sesso, età, razza, altezza e peso. L'obiettivo dello studio era di valutare l'impatto delle alterazioni nutrizionali sull'accuratezza del calcolo di stima del filtrato glomerulare.

Attraverso una valutazione impedenziometrica è stato possibile dimostrare che la clearance della creatinina variava in funzione dello stato nutrizionale del soggetti, misurato con la massa cellulare del corpo di cui il muscolo, fonte di creatinina, è la componente principale. Se ne deduce che la clearance della creatinina è sovrastimata nei pazienti con malnutrizione e sottostimata nei pazienti obesi.

Appare pertanto utile considerare di correggere le formule di filtrato glomerulare sostituendo una misura della massa muscolare rispetto al valore del peso del soggetto.

Personalmente vivo quotidianamente questo problema quando, dovendo considerare la priorità in lista trapiantologica di fegato nei soggetti con infezione da HIV, mi rendo conto che il valore di creatinina sottostima il filtrato glomerulare di questi pazienti diminuendo il punteggio attribuito di MELD (indicatore del rischio di mortalità nei pazienti con cirrosi epatica).

In uno studio di **Lin** (abstract 19) eseguito su 645 donne che iniziavano tenofovir questo farmaco portava ad un **declino della clearance della creatinina** al di sotto di 90 ml/min nel 13.3% ed al di sotto di 60 ml/min nel 4.4%. L'autore concludeva che il tenofovir era un importante fattore di rischio per insufficienza renale nella popolazione femminile. Occorre però specificare che questo è uno studio di associazione e non uno studio che dimostra un nesso di causalità. Paradossalmente le donne che partivano da valori di creatinina normali sembravano andare incontro ad un calo più significativo che il valore di creatinina.

Take home messages:

- ◆ In soggetti con carica virale soppressa il passaggio a regimi contenenti nevirapina può essere eseguito con sicurezza indipendentemente dai valori di CD4 e dal sesso del paziente;
- ◆ La tossicità renale nei prossimi anni sarà uno dei danni d'organo più studiati. Esistono problemi metodologici per stabilire l'entità del danno renale. Le attuali formule di calcolo delle filtrato glomerulare devono essere corrette tenendo in considerazione la massa cellulare del corpo piuttosto che il valore del BMI;
- ◆ Tenofovir è uno farmaco sotto osservazione per stabilire il suo ruolo causale sul danno funzionale renale.

Basic science

La lettura magistrale di **Clement**, ricercatrice della university Hotel-Dieu Hospital di Parigi intitolata: "**Tessuto adiposo e infiammazione**" è stata particolarmente stimolante (abstract P1). Il tessuto adiposo è oggi considerato a tutti gli effetti un organo endocrino che controlla non solo il bilancio energetico, ma anche il metabolismo lipidico intravascolare, l'angiogenesi vascolare, la funzione endoteliale, l'infiammazione. Negli studi sull'obesità il TNF (marcatore classico di infiammazione) è strettamente correlato al valore di BMI.

Appare quindi cruciale identificare nuove proteine indicatrici dello stato infiammatorio che siano espresse specificamente dal tessuto adiposo e che abbiano una rilevanza nella patogenesi cardiovascolare. Catepsina S e la proteina A dell'amiloide (SAA) sono proteine recentemente identificate quali marcatori dell'infiammazione del tessuto adiposo. Lo stato infiammatorio del tessuto adiposo correla con la resistenza insulinica e la disfunzione endoteliale. Diventa allora cruciale indagare dove nasce la risposta infiammatoria all'interno del tessuto adiposo. È ormai chiaro nella popolazione generale, e a maggior ragione nella popolazione con infezione da HIV con lipodistrofia, che l'origine dell'infiammazione nasce dallo stato di infiltrazione dei macrofagi. È facile immaginare che nei prossimi mesi vedremo un proliferare di studi sul ruolo patogenetico dello stato infiammatorio tissutale nelle diverse manifestazioni metaboliche e morfologiche della lipodistrofia. D'altra parte la terapia anti-infiammatoria è un potenziale obiettivo di trattamento preventivo dell'aterosclerosi.

Una seconda linea di ricerca presentata è relativa alle **variabili genetiche dell'ospite che possono condizionare le manifestazioni di lipodistrofia.**

Ranade (abstract 13) ha presentato un sottostudio di farmaco-genetica dei pazienti arruolati al protocollo ACTG A5005s, in cui un determinato polimorfismo del gene della Resistina permetteva di individuare precocemente i pazienti con più grave lipodistrofia ed alterazioni metaboliche.

*Segnalo a chi volesse accedere ad una valutazione più dettagliata del programma congressuale che all'indirizzo web:
www.intmedpress.com/lipodystrophy/Home/home.cfm
è possibile consultare il webcast del congresso.*

Il prossimo appuntamento per il 9th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV è a Sidney, Australia, dal 19 al 21 luglio 2007

Giovanni Guaraldi

è responsabile della Clinica Metabolica
Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali
Policlinico di Modena
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia



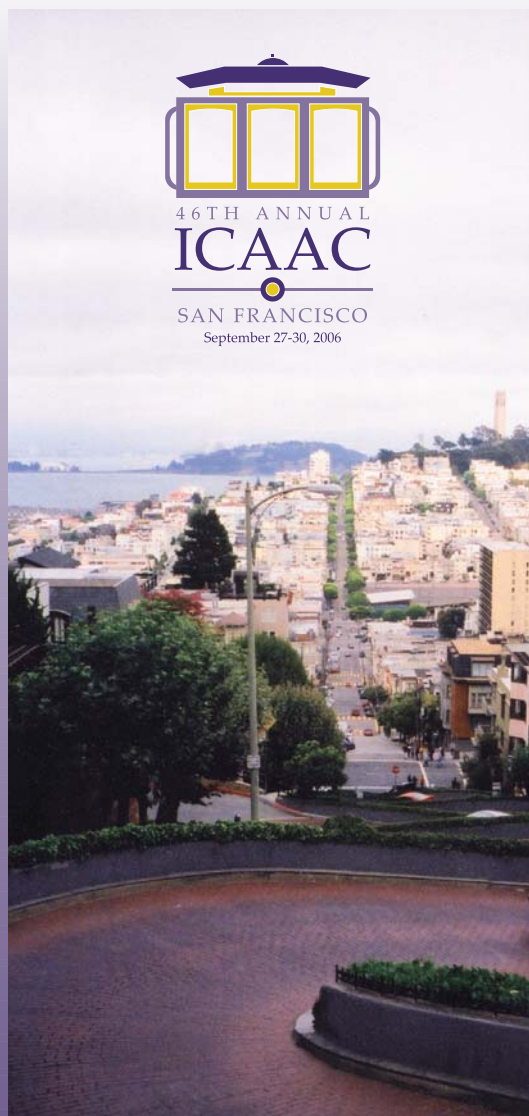
Proponiamo alcuni dei principali temi della 46-esima Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).

I principali studi presentati completano o integrano alcuni importanti dati sui farmaci più nuovi.

David Osorio, Simone Marcotullio, Filippo Schlösser e Sean Hosein

46° ICAAC

27-30 Settembre 2006
San Francisco, California



MOLECOLE in SPERIMENTAZIONE

MK-0518 - Inibitore dell'Integrasi [Abstract H-1383]

Se nella Conferenza Internazionale sull'AIDS di Toronto [vd. Delta n. 30] si è parlato in modo molto promettente dell'utilizzo della molecola su pazienti naive (primo trattamento), in questa sede il coronamento della molecola si è avuto con eccitanti dati a 24 settimane su 178 pazienti pre-trattati (con HIV-RNA media al basale di 4.7 log e documentata resistenza a NRTI, NNRTI, IP.

Studio randomizzato, in doppio cieco e con vari dosaggi del farmaco. Confermata la riduzione in media di 2 log di carica virale anche in questa popolazione. In particolare ben il 50% dei pazienti che non aveva un farmaco orale efficace da combinare con MK-0518 ha raggiunto l'obiettivo di viremia < 50 cp/mL. In chi aveva aggiunto enfuvirtide (Fuzeon) per la prima volta, oltre il 90% ha ottenuto la viremia < 400 cp/mL. Gli effetti collaterali più comuni a breve termine, tutti lievi, sono stati capogiro, mal di testa, nausea.

Importanti studi complementari hanno evidenziato che:

- su pazienti naive, MK-0518 in associazione con tenofovir/3TC, a 24 settimane, non ha comportato alcun innalzamento di colesterolo sierico, LDL, trigliceridi, a differenza del regime di confronto efavirenz/tenofovir/3TC [Abstract H-256a];
- la molecola, come atteso, non interagisce con ritonavir, interagisce in modo non clinicamente significativo con tipranavir/ritonavir, efavirenz e tenofovir [Abstract A-373-375].

Commento di Nadir: l'entusiasmo per questa molecola è molto forte nell'ambiente sia scientifico che degli attivisti. Si potrebbero aprire nuove prospettive di schemi terapeutici e possibili associazioni. E' tuttavia ancora necessario comprendere gli effetti collaterali a lungo termine della molecola, la "tenuta dell'efficacia" in schemi a "due/tre/quattro farmaci", l'impatto su effetti collaterali pre-esistenti nella popolazione con HIV (lipodistrofia e sindrome metabolica), gli eventuali effetti sul sistema immunitario. Occorreranno risorse ingenti per la valutazione di tutto questo.

FARMACI APPROVATI

Tipranavir, Aptivus [Abstract H-1385]

Confermati a 96 settimane i dati di risposta virologica ed immunologica della molecola potenziata con ritonavir negli studi RESIST I e II di fase III, quando associata con almeno un altro farmaco attivo. 1483 i pazienti, 746 con TPV/rvt e 737 con IP/r comparatore. Risposta virologica completa: 20.4% versus 9%. Un'altra analisi [Abstract H-1899] mostra la presenza dell'impatto sul fegato della molecola, seppur siano state rare le interruzioni di terapia per eventi avversi epatici gravi.

Nevirapina, Viramune [Abstract H-1064]

In questo studio di switch su 410 pazienti virologicamente soppressi non si è riscontrato un aumento del rischio della tossicità epatica o rash quando si è stratificato per genere (uomo/donna) o numero di CD4.

ATTENZIONE alle TERAPIE di MANTENIMENTO

Seppur possa essere entusiasmante l'idea di sbarazzarsi, in ragione di provata efficacia e sicurezza mantenuta, della "triplice terapia" (si vedano tutti gli studi pubblicati su Kaletra monoterapia) lo **studio COOL** [Abstract H-1383] su 143 pazienti con HIV-RNA < 50 cp/mL da almeno 6 mesi e senza storia di fallimento terapeutico, ha invece evidenziato come la combinazione tenofovir + efavirenz, confrontata con quella tenofovir + efavirenz + 3TC, alle quali i pazienti sono stati switchati, non sia sufficientemente potente per poter percorrere con sicurezza l'idea di "ipersemplicazione" (mantenimento del successo virologico: 81% versus 97%). Sono inoltre insorte, nel braccio a due farmaci, le resistenze di classe NNRTI a 48 settimane.

EFFETTI COLLATERALI/TOSSICITÀ

Lo **studio HALT** (HIV-Associated Lipoatrophy Treatment) [Abstract H-1897] ha arruolato 60 uomini HIV+ con lipoatrofia che sono stati randomizzati ad uno dei seguenti 5 trattamenti once-a-day, dopo opportuni switch terapeutici:

- pravastatina 40mg per 48 settimane;
- rosigitazione 4 mg per 48 settimane;
- pravastatina + rosigitazione per 48 settimane;
- rhGH, ormone della crescita ricombinante, 2mg per 12 settimane;
- rhGH + rosigitazione per 12 settimane.

I partecipanti sono stati valutati ogni 12 settimane con DEXA, TAC, biochimica e parametri antropometrici. I primi 3 gruppi non hanno comportato alcuna variazione nei parametri. L'rhGH ha comportato una riduzione significativa del grasso viscerale addominale, nonché ad un aumento della massa magra dopo 12 settimane, con effetti tuttavia annullati dopo 12 settimane dall'interruzione del trattamento. L'aggiunta di rosigitazione a rhGH influisce positivamente sull'insulino-resistenza determinata dall'rhGH. Deludenti i risultati sui cambiamenti della composizione corporea in riferimento alla lipoatrofia.

	MK-0518* n(%)			Placebo* n(%)
Settimana 24	200 mg N=43	400 mg N=45	600 mg N=45	N=45
% di riduzione >1 log₁₀	77	80	80	18
% <400 copie/mL	70	73	71	16
% <50 copie/mL	65	57	67	14

*b.i.d (due volte al dì) + OBT

Romeo e Giulietta archetipo di una "coppia a rischio" la mano morta della chiesa

Roberto Biondi

PARTE SECONDA

Partendo dal presupposto di come la descrizione di un ambiente può servire anche a illustrare l'umore e la psicologia delle "persone"/o personaggi, in questa seconda parte di un'analisi (forse ardita e inusuale, ma curiosa) cominciata rileggendo il mito di Romeo e Giulietta in una chiave legata alla problematica amore-sesso-hiv-aids, passiamo dall'alba della prima notte d'amore dei due protagonisti, all'oscurità della cripta dei Capuleti, dove si consuma la tragedia finale.

Abbiamo vissuto l'alba come simbolo iniziatico di vita, adesso andiamo a incontrare l'oscurità come simbolo, sì, dell'unione di Romeo e Giulietta, ma nella morte. Nella visione archetipo di coppia a rischio, i due ragazzi seguono i dettami ecclesiastici dell'astinenza al rapporto sessuale (se non dopo l'unione in matrimonio finalizzata alla procreazione) consigliati e aiutati da Padre Lorenzo, il quale li sposa proprio alla fine del II atto (scena VI) dicendo: *"Venite: non sarà lungo il discorso; venite con me, perché - non vi dispiaccia - non potete essere lasciati soli finché la santa Chiesa non abbia fatto di voi una sola persona"*.

Oggi giorno due adolescenti non aspetterebbero certo di essere sposati per fare sesso, tanto meno aspetterebbero il benessere della famiglia, né lo farebbero con lo scopo di avere un figlio, forse non userebbero neppure il preservativo, perché le campagne per la prevenzione fanno sentire sempre più debole un'eco che si è persa nel tempo, perché non c'è una corretta educazione sessuale nelle scuole, perché il preservativo inibisce e toglie il piacere del contatto carnale, perché spesso prevale un senso di onnipotenza al contagio in menti (in questo caso ingenue) idealistiche e poco previdenti; ma soprattutto perché la Chiesa ancora non riesce a fare una distinzione sottile, ma fondamentale, riguardo ai suoi dettami e alla loro applicazione nel reale: è vero che il preservativo potrebbe non essere usato perché l'atto sessuale è in funzione del concepimento, ma va usato quando quello stesso atto sessuale è a rischio della trasmissione di un virus, quale l'hiv (che a sua volta nei paesi del terzo mondo è destinato inevitabilmente a degenerare in aids). In ogni caso Giulietta si fida di Romeo, gli dona la sua verginità dopo l'unione al Sacro Vincolo del Matrimonio; i due ragazzi si amano senza precauzioni e si giurano amore eterno. Ma il destino è in agguato, già presago di sventura nel momento stesso dell'addio alla battuta di Giulietta, quando Romeo, scendendo giù dal balcone della camera da letto dell'amata, deve lasciare Verona per l'esilio. Giulietta dice: *"Mi sembra di vederti, ora che sei così in basso, come un morto nel fondo di una tomba"*. I due amanti non si rivedranno più, se non nell'ora dell'appuntamento



fatale con la morte e nel dubbio della lealtà del loro amore. La Chiesa, rappresentata da Padre Lorenzo, è responsabile della sorte di Romeo e Giulietta: è Padre Lorenzo (dall'alto della sua comprensione e benedizione) a unirli, Padre Lorenzo spinge Romeo ad andare a consumare la sua prima e ultima notte d'amore in camera di Giulietta; Padre Lorenzo, ricevuto lo sfogo della ragazza, promette di aiutarla, consegnandole una fiala che l'indomani sera dovrà vuotare, sola nella sua stanza, e che le provocherà una morte apparente. La Chiesa ha fatto il suo ingresso nel terzo millennio, né più né meno di come lo

ROMEO

Oh, Giulietta perché ti sei uccisa? Sei ancora così bella. Vuoi farmi credere che la morte anche lei si è invaghita di te, ti ha rapito e vuol tenerti qui come sua amante?! Io glielo impedirò... qui voglio avere il mio eterno riposo accanto a te. Occhi, un ultimo sguardo. Braccia, un ultimo abbraccio. Labbra, voi, porte del respiro, con un bacio chiudetevi. Con te, mio amore, per sempre.
(Beve il veleno)

Shakespeare fa risvegliare Giulietta, che trova il suo Romeo moribondo su di lei.

GIULIETTA

Romeo... che c'è...? Veleno...?! Vuoto? Nemmeno una goccia me ne hai lasciato per seguirti? Ti bacerò sulle labbra... forse c'è ancora del veleno qui... (Lo bacia) Hai le labbra calde... perché lo hai fatto? Avevi forse paura di dirmi la verità? Io ti avrei accettato comunque! Nessun male avrebbe ostacolato il nostro amore! O hai pensato che ti avessi mentito?

ROMEO

Così... con un bacio... addio.
(Muore)

GIULIETTA

Romeo... Romeo... usciamo! Svegliati! Andiamo via...! Romeo... svegliati! Romeo...! Nessun male contrasterà il nostro amore!
(Si uccide)

faceva nel '600: anche il prete più illuminato non può rinunciare alle rigide regole di un puritanesimo che, come allora aveva fatto chiudere i teatri elisabettiani, oggi si ostina a scansare un problema (quello dell'hiv-aids) che non è più soltanto etico, ma civile e riguarda indistintamente tutti. Il celebre monologo di Giulietta sul punto di bere il veleno, oltre a dar corpo ai suoi fantasmi con immagini di un realismo macabro, anticipa il pauroso sepolcro dove penetremo con Romeo nell'ultimo atto. Ed ecco il precipitare degli eventi come un inesorabile conto alla rovescia; il destino beffardo mette il bastone fra le ruote a un piano quasi

perfetto: le nozze di Giulietta (quelle imposte dalla famiglia col suo promesso sposo - mai attuale come ora dopo i fatti della ragazza pachistana uccisa dal padre perché innamorata di un italiano "miscredente") sono anticipate di ventiquattr'ore, la giovane deve mandar giù la pozione avuta da Padre Lorenzo la sera stessa; quando Romeo (esiliato) apprende della morte improvvisa della ragazza e decide di recarsi sulla sua tomba, si procura anch'egli un veleno, ma mortale; contrariamente ai piani di Padre Lorenzo, il giovane non ha potuto essere avvertito che la morte di Giulietta è soltanto finzione; lo stesso frate infatti aveva previsto in quarantadue ore la durata dell'effetto della pozione, ma Giulietta si risveglia solo ventiquattr'ore dopo averla ingerita. Quando Romeo sopraggiunge nella cripta e trova Giulietta morta, colto dalla disperazione e dal folle dubbio che la sua amata si sia uccisa perché lo credeva malato (sieropositivo?), nell'insana ipotesi che lei stessa possa esserlo, decide di porre fine ai propri tormenti.

È vero, nessun male contrasta l'amore.

Ma una corretta prevenzione senz'altro lo evita. Una corretta informazione fa vivere meglio i rapporti, che siano di coppia o puri e semplici desideri immediati, sentimenti a breve gittata. Un corretto approccio con la malattia rende la malattia stessa controllabile. Spesso la convinzione di essere ammalati porta a risoluzioni estreme. La mancanza di comunicazione induce a valutazioni errate. Giudizi avventati possono dare inizio a un vortice che travolgerà ogni previsione di speranza. Nel paradosso di Romeo e Giulietta, che hanno a che fare con lo spettro imposto dell'hiv, c'è l'immagine speculare della realtà di oggi giorno: l'importanza dell'informazione, la coscienza di non aver paura di un problema che, conoscendolo, si può valutare, capire, monitorare, ma soprattutto tollerare. Un fattore su tutti rende forti: la consapevolezza della forza dell'amore che vince su ogni cosa.



Carica virale <50 COPIE PER TUTTI!

L'International AIDS Society-USA, in concomitanza alla XVI conferenza internazionale sull'AIDS, ha emanato le nuove linee guida per il trattamento degli adulti HIV-positivi.

Esse sono disponibili on line su www.iasusa.org e pubblicate su **JAMA** (296: 827-843, 16 Agosto 2006).

Osorio, Marcotullio e Schlösser

Una delle principali novità delle linee guida consiste nell'aver come obiettivo, anche nei pazienti fortemente pre-trattati, **l'ottenimento del successo virologico (HIV-RNA < 50 cp/mL), con esortazione specifica ad utilizzare tipranavir o darunavir come IP del nuovo regime terapeutico** ed, in generale, quando possibile, almeno due (preferibilmente tre) molecole a cui il virus non è resistente. Immaginiamo dunque in questi pazienti regimi di "anchor" contenenti una struttura base data da tipranavir/r (farmaco già in commercio con il nome di Atrivus) oppure da darunavir/r (TMC 114, farmaco la cui approvazione in Europa è attesa per gennaio 2007 con disponibilità però effettiva in Italia, al di fuori di protocolli, per metà 2007). Laddove necessario occorre introdurre regimi di "super-anchor" contenenti, oltre che i nuovi inibitori della proteasi prima citati, anche enfuvirtide (T-20, Fuzeon, farmaco in commercio).

Forti ragioni immunologiche

L'obiettivo della gestione virologica dei pazienti fortemente pre-trattati risponde anche a necessità immunologiche: riprendiamo i contenuti della lettura magistrale di Anthony Fauci alla conferenza mondiale di Bangkok (2004) riportati in Delta n.18.



Anthony S. Fauci, M.D. NIAID Director

L'infezione da HIV porta uno stato generalizzato di attivazione immunitaria: l'impatto della ART (terapia) è quello di arrestare questa attivazione. Fauci inizia la lezione illustrando i suoi studi sull'impatto che la replicazione virale e la viremia hanno sui tre tipi di linfociti nelle persone HIV positive: su CD4+ T cells reservoirs, su cellule B e su cellule NK. In persone viremiche e non viremiche vi è una differenza notevole nei CD4+ T cells reservoirs: nei primi continua l'espressione virale, nei secondi invece, cioè nelle persone non viremiche, questo non accade e allora si può parlare

propriamente di "riserve". Il fatto dunque che una persona abbia valori quantificabili o non quantificabili è di fondamentale importanza per determinare il ruolo delle riserve dell'individuo: in una persona con HIV RNA quantificabile le cellule T a riposo non sono propriamente riserve ma mantengono un ruolo attivo ed espressorio. Ciò che Fauci espone il meccanismo del tutto analogo rilevato nelle cellule B: in persone viremiche vi è una sovra-regolamentazione di certi geni che non è presente in persone aviremiche (ossia non viremiche): il cambiamento di alcuni di questi è legato alla morte di cellule B. Il parallelismo continua anche con il terzo tipo di cellule, le NK, dove ancora si sono evidenziate differenze analoghe a quelle delle cellule B e T tra persone viremiche e non viremiche nell'espressione di geni.

Esposti questi parallelismi (ossia la continua globale attività immunitaria e quindi espressoria nelle persone viremiche), Fauci fa notare come la superficie dell'HIV contribuisca all'espressione di geni connessi alla replicazione virale e alle produzioni di citochine coinvolti nella attivazione immunitaria. Questa induzione necessita di segnali attraverso i CD4 ed i rispettivi co-recettori (X4 e R5). A seconda dei diversi tipi di co-recettori si generano differenti geni associati alla produzione di diverse proteine. Da qui il ruolo della superficie dell'HIV nella produzione stessa della viremia e conseguentemente nell'attivazione immunitaria. La ART (terapia antiretrovirale) fa regredire tutto questo meccanismo, tuttavia, in persone viremiche ciò non accade completamente e dunque l'attivazione del sistema immunitario in tutte le sue parti (T, B e NK) non si arresta.

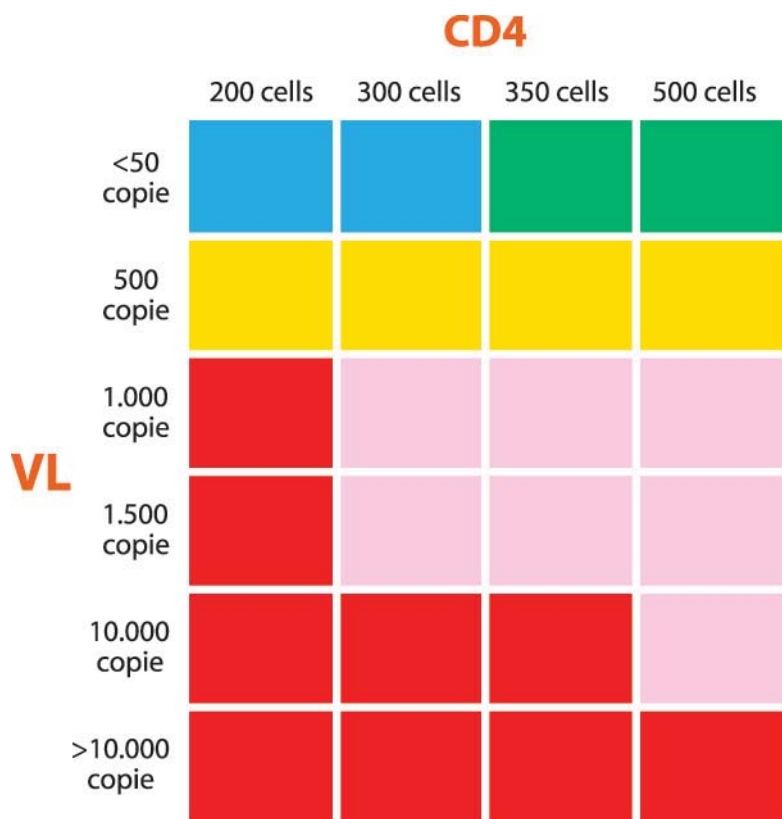
Nadir e la pratica clinica

Nadir tenta di tradurre quanto di scientificamente rilevante viene esposto dai più importanti ricercatori nazionali ed internazionali nella pratica clinica quotidiana, ispirandosi anche alle linee guida per il trattamento delle persone con HIV più avanzate. Comuniciamo dunque che seguiranno una serie di iniziative basate appunto sull'evidenza scientifica e sui consensi dei ricercatori (che si traducono appunto nelle linee guida), il cui obiettivo è sensibilizzare medici e pazienti del nostro paese a mettere in atto tutte quelle azioni necessarie a garantire il successo clinico a lungo termine della persona con HIV, oggi possibile anche nei pazienti fortemente pre-trattati.

Cosa aspettarsi oggi dalla terapia?

Nel 2006 si può chiedere di più alla terapia antiretrovirale. I nuovi inibitori della proteasi disponibili permettono di "azzerare" la carica virale (ossia < 50 cp/mL) e, di conseguenza, consentono di recuperare CD4 alle persone che fino a poco tempo fa dovevano accontentarsi di un miglioramento "limitato".

L'obiettivo attuale della terapia è anche quello di offrire alle persone che hanno fallito precedenti terapie la possibilità di riportare la carica virale ad un valore non rilevabile con conseguenti benefici. Ci sono nuovi farmaci disponibili più potenti che presentano meno resistenze crociate con altri antiretrovirali. In particolare gli inibitori della proteasi di nuova generazione, anche dopo fallimenti di regimi terapeutici, possono ripristinare valori di carica virale a livelli non rilevabili. Esiste dunque oggi la possibilità di utilizzare i nuovi IP di ultima generazione per costruire nuovi schemi HAART. I test di resistenza, che rilevano le mutazioni virali del singolo individuo, contribuiscono al disegno del nuovo schema.



Legenda

VL = carica virale (copie, cp/mL)

CD4 = numero di CD4 (cells, cells/mm³)

■ Rosso: altissimo rischio di progressione clinica della malattia da HIV è necessario un cambiamento di terapia per garantire il benessere del paziente a lungo termine.

■ Rosa: rischio di progressione clinica della malattia da HIV nonostante livelli di carica virale bassi e/o livelli di CD4 accettabili, anche in questa situazione vi è il rischio di rebound nel breve periodo.

Se la persona con HIV è in una delle precedenti due situazioni, consigliamo un colloquio con il medico per valutare un cambiamento di terapia che porti la carica virale a livelli non rilevabili (< 50 cp/mL).

■ Giallo: situazione di pre-allerta
Si consiglia una ripetizione nel breve periodo (1 mese) del test della carica virale per valutare la tendenza. Perché la carica virale è rilevabile? È un momento transitorio, oppure è confermato da un successivo test? Prevenire fallimenti virologici è importante. In caso di riconferma consigliamo un colloquio con il medico per valutare il cambiamento di terapia.

■ Azzurro: situazione di relativa tranquillità
tuttavia i CD4 non sono altissimi. È opportuno chiedersi, assieme al proprio medico, la ragione di un numero di CD4 non proprio soddisfacente.

■ Verde: situazione di tranquillità

Tipranavir: il nuovo IP già in commercio

Tipranavir (TPV, Aptivus) è uno degli inibitori delle proteasi di nuova generazione a cui fanno esplicito riferimento le linee guida IAS-USA. Il farmaco è in commercio nel nostro paese dall'inizio del 2006: è quindi disponibile al di fuori di protocolli clinici. Somministrato al dosaggio 500/200 mg TPV/r due volte al di si è dimostrato efficace nel raggiungimento degli obiettivi di successo virologico a 48 settimane (dati presentati al CROI 2006).

Gli studi RESIST di fase III su 1.483 pazienti (746 con trattati con TPV 500/200 mg BID e 737 con altri IP tra cui lopinavir/r, saquinavir, amprenavir ed indinavir hanno mostrato una notevole differenza nel raggiungimento dei valori di HIV-RNA < 400 cp/mL (30.4% con TPV/r versus 13.8% con gli altri IP). Significativo anche il guadagno di CD4 rispetto al braccio di confronto. Le migliori risposte immunologiche e virologiche si sono avute nei pazienti che iniziano TPV con viremia basale più bassa e con CD4 basali più alti. Anche la somministrazione congiunta di TPV e T-20 (Fuzeon) si è mostrata solida nei risultati ottenuti. Non è dunque opportuno aspettare troppo per cambiare terapia, in caso di fallimento virologico.

◀◀ Proponiamo una tabella sintetica che indica la necessità di cambiamento del regime terapeutico anti-HIV per la garanzia del successo clinico a lungo termine, correlando i valori di carica virale e CD4.

Autore: Associazione e Fondazione Nadir Onlus

Riferimenti bibliografici istituzionali: Powderly WG, AIDS 1999; Raboud JM, AIDS 1998; Kempf DJ, AIDS 1998.

Il rapporto con il medico e le responsabilità dei pazienti

Il mondo dell'HIV/AIDS ha rivoluzionato il rapporto medico-paziente: si è passati da un modello di relazione comportamentale di tipo "paternalistico", in cui il medico agisce autonomamente e mette in atto ciò che è necessario per garantire la guarigione o il benessere del paziente, ad un modello di tipo "consensuale": il medico rappresenta un confidente con il quale discutere della malattia e cooperare per il benessere del paziente. Per questo è importante che il paziente possa capire ed imparare alcuni concetti fondamentali che riguardano l'infezione e la terapia. Formarsi ed informarsi sono le basi per un buon dialogo con il proprio medico. Parlare con il proprio medico, nel rispetto di ruoli reciproci, e stabilire assieme nuovi obiettivi della propria terapia fa parte di questo processo. Anche la valutazione dello stile di vita e dell'impatto della terapia sulla quotidianità, nonché la presa di coscienza da parte del paziente dell'importanza dell'aderenza sono fattori da tenere in forte considerazione. Questi concetti sono alla base della "personalizzazione della terapia", ossia del disegno della terapia, quando possibile, in base alla vita di una persona.

Conclusioni

Riteniamo doveroso mettere oggi in atto tutte quelle strategie terapeutiche utili nella gestione a lungo termine dell'infezione da HIV. Auspichiamo dunque che vengano intraprese, da parte di medici e pazienti, tutte le iniziative necessarie per garantire lo stato di salute a lungo termine delle persone con HIV, introducendo un nuovo motto oggi possibile: "Squadra che non vince (riferendoci alla terapia), si deve cambiare!".

FAMIGLIA ED HIV

l'impatto psicologico della comunicazione di sieropositività sul sistema familiare



Razionale

Nell'esperienza clinica, la famiglia è una delle risorse più importanti nella cura del paziente con HIV. La persona sostenuta dai parenti esprime una maggiore soddisfazione della propria qualità della vita e presenta una migliore aderenza ai trattamenti farmacologici. Al fine di acquisire conoscenze più dettagliate sulle dinamiche familiari correlate all'HIV, abbiamo indagato ciò che avviene dopo la comunicazione della diagnosi, ricercando i fattori che agevolano o ostacolano le relazioni nella rete familiare.

Obiettivi

Gli obiettivi del progetto si dirigono verso lo studio dei processi interattivi e di negoziazione attraverso cui individuo sieropositivo e famiglia si modificano di fronte all'evento critico stressogeno.

Ipotesi

L'ipotesi di ricerca è che la comunicazione del proprio stato sierologico ad un familiare, nei primi mesi dopo la diagnosi, sia un fattore indicante una migliore accettazione della malattia e dovrebbe essere correlato positivamente a: migliore qualità della vita, aderenza ai trattamenti farmacologici, minore presenza di stati ansioso-depressivi. Il disagio psicologico non è connesso tanto ad una vulnerabilità individuale, quanto alla reazione del sistema alla crisi.

Metodi

Studio quali-quantitativo condotto presso le Divisioni III-IV-VIII dell'A.O.D. Cotugno, condotto mediante somministrazione di: intervista clinica semistrutturata, con dati storico-anagrafici e sei aree tematiche (famiglia, scoperta diagnosi, comunicazione diagnosi, reazione famiglia, sostegno ricevuto, aspettative future); AACTG (Questionario sull'aderenza terapeutica), SDS (Self-Rating Depression Scale); SAS (Self-Rating Anxiety Scale).

Risultati

CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE

Il campione è composto da 40 pazienti HIV+ con diagnosi di sieropositività da meno di un anno. I pazienti hanno età compresa tra i 20 e i 61 anni (età media 36,70 d.s.9,03), 29 maschi (72,5%) ed 11 donne (27,5%); 37 eterosessuali (92,5%) e 3 omosessuali (7,5%). Il titolo di studio è basso (licenza media inferiore) per 26 pazienti (65%), ed alto per i restanti 14 (35%). 29 intervistati sono non coniugati (72,5%), di cui 7 separati e 2 vedovi, ed i restanti 11 coniugati (27,5%). Riguardo alla nazionalità, 33 sono italiani (82,5%), e 7 stranieri (17,5%). Si noti che riguardo al sesso ed alla nazionalità, il campione, ha caratteristiche analoghe a quelle nazionale notificati dall'ISS. Metà degli intervistati riferisce un'occupazione stabile, una parte è disoccupata (35%), il restante ha un lavoro saltuario

(15%). Molti vivono con la famiglia di origine (48%), altri con il proprio nucleo familiare (32%), qualcuno da solo (15%) e pochi con amici (5%).

SCOPERTA DIAGNOSI

La diagnosi di sieropositività è stata comunicata da meno di tre mesi al 38% del campione, dai 3-6 mesi al 32%, dai 6-9 mesi al 7% e dai 9-12 mesi al 23%. Tanti pazienti non sanno quando hanno contratto l'infezione (40%), il resto ritiene che sia avvenuto da meno di un anno. La modalità di contagio più riferita sono i rapporti sessuali non protetti con partner occasionali (40%), ma anche quelli con partner abituali (20%) e scambio di siringhe (15%). Solo 3 pazienti (7,5%) hanno un familiare sieropositivo. Il 55% si è sottoposto al test per una vaga sintomatologia fisica, il 15% per suggerimento medico e 18% per motivi diversi. 22 soggetti (55%) erano accompagnati al test, e tutti hanno poi comunicato la diagnosi ad almeno una persona, mentre 18 (45%) erano da soli. La reazione più frequente è di angoscia (40%) spesso

associata a meccanismi di negazione (22%). Si evince un aumento nel tempo delle informazioni con il passaggio dall'80% di conoscenze vaghe ed imprecise al 52% dopo la comunicazione diagnostica.

CARATTERISTICHE GRUPPO "COMUNICAZIONE DIAGNOSI AD UN FAMILIARE"

34 persone (85% del totale) hanno comunicato la diagnosi ad almeno una persona, di esse 30 (74%) ad un familiare. I soggetti tra i 31-50 anni sono più resistenti a comunicare il proprio stato sierologico, così come coloro che hanno un titolo di studio alto. 30 italiani su 33 hanno condiviso l'informazione con un familiare, 3 stranieri su 7 (43%) non lo hanno fatto. La comunicazione è avvenuta spesso subito (86%); nel giro di qualche giorno (9%), e solo un paziente dopo 2-3 mesi (3%). Si noti che tutti i coniugati hanno rivelato al partner la diagnosi subito o in seguito. Inoltre, il familiare avvertito dal paziente come più significativo, è quello a cui ha comunicato per primo la diagnosi.

CORRELAZIONE tra COMUNICAZIONE e CONIUGATI		SE IL PAZIENTE HA COMUNICATO AD UN FAMILIARE		TOTALE
		SI	NO	
CONIUGATO	Conteggio % del totale	11 27,5%		11 27,5%
NON CONIUGATO	Conteggio % del totale	19 47,5%	10 25%	29 72,5%
TOTALE	Conteggio % del totale	30 75%	10 25%	40 100%

Questo articolo riassume l'esito di una ricerca finanziata dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del V Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS cui hanno contribuito le seguenti borsiste: Dott.ssa A. Calenzo, Dott.ssa A. De Micco, Dott.ssa E. Serafini, Dott.ssa L. Tizzano, Dott.ssa D. Voccia. Un ringraziamento ai Responsabili delle Divisioni Aids dell'A.O. Cotugno (Dott. N. Abrescia, Prof. A. Chirianni, Dott. C. Izzo) ed ai medici che con la loro preziosa collaborazione hanno reso possibile la ricerca.

Alberto Vito, Liliana Tizzano, Adalgisa De Micco

La maggior parte (83%) riferisce di aver informato i familiari di persona, in genere da solo. La motivazione più importante è l'esigenza di sostegno emotivo (47%). In merito alla reazione familiari, si evidenzia una equa distribuzione tra reazioni positive e negative: 11 pazienti (28%) hanno ricevuto sostegno, 10 (25%) hanno percepito angoscia; il 10% vicinanza emotiva e il 7% disorientamento; poche reazioni di rabbia e di rifiuto. Si evidenzia la correlazione tra modalità di contagio e reazione familiare, nel senso che comportamenti a rischio evocano reazioni negative. Il 70% dei pazienti ritiene di essere stato sostenuto dalla rete familiare, soprattutto dai partner per le persone coniugate, e da fratelli o sorelle; mentre il 17% è stato poco o nulla sostenuto. 20 soggetti (67%) riferiscono di non aver percepito modifiche nelle abitudini familiari, mentre 10 (33%) notano dei cambiamenti con più attenzione alle norme igieniche. Per 16 pazienti (53%), la vita in famiglia non è mutata dopo la comunicazione della diagnosi, per i restanti 14 (47%) ha subito delle modifiche sia in senso negativo (57%) sia in positivo (36%), solo un paziente non sa esprimersi in proposito.

È inoltre vero che ciascun sistema familiare si adatterà alla malattia secondo modalità e risorse proprie ma soprattutto pre-esistenti alla scoperta diagnostica. Non vengono riferiti cambiamenti nelle relazioni con amici e conoscenti dal 80% dei soggetti, solo il 10% osserva un distanziamento, ed un altro 10% avvicinamento anche fuori della famiglia. Invece, il 77,5% dichiara una marcata modifica nella vita sessuale, con assenza o forte riduzione dei rapporti sessuali (65%), per il ricorso a forme di prevenzione (29%), solo uno (3%) ha intensificato i rapporti con il proprio coniuge.

CARATTERISTICHE GRUPPO "NON COMUNICAZIONE AD UN FAMILIARE"

4 intervistati hanno confidato la sieropositività non ad un familiare, ma ad un'altra persona. Essi sono tutti italiani, celibi (mentre nel campione totale i celibi sono il 50%), 3 maschi, con età media di 37 anni (simile a quella del campione totale). Hanno tutti un titolo di studio alto ed un lavoro stabile. Si è in prevalenza osservata una scarsa

elaborazione della diagnosi, con reazioni di negazione (2), indifferenza e disorientamento. Nessuno era da solo quando si è sottoposto al test. La maggior parte (3 su 4) ha condiviso la diagnosi con amici dai quali si sono sentiti sostenuti. Il motivo principale per non comunicare la diagnosi ai familiari è stato il timore di una loro eccessiva preoccupazione, soprattutto in caso di genitori anziani. Infine, 6 pazienti non hanno comunicato a nessuno la loro sieropositività. Di essi nessuno è coniugato, metà sono stranieri e metà donne. Quindi, su 11 donne ben 3 non hanno comunicato la loro condizione, con una percentuale superiore agli uomini. Tutti hanno un livello socio-culturale basso, sono disoccupati o con lavoro saltuario. Si sono sottoposti al test tutti da soli e, sebbene uno abbia riferito la presenza in famiglia di una persona sieropositiva, poi non ha comunicato la diagnosi a nessuno. Spiegano il loro silenzio con: il desiderio di non preoccupare, l'emarginazione, la convinzione che gli altri non possano aiutare. Forte è il timore che i familiari reagiscano negativamente. Contrariamente al sottogruppo precedente, con più risorse culturali e sociali, qui compaiono persone con isolamento sociale, consolidato dall'Hiv.

ANALISI QUANTITATIVA

Non emergono grosse problematiche di aderenza, ansia o depressione, con solo il 5-7,5% di disagi severi. 20 soggetti seguono terapia ARV ed il 90% ha una corretta compliance. Quasi tutti (85%) quelli che non praticano la terapia è per scelta del medico. Il 60% del campione non ha una sintomatologia ansiosa degna di rilievo clinico. 13 soggetti (32,5%) presentano un medio grado d'ansia forse reattivo alla scoperta diagnostica, solo 3 pazienti (7,5%) hanno una sintomatologia ansiosa grave. Emerge un'assenza di stato depressivo per il 55% del campione, il 40% riporta una sintomatologia di livello lieve; solo 2 pazienti (5%) hanno una condizione depressiva maggiore. Tutti gli intervistati sono seguiti in ambito ospedaliero e ciò può essere reputato un fattore di protezione. I 3 pazienti con sintomi ansiosi gravi sono femmine, non hanno un lavoro stabile, avevano conoscenze scarse e non hanno tentato di acquisire più informazioni, hanno reagito alla diagnosi con angoscia. Hanno rivelato la loro diagnosi quasi subito, avvertendo nei familiari una reazione di angoscia e ricevendo accuse di condotte a rischio. Presentano anche sintomi depressivi di diversa entità. I pazienti con depressione moderata o grave sono 6 maschi e 5 donne, prevalentemente non coniugati, senza occupazione

stabile. Uno non ha comunicato la diagnosi ad un familiare e due sono stati accusati di condotte a rischio. Molti dei pazienti non hanno ricevuto altri sostegni fuori dal contesto familiare. Dei tre che seguono una terapia farmacologica uno non è aderente.

Conclusioni

I dati emersi sembrano supportare l'ipotesi che il sostegno di persone significative, sia familiari che amici, è un fattore rilevante per valutare le reazioni emotive di chi da poco ha scoperto la sieropositività. Lo stress psicologico non è la conseguenza della semplice rivelazione della diagnosi, ma degli effetti che tale comunicazione produce, siano esse accuse, modifiche nella vita familiare o sostegno. La comunicazione della diagnosi appare in prevalenza legata alla necessità di essere sostenuti nell'affrontare la malattia, piuttosto che ad un bisogno di condivisione. I coniugati considerano il partner il familiare più significativo, confidando la diagnosi quasi sempre a questi. Sebbene i rapporti si modifichino, sono proprio essi ad offrire un sostegno adeguato. I pazienti con titolo di studio basso comunicano con più frequenza la diagnosi ai familiari, forse perché chi ha un titolo di studio alto cerca di non tradire le aspettative dei familiari ed ha una rete amicale più estesa. In sintesi, i seguenti sono i fattori più significativi, che richiedono un ulteriore approfondimento ed un campione più ampio:

. Tutti quelli accompagnati al test hanno comunicato la diagnosi.

. Comunicano di più i pazienti italiani, i giovani, i maschi, chi ha titolo di studio basso.

. I coniugati comunicano ai partner e da essi ricevono sostegno.

. Il familiare significativo è colui a cui si comunica per prima la diagnosi.

. La motivazione più frequente della comunicazione è il bisogno di sostegno.

. I comportamenti a rischio evocano reazioni negative nei familiari.

. Le modifiche più rilevanti riguardano i rapporti sessuali.

. Si presta più attenzione all'igiene.

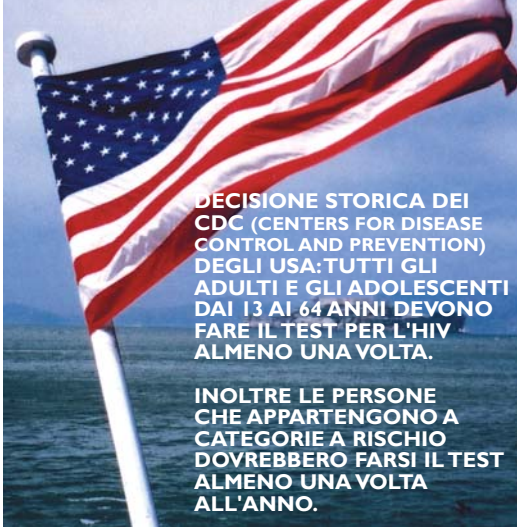
. Le reazioni negative dei familiari influenzano ansia, depressione, aderenza.



Lola en contraluz - Stefania Scamardi Fortuna Premio ONE VISION 2005

Il Dr. Alberto Vito è il responsabile dell'U.O. di Psicologia Ospedaliera A.O.D. Cotugno di Napoli. Componente della Commissione Nazionale Aids di Roma.

alberto.vito@ospedalecotugno.it



DECISIONE STORICA DEI CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION) DEGLI USA: TUTTI GLI ADULTI E GLI ADOLESCENTI DAI 13 AI 64 ANNI DEVONO FARE IL TEST PER L'HIV ALMENO UNA VOLTA.

INOLTRE LE PERSONE CHE APPARTENGONO A CATEGORIE A RISCHIO DOVREBBERO FARSI IL TEST ALMENO UNA VOLTA ALL'ANNO.

USA/decisione storica: il test per l'HIV è negli esami di routine

In Italia cosa accade?

Nel nostro paese al momento la situazione non è come quella americana. Se ne è dibattuto per ormai due decenni senza riuscire ad ottenere una visione univoca che convincesse tutti. Chi vuole farsi un test percorre una scelta consapevole in un centro pubblico di malattie infettive, dove strutture autorizzate forniscono gratuitamente la possibilità di fare il test ed il counselling pre e post test specifico per la situazione. E' possibile effettuare il test anche in strutture private, a pagamento, dove comunque certe iniziative specifiche (counselling) a tutela della persona non sono previste. In caso di ricovero, la procedura vorrebbe che la persona debba essere informata se si effettua un test per l'HIV nei suoi confronti. Talvolta questo non accade.

Molte associazioni di pazienti propongono una scelta consapevole ed intelligente di effettuare il test per l'HIV per tante ragioni di opportunità, alcune delle quali le trovate sopra citate, ma una cosa è la "costrizione" per ragioni di salute pubblica, un'altra è la "scelta consapevole", anche se gli argomenti sono molto simili. Ci chiediamo anche se l'Italia sarebbe pronta ad una situazione come quella americana. Siamo un paese in cui la discriminazione nei confronti dei portatori di HIV è ancora fortemente presente, in cui tanta gente pensa ancora che l'HIV si prende "bevendo nello stesso bicchiere", siamo inoltre in un paese in cui la criminalizzazione della persona con HIV è un dato di fatto (si leggano precedenti articoli su

Delta in proposito). Inoltre siamo anche in un paese dove si ha paura dell'emersione di quel sommerso di HIV-positivi, sia per ragioni squisitamente numerologiche (è meglio talvolta non sapere che sapere...), sia per ragioni bieche e tristi di bilancio (sarebbe pronto il nostro sistema sanitario nazionale a sostenere la spesa di, ad esempio, 10.000 nuove persone HIV positive nel mese di gennaio 2007? Con tutte le implicazioni di spesa di diagnostica, di counselling e di farmaci necessari?). Nadir riconosce che la situazione è complessa. Occorre coraggio, ma soprattutto occorre mettere in atto tutti quegli strumenti di tutela della persona. Siamo comunque ancora molto distanti da una normalizzazione della patologia HIV/AIDS. Il fatto che l'HIV sia un virus sociale oltre che biologico, di forte interferenza sia nel micro-cosmo (affettivo, relazionale, familiare, lavorativo) di una persona che nel macro-cosmo (sociale, istituzionale) è una realtà e che in Italia non si sia ancora in grado di fare campagne di prevenzione specifiche che parlino "chiaro" è un campanello di allarme che non possiamo ignorare. Detto ciò, Nadir è interessata a sapere, da qualunque lettore di Delta, sia esso paziente, medico, persona qualunque che abbia voglia di scrivere un parere in proposito, cosa si pensa dell'obbligatorietà di un test per l'HIV in Italia.

Siamo pronti? E' opportuno?

Queste disposizioni servono per evitare diagnosi tardive, per le quali le terapie possono essere meno efficaci. "Le implicazioni della conoscenza dello status di HIV-positività", commenta il direttore dei CDC, "sono di salute pubblica: conoscere significa proteggere se stessi, il partner, gli altri". Annullata la procedura del consenso informato specifico per il test dell'HIV: tutto sarà incluso nel consenso per gli esami di routine. Il counselling pre-test viene mantenuto al minimo, proprio per non intralciare l'esigenza che il test per l'HIV venga eseguito. Come per altre patologie, verrà dato un messaggio generale del tipo: "si effettua questo esame per la tua salute e la salute di chi ti circonda". Il paziente avrà l'opportunità comunque di rifiutarsi di fare il test. Egli sarà però preventivamente informato del beneficio di effettuare un test per l'HIV e di sapere se la risposta è positiva o negativa. Definiti anche le categorie a rischio: eterosessuali o omosessuali che hanno più di un partner sessuale dal loro ultimo test, tossicodipendenti per via iniettiva ed i loro partner, partner di persone HIV positive, persone che si prostituiscono.

Riferimenti: Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents and pregnant women in health-care settings. MMWR 55 (RR-14): 1-18, 2006. <http://www.cdc.gov/>

Scriveteci a redazione @nadironlus.org

Lettera a Delta

Riceviamo e pubblichiamo:

Cari colleghi, commilitoni forzati in una guerra subdola ed invidiosa nonché senza apparenti regole, vorrei farmi *wonder woman* ma non esiste, io invece sì. Ed esisto ancor più da quel lontano 1987, anno in cui appresi la notizia della mia sieropositività all'Hiv; era di luglio, faceva caldo ed io avevo soltanto ventuno anni.

Lavoravo già da due, avendo rinunciato a rinnovare la mia iscrizione all'università ed avendo prediletto l'interesse massimo di aspirazione, cioè l'indipendenza immediata finalizzata a conoscermi a fondo ed a costruirmi una personalità libera da qualsivoglia condizionamento per ciò che attiene alle scelte più importanti della vita, intendo i propri valori.

Non mi ero mai bucata, la mia vita sessuale mi risultava appagata in coppia eterosessuale fino a pochi mesi prima di chiudere una storia, biennale anch'essa, con colui che era stato il primo grande amore, quello che non si scorda mai (!) e che conobbi dopo che effettuò un percorso in comunità terapeutica per liberarsi dalla sua schiavitù e scegliere di vivere.

Sono trascorsi diciannove anni ed in quel periodo di somma confusione scientifica l'aspettativa di vita, in assenza di farmaci, era alquanto breve mentre lo choc e la paura, non sto a spiegarlo certo a voi, sembravano non voler finire mai. Dopo un iniziale periodo trascorso nella galleria non illuminata delle mie emozioni, durante il quale mi era capito di fermarmi cinque minuti sulle rotaie del tram di Viale Regina Elena, con il vecchio caro ciclomotore Boxer spento, pensando di voler essere io a decidere quando morire ma

sapendo bene che non era nella mia natura arrendermi senza aver utilizzato anche l'ultima cellula del mio corpo per far sopravvivere i ventuno grammi (erano 21 nel film?) della mia anima, mi resi conto che necessitavo comunque di una valvola di sfogo.

Andai a vivere da sola quello stesso ottobre, avevo rincontrato un amico dell'adolescenza, che cinque anni dopo sarebbe diventato mio marito e dopo altri due il mio ex tornando ad essere un amico, che mi fece scoprire le bellezze del mare e le durezza della preparazione fisica per ottenere i miei tre brevetti subacquei.

A lui devo un ulteriore passo avanti nella costruzione di quella corazza che mi occorreva per combattere, non dico alla pari ma, quantomeno non troppo sperequata nella forza rispetto al virus e rispetto alle umiliazioni nonché alle discriminazioni continue perpetrate dalla società.

Lavoro, palestra, compagno, immersioni, poligono di tiro, pattinaggio, pochi amici, molti conoscenti, famiglia fortunatamente presente, peccato che senza farmaci efficaci la qualità della vita iniziò a peggiorare notevolmente date le infezioni c.d. opportunistiche (che io trovo terribilmente inopportune), che si alternavano ai normali piccoli o grandi incidenti che capitano ai comuni mortali.

Assidua paziente dell'ambulatorio e, dopo la promozione, del Day Hospital, elargivo consensi informati, alcuni detti "ad uso compassionevole" per testare farmaci in sperimentazione che, per non si sa quale sadica bizzarria, si presentavano sotto

forma di cialde gessose o sciroppi con elevata gradazione alcolica oppure, se in pasticche, dalle dimensioni imbarazzanti.

Il crollo ci fu nel 1997, CD4 praticamente azzerati, viremia a sei cifre, un'astenia così pesante che non riuscivo nemmeno a parlare al telefono, voglia di mollare. Tre mesi durò il più lungo dei ricoveri ospedalieri, presso quello Spallanzani che mi ha visto alla fine e poi di nuovo all'inizio.

Talmente alla fine che ricevetti quella che politically correct si chiama unzione dei malati e che, ad ogni modo, mi fece riflettere sui rimpianti nel dover lasciare la vita a trentadue anni.

Fortunatamente non erano molti ma mi stupii di aver messo al primo posto la laurea non conseguita, ma non in economia e commercio, seguita dalla mancata nascita di uno o più figli inseriti in un armonioso e libero contesto d'amore, il non aver coltivato la mia passione per la scrittura, il non aver imparato a guidare la moto pur essendoci praticamente cresciuta sopra.

Arrivò, con un tempismo mai tanto gradito, santo Crixivan (non credo sia pubblicità, sarebbe assurdo, se però crea problemi citare il nome si potrebbe utilizzare la formula seguente: un farmaco di nuova generazione o, un inibitore della proteasi) che mi permise di uscire dal nosocomio in posizione eretta e di proiettarci nuovamente in trincea ma con le idee molto più chiare circa il recupero delle cose mancate.

Figli e amore non dipendevano dalla mia mera volontà, il resto sì. Decisi di iscrivermi alla facoltà di Scienze politiche

quello stesso anno; a marzo 2006, pochi mesi fa, la discussione della tesi in Istituzioni di diritto e procedura penale raggiungendo il massimo, 110/110 con lode. Felicità, fierezza, rimpianto recuperato come meglio non avrei potuto e senza alcuno sconto.

Ogni esame ha una storia per me, c'è quello poco prima o poco dopo gli interventi chirurgici subiti, quei pochi sostenuti nei quasi tre anni di non deambulazione autonoma.

Che avventura fantastica cari colleghi, più si soffre nell'ottenere qualcosa e più si gode nel raggiungerla, occorre nutrire il corpo e la mente a seconda di quali forze in quel momento si detiene ma lasciarsi andare senza lottare proprio no, proprio mai.

Cercherò ora di recuperare un rimpianto più materiale facendo un compromesso a causa del mio peso piuma e delle finanze scarseggianti, non mi dispiace però scegliere una Custom di piccola cilindrata, d'altronde devo imparare da zero.

Ed aspettando di provare quella sensazione meravigliosa di libertà che ti fa apparire fantastica anche la più mediocre delle spiagge del litorale romano, nonché fermamente convinta che la scelta che feci allora di riavviare il vecchio motorino scegliendo la lotta al posto di una resa che mi avrebbe privato di tutte quelle emozioni che segnano il confine tra la vita e la sopravvivenza, lancio oggi un motto che è anche speranza e che riassume i miei quarant'anni di cui la metà convissuti con il virus.

Positive? Yes, I am.
Con tutti voi.
D.B.

