

Mistero al Ministero

Dopo la denuncia pubblica del Forum della società civile alla conferenza IAS di Roma lo scorso luglio, sull'assenza di una politica per fronteggiare l'epidemia da HIV, il ministero della Salute ha iniziato a fornire dati parziali sull'impegno degli ultimi anni in materia di campagne di prevenzione, testing e assistenza.

Pur non avendo un quadro globale che riassume gli interventi né a livello nazionale né regionale, in novembre ha informato la Consulta delle Associazioni AIDS che tra il 2009 e il 2010 il preventivo per la spesa dei farmaci antiretrovirali è stato aumentato del 5%. Bella notizia! Ma il ministero sa quale è il numero di persone che in Italia assume la terapia? E sa in che stadio della malattia sono?

Le stime non ufficiali valutano che le persone in terapia sono circa 65.000, mentre ogni anno quelle che iniziano la terapia sono circa 4.000: è verosimile ritenere che gli stanziamenti e l'aumento del 5% non coprano il fabbisogno di una spesa in crescita. Quindi? Si crea un deficit, le regioni chiederanno ai centri clinici di rallentare l'ingresso in terapia di nuovi pazienti. O, nel migliore dei casi, gli amministratori locali continueranno ad imporre di non prescrivere i nuovi farmaci a coloro che assumono antiretrovirali da molti anni, anche in caso di tossicità causate da classi o farmaci di prima generazione.

Per alcuni di questi farmaci il brevetto è in scadenza ed il prezzo dei generici o del brand a mercato libero potrebbe essere rinegoziato, aiutando a contenere la spesa farmaceutica. Un'altra bella notizia! Ma il ministero ne è al corrente? Ha promosso azioni in questo senso?

Nel 2010 e nel 2011 il ministero ha stanziato zero euro per la ricerca clinica sull'HIV. Questa non è una bella notizia. Ma sarà anche per questo che in Europa sorridono quando si parla dell'Italia?

Cosa sa il Ministero rimane un mistero, certo è che almeno nella patologia HIV/AIDS, il ministro uscente sarà ricordato più per quello che non ha fatto.



2 BREVI

5 TERAPIA: QUALE FUTURO?

6 ICAAC 2011

8 IL PAZIENTE INFORMATO

10 HIV/HCV:

BOCEPREVIR E TELAPREVIR

12 ROMANIA: TRA PROGRESSO E REGIME

14 SIEROPOSITIVI DENTRO

15 EACS 2011

18 NUOVE LINEE GUIDA ITALIANE

20 TERAPIA COME PREVENZIONE:
PROSSIMI PASSI

VIREMIA RESIDUA: STRATEGIE VERSO LA CURA

La viremia plasmatica residua si correla alla dimensione dei santuari dei CD4, ma non con i marcatori di attivazione immunitaria. Infatti, il materiale genetico residuo si può trovare anche dopo molti anni di ARV.

Il DNA pro-virale può rimanere latente all'interno dei CD4 e nelle aree anatomiche quali cervello ed intestino creando santuari di difficile penetrazione ai farmaci ARV. Tali cellule si possono attivare in vari modi causando una nuova replicazione virale. E' questa la ragione per cui anche le persone

con viremia azzerata debbono rimanere in terapia. Il *Journal of Infectious Diseases* (1 luglio 2011) in un articolo di A Fauci, direttore del NIAID, descrive questo aspetto.

Sono stati analizzati 127 pazienti in ART. Il 63% aveva viremia non quantificabile. La viremia residua era in media di 2,7 copie ed è stata associata alla misura dei CD4 nei santuari oppure alle cellule con DNA pro-virale. Fauci suggerisce che la viremia latente può non essere l'unica fonte di viremia plasmatica residua, ma può derivare

dai CD4 infettati in vari tessuti linfatici.

In questo caso, conclude Fauci, vi è bisogno di nuove strategie terapeutiche per colpire la fonte della viremia residua e raggiungere l'eradicazione. Per ottenere la cura contro l'HIV, afferma Fauci, è necessario sviluppare test virologici che controllino i CD4 infettati che potrebbero eventualmente contribuire alla persistenza della viremia residua.

Journal of Infectious Diseases 204(1):135-138, July 1, 2011.

TUMORI NON-AIDS CORRELATI (NADM)

Stanno diventando la maggior causa di mortalità in epoca HAART. Lo studio pubblicato da Jias propone l'osservazione di Clumeck su una coorte di 12.746 pazienti/anno di follow-up tra il 2002 ed il 2009.

Le cause di morte e di fattori associati alle NADM sono stati paragonati a quelli della popolazione generale della regione di Bruxelles. In questa coorte sono state diagnosticate 45 NADM e si è notato che la prevalenza maggiore era collegata al nadir < 200 CD4 e oltre ai 45 anni di età.

L'incidenza era maggiore per il linfoma di Hodgkin, il carcinoma epatico ed anale, mentre il tumore della mammella aveva un'incidenza minore. Maggiore il tasso di mortalità nelle donne dell'Africa sub-sahariana.

<http://www.jiasociety.org/content/pdf/1758-2652-14-28.pdf>

VIREMIA QUANTIFICABILE E RISCHIO DI RESISTENZE

Pubblicato sul *Journal of Infectious Diseases* del 15 agosto, lo studio di Taiwo su 1158 pazienti degli ACTG5142 e 5095 analizza come le resistenze ai farmaci si sviluppino frequentemente in pazienti con viremia persistente nonostante la terapia antiretrovirale.

Infatti il 37% dei pazienti con viremia tra 50 e 1000 copie/ml dopo sei mesi di terapia mostrano mutazioni che portano a resistenze, e ciò impone "l'obiettivo costante di mantenere la viremia soppres-

sa in quanto anche livelli bassi di quantificabilità sono stati associati a maggiori livelli di immuno-attivazione e di eventi clinici".

Il ricercatore conclude sottolineando la necessità di validare tecniche di diagnosi di resistenze anche in presenza di bassi livelli di viremia.

Taiwo B et al. *Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy.* *J Infect Dis*, 204: 515-20, 2011

TUMORE DELLA PROSTATA

Da una coorte di 35.533 uomini analizzati in Canada, USA e Porto Rico tra il 2001 e il 2004, è emerso che il dosaggio standard di vitamina E (400 I.U./giorno) aumenta il rischio di cancro della prostata.

Rispetto ai bracci di confronto, infatti, si è osservata un'incidenza maggiore del 17% nel braccio con vitamina E, dimostrando il potenziale di nocività di una

sostanza apparentemente innocua ma biologicamente attiva quale una semplice vitamina.

Tale scoperta sottolinea la necessità di allertare i consumatori sull'assunzione di prodotti non soggetti a prescrizione in assenza di studi clinici che ne dimostrino efficacia e rischi.

JAMA Oct 12 2011

PARERE POSITIVO PER NEVIRAPINA UNA VOLTA AL GIORNO

Il CHMP dell'EMA, (Agenzia Europea dei Medicinali) ha espresso parere positivo sulla formulazione della Nevirapina (viramune) una compressa da 400 mg una volta al giorno per gli adulti e gli adolescenti e da 50 mg per i bambini, dopo che i risultati clinici hanno confermato benefici terapeutici significativi.

Dai dati registrativi aumenta non solo l'efficacia, ma anche l'aderenza con lo stesso profilo lipidico favorevole inerente alla formulazione di Nevirapina a rilascio immediato, combinando vantaggi sia clinici che pratici. Il farmaco, una volta approvato in Europa (in USA lo è stato all'inizio di quest'anno), sarà di più facile somministrazione per i pazienti attualmente trattati con Nevirapina due volte al giorno. (28/07/2011)

NUOVA ASSOCIAZIONE DI FARMACI IN UNA SOLA COMPRESSA



Il 15 novembre Gilead e Tibotec hanno annunciato la firma di un accordo per sviluppare e commercializzare una singola pillola che contiene Prezista (darunavir), Emtriva (emtricitabina) e GS 7340 (nuovo pro-farmaco del Tenofovir) e Cobicistat (booster del darunavir).

Il GS 7340 è un farmaco ancora in studio che produce l'effetto del tenofovir ma con un dosaggio di 10 volte più basso.

Il GS 7340 è un farmaco ancora in studio che produce l'effetto del tenofovir ma con un dosaggio di 10 volte più basso.

STATINE: MENO RISCHIO DI MORTE

Utilizzando le statine, che inibiscono la sintesi del colesterolo endogeno e riducono così il rischio di malattie cardiovascolari, assieme alla terapia antiretrovirale, si è scoperto che il rischio di morte è ridotto del 67% in una coorte di 1.538 persone sieropositive.

Alcuni ricercatori della Johns Hopkins University hanno studiato persone affette da HIV sin dal 1998, confermando che il rischio di morte fra quanti usavano le statine era un terzo rispetto a chi non

ne faceva uso. In sintesi, si è riscontrato che i pazienti che hanno mantenuto la soppressione virologica durante il trattamento ARV hanno tratto maggiore vantaggio di sopravvivenza con l'uso delle statine.

Se ulteriori dati osservazionali confermano questa scoperta, uno studio clinico randomizzato sarebbe giustificato per confermare tutti i risultati.

AIDSmeds.com

COBICISTAT E NORVIR: RISULTATI PARAGONABILI?

L'attività paragonabile è stata dimostrata da un piccolo studio che confrontava entrambi i farmaci in combinazione con Reyataz e Truvada. Riguardo gli effetti collaterali, i ricercatori hanno riportato che non vi sono grandi differenze tra i due farmaci.

La potenzialità del Cobicistat come alternativa al Norvir è importante. Per quelli che assumono la terapia con inibitori della proteasi in quanto ha un effetto significativo sul CYP3A, responsabile di accelerare la metabolizzazione di molti farmaci anti HIV senza influenzare altri enzimi usati da altri farmaci, problema riscontrato nel Norvir che comporta numerose interazioni farmacologiche.

Inoltre, Cobicistat non danneggerebbe le funzioni delle cellule grasse come il Norvir, almeno da quanto rilevato da studi preliminari. Questo implica che il Cobicistat potrebbe avere meno probabilità di incidere sull'accumulo dei grassi e sui problemi di sensibilità insulinica.

Gli effetti collaterali riscontrati erano simili in entrambi i gruppi di controllo, eccetto per la nausea, che si è manifestata in 5 pazienti del gruppo con cobicistat e in 1 del gruppo con Norvir, differenza statisticamente significativa. L'incidenza di un moderato aumento dei livelli della bilirubina era simile in entrambi i gruppi. Ma i livelli di tossicità epatica erano più elevati nel gruppo con cobicistat, nonostante l'ittero - ingiallimento degli occhi e della pelle - non fosse prevalente o grave.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative del colesterolo totale, dei trigliceridi, dell'LDL e dell'HDL in entrambi i gruppi. Nemmeno differenze significative riguardo la tossicità renale.

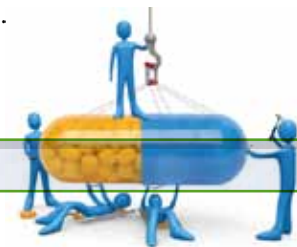
Ci auguriamo che questi risultati stimolino Abbott a studiare meglio l'attività di Norvir a 50mg per mantenerne l'effetto e diminuirne la tossicità.

www.aidsmap.com

UNA NUOVA COMPRESSA SINGOLA

Approvata da FDA con il nome di Complera e da EMA come Eviplera, è un nuovo regime terapeutico QD di una sola compressa che associa emtricitabina e tenofovir con il nuovo NNRTI, chiamato rilpivirina. Approvato anche per i pazienti naive sulla base degli studi ECHO e THRIVE i cui bracci di controllo erano con efavirenz.

Gli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che il regime raggiunge livelli di concentrazioni analoghi al braccio di controllo. Eviplera però, in prima linea di terapia, può essere somministrato a persone con viremia plasmatica basale minore di 100.000 copie/ml. Migliore il profilo di eventi avversi e di effetti collaterali.



QUAD

Lo studio 102, sul QUAD, nuova coformulazione che contiene elvitegravir (inibitore dell'integrasi), cobicistat (rafforzatore necessario all'elvitegravir), emtricitabina e tenofovir, sta fornendo i primi dati a 48 settimane: l'88% dei pazienti nel brac-

cio QUAD raggiunge viremia < 50 copie, mentre il braccio con Atripla raggiunge risultati analoghi nell'84% dei pazienti.

Gli eventi avversi di grado 3 - 4 sono simili tra i due bracci. La non inferiorità del

QUAD rispetto a Atripla rappresenta un punto importante per gli ulteriori studi di valutazione della nuova coformulazione.

Gilead, Foster City, 15/08/2011

TERAPIA HIV COME PREVENZIONE

“Nessun virus, nessuna trasmissione”. Gli studi hanno ripetutamente dimostrato che la carica virale è il più forte predittore di trasmissione del virus HIV durante i rapporti sessuali non protetti o la trasmissione madre/figlio. In realtà, non tutti i sieropositivi sanno di esserlo, molti rifiutano il test, soprattutto chi ha paura della discriminazione e stigmatizzazione.

Inoltre, quando si conosce lo stato sierologico, non tutti hanno accesso alla terapia, non la accettano o non ne sono

aderenti. In luoghi come Vancouver e San Francisco, dove la maggioranza dei sieropositivi è in trattamento, l’infezione da HIV è notevolmente scesa.

Il “test-and-treat” è tuttora l’approccio più credibile per arginare l’incidenza dell’infezione da HIV. Tuttavia senza dati definitivi di lungo termine e su grandi coorti è improbabile che questo approccio si traduca in una strategia globale.

<http://www.jiasociety.org/concept/pdf/1758-2652-14-16.pdf>

AUMENTO DELL’IVA E SPESA FARMACEUTICA PER I CITTADINI

Con l’aumento dell’IVA la spesa farmaceutica a carico dei cittadini aumenterà di 47 milioni di euro.

Secondo Claudio Jommi, responsabile dell’Osservatorio Farmaci del Cergas Bocconi e professore associato all’Università del Piemonte Orientale, l’aumento procapite è trascurabile, pari a poco meno di un euro all’anno, ma potrebbe penalizzare soprattutto chi è costretto, per motivi di salute, a ricorrere più frequentemente all’acquisto di farmaci.

Sanità.news 8/9/2011



CEPPO DI GONORREA RESISTENTE AGLI ANTIBIOTICI

Lo studio, effettuato da un gruppo di ricercatori svedesi, aumenta la preoccupazione per una diffusione incontrollata della malattia. Il ceppo incriminato, chiamato H041, è stato trovato su un paziente giapponese, resistente a tutte le cefalosporine.

La scoperta richiama all’attenzione la necessità di sviluppare nuovi antibiotici, ma

anche la prevenzione di una delle più diffuse MST soprattutto in Europa, ove vi è un numero sempre maggiore di casi. L’OMS stima che ci siano almeno 340 milioni di nuovi casi di MST ogni anno tra persone tra i 15 e i 49 anni.

Kate Kelland

<http://www.reuters.com>, 12/07/2011

CARICA VIRALE RETTALE AUMENTA RISCHIO DI CONTAGIO

La carica virale del sangue correlata a quella delle vie rettali nella popolazione gay maschile sieropositiva aumenta il rischio di contagio.

Le persone con viremia plasmatica superiore alle 1000 copie, infatti, sono più soggette a tale rischio avendo la presenza del virus anche nelle secrezioni anali. Nello studio SUN i ricercatori hanno raccol-

to campioni in una coorte che ha coinvolto 80 uomini, di cui 59 (74%) in terapia antiretrovirale. La media dei CD4 era di 467 copie e il 63% dei soggetti arruolati aveva una carica virale inferiore alle 1000 copie. Quasi tutti (95%) avevano il papilloma virus (HPV) e due terzi l’herpes simplex.

Il 39% la gonorrea rettale o la clamidia. L’HIV per via rettale è stato rilevato nel

38% degli uomini e nel 42% dei campioni raccolti tramite tampone. I ricercatori ritengono che attraverso l’uso degli antiretrovirali si riduce anche la quantità di virus sparso in zone del corpo in cui la trasmissione si può verificare durante i rapporti sessuali a rischio.

Ref: Journal of Infectious Diseases 204.

UN TERZO DELLA POPOLAZIONE MONDIALE E’ INFETTATA DALLE EPATITI

Sono circa due miliardi le persone affette da epatiti (A, B, C, D ed E), malattia del fegato che uccide circa un milione di vittime l’anno, molte delle quali non sanno di esserlo, potendo a loro volta inconsapevolmente essere veicoli di trasmissione.

Pur essendo l’epatite B la più comune (potrebbe essere trasmessa dalla madre al neonato alla nascita o nella prima infanzia), il virus E si trasmette attraverso ac-

qua infetta e cibo, causa di focolai in paesi in via di sviluppo. Vaccini efficaci sono stati sviluppati per combattere i virus A e B (che potrebbero anche essere utilizzati per l’epatite D).

Un vaccino per l’epatite E è stato sviluppato, ma non è ancora disponibile. Mentre per la C non esiste ancora nessun vaccino. C’è bisogno di campagne per la vacci-

nazione, poiché è più opportuno prevenire la malattia che curarla.

Ed è fondamentale che le persone infettate siano controllate e ricevano cure e trattamenti adeguati senza indugio.

OMS: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/world_hepatitis_day/en/index.html



TERAPIA: QUALE FUTURO?

TERAPIA
SIMONE MARCOTULLIO

L'INFEZIONE DA HIV CRONICA È ASSOCIATA AD UNA PERSISTENTE IMMUNOATTIVAZIONE E INFIAMMAZIONE ANCHE NELLE PERSONE CON HIV CON VIREMIA SOPPRESSA DA ANNI. L'IMMUNOATTIVAZIONE CRONICA, A SUA VOLTA, È ASSOCIATA A EVENTI CLINICI AIDS E NON-AIDS ASSOCIATI E AD UNA COSTANTE DEPLEZIONE (IMPOVERIMENTO) DEI CD4. LA CAUSA DELL'IMMUNOATTIVAZIONE È ANCORA IGNOTA: REPLICAZIONE VIRALE RESIDUA? TRASLOCAZIONE MICROBICA? ALTRI PATOGENI? IL FUTURO SARÀ LO SVILUPPO DI INTERVENTI TERAPEUTICI CHE COLPISCONO QUESTO NUOVO NEMICO.

L'IMPATTO DELL'IMMUNOATTIVAZIONE

Deplezione dei CD4

L'immunoattivazione è un processo che inizia nella fase acuta dell'infezione, nella quale vi è una forte deplezione dei CD4 principalmente dal tratto gastro-intestinale: il livello di citochine e chemochine aumenta con la carica virale. Nella fase cronica della malattia da HIV, ossia in corso di HAART e con HIV RNA < 50 cp/mL, essa persiste provocando un aumento del ricambio e l'alterazione dei fenotipi delle cellule T e B.

Numerose le citochine pro infiammatorie prodotte: TNF (Tumor necrosis factor), interleuchina 1 e 6, proteina C-reattiva, il marker di coagulazione D-dimero, la fibrosi del tessuto linfatico (tra cui il GALT). Vi è una correlazione inversa tra il recupero immunologico in corso di HAART e l'immunoattivazione: tuttavia non è ancora chiaro che tipo di beneficio clinico vi possa essere a mirare interventi specifici sull'immunoattivazione.

Eventi clinici

I marker di infiammazione e coagulazione sono un altro aspetto alterato nelle persone con HIV: alti livelli di IL-6 e hsCRP predicono gli eventi clinici, ossia tutte le cause di mortalità e anche infezioni opportunistiche legate all'AIDS. Alti livelli di hsCRP sono legati, in particolare, ad eventi cardiovascolari e progressione di arteriosclerosi.

MECCANISMI DELL'IMMUNOATTIVAZIONE E INTERVENTI

Replicazione residua

È una delle ipotesi presa in considerazione che potrebbe essere una delle cause dell'immunoattivazione. Allo stato attuale, purtroppo, ciò che pareva sensato fare, ossia, in condizioni di HIV RNA < 50 cp/mL, intensificare ulteriormente la HAART con altri farmaci antiretrovirali (raltegravir, maraviroc) non ha portato ai risultati sperati. Maraviroc in particolare in qualche studio

sembra agire, tuttavia gli studi sono controversi e con evidenze non particolarmente definite.

Traslocazione Microbica

Il danno nel tratto intestinale durante l'infezione acuta da HIV è sia immunologico che strutturale. Questo provoca la traslocazione microbica, ovvero il passaggio di frammenti microbici dal lume intestinale al circolo sanguigno. La perdita di Th17 (sottopopolazione di CD4) che sembrano coinvolti nel mantenimento della struttura dell'intestino, i livelli di LPS, di DNA batterici sembrano correlati con la frequenza dell'immunoattivazione.

Quindi, teoricamente, tentare di riparare l'epitelio dell'intestino, di ridurre la carica virale batterica intestinale e i livelli di LPS circolanti potrebbero giovare. Non molte, al momento, le prospettive terapeutiche.

Coinfezioni occulte e apparenti

Un larga proporzione di cellule CD8 nell'infezione da HIV sono specifiche per il citomegalovirus (CMV). Colpire dunque direttamente gli agenti patogeni (compreso il CMV) potrebbe ridurre l'immunoattivazione. Un farmaco candidato sembrava il valganciclovir, tuttavia si è dimostrato troppo tossico per poter essere utilizzato.

Fibrosi

Il tessuto linfatico fibrotico è legato alla deplezione persistente dei CD4. Agenti antifibrotici (es.: pirfenidone) potrebbero aiutare. Al momento vi è solo uno studio nella fibrosi polmonare che ha dimostrato beneficio del farmaco.

Mediatori di immunoattivazione

Agire direttamente sulle citochine (IL-1, IL-6, TNF) potrebbe essere una strategia. Tuttavia, il coinvolgimento di queste in altri meccanismi noti e ignoti è un rischio non trascurabile.

Terapia genica

Eliminare il corecettore R5 dai CD4 può essere una strategia, visto che il virus R5 tropico lo utilizza. La strategia pare interessante (vedi, ad esempio, il paziente di Berlino). Tuttavia, visto il trattamento personalizzato e il rischio della procedura, ci si chiede quanto sia esportabile.

CONCLUSIONI

Agire sull'immunoattivazione è certamente una prospettiva interessante e sono numerose le evidenze che ci dicono che la direzione da percorrere è questa. Tuttavia è una sfida impegnativa che richiederebbe una 'nuova fase' di impegno scientifico forte e di investimento di risorse finanziarie importanti sia da parte delle istituzioni sia dell'industria. Ci si chiede se il mondo AIDS del 2011 sia così attrattivo come un tempo oppure non lo sia più.

Fonte: JAIDS 2011, 58:297-303





CHICAGO

51st ICAAC ~ SEPT. 17-20, 2011 ~ CHICAGO

FEDELE ALLA SUA IMPOSTAZIONE INTERSCIENTIFICA, LA CINQUANTUNESIMA EDIZIONE DELLA CONFERENZA HA RICHIAMATO CLINICI E RICERCATORI DI TUTTO IL MONDO PER AFFRONTARE I TEMI LEGATI A STRATEGIE CONTRO I BATTERI PIÙ AGGRESSIVI: MRSA, PROTAGONISTA NELLA RICERCA DI ASSOCIAZIONI DI ANTIBIOTICI NON METICILLINA RESISTENTI; MICOSI INVASIVE; CLOSTRIDIUM DIFFICILE E FATTORI DI RISCHIO

DI CONTAGIO NOSOCOMIALE.

RIGUARDO L'HIV ABBIAMO NOTATO, FORSE PER LA PRIMA VOLTA, UN MAGGIORE INTERESSE AGLI STUDI DI MEDICINA SOCIALE, IN QUANTO I RECENTI RISULTATI DELLE STRATEGIE DI PREVENZIONE POTREBBERO MODIFICARE LA STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE E PROPORRE SCHEMI DI APPROCCIO MENO ONEROSI ANCHE SE, ANCORRA, DI DIFFICILE APPLICAZIONE.

CARDIOVASCOLARE

Un'intera sessione "Meet the Experts", condotta da J Courier e J Stein, è stata dedicata alla gestione del rischio cardiovascolare in HIV. Condotta come un'intervista a due esperti, Stein e Courier hanno sottolineato l'importanza della scelta terapeutica di prima linea e dello switch nei pazienti soppressi in quanto, quasi come un ritornello della conferenza, tutti concordano che paziente naive e paziente soppresso sono due mondi completamente diversi.

La prevenzione del danno cardiovascolare, al di là della scelta ARV, si concentra sulle modifiche dello stile di vita (fumo, dieta, esercizio) e sulla terapia per il controllo dei lipidi.

"Io non vedo -sostiene Stein- alcun elemento specifico associato alla terapia o all'HIV per affermare che il rischio CV possa essere attribuito ad uno di questi due fattori". Restano pertanto i noti fattori predittivi di rischio: età, fumo, dislipidemia, sesso, HDL basso, diabete. I trigliceridi da soli non sono predittivi di eventi cardiovascolari, ma di una sindrome metabolica. Di conseguenza svolgono un ruolo nella malattia CV, aumentando i valori di colesterolo totale.

Bisogna ricordare che il maggiore responsabile dell'innalzamento dei trigliceridi è l'alcool. Stein suggerisce che, con un miglioramento dello stile di vita, un cambiamento dello schema terapeutico ed una conseguente diminuzione dei valori lipemici, il dosaggio di statina non sia diminuito se non dopo due valutazioni ematiche. La statina è comunque un farmaco che non presenta effetti collaterali e che fornisce una grande protezione antinfiammatoria dell'endotelio, fattore di primaria importanza data la grave e costante sindrome da immunoricostruzione,

presente come fattore infiammatorio nella persona con HIV.

Anche secondo Stein, prima si inizia la terapia tanto minore sarà il rischio CV. La somministrazione di testosterone, spesso consigliata in pazienti con problemi endocrinologici, disfunzione erettile o perdita di massa magra, aumenta il rischio CV in quanto il testosterone sbilancia i livelli lipemici e può aumentare l'emoglobina e l'ematocrito.

Ad ogni modo, la viscosità del sangue non è un fattore primario di rischio cardiovascolare come l'ipertensione. Il CPK elevato, in assenza di sintomi, non è considerato fattore di rischio CV, mentre il calcium score è un dato che predice il rischio di otturazione della coronaria. Il problema è che l'assenza di calcio nella determinazione non esclude eventi cardiovascolari in futuro.

EPATITE C

Con l'ingresso di nuovi farmaci antivirali per l'HCV è importante che anche i medici che si occupano di HIV seguano i dati sui pazienti mono-infetti trattati con questi nuovi farmaci. Uno degli inibitori della proteasi per l'HCV, il Telaprevir (TVR), è metabolizzato dal CYP3A ed è un inibitore di questo enzima. I dati sulle interazioni tra TVR e la l'ARV cominciano a venire fuori.

Sono stati presentati dati di controllo su pazienti HIV negativi e le interazioni tra TVR e raltegravir. Lo studio ha dimostrato che raltegravir non ha influenzato la farmacocinetica del TVR ma questo ha aumentato il raltegravir ed il raltegravir-gluc, rispettivamente, del 31 e del 37%. L'interazione non ha valore clinico e suggerisce che i farmaci possono essere usati insieme senza correzione del dosaggio.

Presentati gli studi di fase IIa (dosaggio) sul pegIFN alfa-2° + ribavirina (RBV) con o senza BMS-790052 (O52), primo inibitore di replicazione dell'HCV NS5A attivo nei pazienti monoinfetti con genotipo 1. Riscontrata una rapida risposta virologica a 4 settimane e mantenuta dopo 48 settimane dalla interruzione della terapia nel braccio O52. La risposta virologica migliore si è ottenuta nei bracci con dosaggio di 10mg e 60 mg di O52. I fallimenti virologici sono avvenuti nei pazienti con mutazioni identificate prima della terapia.

Pre-P

Due le sessioni dedicate alla profilassi pre-esposizione (Pre-P) nelle quali, dato per scontato che la Pre-P diminuisce il contagio del virus, i ricercatori si chiedono ora quale sia il farmaco ideale. Infatti, la somministrazione di Truvada per periodi lunghi evidenzia effetti collaterali quali la nausea, la stanchezza, la tossicità renale e, a lungo termine, anche quella ossea.

L'interesse dei ricercatori si concentra sul fatto che tutti i modelli matematici confermano che la ARV usata come prevenzione permette alla lunga di risparmiare sul costo di farmaci di una eventuale terapia complessa. E' emerso che sulla base dei risultati dello studio HPTN 052, in coppie sierodiscordanti, l'ARV come prevenzione è molto efficace e il 78% dei cittadini USA intervistati in proposito vorrebbe avere accesso alla Pre-P. Tutti i ricercatori concordano che il problema centrale quando si affronta una profilassi di questo tipo è quello di fornire un adeguato counselling per prevenire problemi di aderenza e conseguenti fallimenti.



SWITCH-ER: da questo complicato studio di crossover emerge che il 50% dei pazienti, anche se precedentemente stabili con efavirenz, ha preferito il raltegravir dopo l'esposizione in doppio cieco a questo farmaco in quanto la sostituzione dell'efavirenz con raltegravir ha migliorato i livelli lipidici, di stress e di ansia e, quindi, di qualità della vita.

Rilpivirina (RPV)

Due studi di fase III hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità di questo nuovo NNRTI in 1.368 pazienti naive. Il farmaco è stato approvato dall'FDA sulla base di questi studi che hanno dimostrato la non inferiorità sull'efavirenz. Mentre nello studio ECHO la tollerabilità ha dimostrato un notevole vantaggio della RPV sull'EFV, sono stati riscontrati maggiori indici di fallimento virologico nel braccio con RPV. Il dato è particolarmente evidente nei pazienti con viremia basale più elevata.

I dati sull'incidenza di eventi avversi nel braccio con RPV erano migliori, mentre il numero totale di interruzioni è stato di 9 con RPV e 31 con EFV, la maggior parte di essi nelle prime 4 settimane. I dati lipidici erano migliori nel braccio con RPV.

La nuova combinazione di FTC/RPV/TDF potrà offrire una nuova opzione a chi deve interrompere un regime a causa degli eventi avversi, in particolare per coloro che presentano sintomi neurologici persistenti da EFV. Ma il problema si ha nel passare da EFV a RPV in quanto EFV induce il citocromo p450 riducendo i livelli ematici di RPV nelle prime due settimane e i livelli di EFV persistono nel sangue per almeno 4 settimane.

Ciononostante, gli sperimentatori concludono che lo switch da EFV non comporterebbe rischi clinici rilevanti, ma vi sono alcuni fattori da considerare: il primo è che lo studio non riporta resistenze precedenti alla ARV, il secondo è che i pazienti avevano viremia soppressa prima dello switch ed infine che il follow up era limitato a 12 settimane.

Cobicistat (COBI)

Potente inibitore del CYP3A attualmente in studio di fase III in combinazione con l'inibitore dell'integrasi elvitegravir e con atazanavir. Dato che in studi precedenti si era notata una diminuzione della clearance di creatinina nei primi giorni di somministrazione, uno studio presentato alla conferenza (abs H2-804) ha valutato gli effetti sulla funzione renale.

Gli sperimentatori hanno dimostrato che la alterazione di creatinina serica non influenza la funzione renale (filtrato glomerulare)

e non ha rilevanza clinica come in altri farmaci quali cimetadina, RPV e dolutegravir. Ciononostante si è riscontrato che la concentrazione di COBI è maggiore nei pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata e il meccanismo del fenomeno e la rilevanza clinica debbono ancora essere definiti.

Nevirapina QD

La formulazione di 400mg una volta al giorno è stata approvata dall'FDA sulla base dello studio VERxVE che conferma la validità della formulazione a rilascio lento con una curva di concentrazione ematica costante. Ciò permette una semplificazione nella modalità di assunzione, facilitando l'aderenza nei regimi QD.

BI 224436

Presentati gli studi su volontari sani del nuovo inibitore dell'integrasi che si prospetta come farmaco QD. Dagli studi preliminari sembra che mantenga la propria efficacia anche su ceppi resistenti al Raltegravir.

Previsti ulteriori studi su persone con HIV. Gilead e Boehringer Ingelheim hanno in seguito (7 ottobre) firmato un accordo per lo sviluppo e commercializzazione congiunta di questo nuovo farmaco.



NUOVI FARMACI

Interessante la sessione sulla gestione clinica dell'HIV. Arribas coglie l'importanza di questo momento nella storia dell'HIV marcando una netta distinzione tra il paziente che inizia la terapia ed il paziente soppresso con viremia azzerata.

Su quest'ultimo infatti si concentrano le ipotesi di gestione a lungo termine che prevedono regimi con meno farmaci. Arribas considera verosimile l'ipotesi di switch per diminuire le tossicità di lungo termine che variano da individuo a individuo sottolineando l'importanza della personalizzazione della terapia, anche visti i risultati dello studio del Chelsea and Westminster Hospital (abs H2-783) che segnala l'incidenza del 20% di interruzioni dell'Atripla dovuti soprattutto agli effetti sul SNC.

Raltegravir

STARTMRK: presentati i dati a 156 settimane del raltegravir vs efavirenz i cui risultati virologici sono simili in pazienti con viremie > 100.000 copie (86 e 85%, rispettivamente), ma diversi in quelli con viremie < 100.000 copie (94 e 84%, rispettivamente). Migliore il braccio con raltegravir, ma non è stata compresa la ragione di tale differenza. Con alta percentuale di successo, la terapia con raltegravir sembra molto durevole.

D. LA TERAPIA SU MISURA

“UN PAZIENTE INFORMATO È DI AIUTO A SE STESSO, ALLA COMUNITÀ SCIENTIFICA E ALLA SOCIETÀ: CREARE LE BASI CULTURALI PER UN DIALOGO ALLA PARI TRA LE PARTI, SECONDO I RISPETTIVI RUOLI, È DUNQUE CRUCIALE”. QUESTA FRASE DELLA SCHEDA DESCRITTIVA DI NADIR ONLUS SPIEGA IL SENSO DI QUESTA SERIE DI ARTICOLI. LO SCOPO È ANALIZZARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN - QUASI - TUTTI I SUOI ASPETTI, CERCANDO DI RENDERE COMPRESIBILI ANCHE LE MOTIVAZIONI SCIENTIFICHE CHE STANNO DIETRO CIASCUN FENOMENO. PER COMMENTI, DOMANDE, SEGNALAZIONI: GIULIOMCORBELLI@HOTMAIL.COM

La persona che assume farmaci anti-HIV non deve sentirsi “imprigionata” nella terapia. Un minimo adattamento alle “pillole” è sempre necessario, ma è altrettanto sostanziale la possibilità di vivere come si desidera. Per questo l’obiettivo della pratica clinica nel trattamento dell’infezione da HIV è di individuare la particolare terapia che possa risultare la più adatta a ciascuna persona, sia perché capace di gravare meno su eventuali problematiche preesistenti, sia perché più adatta al suo stile di vita.

SONO DONNA: COSA CAMBIA?

Purtroppo solo da poco tempo si indaga approfonditamente sull’effetto dei farmaci sulle donne. Tradizionalmente, la maggior parte dei soggetti che prende parte alle sperimentazioni necessarie per dimostrare l’efficacia e sicurezza dei farmaci è di sesso maschile. Pochi i dati su posologia e efficacia nelle persone con HIV di sesso femminile.

Al limite, soprattutto in passato, si suggeriva una dose di farmaco un po’ più bassa considerando la massa corporea mediamente minore. Invece sono necessari maggiori studi, anche perché è asodato che il metabolismo delle donne differisce da quello degli uomini, quindi alcuni farmaci potrebbero essere metabolizzati in maniera differente, con variazioni anche nella concentrazione plasmatica. Forse è proprio per questo che, come confermano le statistiche, le donne HIV positive lamentano più frequentemente rispetto alla popolazione maschile effetti collaterali tali da spingerle a modificare o interrompere la terapia antiretrovirale, specie per i sintomi gastroenterici, rash e acidosi lattica.

Ci sono poi alcune patologie (soprattutto quelle cardiovascolari, l’osteopenia e la depressione) che statisticamente colpiscono di più la popolazione femminile: la scelta del regime antiretrovirale deve tenere in considerazione anche i rischi associati a queste specifiche complicazioni che possono compromettere la durata e l’aderenza alla terapia.

Particolarmente delicata la condizione della donna con HIV come possibile o futura madre: alcuni farmaci antiretrovirali, ad esempio, interagiscono con i contraccettivi orali mentre altri sono

sconsigliati in caso di gravidanza. In particolare, efavirenz può determinare malformazioni nel feto se viene assunto nel periodo del concepimento: per questo le linee guida ne sconsigliano l’uso “in donne nel primo trimestre di gravidanza, che pianificano una gravidanza o che possono andare incontro a gravidanza perché non utilizzano sistemi contraccettivi”.

SONO GIOVANISSIMO: COSA CAMBIA?

Tralasciando la questione spinosissima della somministrazione di farmaci antiretrovirali a neonati e bambini, anche per i giovanissimi (dai 12 ai 18 anni) è necessario tener conto dell’influenza che la tossicità di alcuni farmaci può avere sullo sviluppo. Ad esempio, tenofovir è sconsigliato nei ragazzi al di sotto dei 18 anni a causa dei dubbi che persistono sulla sua tossicità renale e ossea, mentre alcuni inibitori della proteasi vanno usati con cautela poiché non esistono studi specifici sul loro utilizzo in età pediatrica e adolescenziale.

Ma la questione principale nel trattamento delle persone molto giovani è sicuramente legato all’aderenza: per un ragazzo o una ragazza che ha tutta la vita davanti a sé è difficile comprendere quanto sia importante seguire scrupolosamente le indicazioni di assunzione dei farmaci. Per questo, nella scelta della terapia si dovrà tener conto di numerosi fattori, quali la scelta del momento opportuno per iniziare la terapia e del regime terapeutico più semplice, basato su farmaci con un gusto più gradevole per l’assunzione, oltre naturalmente al contenimento ed eventualmente al trattamento degli effetti collaterali.

Il coinvolgimento del giovane e della famiglia nella scelta terapeutica, nella gestione degli effetti collaterali e nella scelta della cadenza degli appuntamenti è indispensabile per creare consapevolezza, così come occorre che il medico usi un linguaggio comprensibile e offra disponibilità all’ascolto.

SONO ANZIANO: COSA CAMBIA?

Molti studi si rivolgono negli ultimi anni alla comprensione delle esigenze della persona “anziana” con HIV. Si tratta di un bisogno sempre più pressante, sia perché le persone con HIV fortunatamente invecchiano, sia perché con l’allungarsi della vita sessuale aumentano i casi di diagnosi in terza età.

Secondo le linee guida italiane, la persona con HIV di età superiore ai 50 anni si caratterizza per la più rapida progressione verso eventi AIDS e morte, la più veloce riduzione dei linfociti CD4+, la coesistenza di patologie concomitanti e l’elevata frequenza di decessi per cause non HIV-correlate.

È evidente, quindi, che nella individuazione della HAART occorrerà tener conto di eventuali fattori legati all’età, come l’alterata funzionalità epatica e renale, che possono influenzare il metabolismo e la tollerabilità della terapia.

In sostanza la scelta dei farmaci antiretrovirali deve essere effettuata proprio a partire dalla valutazione di eventuali patologie concomitanti e delle interazioni farmacologiche con le preesistenti terapie.

RUBRICA

GIULIO MARIA CORBELLI

MEMBRO EATG

IL PAZIENTE INFORMATO

NON SONO BIANCO: COSA CAMBIA?

Un altro gruppo specifico di persone con HIV che necessita di maggiore attenzione da parte della comunità scientifica è quello delle persone di origine straniera.

I bisogni di molti stranieri dal punto di vista dell'accoglienza sociale sono un nodo cruciale: basti ricordare che l'assenza di interventi di prevenzione mirati a questo gruppo e la scarsa accessibilità ai servizi sanitari rendono le persone straniere più vulnerabili all'infezione da HIV, come dimostrano i dati epidemiologici recenti.

Sul fronte della scelta terapeutica, l'origine della persona con HIV può porre delle questioni differenti, soprattutto nella gestione di eventuali patologie concomitanti o nella riduzione del rischio legato agli effetti collaterali dei farmaci. Ad esempio, le persone di pelle nera hanno un rischio cardiovascolare maggiore ed è tra di loro che si osserva, in maniera quasi esclusiva, la nefropatia HIV-associata, mentre invece sono meno a rischio di osteopenia/osteoporosi. Viceversa, ispanici e asiatici sono a maggior rischio di malattie ossee e anche di diabete.

Alcune varianti genetiche, poi, si osservano con maggiore frequenza in persone di pelle nera: una di queste è associata con una concentrazione di efavirenz maggiore del normale, con conseguente aumentato rischio di tossicità neuropsichica persistente (che tuttavia regredisce se si diminuisce la dose di efavirenz).

STILI DI VITA: ALCOL E DROGHE

L'osservazione della popolazione che vive con HIV rivela che in questo gruppo il consumo e anche l'abuso di alcol e sostanze stupefacenti è superiore a quello registrato nella popolazione generale.

La logica che sta dietro questo dato è controversa: forse le persone che eccedono nel consumo di alcol o droga sono più facilmente esposte al rischio di contrarre l'HIV; oppure l'impatto che la diagnosi di infezione da HIV ha sulla salute psichica di una persona può rendere più vulnerabili al desiderio di ubriacarsi o sperimentare gli effetti degli stupefacenti.

In ogni caso non si può ignorare il fatto che la terapia antiretrovirale deve essere adatta anche a persone che fanno uso di queste sostanze.

Ma quali sono i possibili problemi da tenere presenti? È chiaro che per tutti valgono i consigli relativi alla buona alimentazione e a un corretto stile di vita: cercare di assumere pasti regolari e vari, con abbondanti porzioni di verdure e frutta, evitare i cibi molto grassi, bere molta acqua e non eccedere con l'alcol, astenersi dal consumo di droghe, dormire con regolarità e svolgere una leggera attività fisica abitualmente.

Tuttavia non è possibile ignorare l'esistenza di persone che hanno stili di vita che si discostano anche nettamente da queste regole e che non vogliono o non riescono a cambiarli.

Ciò che più è importante, in questi casi, è essere completamente sinceri con il proprio medico (e se ci si sente troppo "giudicati" si può sempre decidere di cambiarlo) in modo che insieme a lui o lei sia possibile individuare le opzioni più sicure o che limitino i danni. Nel caso di un consumo superiore alla media di alcool occorre, ad esempio, tener conto del maggior affaticamento del fegato e sarà quindi logico cercare una terapia antiretrovirale che, per quanto possibile, non aggiunga ulteriori aggravii su questo organo (ad esempio, agli inibitori della proteasi potrebbe essere meglio preferire gli inibitori della trascrittasi inversa).

Allo stesso modo potrebbe essere necessario controllare lo stato di salute del sistema cardiovascolare in soggetti che assumano abitualmente sostanze stupefacenti ed eventualmente optare per una combinazione di farmaci che non aggiunga ulteriori problemi alla circolazione.

In realtà, mentre l'interazione tra alcol e farmaci antiretrovirali è abbastanza studiata, su quella con le sostanze stupefacenti ci sono meno dati. Questo anche perché l'assunzione abituale di queste sostanze è stata giudicata spesso – e non sempre a ragione – un criterio di esclusione dagli studi clinici perché ritenuto un fattore capace di compromettere l'aderenza alla terapia.

I dati disponibili, tuttavia, smentiscono questo pregiudizio: le persone che fanno uso abituale di droghe possono seguire correttamente ed efficacemente la terapia antiretrovirale e, grazie alle pressioni degli attivisti, ora sempre più spesso le case farmaceutiche e gli enti di ricerca svolgono trial che ne contemplano l'arruolamento.



HIV/HCV: PRIMI RISULTATI DI BOCEPREVIR E TELAPREVIR

PRESENTATI ALL'IDSA 2011 DI BOSTON (LB-37 ALL'INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA MEETING) E ALL'AASLD DI SAN FRANCISCO (LB-8 ALL'ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEA-

SE) I RISULTATI A 24 SETTIMANE DEGLI INIBITORI DELLA PROTEASI PER HCV BOCEPREVIR (NOME COMMERCIALE VICTRELIS, SVILUPPATO E PRODOTTO DALLA MERCK) E TELAPREVIR (INCIVEK - VERTEX) SU PAZIENTI COINFETTI HIV/HCV.

Il momento storico per il trattamento dell'epatite C è certamente emozionante: sono già due le molecole approvate sul mercato e tante altre ne arriveranno prossimamente. Sarà una sfida certamente difficile comprendere come l'utilizzo di questi nuovi farmaci potrà essere sostenibile, soprattutto in un momento come questo di difficoltà di risorse: ad esempio, questi farmaci saranno da utilizzare solo dopo il fallimento da una prima linea di peg-interferone + ribavirina, oppure potranno essere utilizzati fin da subito in associazione agli approcci tradizionali, al fine di garantire comunque più successo terapeutico? L'evidenza scientifica è destinata a scontrarsi irrimediabilmente con esigenze di budget.

Un altro problema importante è la mancanza di dati certi di epidemiologia per HCV: sappiamo che sono tanti, ma quanti non si sa. Come scovarli? C'è bisogno di un nuovo sistema di sorveglianza? Diversa, almeno in questo ultimo punto e non solo, è la situazione dei pazienti coinfecti HIV/HCV, dei quali sappiamo quanti sono, dove sono e soprattutto sappiamo quanto sia importante che 'risolvano il prima possibile' il problema dell'HCV.

Parecchi di loro hanno già affrontato il percorso di cura tradizionale per HCV e, senza fare necessariamente la guerra tra poveri, è certo il dato che curare l'HCV per loro sia un fattore prognostico di sopravvivenza importantissimo. Di seguito i primi studi su questa particolare popolazione.

BOCEPREVIR

Descrizione dello studio

100 pazienti naive al trattamento per HCV con genotipo 1, HIVRNA < 50 cp/mL e CD4 > 200 cellule sono stati randomizzati 2:1, in doppio cieco, a ricevere interferone peg + ribavirina (P/R) con boceprevir (800 mg, tre volte al dì) o placebo (64 versus 34, 2 non hanno ricevuto il farmaco).

L'analisi interinale (lo studio è a 48 settimane)

è stata dunque basata su dati riguardanti 98 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in sperimentazione.

Per tutti i pazienti erano previste 4 settimane di lead-in dose di P/R + 44 settimane di farmaco o placebo (totale 48 settimane). I pazienti sono stati stratificati per cirrosi (si/no), HCV RNA al basale (< o > a 800.000 IU/mL). Il 95% dei pazienti non era cirrotico, avevano in media 43 anni, erano bianchi (82%), uomini (69%) e di genotipo 1a (65%). Il trattamento per HIV non permetteva NNRTI, zidovudina, stavudina e didanosina.

Risultati

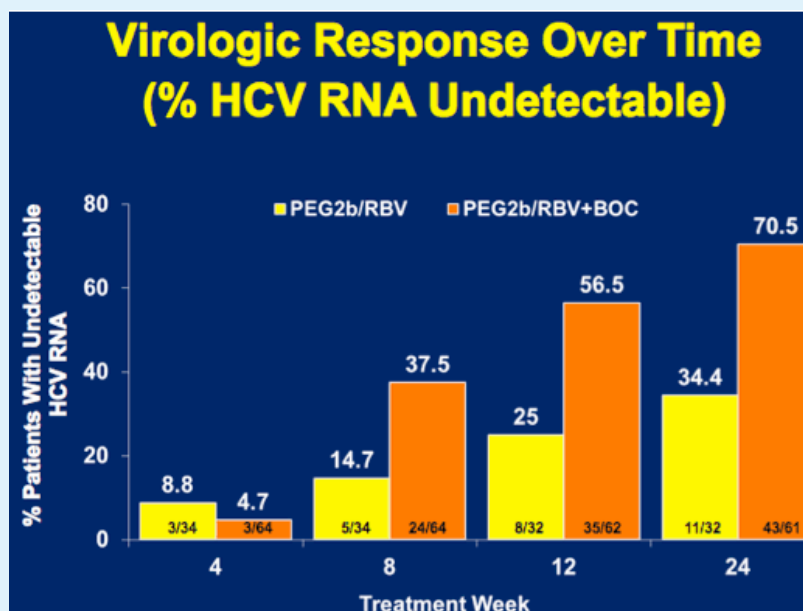
I pazienti con HCV RNA rilevabile o che avevano avuto un abbassamento < 2 log alla settimana 12 oppure con HCV RNA rilevabile alla settimana 24 sono stati considerati 'fallimenti' e hanno interrotto tutti i trattamenti per HCV. L'analisi interinale a 24 settimane ha mostrato che il braccio con farmaco sperimentale + P/R ha portato i pazienti ad HCV RNA non rilevabile nel 70.5% dei casi (n=43/61) versus il 34.4% (n=11/32) nel braccio 'tradizionale con solo P/R. La differenza è dunque del 36.1%.

Sicurezza

Il trend di sicurezza si è dimostrato simile a quello dei pazienti HCV monoinfecti e non vi sono stati cambiamenti significativi nei livelli di HIV RNA e CD4. I più comuni effetti collaterali (con differenza >10% rispetto al braccio con placebo) sono stati: neutropenia (13% versus 3%), cattivo sapore nella bocca (25% versus 15%), vomito (25% versus 15%), stato febbrile (34% versus 21%), mal di testa (28% versus 12%), perdita di appetito (30% versus 18%). L'interruzione della terapia per ogni effetto collaterale è avvenuta rispettivamente nel 14% dei casi con boceprevir versus il 9% del braccio di controllo.

Conclusioni

I risultati interinali sono sorprendenti, considerando che comunque le terapie per HCV sono limitate nel tempo. I risultati finali si avranno nel 2012. Per valutare il farmaco sugli HIV/HCV coinfecti, è in corso anche uno studio in collaborazione con l'ANRS francese su pazienti pretrattati per HCV che avevano fallito la terapia classica P/R e un altro studio è in programmazione nel contesto degli ACTG.



TELAPREVIR

Descrizione dello studio

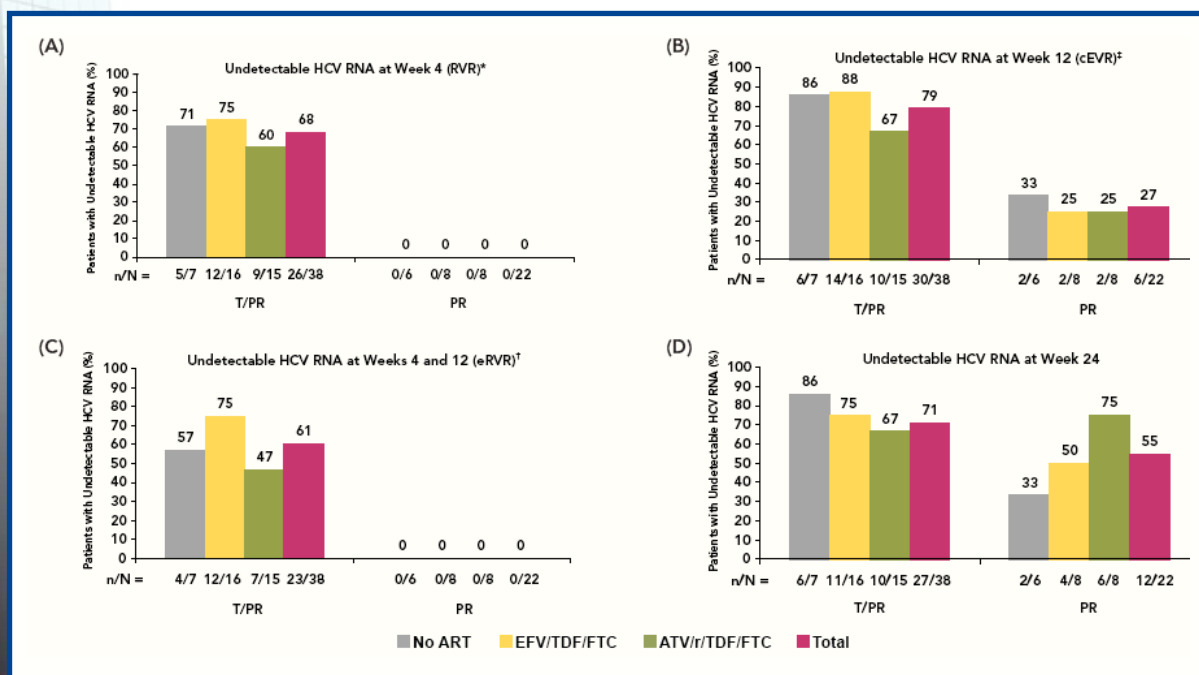
Lo studio è composto di due parti: la parte A ha arruolato persone naive alla terapia antiretrovirale con CD4+ > 500 cellule, la parte B ha arruolato persone con > 300 CD4+ in cART efficace contenente o efavirenz o atazanavir/r in combinazione con TDF/FTC. Trattasi di 62 pazienti con HCV genotipo 1 (il 50% nella parte A e il 75% nella parte B avevano genotipo 1a) mai precedentemente trattati per HCV. L'85% erano maschi, età media 45 anni, il 50% nella parte 1 e il 20% nella parte 2 erano neri. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere o telaprevir (750 mg ogni 8 ore se i

pazienti assumevano atazanavir/r o 1125 mg ogni 8 ore se assumevano efavirenz) + P/R o solo P/R per 48 settimane.

Risultati

La risposta virologica rapida (RVR) o la non rilevabilità per HCVRNA alla settimana 4 per i pazienti che hanno assunto telaprevir è stata del 71% per i pazienti non in terapia antiretrovirale, del 75% per i pazienti che assumevano efavirenz e del 60% per quelli in atazanavir/r, con un dato complessivo del 68%. Nulla invece nei bracci di controllo con P/R. Alla set-

timana 12, la cEVR (risposta virologica rapida completa) è stata rispettivamente del 86%, 88%, 67%, 79% nel braccio con telaprevir versus 33%, 25%, 25%, and 27% nel braccio con P/R. A 24 settimane la non rilevabilità di HCRNA si è riscontrata rispettivamente nel 86%, 75%, 67%, 71% nel braccio con telaprevir versus 33%, 50%, 75%, and 55% nel braccio con P/R. L'HIV RNA è rimasta non rilevabile in tutti i pazienti ed è stato riscontrato un abbassamento dei CD4 assoluti, ma non in percentuale. La Figura mostra la non rilevabilità di HCVRNA per gruppo precedentemente descritto.



Sicurezza

In generale, le persone che hanno ricevuto telaprevir hanno avuto più effetti collaterali (frequenza maggiore del 10% rispetto a chi aveva assunto solo P/R), in particolare prurito (39% versus 9%), mal di testa (37% versus 27%), nausea (34% versus 23%), eritemi (34% versus 23%), febbre (21% versus 9%), depressione (21% versus 9%), insonnia (13% versus 23%), perdita di peso (11% versus 23%), anemia (13% versus 18%). 3 persone che assumevano anche atazanavir/r hanno dovuto interrompere.

Conclusioni

E' stata dunque riscontrata una più alta risposta generale nei bracci con telaprevir (71%) versus quelli con solo P/R (55%) con una differenza del 16%. Gli effetti collaterali riscontrati in questa popolazione sono stati simili a quelli degli HCV monoinfetti.

Sono in corso altri studi più specifici in merito alla selezione di particolari caratteristiche della popolazione HIV/HCV coinfecta per calibrare dosaggi e durata del trattamento.

ROMANIA: IN BILICO TRA PROGRESSO E REGIME

PARTE I

MITI E LEGGENDE

Pensando alla Romania soffia il vento dei miti e delle leggende, un paese a metà fra oriente e occidente, così vicino, ma al contempo lontano e affascinante. Bucarest, i Carpazi, Bram Stoker, la Transilvania: Dracula. Luoghi ammantati da sinistre leggende, che rievocano l'epoca complessa e feroce di un paese che estende la sua ombra malvagia all'occidente.

La vecchia Romania, e tutte le terre circostanti, sono rimaste nell'immaginario collettivo come luoghi visitati dal soprannaturale, veri e propri crogioli di magia. Popoli, i cui miti grondano di sangue; culture, la cui convinzione era che i defunti conservassero i loro appetiti fisici e i mezzi per soddisfarli. Ma la Romania è anche la terra di un grande filosofo, scrittore e saggista, Emil Cioran (1911-1995) auto esiliatosi in Francia, pervaso totalmente da uno spirito crudele ma speranzoso come il disinganno: espressione massima delle sue origini.

LA ROTTURA DRAMMATICA, LA TRISTE SVOLTA

Con la caduta del regime di Ceausescu nel 1989, la Romania si ritrova a fare i conti con le proprie macerie, politiche e civili, e ad avere negli anni successivi un triste primato: l'Hiv/Aids si è diffuso a tal punto che in Europa circa il 60% dei bambini ammalati di Aids è romeno. Come mai? Perché la Romania è il paese ex sovietico nel quale l'ex dittatore avrebbe ordinato – come rivelò il quotidiano romeno *Evenimentul Zile* – ai medici di iniettare, a scopo sperimentale, il virus dell'Hiv nei bambini che vivevano negli orfanotrofi.

Quindi quei poveri bambini si trovano oggi

in pessime condizioni immunitarie e si ammalano di Aids, senza contare che molti di loro hanno anche subito trasfusioni di sangue.

ROMANIA, HIV E BAMBINI

Purtroppo nell'ultimo decennio i dati di persone affette da Hiv/Aids sono raddoppiati: da 6.500 casi nel 2003 a 16.000 nel 2011. Nella prima metà degli anni 2000 migliaia di persone malate di Aids sono scomparse.

La maggior parte dei giovani ha contratto l'infezione alla fine degli anni ottanta attraverso trasfusioni di sangue eseguite negli ospedali nell'allora Repubblica Socialista di Romania. Soprattutto negli orfanotrofi, molti bambini sottanutriti e con resistenza immunitaria debole venivano spesso sottoposti a trasfusioni di sangue e quindi erano più esposti. Dell'esistenza del virus si è saputo quando le autorità comuniste decisero che si potesse sapere, alla fine degli anni ottanta, mentre in altri paesi era già noto dal 1981, quando fu diagnosticato per la prima volta. E da allora i medici si sono confrontati con migliaia di casi di bambini infetti, che non rispondevano ad alcun trattamento e che in molti casi erano già ridotti a pelle e ossa, in stadi avanzati della malattia. Molte di queste immagini shock hanno fatto il giro del mondo. Per la stessa gente comune fu una scoperta da brividi.

Le autorità guardarono con fastidio alla campagna internazionale che mostrava i bambini romeni malati di Aids, perché ritenevano ingiusto mostrare solo i problemi del paese. Ma quest'atteggiamento di ostracismo andò a discapito dell'individuazione

di strategie e piani di azione per aiutare le migliaia di giovani infettati in tenera età con una siringa non sterilizzata.

I primi casi di Aids nei minori sono stati riferiti all'Organizzazione Mondiale della Sanità nell'89, ma ancora poco si sapeva nel paese su quante persone erano state colpite dal virus.

“LA GENERAZIONE AIDS” ACCUSA LO STATO

Due giovani della “generazione Aids” chiedono allo stato romeno di riconoscere ufficialmente la propria responsabilità per la contaminazione di diverse migliaia di neonati con il virus Hiv tra il 1988 e il 1992.

Adevărul (cioè “la verità”, giornale romeno che ha dimostrato di essere capace di fare un'informazione equilibrata, ponendo critiche efficaci al governo, col suo motto, “nessuno è al di sopra della legge”, spostando la causa della giustizia sociale e ospitando articoli di diverse firme prestigiose) racconta la storia di due ragazzi, che oggi hanno 21 e 22 anni, le cui vite sono state cambiate per sempre dalla “combinazione di incompetenza medica, indifferenza e mancanza di mezzi” che ha caratterizzato il sistema sanitario romeno dopo la caduta del comunismo.

Il quotidiano racconta che “il fenomeno romeno”, come fu battezzato allora dalla stampa estera, ha colpito in particolar modo i neonati vaccinati “a catena” con una stessa siringa e i residenti dei centri d'accoglienza che ricevevano micro-trasfusioni di sangue per compensare gli effetti della malnutrizione.

LA QUESTIONE DEI DIRITTI AL PASSO COI TEMPI

Nell'ottobre del 2002 è entrata in vigore la legge 584 relativa all'adozione di misure contro la diffusione della malattia nonché alla tutela delle persone sieropositive o affette dall'Aids. Secondo la legge le persone in causa hanno diritto alla vita, a non essere discriminate, alla libertà di movimento, al lavoro. Inoltre i funzionari che hanno accesso ai dati privati devono per legge mantenere la riservatezza. Malgrado tutto, ci sono stati casi in cui una persona ha perso il lavoro perché sieropositiva oppure perché aveva un bambino malato di Aids.

I pregiudizi sociali nei confronti di queste persone hanno continuato a persistere e condotto all'isolamento. Molti genitori hanno dovuto cambiare più volte la casa o la scuola dove studiava il figlio malato.

Altri hanno preferito abbandonare il figlio malato invece di lottare per lui.

IL LIBRO: QUEI GIORNI A BUCAREST

Questo romanzo di Stefan B. Rusu fa riflettere su una nazione che, entrata nell'UE il primo gennaio 2007, ha dovuto progredire nel settore sociale che resta tuttavia un elemento di analisi per verificare quanto il paese si dimostrerà solerte nel proseguire l'opera di rinnovamento e di risanamento successivamente all'ingresso nell'Unione Europea.

"Quei giorni a Bucarest" (Playground, 2010) è ambientato nella Romania post-Ceausescu, nel 1992, e parla dell'amore tra due ragazzi, quando l'omosessualità era un reato inserito nel codice penale.

Nicu è uno studente della Facoltà di Giornalismo e collabora con la rivista Jurnal Universitar. In redazione arriva la notizia che un gruppo di studenti liceali vuol mettere in scena l'adattamento teatrale di "Dichiarazione d'amore", un film culto per adolescenti del 1985, epoca in cui il regime comunista sembrava ancora incrollabile. Non appena Nicu mette piede nella palestra del liceo "Ion Neculce", dove si stanno svolgendo le prove, è immediatamente colpito e affascinato dal giovane protagonista, il diciassettenne Gabriel, figlio di un celebre architetto professore universitario.

Gabriel dalla sua è bellissimo, e come dice lo stesso autore dalle impressioni di Nicu: "Difficile essere più belli di così, soprattutto



"Il grigiore del paesaggio di una Bucarest brutalizzata, tra casermoni di cemento, strade malandate e bande di cani randagi, fa da sfondo alla bellezza dell'amore, alla voglia di cambiamento e alla lotta contro la disumanizzazione di un'intera nazione."

to a Bucarest, dove un tratto delicato si combina sempre con denti storti, orecchie lunghe e sopracciglia troppo folte." Gabriel ha la pelle trasparente come il viso, i tratti perfetti, il fisico di un uomo, ma con parti da adolescente.

Nicu, che si sentirà sempre in svantaggio rispetto a lui, seppur nella sua ruvidezza dal retaggio provinciale, è l'unico a far perdere la testa al corteggiatissimo Gabriel. Ma mentre Gabriel è alla sua prima esperienza omosessuale, Nicu è impegnato con un trentenne italiano, Vittorio, piccolo imprenditore padovano responsabile della comunicazione di una delle prime aziende venete, che avevano scelto di investire nella Romania libera. E Vittorio raddoppia la 'famiglia': ha infatti un compagno in Italia.

Questo libro non solo è una delicata storia d'amore, ma è anche una miniera di emozioni rievocate da un contesto storico e sociale in bilico e di passaggio, che tratteggia una generazione che fatica a comprendere gli aspetti e i problemi di un'occidentalizzazione tanto aspettata. Il negazionismo sociale impera. E l'amore tra Nicu e Gabriel è un amore clandestino perché in Romania 'non esistono omosessuali'.

Il grigiore del paesaggio di una Bucarest brutalizzata, tra casermoni di cemento, strade malandate e bande di cani randagi, fa da sfondo alla bellezza dell'amore. Tra le pagine di questo libro si respira non solo la voglia di cambiamento, ma soprattutto la

lotta perché la disumanizzazione di un'intera nazione finisca. E, come riflette Gabriel, tutto passa, tranne la bellezza.

Ecco dunque la purezza che si scontra con la consapevolezza di voler rischiare perdendo qualcosa: Gabriel, la sua reputazione di ragazzo modello; Nicu, le certezze di ottenere attraverso l'amante italiano il rimedio alla solitudine e al denaro.

Ma l'attrazione tra Nicu e Gabriel è qualcosa di più grande e più forte di loro stessi, un mistero, come le fotografie che Gabriel ama scattare, preludio di un talento che si rivelerà cruciale per la sua nuova futura vita.

"Gabriel sa che la propria bellezza può trasformarsi in veleno paralizzante. Troppo chiara la sua pelle, troppo infantili i suoi capezzoli, per scatenare qualcosa di così ordinario come l'eccitazione."

Non sarà facile per Nicu e Gabriel amarsi, in quella Romania degli anni '90, un paese in cui, all'epoca, "L'odio per i froci era come il tifo per la nazionale di calcio, come la bandiera, unisce tutti, dal minatore di Valea Jiului al professore universitario di Cluj Napoca, dalla cassiera dei supermercati Unirii al dirigente d'azienda di Grivita".

Per questo i destini incrociati dei due ragazzi troveranno ostacoli apparentemente insormontabili, ma che non lasciano ombra di dubbio, loro sono gli strateghi di loro stessi, fino al punto di sigillare il loro amore alla faccia di tutta l'omofobia dilagante.

SIEROPOSITIVI DENTRO

AL CONTRARIO DI CIÒ CHE È AVVENUTO NELLA SOCIETÀ, NELL'UNIVERSO CARCERARIO IL PRINCIPALE RESPONSABILE DELLA PERSISTENZA DEL VIRUS RIMANE L'USO DI STUPEFACENTI PER VIA INIETTIVA.

INTRODUZIONE

E' da quasi un decennio che il mio impegno sul tema "HIV e carcere" mi vede in campo. E' da un decennio che nei miei ingressi in carcere, annuso che si è sempre sul punto di intervenire per modificare una situazione sempre più paradossale.

Ma leggi carcerogene e continui tagli finanziari hanno solo peggiorato, portato sovrappollamento e appelli da parte della Comunità Europea. A rimetterci sono ovviamente i detenuti, impossibilitati a uscire dalla scontata pena, senza riportarsi segni permanenti per tutto il resto della loro vita.

CONDIZIONI GENERALI

In ben pochi Istituti Penitenziari Italiani è garantita la dignità per la vita: sono all'ordine del giorno impianti idrici ed elettrici fuori norma e l'abitabilità delle celle è al limite del lecito. Scarsi/inesistenti sono gli aspetti igienici e al limite della sussistenza quelli alimentari.

Molte associazioni si stanno organizzando per una raccolta di generi alimentari in modo

da poter intervenire e alleggerire il problema. Da sempre è consentito a pochi di poter ricevere cibo dai propri familiari o di potersi rifornire allo spaccio interno, dove i prezzi delle vettovaglie sono comunque più cari di quelli all'esterno. Sono inoltre in costante aumento i detenuti senza risorse economiche e gli stranieri.

EPIDEMIOLOGIA DELL'HIV

L'utilizzo della "spada di gruppo" continua a essere la fonte di maggiore contagio, unita ovviamente all'ignoranza e alla mancanza d'informazione sulla tematica. Il 'condom' continua a rimanere bandito, come se il sesso non dovesse essere né compreso né concesso, come se il carcere non fosse una fetta di società in cui sono presenti il desiderio sessuale e la coesistenza di diverse sessualità di genere (omosessualità e bisessualità).

La maggior parte dei sieropositivi è anche coinfecta con l'HCV, condizione che richiede una dieta attenta, assolutamente impossibile da realizzare nella situazione prima descritta.

CONDIZIONE DEL SIEROPOSITIVO

Gli HIV+ possono essere internati insieme agli altri detenuti o in sezioni speciali riservate a determinati prigionieri: in particolar modo esistono, talvolta, sezioni per tossicodipendenti, per transessuali e per i sieropositivi.

Nelle sezioni per tossicodipendenti sieropositivi vi è l'intervento di un Sert per la disintossicazione: è quindi concessa la possibilità di poter usufruire fin dall'ingresso di terapia metadonica per affrontare l'astinenza.

Vi sono criticità nelle sezioni riservate alle transessuali, separate e ancor meno garantite e tutelate. Spesso sono anch'esse persone tossicodipendenti e sieropositive, ma non lo dichiarano per paura di essere maggiormente discriminate. Inoltre non hanno a disposizione psicologo e endocrinologo (le terapie ormonali arrivano non costantemente) di cui necessitano.

Le sezioni speciali per HIV+ da una parte hanno i loro lati positivi, perché si ottiene un miglior trattamento terapeutico e si ignora lo stigma. Tuttavia i detenuti sieropositivi non possono usufruire della possibilità di partecipare ad alcune attività lavorative, di studio e sportive, rimanendo quindi rinchiusi in cella tutto il giorno.

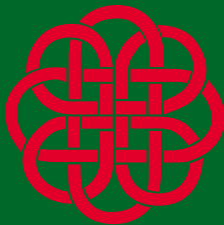
Nelle sezioni comuni la situazione è ugualmente difficile: è negata la privacy, gli antiretrovirali arrivano dall'infermeria su un carrello (quindi diventa difficile nascondere il proprio stato sierologico ai compagni di cella), troppo spesso poi gli antiretrovirali arrivano a intermittenza, mettendo a serio rischio l'aderenza con il risultato del fallimento terapeutico. Ancora più difficile quando avvengono trasferimenti in altri istituti, perché i farmaci antiretrovirali disponibili cambiano da Regione a Regione.

DOPO IL CARCERE

Rientrare e reintegrarsi a fine pena nella società libera è molto difficoltoso. Forse qualche chance in più l'hanno i tossicodipendenti HIV+ perché possono scegliere l'ingresso in una Comunità Terapeutica o semplicemente perché hanno a disposizione un servizio come il Sert, che sicuramente garantisce un minimo di protezione e cure.

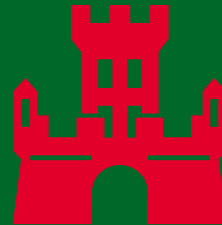
Tutti gli altri detenuti si scontrano con la mancanza di aiuto, di case di accoglienza, di un lavoro, di una copertura economica minima necessaria. In conseguenza, le recidive prendono il sopravvento: l'inesistenza di strutture di riferimento fa sì che queste persone ricadano in situazioni delinquenziali.





13th EUROPEAN AIDS CONFERENCE

OCTOBER 12-15, 2011
BELGRADE · SERBIA



CONFERENZA
FILIPPO VON SCHLÖSSER
DAVID OSORIO
SIMONE MARCOTULLIO

NON È STATA UN'EDIZIONE 'PARTICOLARMENTE ORIGINALE' PER I TEMI AFFRONTATI, MA DA RICORDARE PER LO SFORZO DI SVOLGERLA IN UN PAESE DI FRONTIERA AL FINE DI SENSIBILIZZARLO SULLA TEMATICA. OLTRE 6000 I DELEGATI. A CONTINUAZIONE GLI STUDI PIÙ INTERESSANTI.

FARMACI ANTIRETROVIRALI

Raltegravir (JK Rockstroh PS1/1)

Presentati i dati a 192 settimane dello studio che confronta EFV e RAL, in associazione con TDF/FTC su pazienti naive. Simili le risposte da un punto di vista virologico, meglio invece il RAL da un punto di vista immunologico, in particolare nel guadagno dei CD4. Il trend è mantenuto anche considerando specifici fattori prognostici al basale quali popolazioni particolari (età, razza, genere, coinfezione), HIV-RNA > 100.000 cp/mL, CD4 al basale < 200 cellule, sottotipi virali (clade B versus non-B).

Tuttavia la natura non stratificata dell'analisi dei sottogruppi, non consente conclusioni certe e definitive, consentendo dunque solo di poter parlare di "trend".

CD8+CD38+DR+ (cellule T attivate) a 24 settimane, facendo vedere un trend positivo, ma non significativo.

Non spiegato il meccanismo. Il secondo studio su 100 pazienti a 48 settimane ha evidenziato una espansione dei CD4 e dei CD8, con preservazione dei CD4 (naive e central memory).

Anche in questo caso è possibile parlare di "trend". Un'analisi degli studi Motivate (CF Perno PE 7.3/4) ha evidenziato come i dosaggi di MVC 150 mg QD o BID abbiano efficacia comparabile quando associati a IP/r, ad eccezione di TPV/r e fAPV/r.

Rilpivirina (M Nelson LBPE7.3/7)

Presentati i dati degli studi registrati ECHO e THRIVE a 96 settimane. La combinazione TDF/FTC/RLP versus TDF/FTC/EFV mantiene l'efficacia viro-immunologica continuando ad agire meglio al di sotto delle 100.000 cp/mL di HIV RNA al basale.

Nel primo anno, il fallimento virologico (resistance analysis population) del nuovo combinato era maggiore (11.5% versus 4.2%), mentre nel secondo anno i dati sono di fatto sovrapponibili (2.5% versus 2.4%). Meglio la nuova combinazione per gli effetti collaterali.

Un altro studio (C Cohen LBPS 10/4) già presentato ad ICAAC (vedi report su questo numero di Delta) conferma che a 12 settimane lo switch da TDF/FTC/EFV a TDF/FTC/RLP è sicuro (su 49 pazienti) evidenziando come l'effetto induttivo transitorio di EFV non sembra essere clinicamente rilevante nei pazienti soppressi.

Maraviroc (L Cuzin P1/6, S Rusconi P1/7)

Presentati due studi su pazienti "non rispondenti da un punto di vista immunologico" alla terapia antiretrovirale (pazienti virologicamente soppressi).

Il primo studio francese (ANRS 145) su 60 pazienti ha evidenziato, senza però correlazioni significative, una diminuzione dei CD8+CD38+, CD8+DR+ e dei

Yearly Efficacy Summary

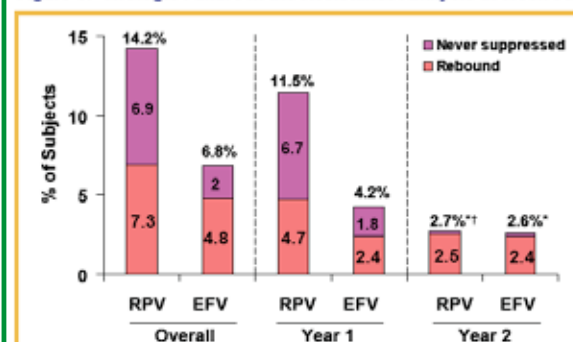
Study Week	% Patients with vRNA <50 c/mL by NC=F Approach			Change from baseline CD4-cells/mm ³ by OF Approach		
	RAL	EFV	RAL - EFV (95% CI)*	RAL	EFV	RAL - EFV (95% CI)
48	86.1	81.9	4.2 (-1.9, 10.3)	189	163	26 (4, 47)
96	81.1	78.7	2.4 (-4.3, 9.0)	240	225	15 (-12, 43)
156	75.4	68.8	6.6 (-0.8, 14.0)	331	295	36 (3, 68)
192	76.2	67.0	9.0 (1.6, 16.4)	361	301	60 (24, 95)

*RAL would be considered non-inferior to EFV if the lower bound of the 95% CI for the difference in % responders was above -12% and superior to EFV if the lower bound exceeded 0.

Virologic Failures & Resistance

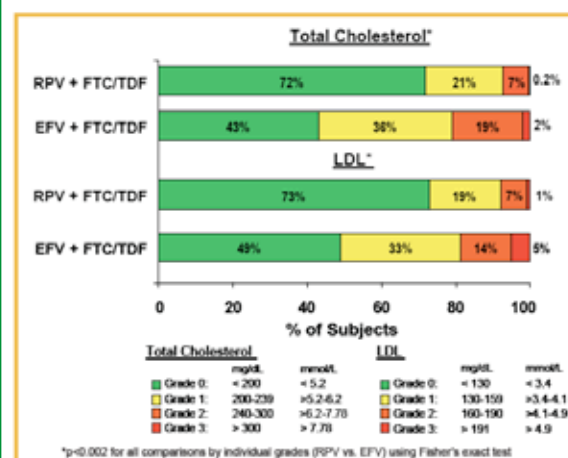
- Overall, there were a greater number of VFs with RPV+FTC/TDF vs EFV+FTC/TDF (Figure 5)
- In Year 1 (up to Week 48) VFs were greater with RPV+FTC/TDF. The rates of VFs and rebounders in Year 2 (Week 48 to 96) were low and similar for RPV+FTC/TDF and EFV+FTC/TDF (Figure 5)

Figure 5. Virologic Failure in the Resistance Analysis at Week 96

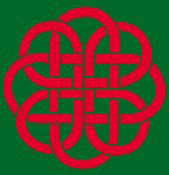


*In Year 2, both treatment groups had 0.2% of subjects characterized as "never suppressed"
†One VF occurred after Week 96 in the RPV group

Figure 6. Lipid Changes over 96 Weeks



*p<0.002 for all comparisons by individual grades (RPV vs. EFV) using Fisher's exact test



Dolutegravir (V Soriano PS 1/2)

Riportati i dati a 24 settimane dello studio V-KING che mira a verificare l'attività antivirale del farmaco su pazienti resistenti a RAL. I due gruppi di circa 25 pazienti hanno assunto il farmaco al dosaggio di 50 mg QD oppure BID. Il secondo gruppo (BID) ha risposto meglio virologicamente, dimostrando anche sicurezza. Il dosaggio 50 mg BID è stato scelto per i successivi studi di fase III.

Etravirina (G di Perri PS 6/2)

Studio di farmacocinetica sull'etravirina (Intelligence) 400 mg una volta al giorno in pazienti non pre-trattati. A 48 settimane il 75,9% dei pazienti ITT aveva HIV RNA < 100 copie ed il 92,3% OT. Anche i pazienti che hanno avuto fallimento virologico non hanno sviluppato resistenze a NRTI o NNRTI. Si conclude che l'assunzione di 400 mg QD raggiunge simile concentrazione rispetto al dosaggio 200 mg BID.

Elvitegravir (S Ramanathan PS 6/5)

Anche esso sulla farmacocinetica, lo studio conferma che la concentrazione trough di 85 mg di EVG QD con ATV o LPV e di 150 mg BID con RAL forniscono una robusta attività antiretrovirale ed un'efficacia paragonabile nei vari bracci data la alta concentrazione PK e supporta l'esigenza di passare a studi di fase III.

STUDI DI COORTE

EuroSIDA, HCV e malattia renale (L Peters PS7/7)

Lo studio propone un'analisi su pazienti coinfecti. Degli 8001 soggetti inclusi, 1964 (24.5%) erano HCVab+ e di questi 972 (49.5%) erano positivi all'HCVRNA. In un'analisi multivariata, gli HCVab+ avevano il 98% di aumento di incidenza di malattia renale cronica se confrontati con gli HCVab-. Inoltre, quelli con viremia rilevabile avevano una malattia renale più progredita, mentre quelli con HCVRNA aviremici (< 615 IU/ml) avevano un'incidenza di malattia renale paragonabile agli HCVab-. Nessun legame con il genotipo.

In conclusione, per le persone HIV/HCV coinfecte e bassa viremia di HCV non vi è un aumento del rischio di sviluppo di malattia renale cronica, ma coloro che hanno carica virale di HCV > 500.000 IU/ml sono invece soggetti ad un aumento del rischio. Non è chiaro il meccanismo con cui l'HCV può incidere sulla malattia renale cronica. Gli au-

tori ipotizzano un effetto diretto del virus, in questo caso potrebbe essere importante trattare precocemente per HCV i pazienti coinfecti.

Virologia

L'Università di Tor Vergata, Roma (C F Perno PS11/5) ha presentato uno studio su 1430 pazienti che hanno iniziato la ARV tra il 2006 ed il 2009 con una media di 125.000 copie ed un conteggio di 202 CD4. Perno ha stratificato i pazienti secondo la viremia ed ha osservato che:

- il 99% di coloro che hanno iniziato con 30.000 copie ha raggiunto l'azzeramento in 10 settimane,
- il 98% di coloro che avevano fino a 100.000 copie ha azzerato la viremia in 15 settimane,
- il 93% di coloro che avevano viremia fino 300.000 copie ha azzerato in 18 settimane,
- il 93% entro le 500.000 copie hanno azzerato la viremia in 22 settimane,
- l'84% di quelli con viremia oltre 500.000 copie hanno azzerato la viremia in 23 settimane.

Il tempo di riduzione della HIV RNA è collegato direttamente alla quantità di copie circolanti all'inizio della terapia. Inoltre, il 10% dei pazienti con viremia basale oltre 500.000 copie ha avuto rebound virologico dopo le 24 settimane. Solo il 5% ha avuto rebound tra coloro che hanno iniziato la terapia tra 30.000 e 500.000 mila copie. Perno sostiene

che "i pazienti con oltre le 500.000 copie rappresentano una quota significativa della popolazione con maggior rischio di fallimento virologico e di rebound e che necessitano di attenzione e di approcci terapeutici particolari".

D:A:D e tumori (SW Worm PS 2/1)

L'HIV sembra avere un ruolo in alcuni tumori non-AIDS correlati. L'analisi ha contemplato 176.776 persone/anno e la diagnosi di questi tumori è avvenuta in 880 persone (di cui 708 maschi) nel periodo 2004-2010. I tumori più prevalenti sono stati quello al polmone (140), il linfoma di Hodgkin (112) e il tumore anale (79). L'età media è di 50 anni. Circa la metà erano omosessuali e il 92% avevano assunto farmaci antiretrovirali.

La mortalità è stata del 28.4% dopo il primo anno di diagnosi, 42.3% dopo 3 anni e 48% dopo 5 anni. I fattori legati a più alto rischio morte sono il sesso maschile, la trasmissione per uso di droghe iniettive e l'essere un precedente fumatore. La diagnosi tempestiva e l'alto numero di CD4 sono invece legati ad una prognosi positiva.

Coorte svedese di MSM (A Eltayb PS 2/2)

Questo studio su 347 persone MSM ha evidenziato come l'insulino-resistenza sembra essere un importante fattore predittivo di mortalità a lungo termine in questa popolazione. I ricercatori raccomandano dunque uno screening precoce, semplice e poco costoso, per intervenire tempestivamente in caso di livelli alterati.



PICCOLI STUDI CLINICI

I seguenti studi sono di piccole dimensioni e non randomizzati. Scegliamo di riportarli a testimonianza di idee interessanti, che meritano approfondimento.

RAL + NVP (V Reliquet PE 7.3/3)

20 pazienti soppressi virologicamente, che non avevano mai assunto RAL, con un regime contenente nevirapina e problemi di tossicità lipidica (legati agli NRTI o agli IP/r che assumevano assieme a NVP) sono stati "switchati" a NVP + RAL (entrambi a somministrazione BID). A 48 settimane hanno mantenuto la soppressione virologica e hanno notevolmente migliorato il loro profilo lipidico (colesterolo totale e LDL diminuiti, HDL aumentati, trigliceridi diminuiti).

STUDIO VERITAS (B Trottier PE 7.5/1)

Ha preso in considerazione l'idea di rimuovere un NRTI in 31 soggetti con virus multi resistente, virologicamente soppressi, con almeno 4 farmaci assunti. Spesso in questi pazienti, a causa della loro storia terapeutica, gli NRTI prescritti hanno poca/nulla attività antivirale. Questi farmaci in principio aggiungono solo tossicità, possono essere fonte di interazione farmacologica e rappresentano un costo aggiuntivo. I pazienti dopo la loro sospensione hanno mantenuto a 24 settimane la soppressione virologica e il livello di CD4. Gli NRTI più sospesi sono stati 3TC e FTC.

RESISTENZE

Trasmissione di resistenze agli NNRTI negli MSM (AMJ Wensing PS 1/5)

Dati clinici, virologici ed epidemiologici di 4317 pazienti diagnosticati tra il 2002 e il 2007 in 26 paesi europei sono stati analizzati (SPREAD Program) raggiungendo rappresentatività per gruppi a rischio e distribuzione geografica. In particolare, la prevalenza di trasmissione di resistenze è risultato aumentato, dal 2002 al 2007, dello 0.7% (da 8.8% a 9.5%). Le resistenze trasmesse agli NRTI sono rimaste stabili (attorno al 5%), quelle agli IP sono diminuite (dal 3.9% all'1.6%) mentre le resistenze agli NNRTI sono duplicate (dal 2% al 4.1%, in particolare la K103N).

La significatività si è raggiunta nel gruppo degli MSM e non in quello degli eterosessuali. Il dato è certamente da tenere presente, viste le terapie di prima linea raccomandate e anche nell'ottica di un utilizzo costo-efficace dei farmaci, avvalorando sempre di più l'utilità dei test di resistenza in prima linea.

DONNE

Lo studio italiano **DIDI** su 352 donne di 15 centri clinici italiani (**P Cicconi PS 2/5**) ha mostrato che la prevalenza di menopausa precoce del 7.6% era confrontabile con quello della popolazione generale italiana (7.1%), tuttavia la percentuale era più alta in donne al di sotto dei 40 anni (5.2% versus 1.8%). Il principale fattore predittore di questo fenomeno è lo stato avanzato di malattia da HIV.

Conseguentemente, questa popolazione dovrebbe essere più soggetta a screening annuali per comorbidità, in quanto i cambiamenti ormonali dovuti alla menopausa ne fanno aumentare il rischio di sviluppo (in particolare cardiovascolare e ossea).

TEST HIV: INTERVENIRE SUL SOMMERSO

In uno studio pilota su 3588 persone (**HIDES I**) svolto in 14 paesi europei (**Sullivan AK PS8/5**), gruppi di persone che presentavano una di otto condizioni patologiche, elencate più sotto, sono stati fortemente associati alla possibilità di risultare positivi al test per l'HIV positivo. La prevalenza infatti è risultata essere dell'1.8%, ben maggiore dello 0.1% (percentuale di media nazionale). Fare politiche di testing proattivo sarebbe dunque possibile.

Gli indicatori (quindi le condizioni) sono:

- una infezione a trasmissione sessuale acuta, epatite B o C,
- linfoma maligno di qualunque tipo,
- malattia da HPV almeno di grado 2 (neoplasia anale o della cervice intraepiteliale),
- perdita inspiegata di piastrine (trombocitopenia) o neutrofili (neutropenia) per più di 4 settimane,
- herpes Zoster in persone oltre i 65 anni,
- dermatite seborroica e eruzione cutanea improvvisa,
- sintomi da mononucleosi.

HIDES I ha descritto con successo un metodo per l'identificazione delle persone che hanno necessità di un test per l'HIV. Sarà uno studio più ampio (**HIDES II**) a definire meglio "i possibili indicatori" su cui politiche di testing proattive possono risultare costo-efficaci.

LINEE GUIDA EUROPEE

Disponibili sul sito <http://www.europeanaidsclicalsociety.org/> e presentate alla conferenza, la sesta versione conferma il format e quindi la non inclusione della forza di raccomandazione e dei gradi di evidenza di quanto scritto, rendendo conseguentemente questo documento difficilmente applicabile in un paese come il nostro, dove, per esempio, molte regioni faticano a prendere in considerazione raccomandazioni che non siano classificate come "A1".

Si apprezzano di questo booklet gli algoritmi e lo spirito di voler affrontare la tematica a tutto tondo, toccando ad esempio temi come gli stili di vita, i viaggi e le vaccinazioni.





NUOVE LINEE GUIDA ITALIANE

PUBBLICATO SUL SITO DEL MINISTERO DELLA SALUTE L'AGGIORNAMENTO (OTTOBRE 2011) DELLE LINEE GUIDA ITALIANE SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI E SULLA GESTIONE DIAGNOSTICO-CLINICA DELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV-1. PROPONIAMO UNA SINTESI DI NOVITÀ RITENUTE DI PARTICOLARE INTERESSE.

PREMESSA

Forza della raccomandazione

A	Fortemente raccomandato
B	Moderatamente raccomandato
C	Opzionale

Livello di evidenza

LIVELLO I	I dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati
LIVELLO II	I dati sono ricavati da ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte
LIVELLO III	Raccomandazione basata su rassegne casistiche o sul consenso di esperti

DIAGNOSTICA VIRO-IMMUNOLOGICA

Quantificazione dell'HIV-RNA plasmatico:

studi recenti mostrano una notevole affidabilità dei sistemi basati su Real Time (20-40 cp/mL), significativamente maggiore dei sistemi classici. I metodi basati su Real time rappresentano, oggi, lo standard of care nella gran-

de maggioranza dei centri qualificati. Sulla base dei nuovi dati, il loro utilizzo è pertanto fortemente raccomandato [A].

Test di resistenze:

nei pazienti naive alla terapia antiretrovirale, l'importanza del test di resistenza prima dell'inizio della terapia antivirale è stato ulteriormente confermato dal recente studio EuroCoord-CHAIN. In tale studio è stato valutato l'effetto delle mutazioni di resistenza trasmessa sull'efficacia del trattamento antiretrovirale combinato di prima linea in più di 10.000 pazienti affetti da HIV, naive al trattamento antiretrovirale. I risultati dello studio hanno mostrato come pazienti con resistenza trasmessa che iniziano una terapia di prima linea genotipo-guidata hanno una probabilità di successo virologico paragonabile a quella osservata nei pazienti con virus wild type. Il test di resistenza rappresenta quindi uno strumento diagnostico irrinunciabile per un corretto approccio terapeutico finalizzato al mantenimento per lungo tempo della viremia non rilevabile, e dell'omeostasi immunitaria e clinica.

HIV-DNA provirale:

un recente studio ha evidenziato una correlazione tra la quantità di HIV-DNA provirale e la viremia residua in pazienti trattati con HAART e in successo terapeutico, suggerendo quindi una relazione tra la viremia residua e il carico di reservoir cellulari di HIV. A sostegno di ciò, recentemente si è mostrato come in pazienti in monoterapia con darunavir la quantità di HIV-DNA fosse l'unico fattore correlato con il mantenimento del successo virologico.

QUANDO INIZIARE

Dati recenti indicano come gli obiettivi della HAART non debbano essere unicamente ricondotti al controllo clinico e immunovirologico dell'infezione nel paziente in trattamento, ma anche alla riduzione della trasmissibilità dell'infezione e, quindi, al contenimento dell'epidemia e ad un miglioramento della costo-efficacia del trattamento. Dalle evidenze osservazionali disponibili, è impossibile definire un preciso valore di CD4+ per l'inizio della terapia, tuttavia tutti i dati sono favorevoli a una precocità di inizio della terapia.

Paziente con infezione cronica

CONDIZIONE CLINICA	CONTA DEI LINFOCITI T CD4+	RACCOMANDAZIONE AL TRATTAMENTO	FORZA/EVIDENZA
HAND	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato per HAD o MND Può essere considerato per ANI	[AII] [BII]
Asintomatico	CD4+ < 500 cellule/μL	Fortemente raccomandato	[AII]
	CD4+ < 350 cellule/μL	Fortemente raccomandato	[AI]
Asintomatico	CD4+ > 500 cellule/μL	Fortemente raccomandato in presenza di: • Decremento di CD4+ >100 cellule/μL ogni anno; • Carica virale > 100.000 copie/mL; • Età del paziente > 50 anni; • Epatite cronica da HCV.	[AII]
		Moderatamente raccomandato, in presenza di una solida motivazione da parte del paziente e anche in considerazione della riduzione del rischio di trasmissione.	[BII]
		Moderatamente raccomandato, in presenza di rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti cardiovascolari, o rischio > 20% nei successivi 10 anni (stima tramite l'algoritmo di Framingham).	[BIII]

HAND: HIV-associated Neurocognitive Disorders; ANI: Asymptomatic Neurocognitive Impairment; MND: Mild Neurocognitive Disorder; HAD: HIV-Associated Dementia.

HIV/TB: trattamento fortemente raccomandato [A]

TEMPISTICA DI INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	FORZA/EVIDENZA (riferiti alla tempistica di inizio della terapia ARV)
Fortemente raccomandato l'inizio durante la terapia antitubercolare	[A]
CD4+ < 50 cellule/ μ L: inizio raccomandato a due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare	[A]
CD4+ 50-500 cellule/ μ L: inizio raccomandato tra 2 settimane e due mesi dall'inizio della terapia antitubercolare	[A]
CD4+ > 500 cellule/ μ L: inizio della HAART da stabilire in rapporto all'inizio della terapia antitubercolare in maniera individualizzata sulla base del presumibile costo-beneficio	[BII]

COME INIZIARE

A fronte delle nuove evidenze, la coppia di nucleosidici ABC/3TC viene promossa come prima scelta [A] solo nei soggetti con HIV-RNA < 100.000 copie/mL; in quelli con carica virale > 100.000 copie/mL il livello di raccomandazione va invece considerato [B].

COME CONTINUARE

La prospettiva di terapia a lungo termine e la disponibilità di avere più molecole, con maneggevolezze e tossicità differenti, favoriscono l'indicazione ad un percorso terapeutico individuale della cART, inteso come ricerca di soluzioni terapeutiche che mirino ad assicurare - in un determinato momento/periodo della 'storia terapeutica' dei pazienti con HIV, corrispondente a sua volta ad un determinato contesto clinico o a una particolare necessità - il fondamentale e irrinunciabile mantenimento dell'efficacia viro-immunologica.

Il termine *ottimizzazione della cART* - in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA <50 copie/mL) - è utilizzato per indicare strategie finalizzate al miglior risultato possibile attraverso switch terapeutici differenti fra loro, con anche scopi e razionali diversi, identificando tuttavia alcuni denominatori comuni nei pazienti con HIV che consentano specifici raggruppamenti.

Nei pazienti vanno accuratamente valutati, bilanciati e discussi i potenziali rischi e i benefici di *schemi individualizzati di trattamento, modulati sulla base delle esigenze del singolo paziente*.

Le principali ragioni che possono portare a questa scelta sono:

- Documentata tossicità;
- Presenza di effetti collaterali;
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*);
- Terapia in atto che possa aggravare comorbidità presenti;
- Interazioni con altri farmaci;
- Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.);

- Necessità di migliorare l'aderenza alla terapia del paziente;
- Pianificazione di gravidanza;
- Richiesta del paziente;
- Regime in atto non più raccomandato.

I due dei denominatori comuni individuati sono:

1. *La riduzione del numero di farmaci antiretrovirali (semplificazione schematica).*

Proponiamo in questa sede alcuni estratti relativi all'LDR, Less Drugs Regimen:

Duplici terapie - Recenti studi pilota e preliminari hanno indagato positivamente l'efficacia di duplici terapie basate su un IP/r associato a 3TC (in particolare LPV/r e ATV/r). Tale schema terapeutico è promettente nel raggiungimento/mantenimento della soppressione virologica e dovrebbe essere limitato a pazienti stabilmente soppressi da almeno 6 mesi, HBsAg negativi, senza precedenti fallimenti terapeutici a IP e 3TC o FTC. Altre strategie prevedono l'utilizzo di un IP/r + RAL o MVC (in particolare LPV/r). Queste strategie potrebbero rappresentare una scelta nel caso di tossicità documentata agli NRTI.

Monoterapie - Gli switch a monoterapia con LPV/r BID e DRV/r QD possono rappresentare un'opzione accettabile in un contesto di ottimizzazione [B]. Tale strategia, salvo i casi in cui la tossicità agli NRTI induca alla loro sospensione, deve essere riservata a pazienti selezionati senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile (< 50 copie/mL) da almeno 6 mesi, buon recupero immunologico e nadir dei CD4+ > 100 cellule/ μ L, in trattamento con IP e senza mutazioni di resistenza agli IP determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale. Appare opportuno, allo stato attuale, introdurre una discriminante positiva a favore di LPV/r in caso di coinfezione con HIV/HCV. In ogni caso, in questi pazienti è necessario uno stretto monitoraggio virologico al fine

di identificare precocemente eventuali fallimenti nonché la messa in atto di strategie periodiche di controllo dell'aderenza del paziente [A].

2. *La riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, ma sempre ricorrendo ad uno schema di triplice terapia (semplificazione gestionale).*

Proponiamo in questa sede l'estratto relativo alle formulazioni compatte:

FDCs, Monosomministrazione giornaliera e regimi STR. Questi termini si riferiscono a concetti che favoriscono, nella pratica clinica, l'impiego di farmaci e/o regimi terapeutici che contemplano:

- L'utilizzo di FDCs (ossia Fixed-Dose Combinations) rispetto alle combinazioni estemporanee di singoli farmaci;
- La monosomministrazione giornaliera (QD invece che BID);
- La combinazione dei due precedenti concetti nota come STR (Single Tablet Regimen) ovvero la formulazione compatta di un regime terapeutico completo assunto una sola volta al giorno (una compressa una volta al giorno).

I regimi STR si sono mostrati più efficaci nella durata della soppressione virologica rispetto a quelli più complessi. In particolare, di recente è stato introdotto il concetto multifattoriale di 'resistenza di barriera', che riguarda l'analisi dell'intero regime terapeutico ed è basata sulla valutazione complessiva della potenza della combinazione degli antiretrovirali, delle caratteristiche virologiche dei singoli farmaci al fallimento (profilo di resistenza), delle similitudini inerenti la farmacocinetica (emivita) delle molecole in questione.

Le Linee guida sono disponibili al link:
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1301_allegato.pdf

“TERAPIA COME PREVENZIONE”: PROSSIMI PASSI

STUDIO CLINICO
GIULIO MARIA CORBELLI

Non si può negare che la “terapia come prevenzione” nelle sue diverse accezioni sia uno degli argomenti più caldi nel dibattito scientifico sull’HIV/AIDS. Sulla scorta dei risultati incoraggianti degli studi sul tema, Anthony Fauci, direttore del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, ha dichiarato recentemente su *Science*: “Il fatto che il trattamento degli adulti HIV-positivi sia anche prevenzione ci fornisce il mezzo, anche in mancanza di un vaccino efficace, per cominciare a controllare e a lungo termine porre fine alla pandemia di AIDS”.

Tuttavia i problemi da affrontare sono ancora tantissimi. Se ne è discusso anche nel corso della recente conferenza IAS di Roma (vedi Delta n° 55), dove sono stati presentati i più aggiornati risultati degli studi cardine su questo argomento. Studi che è possibile distinguere in due categorie: da un lato quelli che cercano di comprendere quanto un individuo con HIV che segua correttamente una terapia efficace rischi ancora di trasmettere l’infezione; dall’altro quelli sull’impiego di regimi antiretrovirali in soggetti sieronegativi a rischio per proteggerli dalla possibilità di contrarre il virus, ovvero la strategia nota come profilassi pre-esposizione o PreP.

Nella prima categoria, è appena partito in vari paesi europei, compresa l’Italia, lo **studio Partner** (www.partnerstudy.eu), uno studio osservazionale su coppie sierodiscordanti – eterosessuali o omosessuali – con il partner sieropositivo in terapia che abbiano avuto almeno un rapporto sessuale senza preservativo negli ultimi mesi. Lo studio, oltre a valutare il rischio di trasmissione, indaga anche le ragioni che spingono ad abbandonare il preservativo con un partner con l’HIV. Per fare questo, ai partecipanti è richiesto di compilare ogni tre-sei mesi per un anno un questionario sul comportamento sessuale e sull’atteggiamento nei confronti dell’uso del condom (al partner sieronegativo verrà chiesto anche di sottoporsi al test HIV con la stessa cadenza).

Lo studio è sostenuto anche dalle associazioni dei pazienti, che vedono nella dimostrazione della scarsa infettività delle persone con HIV in terapia un mezzo per abbattere lo stigma che ancora le circonda. Sarebbe molto importante, perciò, avere dati affidabili, basati su un campione ampio in cui anche le coppie omosessuali siano largamente rappresentate, per avere una idea più chiara dei rischi legati al rapporto anale senza preservativo: non è un obiettivo facile, perché, stando ai dati preliminari relativi alle prime coppie arruolate, le persone omosessuali sono più riluttanti a rivelare al proprio medico di aver

rinunciato all’uso del condom.

Nel campo della profilassi pre-esposizione, invece, la sfida sta nel comprendere come applicare i risultati incoraggianti degli studi nella pratica. Ad agosto, più di 200 rappresentanti del mondo della scienza e degli attivisti HIV, oltre che del governo, dell’industria e delle fondazioni di sostegno alla ricerca, si sono riuniti a Washington per discutere le implicazioni di sicurezza e di salute pubblica collegate con la PreP.

L’incontro, organizzato dal *Forum for Collaborative HIV Research* - ente statunitense voluto nel '97 dalla Casa Bianca per incrementare la collaborazione tra i diversi soggetti coinvolti nella ricerca sull’HIV - è partito con il definire i confini entro i quali è possibile valutare l’applicabilità della profilassi pre-esposizione o PreP. Innanzitutto la terapia da sola non può essere sufficiente a prevenire l’infezione: tutti gli studi svolti, infatti, prevedono anche una frequente esecuzione del test HIV, fornitura di profilattici, counseling sulla riduzione del rischio e trattamento per le altre malattie a trasmissione sessuale.

Ma le preoccupazioni principali sono relative alla sicurezza, sia per la gestione degli effetti indesiderati dei farmaci sia per la possibilità, in caso di sieroconversione, di ingenerare resistenze. Gli studi svolti finora - di dimensioni relativamente ridotte - non hanno dato risultati preoccupanti da questo punto di vista, ma gli esperti concordano sulla necessità di sottoporre le persone che assumono la PreP a controlli regolari e approfonditi.

L’incontro di Washington - già pubblicato in video sul sito www.hivforum.org - servirà a produrre la pubblicazione degli atti da distribuire a rappresentanti del governo, dell’industria, attivisti, professionisti della salute e fondazioni per incoraggiare i futuri sviluppi della ricerca sulla PreP e per fornire un indirizzo utile al pronunciamento delle autorità politiche e regolatorie.

Studio Partner - www.partnerstudy.eu

Centri clinici che arruolano in Italia

- Azienda ospedaliera San Paolo Polo Universitario - Milano
- Azienda ospedaliera - universitaria Policlinico - Modena
- Istituto nazionale per le malattie infettive “L. Spallanzani” - Roma
- Azienda ospedaliera di rilievo nazionale e di alta specializzazione Garibaldi - Catania

per info: giuliomcorbelli@hotmail.com

DELTA
rivista di informazione sull’HIV
n. 56, Inverno 2011

Direttore Responsabile

Filippo von Schlösser

Redazione

Simone Marcotullio, David Osorio, Roberto Biondi, Filippo von Schlösser

Comitato Scientifico

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

Grafica e impaginazione

Simona Reniè

Supervisione

David Osorio

Stampa

Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore

Associazione Nadir Onlus
Via Panama, 88 - 00198 Roma
C.F. 96361480583 - P.IVA 078531002

Le fotografie presenti in questo numero 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 s.r.l.** per il supporto al n. 56 di Delta.*

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