



## IL CONDOM VA IN CAMPAGNA

Dopo 3 anni di silenzio, il Ministero della Salute si rende conto che il paese non può continuare ad ignorare l'HIV.

Dato che l'incidenza di nuove infezioni non tende a diminuire, ha deciso, dopo anni di pressioni da Consulta e Commissione, di investire in una campagna di prevenzione seria, realizzando un video ed un sito con messaggi incisivi che, per la prima volta nella storia nazionale menzioneranno il preservativo come strumento di barriera contro il virus.

Si laicizza la prevenzione e, finalmente, si promuove l'uso del condom a tempo indeterminato. Fino a prova contraria. L'obiettivo sarà quello di sensibilizzare sulla percezione del rischio, le modalità di trasmissione e le misure di prevenzione. La campagna sarà diretta alla popolazione generale e dovrebbe proseguire nei prossimi anni.

Sembra che parlare di preservativo non sia più un tabù per le istituzioni italiane, allarmate dalla elevata casistica di AIDS, tra le più alte d'Europa. Ma l'impegno nazionale nel raggiungimento degli obiettivi di riduzione delle infezioni richiesto dalle Nazioni Unite per il millennio, rimane una dichiarazione di intenzioni in sospeso. Per quanti anni?



2 BREVI

4 ICAR 2012

5 L'ITALIA DELL'HIV

8 SUMMIT IAPAC 2012

9 IAC 2012

12 AGGIORNAMENTO LINEE GUIDA

14 RIMEDI NATURALI

15 TEST HLA PER I NAIVE

16 GLI EFFETTI EXTRA SCHELETRICI  
DELLA VITAMINA D

18 IL PAZIENTE INFORMATO

20 TELEFONO VERDE

## QUAD

Gilead ha depositato a fine giugno presso EMA e FDA (quest'ultima ha già comunicato la propria decisione positiva dopo un super fast track) i documenti per l'approvazione della nuova pillola Quad che rappresenta il più innovativo esempio di STR (regime ad una sola pillola). Il Quad, di cui abbiamo riportato su Delta 57, pagina 12, contiene Tenofovir, Emtricitabina, Elvitegravir e Cobicistat.

Elvitegravir è il nuovo inibitore dell'integrasi sviluppato da Gilead che necessita di potenziamento. Il Cobicistat, è il potenziatore (booster) con caratteristiche simili al ritonavir. Gli studi di supporto avevano dimostrato che il

Quad aveva soppresso la viremia più velocemente (89,5% dei pazienti in studio) degli altri bracci (86,8%) permettendo all'FDA un'approvazione veloce nello scorso luglio. Al di là dell'efficacia, negli studi approvativi si sono riscontrati eventi avversi quali diarrea (23%), nausea (21%) e sogni vividi (15%). I primi due, risultati in percentuale maggiore che nei trattamenti di paragone.

Mentre da un lato la somministrazione di un'unica pillola rende più semplice l'approccio alla terapia, è di fondamentale importanza una aderenza completa per prevenire fallimenti e resistenze.

## COBICISTAT

Depositati da Gilead presso EMA e FDA i documenti per l'approvazione del Cobicistat, sempre a fine giugno. Il farmaco, come già espresso, è un agente potenziatore. Si tratta di un booster che aumenta i livelli ematici di inibitori della proteasi e Elvitegravir.

I dati di supporto comprendono lo studio a 48 settimane (studio 114) il cui obiettivo primario era quello della non inferiorità al ritonavir somministrato con Atazanavir o Darunavir più Truvada. Questo agente, somministrato a 150 mg, svolge attività di potenziamento dell'Elvitegravir in un regime QD.

## PrEP: STUDI E FATTIBILITÀ

Nei prossimi tre anni si prevede che circa 33.000 persone prenderanno parte a 22 diversi studi nel mondo per dimostrare fattibilità o non fattibilità della PrEP per prevenire l'Hiv. Alcuni studi sono già iniziati, mentre altri sono nella fase di elaborazione o alla ricerca di fondi.

La Gilead, proprietaria del prodotto in studio, ha confermato al meeting IAPAC il 12 giugno che 13.000 MSM saranno coinvolti in 14 diversi studi e 20.000 tra uomini e donne eterosessuali parteciperanno a otto studi cruciali per

capire l'efficacia della PrEP sia in aperto che in studi controllati con placebo. Uno di questi studi, particolarmente interessante, è lo studio IPERGAY sull'uso di PrEP intermittente tra 1900 omosessuali in Francia. Sono stati già arruolati 300 partecipanti il cui reclutamento è stato lento in quanto i candidati avevano paura di cadere nel braccio con placebo.

Negli USA sono programmati nove studi in 4255 MSM, principalmente diretti a afro-americani e adolescenti tra i 18 e i 22 anni, così come in Sud Africa è in corso lo studio

CHAMPS che sta reclutando 100 tra maschi e femmine tra 14 e 18 anni. Mentre la FDA ha votato per l'approvazione la PrEP e la conferma è attesa in settembre, in Europa l'EMA ha solo pubblicato la bozza di un cosiddetto "reflection paper".

È ovvio che, se la PrEP dovesse entrare permanentemente nell'armamentario della prevenzione, nei paesi ove è ampiamente diffuso l'uso di antiretrovirali generici, la farmacovigilanza ed il controllo di qualità dovrebbero essere rinforzati.

## ELVITEGRAVIR

L'inibitore dell'integrasi di nuova generazione, sviluppato da Gilead, è nella fase di valutazione delle autorità regolatorie europee e americane. È stata chiesta l'approvazione del farmaco nei pazienti pretrattati e rappresenta uno dei farmaci che compongono il Quad. I dati di supporto dell'Elvitegravir sono a 96 settimane ed hanno dimostrato la non inferiorità all'inibitore dell'integrasi Raltegravir che viene assunto due volte al giorno.

Interessanti tutti i dati di non inferiorità, ma quando le aziende proporranno studi su farmaci di cui dimostrano la superiorità?

## UNAIDS

L'agenzia delle Nazioni Unite informa che al 6 luglio 2012 in Africa la terapia per l'HIV è somministrata a 6 milioni di persone, numero di 100 volte più alto del 2002. Solo nel

2011 l'aumento di terapie somministrate nell'Africa sub-sahariana è stato di 550.000.

## CELSENTRI E CANCRO AL SENO

I farmaci che inibiscono il recettore CCR5, quale il Celsentri, potrebbero aiutare a prevenire il cancro al seno in quanto l'antagonista blocca il recettore CCR5 apportando una terapia coadiuvante nella riduzione del rischio di metastasi correlate.

La ricerca, condotta da Pestell della Jeffer-

son University di Philadelphia, conferma che il farmaco previene lo spargimento di cellule tumorali in altri tessuti del corpo. La scoperta è una base interessante per approfondire il ruolo degli antagonisti CCR5 in una diversa patologia.

Rif.: AIDSmeds 15/06/2012

## ISENTRESS + REYATAZ: STUDI IN CORSO

Potrebbe trattarsi di una combinazione ottimale come strategia di semplificazione anche per persone che presentano problemi lipidici o di intolleranza agli NNRTI. Lo studio SPARTAN a 24 settimane ha confermato che il 74,6% di pazienti in atazanavir/raltegravir (2 volte al giorno senza ritonavir) confermava la risposta virologica rispetto al braccio comparatore con il 63,3%. Le concentrazioni di atazanavir nella posologia due volte al giorno erano maggiori rispetto al braccio di paragone e rispetto ai livelli riscontrati tra coloro che assumono atazanavir/r con truvada. Di conseguenza anche il grado 4 di bilirubina era più comune nello studio SPARTAN. Su

questa base i ricercatori hanno concluso che questa combinazione, che risparmia ritonavir e NRTI, ha raggiunto valori di soppressione virologica paragonabili agli standard di cura nei pazienti naive. Si attendono i dati a 48 settimane.

Nello studio australiano i partecipanti assumevano 300 mg di atazanavir e 400 mg di raltegravir due volte al giorno per quattro settimane seguite da altre quattro settimane con 300/100 mg atazanavir/r una volta al giorno più 800 mg di raltegravir una volta al giorno. L'altro braccio assumeva i farmaci nell'ordine inverso. I livelli minimi di concentrazione

erano più bassi nel braccio due volte al giorno senza ritonavir, quelli di raltegravir erano più bassi nel dosaggio una volta al giorno.

I ricercatori concludono che nei pazienti con carica virale soppressa i regimi con atazanavir ogni 12 ore erano più bassi di quelli ogni 24 ore con ritonavir e i livelli di raltegravir ogni 24 ore erano più bassi di quelli della somministrazione ogni 12 ore. La combinazione ottimale quindi è quella di raltegravir due volte al giorno e atazanavir con ritonavir una volta al giorno.

Ref.: Hiv Clinical Trials 13: 119 – 130, maggio – giugno 2012. JAIDS 60: 143 – 149 giugno, 2012

## TERAPIA ED ERADICAZIONE

Come già affermato in articoli precedenti di Delta e rafforzato dall'opinione di virologi, è necessario rafforzare ed estendere il concetto che sono necessari nuovi approcci per eradicare l'infezione da Hiv, concentrandosi in particolare sui serbatoi di latenza. Una possibile strategia, secondo Margolis della University of North Carolina, può essere la terapia antiretrovirale durante l'infezione acuta, che sembra ridurre

il numero di cellule infette latentemente. Infatti se le cellule con Hiv rimangono quiescenti i serbatoi di latenza non possono essere raggiunti dai farmaci antiretrovirali. Nel modello matematico la maggior parte dei pazienti che hanno iniziato la terapia durante l'infezione acuta assiste ad una riduzione della produzione di cellule latentemente infette. Il ricercatore suggerisce che "il grado di cellule infette che

rimangono è collegato direttamente alla disponibilità di CD4 suscettibili all'Hiv a prescindere dai livelli di virus controllati dalla risposta immunitaria o dagli antiretrovirali.

Rif.: NM Archin, NK Vaidya, JD Kuruc, et al. Immediate-antiviral therapy appears to restrict resting CD4+ cell HIV-1 infection without accelerating the decay of latent infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. May 29, 2012

## PATOLOGIA

### SIGARETTE LIGHT E TUMORI AL POLMONE

Sono aumentati anche nei giovani e nelle donne i tumori al polmone. Una delle cause è paradossalmente dovuta alla diffusione delle sigarette 'light', le più leggere.

È l'allarme lanciato dall'oncologo Gridelli del Dipartimento di Onco Ematologia dell'Azienda Ospedaliera Moscati di Avellino, nel corso del congresso mondiale di oncologia Asco a Chicago. "Il tumore del polmone non squamoso è in netto incre-

mento rispetto agli altri istotipi. Quello degli adenocarcinomi è legato a due fattori principali: l'aumento dell'incidenza della malattia in donne non fumatrici, a causa di fattori genetici e ormonali e il cambiamento delle abitudini al fumo. Da un lato l'aumento degli adenocarcinomi nei pazienti giovani e in particolare nelle donne non fumatrici e dall'altro il fumo light".

Sanita.news 2 luglio 2012

### PROBLEMI DI CUORE

Fumo e droghe sono più comuni tra le persone con Hiv. Donald McMeil Jr sul New York Times del 15 giugno riporta alcune interviste a medici americani che confermano una prevalenza di eventi cardiovascolari in giovane età nelle persone sieropositive. Oltre ai fattori familiari, fumo e droghe, si assiste ad un innalzamento della pressione arteriosa in un numero elevato di soggetti. L'autore conclude che le persone con Hiv hanno un rischio di attacco cardiaco quattro volte maggiore alla popolazione generale, sulla base di un rapporto della dottoressa Hsue, pubblicato in maggio nel Journal of the American College of Cardiology.

### BRUTTE NOTIZIE

Il 27 giugno, Theratechnologies ha annunciato i risultati di uno studio sugli effetti metabolici del fattore di rilascio dell'ormone della crescita in soggetti obesi: il tesamorelin riduce selettivamente il tessuto adiposo viscerale nella regione addominale senza colpire il tessuto adiposo sottocutaneo.

Confermato anche il miglioramento dei valori di trigliceridi, di proteina C reattiva e lo spessore dell'intima carotidea, senza gravare sul

tasso glicemico. I risultati, presentati dal dottor Grinspoon confermano in via deduttiva anche la diminuzione di rischio cardiovascolare. Il farmaco, già approvato da tempo negli Stati Uniti, è stato depositato dall'azienda all'EMA, ma ritirato dopo pochi giorni.

È noto che l'EMA non ha mai tenuto associato gli endpoint clinici quali quello della qualità della vita all'Hiv, tralasciando sempre di approvare farmaci che possono ridurre i danni o la

sindrome metabolica correlata. Theratechnologies, visto il panorama poco collaborativo di istituzioni e attivisti europei, ha deciso di conseguenza l'annullamento della procedura per l'approvazione: migliaia di persone colpite dalla sindrome metabolica in Europa continueranno a dover affrontare la lotta con la degenerazione della propria immagine corporea e il rischio cardiovascolare senza il supporto di un farmaco reperibile invece negli Stati Uniti, in Svizzera, a San Marino e al Vaticano.

**NELLA CORNICE PRE-ESTIVA DEL GOLFO DI NAPOLI HA AVUTO LUOGO LA QUARTA EDIZIONE DELL'ITALIAN CONFERENCE ON AIDS AND RETROVIRUSES, UNICO MOMENTO ITALIANO DI CONFRONTO E DI ESPOSIZIONE DI INTERESSANTI STUDI SULLA PATOLOGIA E SULL'EPIDEMIOLOGIA. NONOSTANTE LE DIFFICOLTÀ E LE RESTRIZIONI ECONOMICHE CHE VIVIAMO IN QUESTO PAESE CHE IMPONGONO UN IMPOVERIMENTO DELL'APPROCCIO VERSO LA SCIENZA APPLICATA E VERSO LA RICERCA CLINICA, LA RICERCA ITALIANA HA MOSTRATO UNA VOLTA IN PIÙ LA DUTTILITÀ E FLESSIBILITÀ DEI CERVELLI ITALIANI. RIPORTIAMO ALCUNI TRA GLI STUDI CHE DESIDERIAMO CONDIVIDERE CON I LETTORI.**

### EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE

Registrata dall'ISS la alta prevalenza di Hiv (14,8%) nei pazienti diagnosticati con sifilide primaria e secondaria in Italia: è di due volte maggiore rispetto alle altre malattie a trasmissione sessuale riportate nel periodo tra il 1991 e il 2010. Tale dato suggerisce l'importanza di effettuare il test dell'Hiv a tutte le persone con diagnosi di sifilide, dato che circa il 44% dei pazienti con sifilide ignorano di essere Hiv infetti.

Questa presentazione (**Salfa, OC 07**) conferma la irresponsabile assenza di informazione da parte dello Stato verso la popolazione generale ed in particolare verso i medici di famiglia.

Confermata dallo studio di ISS e ospedali romani la criticità della mancanza di informazione alle donne in gravidanza nella regione Lazio, molte delle quali non accedono al test per l'Hiv durante la gravidanza (**Pezzotti, OC 8**). Lo studio sottolinea che ben il 10% delle donne incinta partorisce senza mai aver fatto un test per l'Hiv.

Il desiderio di maternità nelle donne Hiv positive è presente, ma resta un fattore limitante in quanto l'informazione essenziale sulla trasmissione verticale dell'Hiv è completamente assente nel nostro paese. Le variabili economiche e sociali sembrano essere il problema principale nella pianificazione della gravidanza, mentre le variabili collegate all'Hiv non rappresentano un fat-

tore cruciale nel processo decisionale sul desiderio di maternità (**Ammassari, OC 9**).

Riportate le stime delle persone con Hiv senza diagnosi elaborate con un metodo basato sui dati di sorveglianza che potrebbe essere facilmente esteso ad altre regioni italiane. Il numero di persone senza diagnosi può essere stimato dividendo il numero di persone con Hiv/Aids simultanei per l'incidenza attesa di diagnosi simultanee Hiv/Aids. La distribuzione dei CD4 è stata stimata dall'INMI Spallanzani. Si stima che una percentuale più bassa di Hiv positivi si paragoni alle stime basate su metodi standard quali i survey di prevalenza su popolazioni particolari (**Mammone, OC 10**).

Nel periodo di osservazione tra 2006 e 2011 nella regione Emilia Romagna sono stati diagnosticati 2619 casi di nuove infezioni da Hiv. Il 90% di essi è avvenuto per trasmissione sessuale (omo o etero), rispettivamente 33,6% e 61,3% (**Massimiliani, OC 11**). Il ricercatore conclude che la prevenzione dovrebbe essere orientata principalmente ai comportamenti eterosessuali, all'età (la mediana era di 38 anni) e alla condizione di migrante, per contribuire ad una presentazione non tardiva e con un numero di CD4 maggiore.

Affrontato anche il tema della PrEP. Lo scorso febbraio, lo studio dello Spallanzani ha diretto un questionario a medici in To-

scana e nel Lazio. Dei 148 che hanno risposto, il 53% lavorava in istituzioni universitarie in rapporto con pazienti Hiv positivi da 17 anni. La maggior parte di essi aveva prescritto PEP e l'autovalutazione del 45% dei partecipanti sulle conoscenze legate alla PrEP la dichiarava scarsa. I costi della PrEP secondo il 34% degli intervistati dovrebbero essere sostenuti dal paziente mentre per il 30% dovrebbe gravare sul Servizio Sanitario Nazionale. La maggior parte degli specialisti Hiv, conclude lo studio (**Palumieri, OC 12**), desidera considerare la PrEP come possibilità almeno in situazioni specifiche, ma richiede il supporto di linee guida nazionali.

### FARMACI

**Bonora (OC 13)** ha dimostrato che l'uso di Nevirapina si associa a una viremia residua inferiore ai bracci con Efavirenz e Lopinavir, dallo studio di efficacia a 48 settimane chiamato ARTEN.

**Lo Caputo (OC 68)** ha riportato i risultati dei livelli lipidici, neuropsichiatrici ed epatici su 1368 pazienti trattati con Rilpivirina a 96 settimane. Sostiene Lo Caputo che il colesterolo totale è inferiore (31% versus 57%), che i trigliceridi sono fuori norma nel 52% versus 63%, che gli eventi avversi neuropsichiatrici sono inferiori (RPV 43%, 60% EFV), i sogni vividi e gli incubi sono presenti nel 16% del braccio RPV e nel 24% nel braccio EFV. Lo Caputo conclude che il profilo



di tossicità neurologica e psichiatrica è migliore nel braccio con RPV. Speriamo che i dati non cambino nella pratica clinica.

**Maserati (OC 70)** presenta i dati dello studio SENSE su 157 pazienti naive a 48 settimane trattati con Etravirina (400mg QD) o Efavirenz (600mg QD) più due NRTI. Il 76% del braccio con ETR ottiene valori di Hiv-RNA non quantificabili contro il 74% di quelli trattati con Efavirenz. Non riscontrate differenze di concentrazione nel braccio con 400mg QD e quello con 200mg BID.

**Bonora (OC 69)** ha confermato i dati di non inferiorità del Quad versus ATV/r più Truvada e indica il Quad come possibile nuovo regime STR.

**Pollicita (OC 21)** ha riportato dati promettenti sulla non resistenza crociata di Dolutegravir in pazienti che hanno già fallito il Raltegravir (Isentress) e conferma che la replicazione virale si riduce con l'uso di Dolutegravir suggerendo il potenziale di efficacia in target cellulari diversi.

**Canducci (OC 22)** dimostra che il dolutegravir è capace di inibire i ceppi resistenti con Y143 o N155 e suggerisce che l'uso di sequenza degli inibitori di integrasi può non essere diminuito dal profilo di resistenza fenotipica al Raltegravir archiviato nei macrofagi, diverso da quello osservato nelle cellule CD4.

**Capetti (P 53)** riporta i dati di 12 pazienti in terapia a due farmaci con NVP più RAL. La terapia ha il suo razionale per prevenire dislipidemia, ipertensione, lipodistrofia, malattia ossea, insufficienza renale e interazioni con farmaci diversi dalla ART. Data la bassa barriera genetica della combinazione sono in corso di studio l'efficacia, la tossicità e l'impatto metabolico di questo regime inusuale, molto prospettivo per i pazienti meno giovani.

**Nozza (OC 71)** fornisce i dati a 204 settimane di regimi di salvataggio che risparmiano IP e NRTI, utilizzando Maraviroc, Raltegravir ed Etravirina. 26/28 pazienti raggiungono

viremia non quantificabile alla settimana 48, mentre i CD4 aumentano mediamente di 158-213 alla settimana 48 e non tendono a proseguire l'aumento nelle settimane seguenti. Si riscontra un aumento della massa magra, dell'emoglobina, delle piastrine e dei linfociti, mentre i livelli di creatinina diminuiscono significativamente. Nonostante il piccolo numero dei pazienti in studio, Nozza suggerisce che il regime può essere considerato come opzione efficace in casi di salvataggio e di tossicità alle altre classi.

### COMPLICANZE

**Spagnuolo (OC 35)** propone dati sull'uso di statine e nota che l'incidenza di diabete mellito di tipo 2 è notevolmente inferiore nei pazienti che assumono statine.

Un altro studio osservazionale (**CALZA OC 47**) conferma che Rosuvastatina e Atorvastatina in pazienti con ipercolesterolemia persistente riducono sensibilmente i livelli dei marcatori infiammatori producendo anche un significativo miglioramento delle lesioni aterosclerotiche a livello carotideo.

**De Socio (OC 36)** ha collegato l'ipertensione ai fattori di rischio tradizionali, quali la durata della HAART, la lipodistrofia, il nadir di CD4 e sostiene che su 1182 pazienti non ha riscontrato evidenze di un effetto dovuto agli IP o agli NNRTI.

**Puzzolante (OC 37)** conferma che regimi senza NRTI sono efficaci per gestire la progressiva perdita di densità minerale ossea e sostiene che i fattori tradizionali di rischio sembrano giocare un ruolo maggiore nella diminuzione, ma interventi sullo stile di vita potrebbero essere un punto cruciale. Lo switch da Tenofovir ad Abacavir contribuisce in modo indipendente all'aumento di densità minerale ossea a livello lombare.

**Mercuri (OC 83)** presenta uno studio collegato all'alta prevalenza di tumori anali osservati tra il 2010 e il 2012 e conferma che negli MSM i tumori anali possono essere investigati e trattati in fase precoce. Il PAP SMEAR ANALE è uno degli strumenti

che dovrebbe essere applicato in tutte le popolazioni ad alto rischio.

### SEMPLIFICAZIONE

Lo studio SCOLTA (surveillance cohort long term toxicity antiretrovirals) è prospettivo, osservazionale e multicentrico per il controllo dell'incidenza di eventi avversi in pazienti che ricevono nuovi antiretrovirali nella pratica clinica. Ingloba 25 centri clinici italiani e aggrega dati con un sistema online. Gli aspetti riportati all'Icar riguardano 409 pazienti che assumevano Darunavir (83 una volta al giorno e 326 due volte al giorno). Nei 24 mesi di follow up si è confermato il controllo virologico, l'aumento immunologico e si è riscontrato un aumento del colesterolo totale e LDL. Rispettivamente l'80,7% e l'81,9% dei pazienti in studio hanno continuato la terapia (**OC 75**).

Lo studio COALA ha valutato il costo efficacia del Lopinavir/r in rapporto all'Atazanavir/r con Truvada in un campione di 319 pazienti non pretrattati. Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo. Il costo totale per paziente è stato calcolato aggregando i costi dei farmaci, i dati di efficacia clinica, le linee guida, i protocolli e le tariffe di rimborso nella regione Lombardia ed il risultato è in favore dell'uso di LPV/r rispetto all'ATV/r. I risultati sottolineano l'importanza della raccolta di dati della vita reale per supportare le decisioni del Sistema Sanitario Nazionale e per garantire i risultati di qualità clinica nella pratica rispetto ai discorsi teorici proposti dagli studi. (**OC76**)



# L'ITALIA DELL'HIV

abruzzo basilicata calabria **CAMPANIA** emilia-romagna friuli-venezia giulia lazio



**C**ON QUESTA RUBRICA INIZIAMO UN VIAGGIO NELLO "STIVALE" PER CERCARE DI CAPIRE GLI ASPETTI CULTURALI E SOCIALI LEGATI AL PROBLEMA DELL'HIV, CHE CAMBIANO DA REGIONE A REGIONE. DIVERSI I MODI DI AFFRONTARLI. DIVERSO IL MODO DI COMUNICARLI.

Tramite il COA (Centro Operativo Aids) dell'Istituto Superiore di Sanità sono disponibili solo dati parziali sulle infezioni da Hiv sul territorio italiano.

La sorveglianza delle nuove diagnosi d'infezione da Hiv è essenziale per definire politiche di prevenzione e per capire che non si deve abbassare mai la guardia nei confronti di un'epidemia che, dall'inizio nel 1982 a oggi, ha colpito circa 64.000 casi di Aids, di cui quasi 40.000 deceduti. Nel periodo 1985/2009, in solo 17 province/regioni, sono state segnalate 45.707 diagnosi di Hiv, più un sommerso del quale non si ha notizie.

## MEGLIO DATI PARZIALI DEL NULLA

Non tutte le Regioni li forniscono all'ISS. Siamo allarmati di questo gap, anche perché è molto difficile che le Istituzioni possano avere un'idea chiara della dimensione del problema AIDS e del rischio costante di contagio. Si stima, infatti, che le nuove infezioni si aggirano intorno alle 4000 all'anno: significa oltre 10 al giorno.

## DIVULGARE LA NORMALITA'

Purtroppo i mass media non trattano correttamente il problema relativo alla qualità della vita delle persone sieropositive, sia in termini clinici che sociali. Eppure l'argomento dovrebbe essere di pubblico interesse, non solo perché i dati sulle nuove infezioni sono in crescita, ma anche perché tra i giovani si è verificato un pericoloso abbassamento del livello di guardia dovuto alla disinformazione. Le campagne per la prevenzione sono andate scomparendo e tra i teenager dilaga l'ignoranza.

Ciò che i giovani devono capire è che non si può più parlare di categorie a rischio, ma di comportamenti a rischio: i ragazzi non si sentono toccati dal problema Hiv/Aids. Andare nelle scuole, nei luoghi di aggregazione ed entrare attraverso i media nelle prospettive di interesse delle nuove generazioni è il miglior modo per diffondere la prevenzione e l'informazione.

## LA COLPA E L'UMILIAZIONE

La confusione sull'hiv, in un'Italia profondamente disuguale da nord a sud, si fa ancora sentire. La colpa e l'umiliazione della diversità sono più che mai attuali. La condanna diviene libero spazio, nel quale l'ignoranza declina le sue forme di violenza più abiette. Tanto l'hiv quanto l'omosessualità rappresentano tutt'ora un problema e nascondono tabù e pregiudizi. Alcuni reagiscono a situazioni che non conoscono generando episodi di violenza, tipici dell'ignoranza.

L'Hiv è stigmatizzato da chi lo confonde con la peste bubbonica, rimosso da chi lo teme. L'omosessualità, non essendo codificata da parte di schemi antropologici maschilisti, rimane priva di tutela. Tutto ciò le rende due condizioni destinate a una vita difficile, a dover mentire, rinunciando a diritti e integrazione civile.

## LA CAMPANIA

Iniziamo da questa regione in quanto Napoli ha ospitato l'edizione 2012 dell'ICAR e finalmente, dopo anni di silenzio, era ora che attivasse la sorveglianza all'infezione da Hiv. Secondo le stime dell'ISS, il tasso annuale d'incidenza (per 100.000 residenti) delle nuove diagnosi di Hiv nel 2010 è stato del 3,3%, tenendo conto che c'è un forte fenomeno migratorio, cui viene offerto gratuitamente un servizio per l'accesso ai controlli e alle terapie, sia per i regolari che per i clandestini.

Va anche detto che Napoli, la terza città più popolosa d'Italia, compie i primi, importantissimi passi verso il riconoscimento delle coppie di fatto gay, lesbiche ed eterosessuali mettendo in evidenza, ancora una volta, come il Sud rappresenti l'avamposto sociale e culturale del Belpaese.

## CAMPANIA E HIV

Nadir ha ospitato ai suoi Seminari il Prof. Fabrizio Starace, docente di psichiatria sociale ed integrazione sociosanitaria presso l'Università di Napoli e di recente nominato direttore del Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, USL Modena. La sua esperienza è legata alla qualità della vita nei pazienti sieropositivi.

"Il test - spiegò a suo tempo Starace - è il frutto di un coinvolgimento diretto delle persone sieropositive, avvenuto durante la sua elaborazione. Ciò ha permesso di incorporare numerose variabili collegate: salute fisica dell'individuo, stato psicologico, relazioni sociali, convinzioni personali, livello di autonomia e fattori come appetito, qualità del sonno, soddisfazione delle cure nel contesto sanitario."

## IL COTUGNO DI NAPOLI

Secondo i dati diffusi dai medici dell'AOC (Azienda Ospedaliera Cotugno), negli ultimi dieci anni sono circa 3000 le persone sieropositive in Campania e 2300 quelle affette da Aids, di cui la metà già deceduta. Fino al '96 si trattava per il 65% di persone tossicodipendenti e per il 15% di omosessuali: dopo le campagne di prevenzione rivolte soprattutto a queste due categorie (come quelle sull'uso delle siringhe pulite e del preservativo) oggi la percentuale dei malati di Aids e tossicodipendenti è scesa al 40%, mentre sono aumentati gli eterosessuali colpiti dalla malattia (dal 9%

liguria lombardia marche molise piemonte puglia sardegna sicilia toscana trentino-alto adige umbria valle d'aosta veneto

al 26%). In aumento anche l'età media: si è passati dai 22-28 anni ai 36. E il quadro diventa ancora più preoccupante se si pensa che in Campania si stima ci sia un contagio "sommerso" che tocca circa 5000 persone.

### SCREENING HIV IN ANONIMATO PRESSO L'AOC

La presenza di uno psicologo consente un corretto counselling nel pre e post-test con supporto psicologico alla persona sieropositiva e/o sieronegativa ad alto rischio. Il test è gratuito e non sono necessari libretto sanitario o impegnativa del proprio medico.

Il Servizio di Screening in Anonimato è ubicato presso la sala "B" dell'Ambulatorio (palazzina esterna) ed è identificato come Gruppo C.

Tel: 081.5908251

### L'EX MINISTRO DE LORENZO

Campano, ex Ministro della Sanità durante gli anni bui dell'Aids, nel 1990 promulgò la legge 135 per tutelare il paziente Hiv sieropositivo o in Aids: nessuno poteva essere sottoposto, senza il proprio consenso, ad analisi tendenti ad accertare l'infezione da Hiv e l'accertata infezione da Hiv non poteva essere motivo di discriminazione (nella scuola, nelle attività sportive, nel lavoro).

Con le risorse finanziarie, fra le altre cose, fece costruire 7000 posti letto, ristrutturare e potenziare i reparti di malattie infettive, svolgere corsi di formazione e di aggiornamento professionale per il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti che ricoveravano ammalati di AIDS, fece stipulare convenzioni con strutture idonee e incrementò l'assistenza domiciliare.

Dopo molte vicissitudini (note alle cronache ma che non riteniamo dover citare), nel 1997 De Lorenzo ha fondato insieme a un gruppo di malati e oncologi l'AIMAC (Associazione Italiana malati di Cancro) e fa parte della Consulta Aids.

### DUE GENERAZIONI, DUE MONDI LETTERARI

#### Giuseppe Patroni Griffi

Con la sua geniale narrazione, questo autore (Napoli, 1921 – Roma, 2005) ma anche

regista teatrale e cinematografico, scrisse "La morte della bellezza" (Feltrinelli, 1987).

*"Questo è il romanzo d'amore di due giovani, il cui segno distintivo è la bellezza, che si svolge in una città, il cui segno distintivo, era, fino a quaranta anni fa, la bellezza. In questa città, il cui primo bersaglio da colpire, per distruggerla è stata la bellezza, questi due giovani, per adesso grazie a dio inutili alla società, sono destinati ad amarsi. Perché? Per una ragione di estetica, perché fanno parte di una invenzione assoluta, inamovibile, secondo la legge della composizione artistica, che li vede, e li vuole, uniti, in un paesaggio con figure".*

Era una Napoli decadente e falciata dalla seconda guerra mondiale, quella descritta nel romanzo, una Napoli che, forse, non esiste più, ma che più che mai è testimone di come l'amore, il sesso e l'attrazione erano consumati come vino all'osteria, nutrimento dei beni terrestri. (Come non citare Curzio Malaparte, ne *La pelle* del 1949 e Raffaele La Capria in *Ferito a morte*, Premio Strega 1961) Non si parla di Aids, anche se, attraverso la libertà dei sentimenti, si potrebbe paradossalmente proiettare quel sentire fino al presente, così logoro e manipolato.

Da sempre esistono le MST, da sempre esiste la paura del contagio, ma oggi più che mai si è perduta la purezza, che, credo, attraverso la lettura di queste pagine si potrebbe recuperare. L'amore cos'è se non Bellezza? La bellezza di un sentimento che ci muove e ci smuove oltre qualsiasi barriera. Perché solo per i dolori dell'anima non ci sono medicine.

#### Ivan Cotroneo

Anche lui napoletano (sceneggiatore, autore televisivo e regista) nelle sue opere identifica il suo territorio come specchio di una società più che mai da porre sotto osservazione.

*Un bacio* (Bompiani, 2010) è liberamente ispirato all'omicidio, avvenuto nel febbraio 2008, di Larry King, un ragazzo quindicenne in un liceo in California, da parte di un suo compagno di scuola, Brandon McInerney.

La storia è a tre voci, tre vite strettamente legate: due protagonisti, gli adolescenti Lorenzo e Antonio, ed Elena (la professoressa di italiano). Il luogo una brutta città di provincia:

*"...solo quattro strade che si incrociavano davanti a una chiesa moderna, e appena fuori, la tangenziale che arrivava direttamente dai campi, e sembrava salisse sopra le case per guardare dentro le finestre della gente."*

Lorenzo racconta in prima persona, in un italiano corretto, ma elementare, la sua vita di figlio adottivo in una città e una scuola non sue. Non fa nulla per nascondere la sua omosessualità, anzi si mette il rossetto e lo smalto alle unghie.

Nella nota finale, l'autore ha denunciato una situazione gravissima: «nel momento in cui questo libro va in stampa, (ottobre 2010 ndr) l'omosessualità è un reato in 80 paesi del mondo [...] dal primo gennaio 2006 al 18 agosto 2010 gli episodi di omofobia registrati dalla cronaca dei media italiani sono stati 308, di cui 37 omicidi e 194 fra violenze e aggressioni».

A differenza di quasi tutti i paesi europei, in Italia manca una legislazione specifica su questi reati e il 26 luglio 2011 la Camera ha respinto per la seconda volta il ddl presentato dalla deputata Concia contro l'omotransfobia.



# CONTROLLARE L'EPIDEMIA DI HIV CON GLI ANTIRETROVIRALI

IAPAC MEETING, LONDRA, 11-12 GIUGNO 2012

**CIÒ CHE COLPISCE MAGGIORMENTE USCENDO DA QUESTO SUMMIT, CHE ESPLORA L'USO DI ART NELLA PREVENZIONE SECONDARIA DI HIV, È CHE A FRONTE DELL'INEVITABILITÀ DI QUESTA SCELTA - DATI GLI ATTUALI 2.7 MILIONI DI NUOVE INFEZIONI/ANNO - I CONTRO E LE QUESTIONI IRRISOLTE SUPERANO DI GRAN LUNGA I PRO E LE RISPOSTE CERTE, NÉ QUESTO GAP SEMBRA POTERSI COLMARE RAPIDAMENTE.**

## TASP: TRATTAMENTO COME PREVENZIONE

L'efficacia nella riduzione del rischio di trasmissione a partner e figli e l'impatto su altre infezioni gravi come la TB non sembrano essere compensati dalle difficoltà pratiche nella sua realizzazione: in termini individuali, il paziente va incontro ad un rischio clinico aggiuntivo senza dimostrazione di un beneficio clinico, i problemi di aderenza e resistenza sono non diversi, l'impatto psicologico, comportamentale, sociale ed economico può essere significativo. In termini di salute pubblica, è necessario aumentare significativamente le diagnosi, ma comunque le consistenti perdite del sistema "Testa, tratta e trattieni" vanificano i benefici.

In alcune popolazioni ad alto rischio l'impatto della TasP sembra essere nullo, ed emerge la necessità di notevoli risorse di personale e strutture, con formazione adeguata, nuovi protocolli e modelli di cura multidisciplinari. Tutto questo, a fronte di una necessità di trattamento delle persone con HIV che alla fine del 2010 superava già i 7 milioni di persone, ed anche considerato

il rischio di ridurre l'accesso ai farmaci ai più poveri o a quelli in stato di maggiore necessità, considerando che comunque in ultimo tutte le persone con HIV necessiteranno di ART per sopravvivere e che si deve ridurre la carica virale "globale" per vedere una riduzione della pandemia HIV con la TasP.

## PREP: PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE

Minore il gap in questo caso, quale intervento mirato a specifici gruppi a rischio, almeno inizialmente, e quindi con un impatto atteso in termini di risorse necessarie non significativo. L'efficacia media rispetto alla TasP è minore: rileggendo i risultati degli studi in termini di concentrazione di farmaco disponibile, l'efficacia preventiva sembra correlata alla concentrazione, funzione dell'aderenza, e alla biodisponibilità, maggiore a livello rettale che vaginale. Dosi quotidiane con massima aderenza garantirebbero potenzialmente livelli di protezione alti, ma l'elevata concentrazione ottenuta con il gel vaginale non correla con l'inibizione virale, lasciando spazio ad una "variabile permissiva di HIV" ancora da determinare.

Provocatoria la proposta di "riservare" alcune molecole alla PrEP, per diminuire il potenziale impatto che una scarsa aderenza potrebbe avere sull'insorgenza di infezioni da ceppi resistenti. Sono allo studio altre molecole, farmaci "deposito", anelli intravaginali multifunzione contenenti contraccettivi; e altri regimi, soprattutto intermittenti, più adatti alla gestione del rischio individuale; ma soprattutto i trial clinici si aprono a popolazioni più vaste.

Sono gli studi dimostrativi, che metteranno a dura prova i risultati sperimentali: nella vita reale, la consapevolezza di prendere il farmaco e la conoscenza dell'efficacia potrebbero portare ad un aumento dei comportamenti a rischio, come ad un'umentata aderenza. In effetti, gli interventi biomedici autosomministrati sono in realtà interventi bio-comportamentali nei quali l'essere

umano fa da ponte: lavorare sull'aderenza esecutiva (dosi assunte/prescritte), ma soprattutto sulla permanenza (quanto a lungo rispetto al rischio), e prevenire concezioni errate diventa quindi cruciale a livello individuale e di comunità. Ancora una volta saranno necessari personale e strutture, "altre" da quelle per le persone con HIV in ART.

Attualmente il settore pubblico non è organizzato, in attesa di determinare meglio benefici e rischi per i pazienti, chi abbia i titoli per fare una scelta, dove e come somministrare e monitorare la PrEP, e l'impatto sulla restante popolazione in termini di risorse utilizzate e conseguenze non volute. Il settore privato negli USA copre le spese della PrEP ove prescritta dal curante, con una quota a carico del paziente, per ora senza limitazioni rispetto ai comportamenti a rischio. La spesa attuale per il 1° anno è di 17380\$, non incluso il monitoraggio dell'aderenza e gli effetti collaterali, e la formazione del personale, che vedrebbe i medici curanti subentrare agli specialisti HIV.

Manca nel dibattito la voce dei potenziali utilizzatori della PrEP: la prenderebbero? La pagherebbero? Dove preferirebbero recarsi? All'interno di un counselling combinato? In associazione o in alternativa al condom? Si sentirebbero stigmatizzati?

## CONSIDERAZIONI FINALI

TasP e PrEP cambiano i rapporti fra sieropositivi e sieronegativi: quali responsabilità hanno uno verso l'altro? Se questo può apparire inequivocabile in un rapporto fra una madre sieropositiva e suo figlio, nel rapporto fra due adulti consenzienti il confine è ora meno chiaro, almeno in una situazione paritaria. O forse è questo il primo gap che si chiude?

*Gabriella De Carli  
Centro di Riferimento AIDS  
e Servizio Infezioni Emergenti e Riemergenti  
Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Pre-clinica,  
INMI L. Spallanzani - IRCCS, Roma*



# TURNING THE TIDE TOGETHER

22-27 LUGLIO 2012, WASHINGTON

Ora che all'orizzonte appaiono concetti nuovi come la profilassi pre-esposizione, approvata da FDA e OMS, la prospettiva dell'eradicazione del virus e che gli USA sono riusciti a cancellare la legge che proibiva l'ingresso nel paese alle persone con HIV, tutti i politici corrono a mettere il cappello sulla seggiola e dichiarano che, come recita lo slogan di questa edizione "TURNING THE TIDE TOGETHER", dobbiamo bloccare l'ondata insieme.

Hillary Clinton, Ban Ki moon, il presidente della Banca Mondiale, la senatrice Barbara Lee di San Francisco, tutti ora lavorano, si impegnano e promettono fondi per raggiungere l'obiettivo.

Ma ci sono voluti 22 anni per cancellare la legge firmata da G. Bush nel 1990 che aveva impedito, con il divieto di accesso alle persone con HIV, la realizzazione di congressi IAC: dal 1988 nessuna conferenza internazionale aveva avuto luogo nella moderna e liberale America.

I delegati, ventimila, da ogni parte del mondo, hanno festeggiato al Villaggio Globale il recente accesso alla terapia delle popolazioni più emarginate, proprio grazie ai programmi di aiuto internazionali quali PEPFAR, deciso inizialmente da GW Bush e finanziato da Obama.

Protagonisti degli eventi i membri della società civile, supportati da governi, iniziative umanitarie, fondazioni, volontari e industrie farmaceutiche, presenti alla Conferenza per testimoniare che insieme si può sperare in una "AIDS-free generation".

## TREATMENT IS PREVENTION

Concetto ampiamente discusso nelle passate conferenze è stato uno dei motori delle giornate di Washington.

Ricordiamo in particolare a tale proposito le parole di Francis Collins, attivista di New York, il quale ha ricordato che, grazie alla capillare distribuzione di farmaci e di siringhe, negli ultimi anni l'incidenza di positività tra le persone che fanno uso di droghe iniettive nella sua regione, è sceso dal 13% all'1%.

I Paesi intelligenti cominciano a capire che la prevenzione farmacologica e con il profilattico,

il test e l'accesso più ampio alla terapia possono essere l'unica arma per diminuire le nuove infezioni e, a lungo termine, ridurre i costi economici e sociali dell'infezione. L'Italia si può considerare tra questi Paesi?

## VERSO LA CURA

Il programma, guidato dalla premio Nobel Françoise Barré Sinoussi, ha catturato l'attenzione di tutta la comunità scientifica. Ha come obiettivo l'eradicazione del virus che per oltre un decennio non aveva trovato uno sviluppo.

I 14 programmi di ricerca lanciati in questa direzione prevedono risultati ancora lontani, ma raggiungibili, la comunità scientifica ci comincia a credere e richiede finanziamenti adeguati in un periodo difficile per le economie occidentali.

Le priorità che l'International AIDS Society ha disegnato, sono le seguenti:

- determinare i meccanismi cellulari e virali che mantengono la persistenza dell'HIV, compresi quelli che contribuiscono al mantenimento o alla latenza dell'infezione ed il ruolo della proliferazione omeostatica
- determinare le fonti cellulari della persistenza nelle persone trattate con ART a lungo termine
- determinare le origini dell'attivazione immunitaria e dell'infiammazione in presenza di ART e le ragioni della persistenza dell'HIV
- determinare i meccanismi immunitari dell'ospite che controllano ma permettono la persistenza
- studiare, paragonare e validare i test per misurare la persistenza dell'infezione
- sviluppare e studiare gli agenti terapeutici o le strategie immunologiche per eliminare l'infezione latente senza creare danni alle persone in ART
- sviluppare e testare strategie di rafforzamento della capacità di risposta dell'ospite

per controllare la replicazione virale attiva.

## STUDI CLINICI

### CD4 e rischio morte (Drechsler H, abs MOPE113)

Dai dati della Veterans Cohort emerge che i livelli di CD4 al di sotto dei 700 sono predittori indipendenti di morte per qualunque causa. Questa analisi coinvolge 15714 pazienti americani con carica virale al di sotto delle 400 copie. Altri fattori indipendenti che correlano significativamente ad un aumentato rischio di morte sono la coinfezione con virus epatitico e l'utilizzo di stavudina. Inoltre, chi è aderente alla terapia riduce notevolmente il rischio morte. Da notare che, in confronto a chi raggiunge CD4 > 500, chi invece li ha tra 350 e 499 ha il 70% di rischio aggiuntivo di morte (HR 1.70, 95% CI 1.26 to 2.30).

I ricercatori parlano dunque di "necessità di normalizzazione" dei livelli CD4, facendo intuire l'importanza di una intercettazione precocissima delle infezioni, ma soprattutto l'importanza di riuscire, in presenza di terapia antiretrovirale efficace, a mantenere i livelli di CD4 davvero elevati.

### Elvitegravir non inferiore a raltegravir a 96 settimane (Elion R, abs TUAB0105)

In uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato, la combinazione di elvitegravir (QD) + IP/r + 1 terzo farmaco si è dimostrata non inferiore a raltegravir (BID) + IP/r + 1 terzo farmaco a 96 settimane su 702 pazienti pretrattati con resistenze almeno a due classi e con viremia rilevabile (> 1000 cp/mL). L'IP/r più utilizzato è stato darunavir/r (> 50%), a seguire LPV/r (20%). A 48 settimane, l'efficacia virologica era simile nei due bracci (59% versus 58% con carica virale < 50 cp/mL). A 96 settimane la percentuale di interruzione per qualunque causa è stata elevata in entrambi i bracci (41% versus 42%). La mancanza di efficacia è la spiegazione rispettivamente nel 17% e nel 21% dei casi. La risposta virologica a 96 settimane è stata del 53.6% versus 56.4% (analisi missing = failure). L'emersione di resistenze all'integrasi è stata del 6.6% versus 7.4%. Simili le percentuali di eventi avversi di grado 3-4 (attorno al 24%). Maggiore l'incidenza di diarrea nel braccio con elvitegravir (13% contro 8%).



### **Cobicistat non inferiore a ritonavir (Gallant J, abs TUAB0103)**

Come booster di atazanavir in pazienti naive, cobicistat ha fornito prova di non inferiorità rispetto a ritonavir a 48 settimane, se in associazione con TDF/FTC. Lo studio, randomizzato e in doppio cieco, ha riguardato 692 pazienti con carica virale > 5000 cp/mL, qualunque conta di CD4 e eGFR > 70 mL/min.

L'obiettivo primario dello studio era la percentuale di persone con carica virale < 50 cp/mL a 48 settimane (rispettivamente 83% versus 85% per il tempo di perdita di risposta virologica). La percentuale di non soppressione è stata del 6% versus 4%. Solo nel braccio con cobicistat sono emerse mutazioni in due pazienti (M184V/I). Gli AEs sono stati 11% versus 7%. Migliore il profilo lipidico dei pazienti assuntori di cobicistat rispetto a ritonavir. 5 su 6 pazienti hanno interrotto lo studio per tossicità renale.

Sarà importante monitorare nella pratica clinica gli aspetti di tollerabilità, nonché verificare la percentuale di emersione di ceppi resistenti nei fallimenti.

### **Switch da IP/r a TDF/FTC/RPV in singola compressa (Palella F, abs TUAB0104)**

Presentato uno studio (SPIRIT) molto atteso in merito alla semplificazione gestionale del paziente: riguarda lo switch da pazienti con viremia soppressa da almeno 6 mesi che assumono 2 NRTI+IP/r versus la singola compressa (STR) con il nuovo NNRTI rilpivirina. Lo studio è a 24 settimane, randomizzato (2:1), in aperto e ha confrontato coloro che hanno mantenuto il regime versus coloro che hanno cambiato. La non inferiorità virologica è stata al momento provata, per un totale di 476 persone (317 hanno switchato e 159 sono rimasti con il regime del basale). Gli IP coinvolti sono: atazanavir, lopinavir e darunavir. Dopo 24 settimane, il 93.4% dei pazienti nel braccio STR ha mantenuto la non rilevanza di carica virale plasmatica versus l'89.9% del braccio con IP/r.

Migliore, complessivamente, la tollerabilità, specialmente sui lipidi del combinato STR (statisticamente significativa).

### **ATV/r + maraviroc a 96 settimane (Mills A, abs TUAB0102)**

Anche se lo studio (A4001078) è piccolo (60 pazienti) e quindi con potenza statistica non adeguata, la combinazione NRTI sparing ATV/r + maraviroc (150 mg QD) su pazienti naive non ha mostrato i risultati attesi versus TDF/FTC + ATV/r. I partecipanti erano pazienti con virus CCR5 tropico, carica virale > 1000 cp/mL al basale e CD4 > 100 cellule. Escluse al basale le resistenze ai singoli farmaci. A 96 settimane, la carica virale < 50 cp/mL è stata riscontrata rispettivamente nel 67.8% versus 83.6%. Migliore anche il guadagno di CD4 nel braccio con TDF/FTC. Gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati rispettivamente del 53.3% versus 32.8%.

### **DRV/r + maraviroc a 48 settimane (Taiwo B, abs TUPE099)**

24 i pazienti naive arruolati in questo studio con carica virale al basale tra le 5000 e le 500.000 copie/mL e CD4 > 100 cellule. Tutti avevano virus CCR5 tropico e nessuna resistenza al darunavir/r, ma con possibili mutazioni a NNRTI e NRTI. Il regime somministrato è stato MVC (150 mg QD) + DRV/r 800/100 mg QD. 4 dei 24 pazienti (16.7%) hanno avuto fallimento virologico (ossia VL > 50 cp/mL) alla settimana 48. Anche in questo caso ci si attendeva risultati migliori, tuttavia studi più articolati sono necessari per comprendere meglio l'utilizzo di questa combinazione, forse più adatta in pazienti con viremia non rilevabile.

### **QUAD (DeJesus, abs TUPE043 e Sax P, abs TUPE028)**

Il combinato contenente TDF/FTC + elvitegravir + cobicistat si è dimostrato a 48 settimane non inferiore ad Atripla (TDF/FTC/EFV) in uno studio randomizzato. Le percentuali di successo virologico sono state rispettivamente del 88% versus 84% e indipendenti dal livello di carica virale e CD4 al basale. Buono il profilo di tollerabilità di QUAD, così come migliore si è dimostrato il guadagno di CD4 (238 versus 206). In un altro studio sulla stessa tipologia di pazienti e sempre a 48 settimane, QUAD ha dimostrato non inferiorità rispetto al regime TDF/FTC + ATV/r (VL < 50 cp/mL rispettivamente nel 90% e

87%). Analoghe, anche per questo studio, le conclusioni per caratteristiche al basale dei pazienti. Entrambe le ricerche hanno arruolato 700 pazienti.

### **Dolutegravir (Raffi F, SPRING-2, TUPE358)**

Presentati i risultati a 48 settimane di questo studio di fase III su 822 pazienti naive, che associa dolutegravir (inibitore dell'integrasi senza booster) 50 mg QD e 2 NRTI (o TDF/FTC o ABC/3TC) versus raltegravir BID (randomizzazione 1:1). La proporzione dei pazienti con carica virale < 50 cp/mL è stata rispettivamente dell'88% versus 85%. Simile tra i bracci il guadagno di CD4 (+230) nonché il profilo di tollerabilità. I risultati sono stati indipendenti dal tipo di backbone utilizzato.

### **Raltegravir a 5 anni (J. Rockstroh, START-MRK, J.J. Eron BENCHMRK, TUPE025)**

Abbiamo più volte già riportato i risultati di questi studi, tuttavia è utile evidenziarne le analisi a 5 anni. Dallo studio STARTMRK, che confronta TDF/FTC + RAL versus EFV su pazienti naive, gli autori concludono che si evince la superiorità di questo regime in termini virologici e immunologici rispetto a quello di confronto. Su pazienti pretrattati, dagli studi BENCHMRK si evince la tenuta di regimi basati sul raltegravir con farmaci di accompagnamento ottimizzati secondo test di resistenza al basale.

### **Terapia antiretrovirale in infezione acuta (Markowitz M, abs TUPDB0204)**

Iniziare la terapia antiretrovirale durante la prima settimana di infezione porta ad una normalizzazione dei livelli di CD8 attivati (che esprimono il CD38 e HLA-DR) dopo 48 e 96 settimane, indipendentemente se la combinazione di farmaci ne contiene 3 o 5. Anche il CD14, un marcatore di immunoattivazione, si normalizza. Questo è stato provato in un piccolo studio di 31 pazienti, dei quali 11 hanno assunto TDF/FTC + ATV/r o DRV/r e 21, oltre a questi farmaci, hanno assunto anche MVC e RAL.

### **HIV/HCV: risposta agli antiretrovirali durante l'utilizzo di boceprevir + PEG-INF+RBV (J Slim, WEPE053)**

In questo studio su 100 pazienti boceprevir (BOC), nuovo farmaco per il trattamento dell'HCV, è stato somministrato al dosaggio 800 mg TID versus placebo (per il solo BOC) in associazione con Peg-INF + RBV (PR) per 44 settimane in pazienti coinfeziti e in terapia antiretrovirale. Nonostante le note interazioni farmacocinetiche tra BOC e gli IP/r, l'utilizzo del farmaco non ha provocato un mancato controllo dell'infezione da HIV. Le diminuzioni osservate dei CD4 sono infatti consistenti con quelle usuali riscontrate nel

trattamento con INF e sono simili tra i due gruppi.

## NUOVI FARMACI IN BAMBINI E ADOLESCENTI

**Etravirina (Tudor-Williams G, abs TUAB0204)** è stata sperimentata come strategia di salvataggio nello studio PIANO (48 settimane), in associazione con un NRTI e un IP/r. La risposta virologica è stata complessivamente del 56%, simile a quella degli studi DUET su adulti. Migliore il successo terapeutico nei bambini (6-12 anni) che negli adolescenti (12-18), probabilmente a causa dello stadio meno avanzato della malattia.

**Raltegravir (Nachman S, abs TUAB0205)** si è dimostrato, in due formulazioni pediatriche, sicuro ed efficace sullo stesso target di pazienti sempre a 48 settimane (bambini fino a 2 anni di età). Lo studio IMPAACT P1066 ha mostrato, a seconda dei gruppi divisi per età e formulazione, una media di successo virologico attorno al 56%, con qualche differenza per gruppo di età e formulazione utilizzata.

**Dolutegravir (Hazra R, abs TUAB0203)** a 4 settimane, quindi siamo ancora in fase preliminare, ha mostrato su medesima popolazione di giovani un decadimento virologico, quando associato ad background terapeutico ottimizzato, simile a quello riscontrato negli studi sulla popolazione adulta.

## Vaccino quadrivalente HPV in donne HIV+ (Kojic EM, abs WEAB0203, Kahn J, abs WEAB0202)

Il vaccino attivo contro i ceppi 6, 11, 16 e 18 di HPV, si è dimostrato sicuro ed altamente immunogenico in uno studio (ACTG 5240) che ha riguardato 319 donne adulte

HIV positive con CD4 al basale > 200 cellule. Analoghe considerazioni sono state fatte in un altro studio rivolto a giovani adolescenti, specie se in terapia antiretrovirale. I ricercatori, per entrambi gli studi, concludono in merito all'importanza di attuare precise strategie di vaccinazioni su queste popolazioni.

## INTERVISTA A MARTIN MARCOWITZ, DIRETTORE DELLA RICERCA DELL'AARON DIAMOND CENTER DELL'UNIVERSITÀ DI NEW YORK:

**Delta:** Alla luce di quanto vediamo e degli studi in essere, credi che sia realistico pensare all'eradicazione?

**Markowitz:** Forse sì, ma siamo davvero in una fase molto iniziale.

**D:** Dagli studi che stiamo vedendo, ritieni più opportuno trattare durante l'infezione acuta?

**M:** Lo ho sempre fatto, ne sono un convinto assertore per mille motivi ed ora, dopo gli studi più recenti, ne ho la conferma: con gli strumenti a disposizione riusciamo a gestire gli effetti collaterali, possiamo gestire anche i fallimenti con i 26 farmaci di 6 classi. Bisogna considerare che prima trattiamo una persona, meno si nascondono nei compartimenti

le particelle di virus e questa ha meno possibilità di infettare altre persone. Trattare fin dall'inizio non grava troppo sul paziente oggi: entro 2-4 anni dovrò comunque prescrivere la terapia, dunque in un periodo di oltre 50 anni di sopravvivenza, il peso della terapia precoce è ben poco.

Bisognerebbe spiegare ai governanti che curare subito, oltre a prevenire il danno immunologico individuale, oltre a prevenire costose infezioni nell'individuo, ha l'effetto di prevenire nuovi contagi che a loro volta rappresentano un costo per la società. L'accesso alla terapia precoce non deve essere considerato una spesa, ma una operazione di costo-efficacia. E ormai anche le linee guida americane si sono orientate a raccomandare la terapia anche al di sopra dei 500 CD4.



# NUOVE LINEE GUIDA ITALIANE

**PUBBLICATO SUL SITO DEL MINISTERO DELLA SALUTE L'AGGIORNAMENTO (LUGLIO 2012) DELLE LINEE GUIDA ITALIANE SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI E SULLA GESTIONE DIAGNOSTICO-CLINICA DELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV-1. PROPONIAMO UNA SINTESI SOLO DI ALCUNI CONCETTI DI NOVITÀ.**

## PREMESSA

*Forza della raccomandazione*

<b>A</b>	Fortemente raccomandato
<b>B</b>	Moderatamente raccomandato
<b>C</b>	Opzionale

*Livello di evidenza*

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

## DIAGNOSTICA VIROLOGICA

*Definizioni virologiche:* all'inizio del percorso terapeutico la viremia dovrà essere misurata dopo 4 settimane dall'inizio della terapia per verificare l'efficacia iniziale del trattamento. In tale momento, se la terapia è efficace, si dovrebbe ottenere una riduzione pari ad almeno 1 Log<sub>10</sub> rispetto al basale [AII]; il test sarà ripetuto ogni 4-8 settimane, fino al raggiungimento del valore di non determinabilità [BII]. Nei pazienti naive in follow-up o sottoposti ad un regime terapeutico stabilizzato e di successo, la carica virale dovrebbe essere determinata ogni 3/4 mesi [AII].

*Resistenze:* è da iniziare a valutare anche la resistenza trasmessa agli inibitori dell'integrasi nei pazienti naive alla terapia che iniziano tale classe di farmaci. Sono stati infatti riscontrati i primi casi di pazienti naive alla terapia antiretrovirale con mutazioni per gli inibitori dell'integrasi ed è stato visto come in tali casi ci sia una maggiore difficoltà nel raggiungere la soppressione virale.

*HIV-DNA provirale:* il test genotipico del tropismo virale può inoltre essere effettuato sul DNA provirale e trova un'applicazione potenziale nella determinazione della possibilità di introduzione di inibitori del CCR5

in soggetti con viremia controllata, come recentemente dimostrato dai risultati ottenuti nello studio multicentrico italiano DIVA (DNA Tropism Italian Validation Concerted Action), perfettamente in linea con quelli di altri studi europei. Pertanto, alla luce dei

risultati ottenuti da questi studi, in pazienti in trattamento con viremia soppressa (<50 copie per mL) o al di sotto del livello accettato dai singoli laboratori per l'amplificazione, il test genotipico per il tropismo può essere effettuato su DNA provirale [BII].

## QUANDO INIZIARE

*Paziente con infezione cronica*

CONDIZIONE CLINICA	CONTA DEI LINFOCITI T CD4+	RACCOMANDAZIONE AL TRATTAMENTO	FORZA/EVIDENZA
<b>Prevenzione della trasmissione secondaria: coppie sierodiscordanti e altri casi</b>	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato in caso di solida motivazione da parte del paziente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coppie sierodiscordanti: [AI]</li> <li>Rapporti non protetti ripetuti; patologie acute a trasmissione sessuale [AII]</li> </ul>
<b>Asintomatico</b>	CD4+: < 500 cellule/μL	Fortemente raccomandato	[AII]
	CD4+ < 350 cellule/μL	Fortemente raccomandato	[AI]
<b>Asintomatico</b>	CD4+ > 500 cellule/μL	Fortemente raccomandato in presenza di: <ul style="list-style-type: none"> <li>Decremento di CD4+ &gt; 100 cellule/μL ogni anno;</li> <li>Carica virale &gt; 100.000 copie/mL;</li> </ul> Moderatamente raccomandato in presenza di: <ul style="list-style-type: none"> <li>Età del paziente &gt; 50 anni;</li> <li>Epatite cronica da HCV*;</li> <li>Rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti cardiovascolari, o rischio &gt; 20% nei successivi 10 anni (stima tramite l'algoritmo di Framingham).</li> </ul>	[AII] [AII] [BII] [BII] [BIII]

\* In caso di mancata eradicazione con terapia anti-HCV

## COME INIZIARE

*Regimi raccomandati*

Sono costituiti da un'associazione di farmaci antiretrovirali (regime) che risponda favorevolmente ai seguenti criteri:

- Che contenga farmaci considerati lo *standard of care*;
- Che abbia studi randomizzati di potenza tale da dimostrare almeno la non inferiorità rispetto ad altri regimi i cui componenti siano farmaci considerati lo *standard of care* ovvero studi che consentano comunque un confronto;
- Il cui rapporto tra numero di somministrazioni/die e numero di compresse/die sia ritenuto idoneo al fine di favorire l'assunzione da parte del paziente;
- Il cui profilo di tossicità/tollerabilità sia

giudicato complessivamente favorevole al fine di consentire l'assunzione da parte del paziente;

- Il cui impiego clinico sia considerato sufficientemente consolidato in base agli studi clinici, ai dati da studi osservazionali, alla pratica clinica successiva alla registrazione.

#### Regimi alternativi

Sono costituiti da un'associazione di farmaci antiretrovirali (regime) tale che, difettando nei criteri o in parte dei criteri sopra enunciati, sia comunque utilizzabile qualora il paziente non possa assumere nessuno dei regimi raccomandati per qualunque causa.

### COME CONTINUARE

*La riduzione del numero di farmaci antiretrovirali: semplificazione schematica (de-intensificazione)*

**Duplici terapie:** visto il carattere preliminare e pilota degli studi in questione, pur auspicando studi randomizzati più ampi per fornire raccomandazioni più solide per queste associazioni, tale strategia da contestualizzarsi nei singoli casi può rappresentare una valida opzione [B]. 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].

**Monoterapia:** in 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/μL, non anemici, in trattamento con IP e senza mutazioni di resistenza agli IP determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale, lo switch a monoterapia con LPV/r BID o DRV/r QD può rappresentare un'opzione accettabile in un contesto di ottimizzazione, per tossicità [A] o per prevenzione tossicità [B]. Appare opportuno, allo stato attuale, introdurre una discriminante positiva a favore di LPV/r in caso di coinfezione con HIV/HCV [21, 25]. 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].

Le Linee guida sono disponibili al link:  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_1793\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1793_allegato.pdf)

Inizio della terapia ARV in presenza di HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL.

CLASSE TERZO FARMACO	TERZO FARMACO	BACKBONE (NRTI)	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
NNRTI*	Efavirenz	Tenofovir/emtricitabina	AI
	Nevirapina#	Tenofovir/emtricitabina	BI
IP/r	Atazanavir/r	Tenofovir/emtricitabina	AI
	Darunavir/r°	Tenofovir/emtricitabina	AI
	Lopinavir/r	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	BI BI
INI*	Raltegravir	Tenofovir/emtricitabina	AI

\* In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati.  
# Da utilizzare nelle donne con CD4+ < 250 cellule/μL e negli uomini con CD4+ < 400 cellule/μL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì).  
^ Abacavir, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B\*5701.  
° Dosaggio 800/100 mg QD.

Inizio della terapia ARV in presenza di HIV-RNA < 100.000 copie/mL

CLASSE TERZO FARMACO	TERZO FARMACO	BACKBONE (NRTI)	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
NNRTI*	Efavirenz	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI AI
	Nevirapina#	Tenofovir/emtricitabina	BI
	Rilpivirina	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI BIII
IP/r	Atazanavir/r	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI AI
	Darunavir/r°	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI BIII
	Lopinavir/r	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	BI BI
INI*	Raltegravir	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI BIII

\* In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati.  
# Da utilizzare nelle donne con CD4+ < 250 cellule/μL e negli uomini con CD4+ < 400 cellule/μL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì).  
^ Abacavir, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B\*5701.  
° Dosaggio 800/100 mg QD.

Inizio della terapia ARV: regimi alternativi

CLASSE TERZO FARMACO	TERZO FARMACO	BACKBONE (NRTI)	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
NNRTI*	Efavirenz	Tenofovir/lamivudina Abacavir/lamivudina^§ Zidovudina/lamivudina	BI CI CI
	Nevirapina#	Abacavir/lamivudina^ Zidovudina/lamivudina	CIII CI
	Rilpivirina § §	Zidovudina/lamivudina	CIII
IP/r	Atazanavir/r	Abacavir/lamivudina^§	CI
	Darunavir/r°°	Abacavir/lamivudina^§	CIII
	Fosamprenavir/r°°°	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	CIII CI
	Lopinavir/r	Zidovudina/lamivudina	CI
INI*	Raltegravir	Abacavir/lamivudina^§	BIII
antagonisti del CCR5	Maraviroc°	Zidovudina/lamivudina	CI
Regimi senza NRTI (NRTI sparing)*	Lopinavir/r + raltegravir		BI
	Lopinavir/r + maraviroc°		CIII
	Atazanavir/r + maraviroc°		CIII
	Darunavir/r + maraviroc°		CIII

\* In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati. Per lo stesso motivo, regimi NRTI-sparing contenenti INI vanno utilizzati con cautela in presenza di una farmacoresistenza trasmessa, in assenza di dati sufficientemente sicuri sulla barriera genetica di tali combinazioni.  
# Da utilizzare nelle donne con CD4+ < 250 cellule/μL e negli uomini con CD4+ < 400 cellule/μL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì).  
^ Abacavir, causa HSR, da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B\*5701.  
§ Nei pazienti con carica virale plasmatica al basale ≥ 100.000 cp/mL.  
§§ Nei pazienti con carica virale plasmatica al basale < 100.000 cp/mL.  
° Solo nei pazienti con fenotipo virale R5; in combinazione con 2NRTI alla dose di 300 mg BID; in combinazione con un IP/r alla dose di 150 mg QD: con DRV/r 150 o 300 mg QD. Non registrato in EU per il trattamento in terapia d'esordio.  
°° Dosaggio 800/100 mg QD.  
°°° Dosaggio 700/100 mg BID.

# RIMEDI NATURALI...

## SENZA PERDERE DI VISTA LA TERAPIA

UNA PICCOLA FINESTRA SULLE PROPRIETÀ TERAPEUTICHE DEI RIMEDI NATURALI CHE, COADIUVATE DALLE CURE ALLOPATICHE, CERCANO DI INTERAGIRE NELLA RIUSCITA DEI RISULTATI. IL LORO USO, PERÒ, NON DEVE SOSTITUIRE LE TERAPIE PRESCRITTE DAL PRO-  
PRIO MEDICO, SIANO ESSE ANTIRETROVIRALI O PER LA CURA DEL CUORE, DELL'IPERTENSIONE O DELLA PSICHE. VA ANCHE RICORDATO CHE, PUR TRATTANDOSI DI RIMEDI NATURALI, IL LORO USO DEVE ESSERE CONCORDATO CON LO SPECIALISTA.

### ANSIA, LE CURE VERDI PIU' EFFICACI

*Chi soffre d'ansia per ritrovare la serenità può contare anche sull'aiuto di alcuni rimedi naturali, come segnala una recente rassegna sul tema, pubblicata sulla rivista Nutrition Journal. L'analisi dei dati raccolti in 24 ricerche, condotte su più di duemila persone, documenta l'efficacia di alcune piante prese in esame.*

disturbi del sonno con risultati molto buoni (Muller, 2006).

#### PROPRIETA'

La melissa officinale contiene flavonoidi (o bioflavonoidi, composti chimici delle piante) e i triterpeni (componenti principali delle resine e degli oli essenziali delle piante) i quali sono responsabili dell'azione antispasmodica e sedativa. Recentemente è stato dimostrato che tali sostanze esercitano anche un'azione antistaminica. L'acido rosmarinico, presente anche in altre Lamiacee, possiede un'azione antitiroidea impedendo il legame dell'ormone ipofisario stimolante della tiroide (TSH) con i recettori di membrana specifici. La frazione polifenolica ed alcuni componenti dell'olio essenziale dimostrano invece una attività antivirale specifica contro Herpes virus. L'olio essenziale possiede proprietà stomatiche (uno **stomachico** è un prodotto farmaceutico in grado di attivare la digestione, favorendo di riflesso l'appetito) e carminative (il **carminativo** è un rimedio che toglie l'aria che si è accumulata nello stomaco e nell'intestino e lenisce i dolori - detti coliche - da essi derivanti) stimolando inoltre la coleresi (secrezione biliare) e la diuresi, utili in caso di indigestione, crampi addominali e flatulenza.

fluido di Melissa Officinalis, diluite in acqua, ai pasti, per 3 volte al dì. La posologia media è indicata per adulti e può variare secondo necessità.

Per migliorare l'azione fisiologica dell'integratore, si consiglia di assumere il prodotto diluito in una piccola quantità d'acqua, bevendo a piccoli sorsi e trattenendolo in bocca (sotto la lingua) per qualche secondo.

In questo modo, l'azione combinata del pH salivare, in grado di ionizzare i principi attivi propri della miscela, e della permeabilità dello strato mucoso della pagina inferiore della lingua, faciliteranno notevolmente l'assorbimento dei componenti del prodotto.

Questa modalità di assorbimento sublinguale, oltre a evitare un'iniziale transito epatico, e l'alterazione dei principi vegetali che ne consegue, permette una rapida distribuzione nell'organismo dei principi attivi vegetali contenuti nel prodotto, in quanto il sangue refluo dalla cavità orale viene rapidamente convogliato al cuore attraverso la vena cava superiore e, di conseguenza, distribuito all'intero circolo sistemico.

#### PREPARAZIONE

Tisane, capsule, oli essenziali, tintura, acqua, crema (contro l'herpes labiale), a tale proposito Melissa/Propoli combattono l'herpes simplex ed è un ottimo combinato antivirale (anche in lozione alcolica).

#### INTERAZIONI

Gli estratti vanno usati con cautela nei soggetti con ipotiroidismo. Non ci sono altre controindicazioni rilevanti.

#### CURIOSITA'

La Melissa è anche conosciuta come Cedronella, Erba limona o Erba cedrata.

Nel X secolo gli arabi la utilizzano come cordiale e contro la malinconia.

L'Alcolato di Melissa, inventato dai Carmelitani Scalzi di Rue De Vaugirard a Parigi nel 1611 era, per le sue proprietà antispasmodiche, un rimedio popolare a cui facevano ricorso tutte le classi sociali nei momenti critici della loro vita (dal mal di denti, alle sincopi, alle crisi di nervi, ecc.).

In assenza di coliche biliari, una tisana gradevole è raccomandata per migliorare i disturbi dispeptici ad attività debolmente spasmodica. Si consigliano 2-3 tazze al giorno, lontano dai pasti.

#### CARATTERISTICHE

Nell'uso popolare, la melissa viene apprezzata come erba aromatica: le sue foglie fresche sono usate per insaporire insalate, minestre, carni ecc. I fiori, una volta essiccati, vengono usati in erboristeria; uniti ad altre piante aromatiche servono a preparare decotti o infusi che possono servire come cordiale o tonico. Viene molto usata anche dai frati e dai monaci nella preparazione di ricette medicamentose e aromatiche.

#### MODALITÀ DI ASSUNZIONE E CONTROINDICAZIONI

Si consiglia l'assunzione da 10 a 30 gocce di estratto

### MELISSA OFFICINALIS

È una pianta erbacea spontanea, perenne e rustica, molto ricercata dalle api ed è appunto per questo motivo che prende il nome dal greco *mélissa*. Cresce spontaneamente nell'Europa meridionale e nell'Asia occidentale. In Italia la si può trovare lungo le siepi e nelle zone ombrose; viene inoltre coltivata nei giardini. È nota per le sue proprietà medicamentose ed è molto apprezzata anche come erba aromatica.

I fiori iniziano a sbocciare nel mese di giugno: sono di colore bianco con leggere sfumature rosa pallido; hanno forma di calice campanulato; la corolla anch'essa tubolosa, ha il labbro inferiore diviso in tre lobi con quello centrale più grande rispetto ai due laterali. La varietà "*Melissa aurea*" ha foglie maculate di giallo.

#### DISTURBI D'ANSIA

È utilizzata nelle sindromi ansiose e ansio-depressive, nell'insonnia, in cefalee e vertigini psicogene, nelle turbe funzionali della menopausa, nelle dispesie gastriche o biliari. È tradizionalmente consigliato l'estratto idroalcolico, l'estratto secco o l'infuso al 3%. In letteratura sono disponibili RCT (studi controllati randomizzati) condotti contro placebo con 300-600-900 mg/die di estratto in pazienti con sindromi ansiose (Kennedy, 2002; 2004; 2006) e un lavoro in cui la Melissa in associazione alla Valeriana è stata usata in bambini con agitazione e



# HLA-B\*5701: UN TEST UTILE A TUTTI I PAZIENTI NAIVE

DIAGNOSTICA  
NADIR

**IL TEST PER L'HLA-B\*5701 CONSENTE DI IDENTIFICARE LE PERSONE A RISCHIO DI SVILUPPARE UNA REAZIONE DI IPERSENSIBILITÀ AL FARMACO ABACAVIR, CONTENUTO NELLA COMBINAZIONE**

**DI DUE NUCLEOSIDICI (NRTI) COMMERCIALIZZATA COL NOME DI KIVEXA®, IN QUELLA CON TRE NRTI TRIZIVIR® OPPURE NEL FARMACO SINGOLO ZIAGEN®.**

## MEDICINA PERSONALIZZATA: COME FUNZIONA?

Introdotta nei paesi Europei nel 2008 costituisce tuttora uno dei migliori esempi di terapia personalizzata in Medicina.

Lo screening consiste nel prelievo di un campione di sangue o saliva o di un tampone buccale. Da questo campione viene poi estratto il DNA umano che è analizzato in una regione specifica per determinare se è presente una particolare sequenza che viene chiamata "allele HLA-B\*5701". Se è presente il referto indicherà "HLA-B\*5701 positivo", se non lo è invece indicherà "HLA-B\*5701 negativo". In questo ultimo caso la persona ha una probabilità residua praticamente nulla (0% secondo lo studio PREDICT-1) di avere una reazione di ipersensibilità ad abacavir diagnosticata clinicamente e confermata immunologicamente da patch test ed ha una probabilità tra 0% e 3,4 %, secondo i diversi studi pubblicati, di avere una reazione di ipersensibilità al farmaco diagnosticata solo clinicamente (senza successiva conferma immunologica).

Di fatto, la persona può assumere con più sicurezza il farmaco, senza il timore di "reazioni allergiche" (HSR). Di seguito una Tabella che evidenzia l'utilità del test.

## LO SCREENING: UN AIUTO INDIRECTO PER POTER USUFRUIRE DEL FARMACO

Un aspetto interessante che la letteratura evidenzia è che, oltre alla drammatica riduzione della incidenza di ipersensibilità, nei pazienti HLA-B\*5701 negativi che assumono abacavir si riducono in maniera importante anche le sospensioni del trattamento per motivazioni diverse dalla ipersensibilità.

Questo effetto non può essere attribuito in maniera diretta alla screening, che è specifico per la reazione di ipersensibilità, ma indica invece che il test costituisce un affidabile punto di riferimento per il medico e per il paziente e permette di evitare sovradignosi che portano ad escludere senza idonea motivazione una importante opzione terapeutica.

## LINEE GUIDA: IL TEST VA FATTO A TUTTI I PAZIENTI NAIVE

Le Linee Guida Italiane per l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, come pure le Linee Guida EACS (Europee) e quelle della maggior parte di altri paesi raccomandano di effettuare lo

screening HLA-B\*5701 "per tutti i nuovi riscontri di infezione al fine di registrare il dato nelle cartelle cliniche dei pazienti".

La modalità ottimale per l'esecuzione del test è quindi alla visita iniziale, in maniera indipendente da quelle che poi saranno le decisioni sui trattamenti definiti sulla base dell'anamnesi della persona, della valutazione dei suoi specifici fattori di rischio e dei risultati delle indagini diagnostiche.

Lo screening HLA-B\*5701 effettuato alla visita iniziale

consente infatti una più informata e tempestiva decisione sul trattamento della persona all'inizio o in qualsiasi altro momento della sua vita e riduce anche alcune limitazioni, come ad esempio il tempo necessario per ottenere l'esito del test da parte del laboratorio. Si tratta inoltre di un test di basso costo che viene effettuato una sola volta.

## QUANTO È FATTO LO SCREENING?

Secondo dati raccolti e comunicati da ViiV Healthcare, l'azienda che commercializza il farmaco abacavir, la percentuale di medici che in Italia effettua il test alla visita iniziale è attorno a 64%.

Questo dato colloca l'Italia in una posizione intermedia rispetto ai maggiori paesi Europei. La Spagna si colloca al primo posto col 99%, seguita dalla Francia con l'83%. Seguono l'Italia, invece, l'Inghilterra con 61% e la Germania con 58%.

Anche il questionario che la governance per le Linee Guida Italiane ha indirizzato ai medici per conoscere la loro adesione alle raccomandazioni delle Linee Guida stesse include un quesito circa l'effettuazione dello screening su tutti i pazienti, oppure solo in casi selezionati o solo prima di prescrivere abacavir. I risultati, quando disponibili, potranno fare maggiore luce sulla situazione italiana e, speriamo, contribuire a stimolare l'adesione a questa, come pure a tutte le altre raccomandazioni delle Linee Guida.

## ASPETTI REGOLATORI

La scheda tecnica dei farmaci contenenti abacavir indica che questo farmaco può essere somministrato dopo aver eseguito lo screening nei pazienti risultati negativi, mentre per le persone positive non dovrebbe essere somministrato, a meno che nessuna altra opzione terapeutica sia disponibile.

Screening HLA-B\*5701 e riduzione del rischio di ipersensibilità ad abacavir

	% di ipersensibilità quando lo screening non veniva effettuato	% di ipersensibilità sulle persone HLA-B*5701 negative	Riduzione del tasso sospensione di abacavir per cause diverse dalla ipersensibilità
Coorte di Perth	8%	0%	Da 8% a 4%
Coorte di Brighton	6,2%	0,5%	-
Popolazione multi-etnica francese	12%	0%	Da 10,2% a 7,3%
Studio PREDICT-1	-	0% Diagnosi clinica confermata con patch test 3,4 % Solo diagnosi clinica	-

Lucas et al. J of Antimicrobial Chemotherapy 2007  
Zucman et al. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007  
Mallal et al. NEJM, 2008

# GLI EFFETTI EXTRASCHELETRICI DELLA VITAMINA D

## INTRODUZIONE

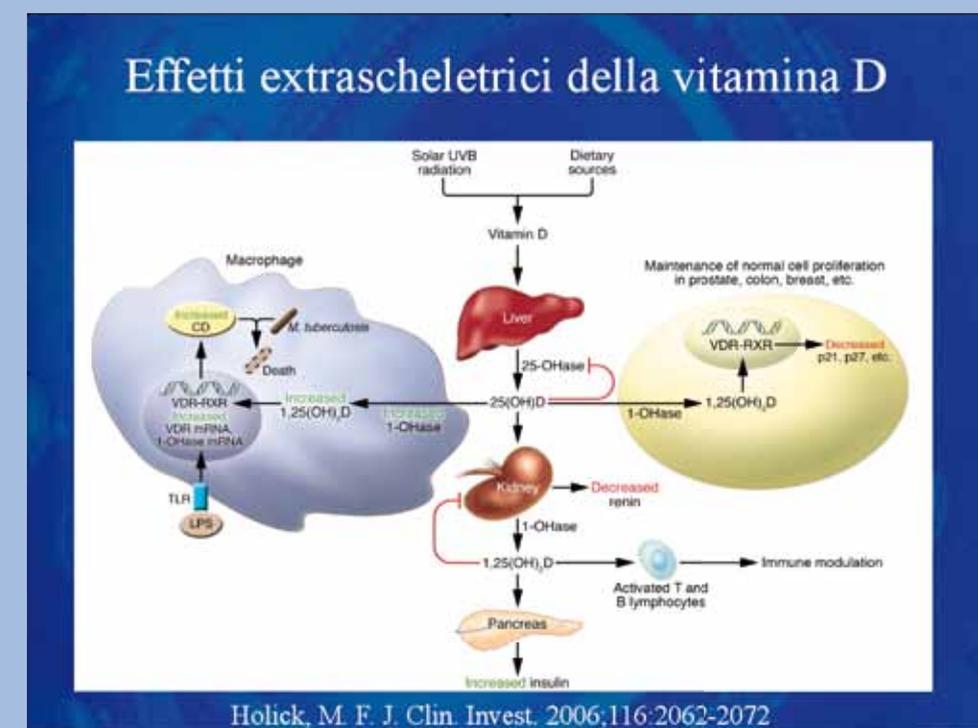
Abbiamo già scritto su numeri precedenti di Delta come la vitamina D abbia un ruolo insostituibile nella prevenzione e nel trattamento della perdita della resistenza ossea che si osserva così frequentemente nella persona con infezione da HIV; infatti, l'ipovitaminosi D nell'infezione da HIV ha una prevalenza fino all'80% nelle coorti osservazionali, e adeguati livelli di vitamina D risultano indispensabili per il mantenimento di un'ottimale mineralizzazione ossea.

Per questi motivi, la supplementazione di vitamina D rappresenta oggi un presupposto indispensabile a qualsiasi trattamento per l'osteoporosi in HIV: numerosi studi dimostrano, infatti, l'efficacia della supplementazione di vitamina D sul rischio di frattura. Queste considerazioni, già fatte, valgono per quanto concerne la funzione prettamente "scheletrica" della vitamina D, certamente la più conosciuta.

Negli ultimi anni, però, la scoperta che molti tessuti e, soprattutto, le cellule del sistema immunitario presentano il recettore per la vitamina D (Vitamin D Receptor, VDR) ha aperto nuovi orizzonti sulle molteplici funzioni di questa vitamina, specie nella persona con HIV. Un numero crescente di dati, infatti, conferma come un adeguato stato vitaminico D intervenga positivamente sull'incidenza di malattie importanti come diabete, vari tipi di tumore, malattie cardiovascolari, infezioni respiratorie, patologie cutanee e autoimmuni, eventi AIDS correlati, spessore intima - media carotidea, immunoriconstituzione, stenosi coronarica silente, dolore da dismenorrea, ed altro ancora.

Il ruolo della vitamina D nelle neuropatie, ad esempio, sta suscitando molto interesse poiché è stato osservato che questa vitamina, i cui recettori sono presenti in alcuni distretti del nostro cervello, può avere effetto su alcuni neurotrasmettitori e su diverse funzioni cerebrali: soggetti con ipovitaminosi D hanno maggiore probabilità di andare incontro a depressione.

Inoltre, alla luce degli studi più recenti sul binomio vitamina D-sclerosi multipla, è ipotizzato che la supplementazione con vita-



mina D possa indurre effetti benefici sia in termini di progressione sia di prevenzione della malattia.

## D e Muscoli

Spesso la lipodistrofia è associata a modifiche parallele anche del tono muscolare. I recettori per la vitamina D sono presenti sulle cellule muscolari, ma la loro espressione tende a diminuire con l'avanzare dell'età. La vitamina D è in grado di stimolare la produzione di proteine muscolari e di favorire il trasporto del calcio, essenziale nella contrazione muscolare. Infatti, nelle persone con deficit muscolari i livelli di vitamina D sono insufficienti.

L'ipovitaminosi D è associata a quadri di miopatia prossimale, di deficit muscolare, di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e con conseguente aumento del rischio di cadute.

La supplementazione con vitamina D ha dimostrato di essere in grado non solo di ridurre il rischio di caduta, ma di determinare anche un miglioramento dell'equilibrio,

della forza muscolare, del tono posturale e della mobilità funzionale.

## D e Neoplasie

La vitamina D gioca un ruolo importante nella regolazione della crescita e differenziazione cellulare. Le persone con ipovitaminosi D hanno una maggiore predisposizione a sviluppare alcune neoplasie non-AIDS correlate, come il carcinoma del colon, prostata e mammella. Esiste una significativa correlazione negativa tra ipovitaminosi D e rischio di tumore della mammella soprattutto per valori di 25(OH)D <50 nmol/l.

Uno studio osservazionale (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) effettuato su oltre 520.000 partecipanti (uomini e donne, età media 58 anni), reclutati in 10 Paesi dell'Europa occidentale, compresa l'Italia, ha dimostrato una minore incidenza di quasi il 30% di carcinomi del colon-retto nei soggetti con valori prediagnostici di 25(OH)D >75 nmol/l. Inoltre, vi è una significativa riduzione del rischio di andare incontro a tumore nei soggetti supplementati con vitamina D in associazione con calcio, rispetto al solo calcio o al placebo.

### **D** e **Patologie Cardiovascolari**

La carenza di vitamina D è correlata a un aumento del rischio di patologie cardiovascolari. Le persone con livelli di 25(OH) D <15 ng/ml presentano un rischio cardiovascolare (infarto del miocardico, ictus, insufficienza cardiaca) superiore rispetto a quelle con livelli medi di vitamina D >15 ng/ml.

Partecipando alla regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (essenziale ai fini del controllo della pressione sanguigna), la carenza di vitamina D rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo: infatti, in presenza di bassi livelli di vitamina D si osservano livelli mediamente più elevati di pressione sistolica. Rischi quasi 3-5 volte superiori di morte per scompenso cardiaco o di morte cardiaca improvvisa si osservano nei soggetti con livelli di 25(OH)D <25 nmol/l rispetto a quelli con livelli >75 nmol/l.

Nelle persone con infezione da HIV c'è un'associazione statisticamente significativa tra i livelli di vitamina D al basale e lo spessore intima - media a livello dell'arteria carotide comune. Infine, sempre in HIV, l'ipovitaminosi D correla con la stenosi coronarica silente.

### **D** e **Diabete**

In corso d'infezione da HIV la sindrome metabolica e l'insulinoresistenza si osservano con un'alta frequenza: un buono stato vitaminico D si associa a una riduzione della prevalenza sia di diabete di tipo 2 sia di sindrome metabolica. Nei pazienti con scompenso glicemico a digiuno, la supplementazione giornaliera di vitamina D e calcio attenua il previsto peggioramento con l'età della glicemia a digiuno e dell'indice di resistenza insulinica.

### **D** e **Infezioni Respiratorie**

La vitamina D svolge un ruolo importante nella difesa immunitaria, in particolare nella prevenzione delle infezioni del tratto respiratorio, specie della tubercolosi. Esiste anche una relazione inversa tra i livelli di vitamina D e le infezioni a carico del tratto respiratorio superiore: sebbene entrambi siano più comuni nella stagione invernale, l'associazione è stata confermata per tutto l'anno, ed è più forte nei soggetti con altre patologie concomitanti a carico dell'apparato respiratorio. Nei soggetti con asma, per esempio, l'integrazione della vitamina D non soltanto riduce l'incidenza delle in-

fezioni respiratorie, ma anche le riacutizzazioni della malattia. Sempre sul versante dell'immunità, in corso di HIV c'è una correlazione fra livelli di vitamina D pre-HA-ART ed entità del recupero successivo di linfociti CD4+.

### **D** e **Patologie Cutanee**

In corso di HIV, in alcuni casi la disregolazione immunitaria può slatentizzare patologie cutanee a componente autoimmune. La vitamina D svolge un'azione fondamentale nel mantenere l'integrità e la salute della nostra pelle, e la sua carenza è stata correlata all'insorgenza di patologie cutanee quali la psoriasi, la dermatite atopica e la vitiligine. In particolare, è stato osservato che la vitamina D svolge un ruolo chiave nei processi di produzione di peptidi antimicrobici cutanei e di citochine ad azione antinfiammatoria, due gruppi di sostanze coinvolte nell'insorgenza e sviluppo di patologie cutanee.

Nei pazienti con artrite reumatoide, il deficit di vitamina D è molto elevato, e i livelli di vitamina D risultano significativamente associati al grado di attività della malattia e alla disabilità. Infine, la supplementazione con vitamina D migliora la dermatite atopica.

### **CONCLUSIONI**

Poiché le persone con infezione da HIV hanno un documentato aumento del rischio di poli-patologie correlate a un deficit di vitamina D, insieme ad un'altissima prevalenza d'ipovitaminosi D, e poiché quest'ultimo dato è facilmente correggibile tramite una semplice e poco costosa supplementazione per via orale, sottolineiamo qui l'importanza di riconoscere la carenza di vitamina D e di correggerla subito in tutti i pazienti, proprio in virtù delle tante funzioni extra-scheletriche della stessa.

Questo dato acquista una rilevanza ancora maggiore alla luce del fatto che quasi ogni regime antiretrovirale, in quanto contenente o un NNRTI o un PI, agisce inducendo o inibendo l' $\alpha$ -1 idrossilasi, enzima che interviene sulla biodisponibilità finale della 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Le Linee Guida Italiane hanno volutamente inserito un apposito capitolo dedicato all'ipovitaminosi D, poiché questi dati devono oggi costituire parte integrante del patrimonio comune di conoscenze condivise, sia da parte del medico, sia del paziente.

**Marco Borderi**

U.O. Malattie Infettive

AOSP di Bologna - Policlinico S.Orsola - Malpighi



## G. QUANDO CAMBIARE LA TERAPIA

**“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**

Oggi sono disponibili diversi farmaci antiretrovirali potenti, ben tollerati e in grado di agire attraverso meccanismi differenti. Grazie ad essi è possibile approntare regimi terapeutici molto spesso altamente efficaci e ben tollerati. Tuttavia il successo non è scontato nella totalità dei casi: soprattutto se si tratta della prima combinazione terapeutica, può capitare che non si riesca a fermare la replicazione del virus (in questo caso si parla di *fallimento virologico*) oppure a ricostituire il sistema immunitario (*fallimento immunologico*); in altri più rari casi, si verificano delle patologie correlate anche in presenza di terapia (definito *fallimento clinico*).

In alcuni di questi casi insieme con il proprio medico può essere opportuno valutare la possibilità di cambiare regime antiretrovirale.

### IL FALLIMENTO VIROLOGICO

Se dopo sei mesi dall'inizio della terapia la viremia nel sangue non è *undetectable*, vuol dire che i farmaci scelti hanno fallito l'obiettivo virologico. Normalmente la soglia per la viremia *undetectable* è fissata a 50 copie/mL, ma esistono test in grado di rilevare anche quantità molto inferiori, fino a 2-3 copie per ogni millilitro. Questi esami, però, sono utilizzati soprattutto nella ricerca, perché il loro impiego presenta costi elevati e non offre particolari vantaggi nella pratica clinica quotidiana.

Naturalmente, se all'inizio della terapia la viremia era particolarmente elevata (sopra le 100.000 copie/mL) e se nel corso delle settimane si è registrato una costante diminuzione, non si considera fallimento virologico anche se alla 24esima settimana non si fosse raggiunta la soglia *undetectable*.

Si parla invece di fallimento virologico se, dopo aver raggiunto la soglia *undetectable*, la viremia presenta per due volte consecutive un incremento oltre questa soglia. In realtà, può accadere che per cause diverse la quantità di virus nel sangue aumenti occasionalmente: sono i cosiddetti *blips* viremici, considerati fisiologici se avvengono isolatamente. Ma se questo aumento della viremia viene confermato anche da una rilevazione successiva, allora si

sospetta che la pressione esercitata dai farmaci sulla replicazione virale si stia allentando: siamo quindi in fallimento virologico.

### LE CAUSE DI UNA VIREMIA NON-UNDETECTABLE

La potenza dei farmaci oggi disponibili e la possibilità di verificare, prima dell'inizio della terapia, che quei farmaci potranno risultare efficaci in quella specifica persona, rendono i fallimenti virologici estremamente rari. Nella maggior parte dei casi, se la viremia non viene soppressa stabilmente è perché i farmaci non vengono assunti correttamente: l'aderenza al regime terapeutico, infatti, è fondamentale per il suo successo. È indispensabile non saltare nessuna assunzione dei farmaci, prenderne la dose stabilita, rispettare orari ed eventuali indicazioni alimentari (assunzione a stomaco pieno o a stomaco vuoto, eccetera).

Qualsiasi sia il motivo che rende difficile rispettare le regole di assunzione dei farmaci, è assolutamente necessario parlarne con il proprio medico: il suo ruolo non è quello di rimproverare il paziente poco aderente ma di aiutarlo a trovare le strategie in grado di migliorare l'aderenza. Se è la mancanza di aderenza a non far funzionare l'attuale regime terapeutico, piuttosto che cambiarlo è bene lavorare sui fattori che ne impediscono la corretta assunzione.

### LA COMPARSA DI RESISTENZE

Un altro motivo per cui può verificarsi fallimento virologico è la comparsa di resistenze. Il meccanismo che genera l'insorgere di resistenze è già stato esaminato in un articolo precedente (vedi Delta n. 55, autunno 2011). In breve, quando la pressione dei farmaci è insufficiente ad abbattere radicalmente la replicazione virale, il virus può selezionare delle mutazioni che gli consentano di proliferare anche in presenza di terapia. Di norma, prima di iniziare la terapia si effettua un test sulle resistenze che può predire se alcuni farmaci risultano inefficaci contro quel particolare ceppo di virus. Tuttavia in caso di fallimento virologico, se non si riesce a individuarne la causa, è consigliabile effettuare nuovamente il test di resistenza, anche perché questo esame può fornire indicazioni anche sull'aderenza (se ad esempio si conferma che non ci sono resistenze alla terapia in corso, è più probabile che la causa del fallimento sia in una scarsa aderenza).

Fino a poco tempo fa, per avere risultati attendibili dal test di resistenza era necessario avere una viremia di almeno 1.000 copie/mL (gli esami non erano abbastanza sensibili da rilevare i ceppi resistenti in un campione troppo scarso). Oggi, però, è possibile eseguire test di resistenza anche a bassi livelli di viremia, anche con meno di 500 copie/mL. Per questo, nel caso di fallimento virologico anche con viremie molto basse, se il laboratorio di virologia di riferimento lo permette, è opportuno procedere comunque alla valutazione delle resistenze. Ovviamente, nel caso emergesse resistenza a uno o più farmaci del regime in corso, sarà necessario cambiare terapia e passare a un regime di seconda linea.

### CONCENTRAZIONE EFFICACE DEI FARMACI

Un'ulteriore causa del fallimento virologico è rappresentata dalla scarsa concentrazione dei farmaci. Il livello di farmaci nel sangue potrebbe subire delle modifiche, oltre che per una non corret-

## RUBRICA

GIULIO MARIA CORBELLI  
MEMBRO EATG

## IL PAZIENTE INFORMATO

ta modalità di assunzione, anche per interazioni con altri farmaci, con l'alimentazione o in conseguenza di disturbi gastrointestinali. È noto, infatti, che alcuni medicinali anche di origine naturale possono alterare la concentrazione di determinati antiretrovirali; peraltro, vi sono dei farmaci anti-Hiv che devono essere assunti a stomaco pieno, altri a stomaco vuoto, altri ancora la cui concentrazione varia se vengono assunti con cibi grassi o altro.

Anche alcune droghe ricreative possono alterare i livelli di farmaci nel sangue, anche se gli studi in questo senso non sono moltissimi: tabacco e marijuana sembrano abbassare la concentrazione di atazanavir, mentre tabacco e alcol in alcuni individui geneticamente predisposti altererebbero la concentrazione di efavirenz. Anche il principio attivo dell'Ecstasy, l'MDMA, aumenta le proprie concentrazioni se preso con ritonavir; per questo è fortemente sconsigliato l'uso di Ecstasy se si assume questo farmaco. Alcuni casi singoli avvenuti in varie parti del mondo suggeriscono che la concentrazione di droghe come GHB o Crystal può raggiungere livelli tali da mettere a rischio la vita in soggetti che assumono inibitori della proteasi o ritonavir.

Per comprendere se la concentrazione dei farmaci nel sangue ha raggiunto livelli tali da rendere attendibile una completa efficacia, può essere utile ricorrere alla sua misurazione attraverso un esame chiamato TDM o *Therapeutic Drug Monitoring*. Si tratta di misurare la concentrazione in campioni di sangue che in alcuni casi possono essere prelevati a intervalli di tempo prestabiliti per indagare l'andamento dei livelli di farmaco nel tempo. La TDM è considerata utile per misurare la concentrazione degli NNRTI (inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, cioè nevirapina, etravirina e efavirenz) o dei PI (inibitori della proteasi); la concentrazione nel sangue degli N(t)RTI (inibitori della trascrittasi inversa nucleotidici), invece, non fornisce indicazioni utili sulla potenziale efficacia di questi farmaci.

Un fallimento virologico provocato da una scarsa concentrazione del farmaco può essere risolto lavorando, se possibile, sulle cause dell'abbassamento dei livelli di farmaci, in alternativa modificando il regime terapeutico.

## ALTRI ESAMI

In certi casi di fallimento virologico può dimostrarsi utile la determinazione del tropismo virale. Si tratta di un esame che mira a identificare quale proteina, presente sulla superficie delle cellule, il virus utilizza per attaccarsi ad esse e aggredirle. Queste proteine vengono dette *co-recettori* del virus, perché vengono usati dal virus come secondo "aggancio" (il primo è la proteina CD4) alla cellula. I due principali co-recettori sono il CCR5 e il CXCR4. Conoscere il tropismo virale, cioè quale co-recettore il virus usa, è indispensabile nel caso si stia utilizzando il maraviroc, farmaco attivo esclusivamente su ceppi virali che usino il co-recettore CCR5. In caso di fallimento virologico, la determinazione del tropismo virale è particolarmente utile se si sta usando maraviroc ma può fornire indicazioni sulle possibili opzioni terapeutiche anche se si assumono altri regimi.

## FALLIMENTO IMMUNOLOGICO

Il fallimento immunologico si ha in quei casi in cui la replicazione virale viene correttamente abbattuta (si raggiunge cioè la soglia

*undetectable*) ma il patrimonio di linfociti CD4+ distrutto dal virus non viene ricostruito sufficientemente. Non c'è accordo su quale debba essere un livello di CD4+ considerato soddisfacente, anche perché questo valore è estremamente variabile anche nella popolazione generale. Certo se, nonostante una completa soppressione del virus, ci si mantiene a livelli di CD4+ inferiori alle 200 cellule per microlitro, si può certamente parlare di *immunological non-responders* cioè persone in fallimento immunologico.

Purtroppo anche cambiando regime terapeutico per adottarne uno più aggressivo oppure aggiungendo un altro farmaco al regime precedente (*intensificazione*) non sempre si ottengono risultati significativi; se queste strategie possono essere valutate in tutta sicurezza nell'ambito di studi clinici, nella pratica quotidiana il loro utilizzo è sconsigliato perché potrebbe esaurire precocemente una opzione terapeutica che si può dimostrare preziosa in futuro.

Negli *immunological non-responders* è fondamentale valutare i diversi fattori che possono essere coinvolti nel mancato ripristino dei linfociti CD4+, come ad esempio: la presenza di infezioni opportunistiche o non opportunistiche, l'utilizzo di farmaci come interferoni, chemioterapici o particolari combinazioni di antiretrovirali che si sono dimostrate essere associate con il fallimento immunologico.



# 25 ANNI DEL

**SOCIALE**  
ROBERTO BIONDI



Il 20 giugno si è svolto a Roma presso l'ISS il convegno nazionale per celebrare un network che ha avuto non solo il ruolo di informare gli utenti, ma anche di condividere i contenuti scientifici inerenti l'HIV e l'AIDS, la metodologia dell'intervento di counselling telefonico, nonché un sistema di raccolta dati relativo alle telefonate ricevute.

## LA STORIA

Questa *helpline* è nata nel 1987, con sede prima presso il Ministero della Salute (Centro Operativo AIDS), poi presso l'ISS dove ha sede ancora oggi. La dottoressa Anna Luzi, che l'ha vista nascere, è tuttora responsabile scientifico, aprendo le porte anche ad altre *helplines* a livello locale e nazionale (ben ventuno), che si sono rivelate preziose per la visione più chiara di un panorama molto frammentario, quale quello italiano.

L'intenzione è stata sempre quella di ascoltare e rispondere, attività che ha fatto diffondere un modo innovativo di vedere la patologia, "un'apertura della torre d'avorio della scienza italiana verso la popolazione".

Dopo una serie di vicissitudini avvenute dall'81, nell'86 s'identifica una malattia, allora etichettata come 'cancro dei gay' ed altre accezioni a dir poco inquietanti, chiamata AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita). Nell'87, istituita la Commissione Nazionale AIDS e il Telefono Verde, si stabiliscono contatti privi di giudizi di valore facilitando la consapevolezza della salute. Tutto ciò fino al 2010, quando il TVA - Telefono Verde AIDS - diventa TVA AIDS/IST (infezioni sessualmente trasmesse) grazie ad un progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute.

## TELEFONO VERDE AIDS E IST OGGI

Nel dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate si colloca l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione e Formazione. Una squadra impegnata e attiva con psicologi, esperti in comunicazione e medico legale. Negli ultimi sei anni sono stati raccolti oltre due milioni di euro per i diversi progetti realizzati.

## ALCUNI DATI

In venticinque anni sono pervenute 689.969 telefonate. Purtroppo c'è stato un calo dell'attenzione, secondo una statistica che vede in parallelo i dati di allora rispetto a quelli di oggi. Però, c'è stato un aumento delle telefonate da parte di persone che sostengono di avere comportamenti eterosessuali (più del 65%), dato significativo sul fatto che l'HIV è una condizione *di tutti*. Circa il 7% degli utenti ha meno di venti anni. Si osserva una netta prevalenza dei maschi (oltre il 90%). Il 75% tra i 20 e i 39 anni.

## TVA in Emilia Romagna: esempio da seguire

La Regione Emilia Romagna da 25 anni è in ascolto. Il Telefono Verde AIDS Emilia Romagna nasce il 28 luglio del 1992 con operatori formati che, in questi anni hanno dato informazioni, offerto un intervento di counselling telefonico e permesso di avere accesso al test HIV prenotandolo in modo anonimo e gratuito in tutti i centri sanitari della regione. Numero verde **800.85.60.80**, con operatori sanitari rispondono dal lunedì al venerdì, dalle 14.00 alle 18.00. Il lunedì anche dalle 9.00 alle 12.00.

## CONTATTI DEL TVA

**800.861.061**

Il servizio dispone di sei linee telefoniche, attive dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle 18.00.

Gli esperti rispondono oltre che in lingua italiana anche in lingua inglese, francese e portoghese.

Dal 1 febbraio 2012 il TVA si avvale della competente consulenza di un legale esperto nell'area della tutela dei diritti delle persone con Hiv e delle loro famiglie.

Il legale, presente presso il servizio due volte a settimana, risponde in lingua italiana e in lingua inglese.

**DELTA**  
rivista di informazione sull'HIV  
n. 59, Autunno 2012

### 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, 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 ViiV Healthcare per il supporto al n. 59 di Delta.*

*Sito web di Nadir - [www.nadironlus.org](http://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](mailto:redazione@nadironlus.org)*