



Alessandra Sessa

UNO SGUARDO DAL PONTE

La crisi economica ha segnato il 2012 colpendo anche il settore della salute. Il 2013 non si profila migliore.

Nel panorama dell'HIV, il costo della spesa farmaceutica e della diagnostica rappresentano un grave conflitto per le farmacie ospedaliere che faticano a coprire le necessità dei pazienti a causa delle restrizioni imposte dalle regioni.

Si aggiunge l'arrivo dei nuovi farmaci coformulati, approvati da mesi nel resto dell'Europa, che creerà un ulteriore problema di accesso, causato dai dettami del controllo della spesa sanitaria.

L'accesso ai generici (o bioequivalenti), in fase di approvazione dal Parlamento Europeo, potrebbe comportare gli "spacchettamenti" dei coformulati. Ci si chiede ancora quanto siano affidabili i generici in una patologia ad esito mortale ove un possibile sotto-dosaggio può comportare conseguenze che richiedono interventi terapeutici ancora più onerosi.

Il personale ospedaliero viene tagliato, i servizi per il paziente sono, di conseguenza, più affrettati.

Le campagne di prevenzione sono visibili a tempi ridotti, quindi l'impatto è nullo. Si parla di profilattico, ma... è meglio parlarne poco.

Consulta e Commissione Nazionale AIDS scadono in aprile. Saranno rinnovate? O finirà l'interesse del Ministero a mantenere due organi consultivi che hanno capacità propositive in materia?

Il panorama si oscura. Ci auguriamo che il nuovo Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, che si è occupato per anni della patologia, riesca a riportare, per quanto gli sia possibile, prevenzione e ricerca sull'HIV tra le priorità delle istituzioni.

CROI 2013

ATLANTA, 3 - 6 Marzo 2013

pag. 8



CWorkshop
CNHIV cure and eradication:
a feasible option?

pag. 16

2 BREVI

4 IMMUNOATTIVAZIONE

6 RIMEDI NATURALI

7 ASTENIA

11 RINNOVO PATENTE PER HIV+

12 L'ITALIA DELL'HIV: EMILIA ROMAGNA

14 HIV E CORPO: PREVENZIONE DEI RISCHI

18 CONSIDERAZIONI SULLA TRASMISSIONE

20 VACCINO HPV ANCHE A PERSONE CON HIV

BREVI

FILIPPO VON SCHLÖSSER

TERAPIA

PREZISTA® 800 MG QD

Il 16 gennaio 2013, L'EMA ha approvato il nuovo dosaggio di darunavir che consente la diminuzione a una pillola una volta al giorno basandosi sullo studio C176 che aveva valutato due dosaggi: 800 mg QD contro 400 mg BID. I risultati dello studio hanno confermato che la percentuale di assorbimento era simile se assunto una volta al giorno. Se da un lato l'innovazione implica la riduzione del numero di pillole, dall'altro obbliga ad una maggiore attenzione all'aderenza.

TOSSICITÀ MUSCOLARE CON RALTEGRAVIR (ISENTRESS)

In uno studio australiano su 318 pazienti di 51 di età media, sono stati riscontrati effetti collaterali al raltegravir, non collegati alla durata della terapia, in un 42% dei soggetti. In particolare la maggior parte di essi ha riportato mialgia e dolore muscolare. Le tossicità che si sono riscontrate sono: aumento della creatinina, dolore muscolare generalizzato, debolezza muscolare con perdita di massa ed infine rhabdmiolisi. Gli sperimentatori suggeriscono un monitoraggio della mialgia e dei valori di laboratorio, pur non ritenendo opportuno un cambiamento di terapia. Sono necessari ulteriori studi per definire importanza ed eventuale peggioramento del danno muscolare in presenza di

raltegravir, anche tenendo in conto il fattore di confusione che può creare l'esercizio muscolare associato alla terapia con il farmaco.

Lee FJ et al. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination anti-retroviral therapy in HIV-infected adults. J Acquir Immune Defic Syndr, online edition, 2013.

RISULTATI DEL SOFOSBUVIR

Studi FISSION di sofosbuvir (SVR, nucleotide inibitore della proteasi, una somministrazione orale al giorno) con ribavirina e NEUTRINO di sofosbuvir con interferone e ribavirina ambedue paragonati a standard di cura in pazienti naive.

La risposta virologica sostenuta è stata a 12 settimane del 97% in presenza di genotipo 2 e del 56% di genotipo 3 contro il regime con ribavirina ed interferone con il 78% e il 63% ri-

spettivamente. I pazienti già in stato di cirrosi che hanno risposto alla terapia con SVR sono stati il 47% contro il 38% in terapia standard. Gilead chiede ora l'approvazione del farmaco per i genotipi 2 e 3 in associazione con RBV nei pazienti naive o che non tollerano interferone e per i genotipi 1,4,5,6 del farmaco associato a RBV+interferone.

F Raffi, A Rachlis, H-J Stellbrink, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. The Lancet. January 8, 2013

LJ Waters and TJ Barber. Dolutegravir for Treatment of HIV: SPRING Forwards? (Commentary). The Lancet. January 8, 2013

Pharmastar, 4 febbraio 2013

SOCIALE

MARINO: TEST ALLARGATO

Ignazio Marino, presidente della Commissione parlamentare d'inchiesta sul Servizio sanitario nazionale, ha proposto il test dell'Hiv per tutte le persone ricoverate in ospedale, per tutte le donne in stato interessante (negli ultimi due anni in Italia sono nati 30 bambini con Hiv) e per tutti coloro che si rivolgono ai Sert.

"Nonostante la legge 135 del 1990 sia avanzata - sempre secondo Marino - è necessario un impegno maggiore per la tutela e la cura delle persone sieropositive. E poi, per quanto la ricerca abbia raggiunto risultati, è

importante che lo Stato investa sulla prevenzione attraverso campagne di sensibilizzazione senza ipocrisie."

Secondo Davide Croce, direttore Crems-Centro ricerca in economia e management in sanità dell'università di Castellanza, la spesa farmaceutica per l'Aids pesa

per il 37% su quella ospedaliera ed è pari a 661,5 milioni di euro.

Il costo complessivo di ogni nuovo paziente dal momento della diagnosi fino a circa 70 anni di età è di 400 mila euro.

Sanita.news 2/12/2012

POPOLAZIONI MIGRANTI: PIÙ COLPITE DALL'HIV

Nella scorsa giornata mondiale dell'AIDS, il segretario generale dell'IOM ha confermato l'alta incidenza di HIV nelle popolazioni migranti in quanto debbono affrontare la doppia stigmatizzazione dell'emarginazione e dell'infezione. Urge l'applicazione dei diritti umani per assicurare l'accesso universale alla prevenzione, alla terapia e al supporto di tali popolazioni.

Anche se nei paesi occidentali il numero totale di persone con HIV è aumentato negli ultimi 10 anni, le popolazioni migranti sono a maggior rischio in quanto, oltre all'emarginazione, devono affrontare barriere culturali e sociali per l'accesso ai sistemi sanitari. Ad esempio, in Canada, i migranti sono di 8,5 volte più numerosi del resto della popolazione. Negli Stati Uniti, gli stranieri

rappresentano il 13% della popolazione generale, ma il 16,2% è colpita da nuovi contagi. In Italia, la proporzione di stranieri con nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata a un massimo di 32,9% nel 2006. Nel 2011 era del 31,5% (COA 2012)

UN MILIARDO DI EURO AL FONDO GLOBALE

Il Ministro della Cooperazione Economica tedesco ha annunciato che dal 2013 al 2016 la contribuzione del suo Paese al Fondo Globale sarà di un miliardo di euro. La Germania ha fiducia che, con il proprio esempio, ci avvicineremo al momento dell'inizio della fine dell'AIDS.

IAS, UN QUARTO DI SECOLO

L'International AIDS Society (IAS), che ha appena compiuto 25 anni, conta oltre sedicimila iscritti, ha realizzato molti progetti rivolti all'innovazione scientifica sull'HIV e conferenze di calibro internazionale. Da sottolineare il recente progetto "Towards the Cure", che mira a stimolare la ricerca sull'eradicazione dell'infezione.

L'impegno globale di IAS, come dichiara l'attuale presidente, Franciose Barré-Sinoussi, è quello di difendere le comunità più vulnerabili, oggetto di discriminazione e pregiudizio, che vivono in nazioni ove la politica si basa più sull'ideologia che sulle evidenze scientifiche.



PATOLOGIA

NEUROCOGNITIVO: FATTORI PREDITTIVI

Sappiamo che le cellule del sistema immunitario infettate dall'HIV sono trasportate dal sistema linfatico nei linfonodi e nel cervello. L'HIV di per sé non infetta il cervello ma le cellule del sistema immunitario che circondano il sistema nervoso centrale e, di conseguenza, il liquor. Le cellule infettate producono infiammazione a livello dell'SNC. Ciò può produrre disfunzioni cerebrali. Se la terapia non è somministrata, l'infiammazione può produrre una insufficienza neurocognitiva che può alterare la chiarezza di pensiero, la memoria e la concentrazione. In casi estremi, si assiste addirittura a cambiamenti nella personalità e perdita del controllo muscolare.

Uno studio canadese ha arruolato 1.300 persone, 44 anni di media, con HIV da 10 anni e con CD4 basali < 174 e HIV/RNA di 161.000 copie. 90 di esse ha sviluppato sintomi neurocognitivi ed, in particolare, 19 di esse disfunzione neurocognitiva e 71 demenza da HIV. I fattori predittivi erano l'età, il tempo di esposizione all'HIV, il nadir di CD4 e i valori di HIV/RNA prima del trattamento.

Anche lo studio europeo CASCADE, su 15.308 partecipanti, ha mostrato lo sviluppo di demenza in 222 partecipanti. Lo studio canadese non ha fatto altro che confermare tali dati e i fattori predittivi. In particolare è stato notato da quest'ulti-

mo che vi è un'associazione tra la storia di abuso di sostanze, l'epatite C e l'insufficienza cognitiva.

Sean R. Hosein, CATIE, febbraio 2013

HIV + HCV: RISCHI NEUROCOGNITIVI

L'edizione online di JAIDS conferma l'aumentato rischio di insufficienza neurocognitiva durante la coinfezione di HIV/HCV. I ricercatori del Dipartimento Veterinari degli USA ha analizzato i coinfezati e un gruppo di controllo. I risultati hanno dimostrato che, nonostante i due virus fossero ben controllati, erano evidenti leggere ma significative insufficienze cognitive nei coinfezati, che rispondevano ai test con scarsa attenzione e mostravano funzioni ridotte sia motorie che cerebrali. Anche i test sulla memoria visiva e verbale erano significativamente inferiori nel gruppo coinfezato.

La valutazione è stata poi allargata anche ai sintomi di depressione e si è riscontrato un dato maggiore nei coinfezati. La ricerca suggerisce che vi sono effetti sinergici tra i virus HIV e HCV che comportano deficit neuropsichiatrici in questa popolazione.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, online edition, 2012.

IL FUMO ACCELERA IL DECLINO COGNITIVO

Il fumo non solo fa male a cuore e arterie, ma anche al cervello, danneggiando la memoria e le capacità logiche e di apprendimento. Il rischio di infarto o di ictus è "significativamente associato al declino cognitivo", aumentando il rischio di demenza o di Alzheimer.

E' quanto emerge da una ricerca del King's College di Londra condotta su 8.800 persone oltre i 50 anni.

Gli scienziati hanno raccolto una serie di dati sulle condizioni di salute e sullo stile di vita dei

pazienti, sottoponendoli a diversi test cognitivi. I soggetti, testati di nuovo a distanza di quattro e otto anni, dimostrano che tra malattie cardiovascolari - spesso provocate o aggravate dalle sigarette - e patologie cognitive, esiste una stretta correlazione: chi è più soggetto al rischio di ictus o infarto presenta anche un maggiore deterioramento delle condizioni del cervello. I fumatori hanno registrato punteggi più bassi nei test di memoria e apprendimento.

Sanita.news 29/11/2012

INTRECCIO PERICOLOSO: IMMUNOATTIVAZIONE E PATOLOGIE NON AIDS CORRELATE

MOLTI ASPETTI DELL'INFEZIONE DA HIV RESTANO ANCORA SCARSAMENTE COMPRESI, TRA DI ESSI UNO CHE DA ALCUNI ANNI STA POLARIZZANDO L'ATTENZIONE DI MOLTI RICERCATORI. E' QUELLO CHE VIENE DEFINITO COME "PROCESSO DI IMMUNO-ATTIVAZIONE CRONICA" CHE CARATTERIZZA QUESTA MALATTIA.

INDIVIDUAZIONE DELLA TEMATICA

Con il termine immuno-attivazione si intende uno stato di persistente attivazione delle cellule del sistema immunitario che assumono un atteggiamento di "allerta immunologica" associato ad espressione di markers di superficie e prodotti cellulari proinfiammatori. Al momento non sappiamo quanto l'immuno-attivazione dipenda direttamente dall'attività del virus, oppure dai danni immunologici che può aver prodotto. I dati disponibili in letteratura sembrano tuttavia suffragare l'ipotesi che la concomitanza di cofattori come danneggiamento della mucosa intestinale da parte dell'HIV, conseguente traslocazione microbica intestinale e replicazione virale residua possano essere tra i fattori alla base di tale processo.

LA PERSISTENZA

Se da un lato appare ormai assodato il fatto che l'immuno-attivazione è tra i fattori che sostengono la patogenesi dell'infezione da HIV, è invece di più recente acquisizione l'evidenza che significativi livelli di attivazione del sistema immunitario possono persistere anche in persone trattate con terapia antiretrovirale combinata e con carica virale stabilmente soppressa. Una delle principali implicazioni di questa osservazione è che la persistenza e l'intensità del processo di immuno-attivazione, indipendentemente dalla soppressione virologica, può essere correlato in modo significativo con una senescenza precoce, con il danno d'organo e con patologie non AIDS-relate.

Infatti, se in passato le manifestazioni cliniche della malattia erano principalmente legate alla condizione di immunodeficienza, oggi con la disponibilità di terapie antiretrovirali efficaci e l'allungamento dell'aspettativa di vita, appaiono legate principalmente ai danni d'organo a livello cardiovascolare, renale, epatico, cerebrale e osteoarticolare.

GLI STUDI DI SUPPORTO

Sempre più lavori scientifici sembrano confermare questa idea: ad esempio una ricerca italiana condotta nel 2012 ha evidenziato come l'immuno-attivazione intratecale giochi un ruolo significativo nella neuropatogenesi dell'impairment cognitivo e come, anche in questo caso, la terapia antiretrovirale non sia in grado di modificare significativamente i livelli di attivazione immunitaria nel sistema nervoso centrale. Un altro recente lavoro del gruppo di Gupta invece ha evidenziato come la proteinuria possa essere considerata una misura surrogata dell'immuno-attivazione nei pazienti in terapia antiretrovirale, a indicare come malattia renale e attivazione cronica del sistema immunitario siano correlate.

Un ulteriore lavoro pubblicato nel 2012 su AIDS ha mostrato come la traslocazione microbica, mediante l'iperstimolazione delle cellule B e l'immunoattivazione cronica, possa rappresentare un trigger non solo per le malattie non AIDS-relate ma anche per lo sviluppo dei linfomi non-Hodgkin nel paziente con HIV; a conferma di questo dato gli autori riportano un'associazione tra rischio di sviluppare questo tipo di neoplasia e markers di traslocazione microbica e di immuno-attivazione come i livelli di CD14 solubile e di lipopolisaccaride (LPS).

Tuttavia, la maggior parte dei dati a supporto dell'idea che l'immuno-attivazione sia il motore del processo di immunosenescenza e delle patologie non AIDS-relate, sono stati accumulati nella malattia cardiovascolare. Già i risultati dello SMART (uno studio su circa 6000 soggetti asintomatici HIV positivi con buon compenso immunologico randomizzati a rimanere o interrompere la terapia) avevano evidenziato che l'aumento del rischio cardiovascolare osservato durante l'interruzione della terapia correlava positivamente

con livelli sistemici di citochine pro-infiammatorie. Questi dati pertanto portavano già in sé un nuovo modo di concepire i determinanti del rischio cardiovascolare introducendo, accanto al danno diretto del virus e all'effetto avverso della terapia antiretrovirale, il concetto di danno da immuno-attivazione.

CUORE E CIRCOLAZIONE IN PARTICOLARE

Tuttavia studi successivi hanno confermato l'importanza e l'impatto del processo di attivazione immunitaria sul danno cardiovascolare nei pazienti HIV. E' stata investigata l'aterosclerosi coronarica mediante angiografia TC cardiaca in diversi sottogruppi di soggetti con HIV in terapia con carica virale non rilevabile ed elite controllers (pazienti con carica viremica negativa in assenza di terapia ma con significativi livelli di immuno-attivazione). I risultati di questo lavoro mostravano come anche negli elite controllers, pur in assenza di replicazione virale e di effetti avversi della terapia, vi fosse un'elevata prevalenza di aterosclerosi coronarica (78%) giustificata dagli alti livelli di immuno-attivazione.

Un ulteriore paper, pubblicato dal gruppo di Lederman, ha mostrato come il processo di immuno-attivazione possa impattare anche attraverso l'alterazione dei meccanismi della coagulazione: gli autori infatti hanno evidenziato come lipopolisaccaride e flagellina, che sono markers di attivazione immunitaria, inducano un incremento dei monociti che esprimono un fattore tissutale (TF, thromboplastin) procoagulante in grado di spiegare l'aumentato rischio trombotico associato all'infezione.

E' interessante soffermare l'attenzione su come il processo di immuno-attivazione influenzi non solo aspetti patogenetici e clinici della malattia cardiovascolare in corso di infezione da HIV, ma anche quelli di rilevanza diagnostica.

Considerato che molti studi hanno indicato un aumento del rischio di cardiopatia e vasculopatia nella popolazione sieropositiva, l'utilizzo di strumenti di stratificazione del rischio cardiovascolare, tributati dall'esperienza nella popolazione generale, è divenuto una risorsa importante nella pratica clinica: per questo motivo lo score di Framingham, il PROCAM, e il sistema SCORE sono tuttora ampiamente utilizzati an-

che su pazienti HIV, per valutare il rischio di malattia coronarica. Il problema è che tali sistemi di stima riescano a prevedere solo in parte la morbilità e la mortalità per malattia cardiaca.

FATTORI PREDITTIVI DI RISCHIO

Pertanto, la valutazione del rischio cardiovascolare sulla base di modelli convenzionali non offre un buon valore predittivo per la popolazione HIV positiva. La ragione per cui gli strumenti di stratificazione del rischio tendono a sottovalutare quello cardiovascolare è da ricercarsi nel fatto che i pazienti sieropositivi sono una popolazione in cui la probabilità di sperimentare eventi coronarici dipende non solo da fattori di rischio tradizionali, ma anche da stile di vita, parametri metabolici, predisposizione genetica, fattori virali, attivazione del sistema immunitario, infiammazione cronica e gli effetti collaterali della terapia antiretrovirale.

Se i fattori di rischio tradizionali per le malattie cardiovascolari hanno una fondamentale importanza e sono gli stessi descritti nella popolazione generale (fumo, pressione arteriosa, età, sesso, razza e stato menopausale), anche gli altri fattori specifici per la popolazione sieropositiva giocano un ruolo importante.

Per esempio l'infezione da HIV non trattata può aumentarne la prevalenza in diversi modi con effetti parzialmente reversibili in terapia antiretrovirale stabile: una replicazione attiva del virus HIV può causare un incremento dei lipidi sierici aterogeni, un aumento dell'infiammazione sistemica, ipercoagulazione e riduzione della reattività endovascolare.

IL FATTORE OCCULTO

D'altra parte pazienti affetti da HIV trattati con terapia antiretrovirale di combinazione possono essere soggetti a complicanze metaboliche (per esempio dislipidemia, alterazioni del metabolismo del glucosio e anormale distribuzione del grasso corporeo), aumentando potenzialmente il rischio di malattie cardiovascolari. Tuttavia, anche se i fattori di rischio tradizionali e gli effetti collaterali giustificano gran parte del rischio, resta da consi-

derare un ulteriore fattore che si potrebbe chiamare il "registra occulto" dell'aumento del rischio nella popolazione sieropositiva.

Questo fattore è l'attivazione sistemica cronica del sistema immunitario: un grande numero di dati di fatto suggerisce che bassi livelli di attivazione immunitaria cronica e l'infiammazione persistente anche in corso di terapia efficace possano essere associati con un invecchiamento accelerato e con un incremento dell'incidenza di malattie aterosclerotiche.

APPROFONDIMENTI NECESSARI

Sulla base di queste considerazioni, sarebbe utile quindi ridisegnare la mappa di rischio cardiovascolare nella popolazione HIV positiva tenendo conto del "fattore immunoattivazione".

Nonostante molti dati siano stati acquisiti su questo argomento, la comprensione della persistente attivazione del sistema immunitario rimane oscura e risulta essere una delle principali sfide della ricerca sul trattamento dell'HIV.

Al momento attuale, considerate le sempre maggiori evidenze di una pericolosa liaison tra immuno-attivazione cronica, immunosenescenza precoce e progressione delle patologie non AIDS-relate, diviene imperativo

investire risorse per portare luce su questo nuovo affascinante tema.

*Gabriella d'Ettore, Giancarlo Ceccarelli
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive
Università di Roma "Sapienza"*

Bibliografia

Airoldi M, Bandera A, Trabattoni D, Tagliabue B, Arosio B, Soria A, Rainone V, Lapadula G, Annoni G, Clerici M, Gori A. Neurocognitive impairment in HIV-infected naïve patients with advanced disease: the role of virus and intrathecal immune activation. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:467154. doi: 10.1155/2012/467154. Epub 2012 Mar 27.

Marks MA, Rabkin CS, Engels EA, Busch E, Kopp W, Rager H, Goedert JJ, Chaturvedi AK. Markers of microbial translocation and risk of AIDS-related lymphoma. *AIDS.* 2012 Nov 19.

Pereyra F, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, Hwang J, Campbell JH, Burdo TH, Williams KC, Abbara S, Grinspoon SK. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS.* 2012 Nov 28;26(18):2409-12.

Gupta SK, Komarow L, Gulick RM, Pollard RB, Robbins GK, Franceschini N, Szczech LA, Koletar SL, Kalayjian RC. Proteinuria, creatinine clearance, and immune activation in antiretroviral-naïve HIV-infected subjects. *J Infect Dis.* 2009 Aug 15;200(4):614-8.

Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, Asaad R, Jiang W, Kalinowska M, Luciano AA, Stevens W, Rodriguez B, Brechley JM, Douek DC, Lederman MM. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood.* 2010 Jan 14;115(2):161-7. doi: 10.1182/blood-2009-03-210179. Epub 2009 Oct 14.



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 PIÙ 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.



CIMICIFUGA

O *Cimicifuga racemosa* o *Actaea racemosa* è una pianta appartenente alla famiglia delle *Ranunculaceae*, ricca di glicosidi triterpenici, tra i quali l'acteina. Tipica delle zone parzialmente soleggiate e umide del continente nordamericano, è una pianta erbacea perenne di taglia alta, fino a circa 2 metri quando è a completa fioritura.

ANSIA E SONNO

Sul piano psichico è d'aiuto per stabilizzare l'eccessiva debolezza del sistema nervoso e l'ipersensibilità, oltre che nella cura di disturbi dovuti a uno squilibrio ormonale, come tristezza, ansia e irritabilità. Infine, la Cimicifuga è un ottimo rimedio in caso di meteoropatie.

DISTURBI FEMMINILI

La Cimicifuga è indicata nella cura di tutti i disturbi tipicamente femminili: dolori mestruali, quali per esempio mal di testa prima delle mestruazioni, senso di pesantezza e dolori alle reni; disturbi della menopausa, quali vampate di calore e svenimenti; malesseri della gravidanza, come nausea, vomito e insonnia.

PROPRIETÀ

Era già stata indicata nella prevenzione e cura dell'osteoporosi e dei disturbi psicovegetativi in associazione a estratto di iperico (Liske, 1997 - a

proposito dell'iperico, vedi Delta 54).

Questa pianta infatti ha un'azione anti-infiammatoria e antireumatica, in particolare in pazienti con artrosi, dolori muscolari e nevralgie conseguenti a fatti reumatici, e sembra piuttosto attiva anche contro la cefalea, particolarmente in quella di origine muscolotensiva.

Sono ormai numerosi gli studi clinici, e molti anche recenti, che confermano l'efficacia della Cimicifuga nel controllo della sintomatologia climaterica, con significativi miglioramenti nei sintomi (Mckenna 2001; Kligler, 2003, Liske, 2002; Cook 2002), confermati anche in una revisione sistematica della letteratura (Borrelli, 2002):

- Vampate di calore (86,6% di miglioramento di cui 49,9% con scomparsa del sintomo);
- Sudorazioni (88,5% di miglioramenti, di cui il 49,9% con scomparsa del sintomo);
- Cefalea (91,9% di miglioramenti, di cui il 45,7% con scomparsa del sintomo);
- Vertigini (86,8% di miglioramenti, di cui il 51,6% con scomparsa del sintomo);
- Palpitazioni cardiache (90,4% di miglioramenti, di cui il 54,6% con scomparsa del sintomo);
- Tinnito (92,9% di miglioramenti, di cui il 54,8% con scomparsa del sintomo);
- Nervosismo e irritabilità (85,6% di miglioramenti);
- Disturbi del sonno (76,8% di miglioramenti);
- Stati depressivi (82,5% di miglioramenti).

IN MENOPAUSA

Uno studio nel ratto ha cercato di chiarire il meccanismo d'azione della Cimicifuga per quel che riguarda la sua azione sui disturbi neurovegetativi della menopausa. Molto interessante è stata l'osservazione che l'estratto di Cimicifuga poteva legarsi assai bene ai recettori per la serotonina posti nell'ipotalamo (un nucleo di cellule nervose situato nella parte bassa del cervello), svolgendo così un'azione simile a quella della serotonina. Questi dati indicano che l'effetto positivo della Cimicifuga sulle vampate di calore può essere dovuto ad un effetto stimolante sui recettori per la serotonina a livello ipotalamico. Numerosi studi clinici dimostrano che la Cimicifuga

riduce notevolmente i disturbi neurovegetativi della donna in menopausa, in particolare le vampate di calore. Essa allevia notevolmente i dolori frequenti in molte donne in vicinanza del ciclo mestruale e veniva anche usata in passato per preparare la donna al travaglio del parto.

MODALITÀ DI ASSUNZIONE E CONTROINDICAZIONI

Il dosaggio consigliato dalla Commissione E di 40 mg/die è estremamente esiguo. Attualmente è disponibile sotto forma di estratto titolato e standardizzato al 2,5% in triterpeni (acteina); la pianta contiene anche altri glicosidi triterpenici, polifenoli, acidi organici e acidi grassi polinsaturi.

Pur in presenza di alcuni casi di epatite associata all'assunzione di Cimicifuga, mancano evidenze di epatotossicità (Firenzuoli, 2008; Goris, 2007) anche a dosaggi di 500-1000 mg/die.

In ogni caso, non superare le quantità di assunzione indicate dallo specialista. Per l'uso del prodotto e per la durata di assunzione si consiglia di consultare il medico. Il prodotto non va comunque utilizzato in presenza di disfunzioni o malattie epatiche.

INTERAZIONI

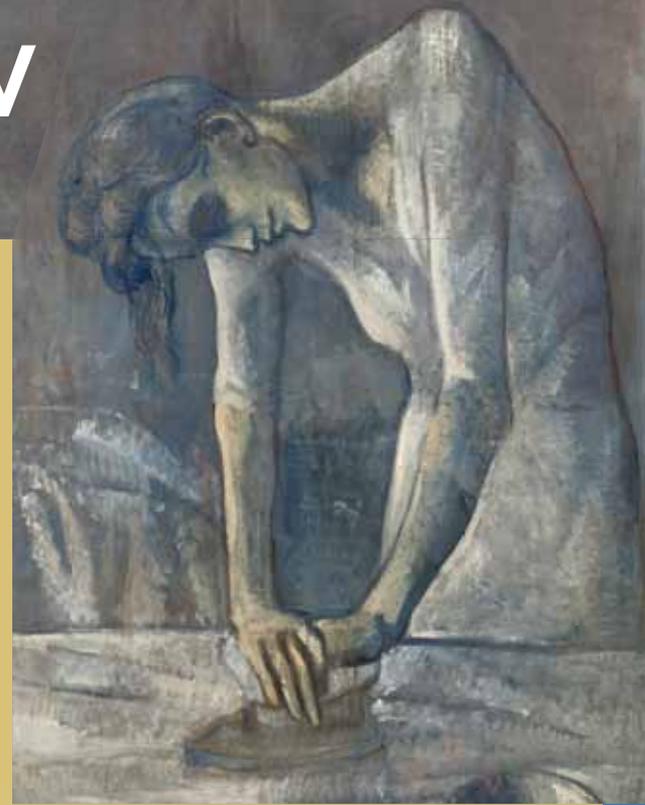
Nella pianta sono presenti salicilati e quindi non deve essere prescritta nei soggetti allergici all'acido acetilsalicilico.

CURIOSITÀ

Si riteneva *Yactaea racemosa* L. utile per allontanare le cimici grazie al suo forte odore (*herbe aux punaises*); un tempo serviva contro i morsi dei serpenti. Benché la pianta fosse utilizzata dalle popolazioni locali (Canada-Stati Uniti) nel trattamento delle forme reumatiche, nelle turbe mestruali e per accelerare il parto, venne descritta per la prima volta, dal punto di vista terapeutico, alla fine del XVII secolo da un medico, Colden.

Conobbe un periodo di vivo interesse, ma come spesso accade tali e tante furono le proprietà attribuite alla pianta che, nonostante fosse entrata nella Farmacopea britannica nel 1914, cadde in disuso.

ASTENIA NELL'INFEZIONE DA HIV



INTRODUZIONE

L'astenia (in inglese "fatigue") è una sensazione frustrante di stanchezza, presente cronicamente, che non scompare dopo una notte di sonno adeguato. È molto frequente nelle persone con infezione da HIV: compare in circa il 20-60% delle persone con infezione cronica e nel 50-85% dei pazienti con AIDS. Ha importanti conseguenze sociali, psicologiche e comportamentali. Chi ne è soggetto tende a ridurre l'attività sociale e/o lavorativa, ha difficoltà di concentrazione, mostra ridotta motivazione nel vivere quotidiano e lamenta sonnolenza. Può anche conseguire una tendenza all'isolamento, una riduzione della cura di sé e quindi una ridotta sopravvivenza.

TIPI DI ASTENIA:

Centrale

È dovuta ad una alterazione del metabolismo dei neurotrasmettitori (le sostanze che veicolano le informazioni tra le cellule nervose, i neuroni) a livello del sistema nervoso centrale (cervello, tronco encefalico, cervelletto e midollo spinale). Fattori sociali (perdita della posizione sociale/economica), psicologici (ansia, depressione, stigma) e fisici (attività della malattia, dolore, infiammazione cronica con produzione di molecole denominate citochine) causano lo "stress", il quale determina, a livello dell'ipotalamo, l'attivazione della produzione dell'ormone di rilascio della corticotropina (in inglese, CRH - Corticotropin-releasing hormone). Questo, a sua volta, stimola la sintesi, a livello dell'ipofisi, della corticotropina (ACTH), che entra nel circolo sistemico e va a stimolare la produzione degli ormoni surrenalici (cortisolo, adrenalina e noradrenalina). Sono proprio gli alterati livelli di questi ormoni contribuiscono sinergicamente alla comparsa di astenia.

Periferica

È causata da una disfunzione dei nervi periferici e/o da un difetto di contrazione dei muscoli (per mancanza di riserva energetica o per infiammazione o per atrofia delle cellule muscolari).

Accade spesso, che i due tipi di astenia siano presenti contemporaneamente e che non sia possibile definire quale dei due sia il predominante. Nell'infezione da HIV, oltre allo "stress", vi sono altri fattori che possono determinare o contribuire alla comparsa di astenia quali:

- Depressione/ansia - è probabile che l'infiammazione cronica (che, come detto, è

uno dei fattori di "stress") riduca anche la produzione di serotonina a livello delle cellule nervose con conseguente comparsa di depressione; è comunque possibile la presenza di astenia, anche severa, in assenza di depressione e ansia;

- Alterazioni della ghiandole endocrine. È comune la presenza di uno stato di ipotiroidismo o di insufficienza funzionale delle ghiandole surrenaliche;
- Disfunzione delle attività ormonali sessuali. È stata osservata un'alterazione della produzione della gonadotropina, ormone prodotto dalla ipofisi che stimola la sintesi di ormoni sessuali, e dei livelli di testosterone e del deidroepiandrosterone (un precursore degli steroidi androgenici e estrogenici);
- Epatite cronica B o C;
- Resistenza all'insulina e/o diabete.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Fattori socio-demografici

Non sembra esserci differenza di frequenza tra uomini e donne, tra giovani ed anziani e tra persone di diversa etnia. L'astenia è più frequente nei disoccupati e nelle persone con basso reddito. L'orientamento sessuale non influisce.

Fattori connessi all'infezione da HIV

La frequenza di astenia:

- Non differisce nelle categorie CDC, B e C mentre è probabilmente minore nella categoria A;
- È direttamente correlata al numero e alla severità di altri sintomi;
- Non sembra essere correlata alla durata dell'infezione, al numero di CD4, alla carica virale, e alla terapia antiretrovirale;
- È simile nei diversi regimi terapeutici.

Fattori psicologici

Nelle persone con infezione da HIV è fortemente correlata ed associata a:

- Stress e/o ad un evento stressante recente;
- Depressione. Maggiore è lo stato di depressione maggiore è la frequenza e la gravità della astenia. Analogamente, livelli più elevati di astenia sono fortemente associati alla presenza di depressione e ad un numero maggiore e più grave di sintomi;
- Ansia;
- Alcune modalità di "coping" (ovvero l'insieme di strategie mentali e comportamenta-

li che sono messe in atto per fronteggiare una certa situazione) come quelle caratterizzate dal tentativo dell'individuo di ignorare la minaccia dell'evento stressante o impegnandosi in attività che distolgono la sua attenzione dal problema.

Uso di farmaci e droghe

Non sembra che l'uso presente o passato di droghe o l'abuso di alcol si associ ad astenia, così come l'uso di antidepressivi e/o ansiolitici.

TERAPIA

Non esiste una terapia "ideale" e completamente efficace. Sono stati valutati trattamenti di tipo farmacologico e psicoterapeutico con l'obiettivo di attenuare o ridurre i fattori di "stress" (psicoterapia) o riequilibrare il metabolismo dei neurotrasmettitori a livello del sistema nervoso centrale o migliorare l'atrofia muscolare (farmaci).

Terapia farmacologica

La somministrazione di testosterone negli uomini (4 studi clinici) o di deidroepiandrosterone negli uomini e nelle donne (1 studio) sembra migliorare significativamente l'astenia, così come l'uso (5 studi) di psicostimolanti (destroamfetamina, metilfenidato, modafanil). Purtroppo, il numero complessivo di pazienti inclusi in questi studi e la durata è tale da precludere l'uso routinario di queste strategie.

Psicoterapia

Due studi con un numero limitato di pazienti hanno dimostrato che la psicoterapia può essere utile nel migliorare l'astenia.

Il Dr. Maurizio Bossola è ricercatore presso l'Istituto di Clinica Chirurgica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections



E' FINITO IL PERIODO DELLE GRANDI INNOVAZIONI FARMACOLOGICHE PER L'HIV. QUALCHE NUOVO FARMACO O QUALCHE NUOVA FORMULAZIONE È ALL'ORIZZONTE. SI ESPORANO STRATEGIE TERAPEUTICHE ANCHE IN LINEE PRECOCI (SECONDA) CHE NON INCLUDANO NRTI QUALORA NECESSARIO, VISTE LE POSSIBILI RESISTENZE E L'ASSENZA DI NRTI ALTERNATIVI (TASHIMA K 153LB E BOYD M 180LB), MA L'ENFASI MAGGIORE È DATA ALLE INFEZIONI EPATICHE, IN PARTICOLARE DA VIRUS C.

SI STIMA CHE NEL MONDO VI SIANO 170 MILIONI DI PERSONE CON EPATITE C, DATO BEN PIÙ ELEVATO DELL'HIV STESSO. LA PREVALENZA DI

PERSONE COINFETTE HIV/HCV, A SECONDA DELLE REGIONI GEOGRAFICHE, VA DAL 30% AL 70%. QUESTA COINFEZIONE PRODUCE UNA SINERGIA ALLARMANTE.

FINO A POCO TEMPO FA, LO STANDARD DI TERAPIA PREVEDEVA L'USO DI FARMACI MOLTO TOSICI, SPESSO INTOLLERABILI, CON UN TASSO DI SUCCESSO MOLTO CONTENUTO. LA RICERCA SI È DUNQUE CONCENTRATA SULLO SVILUPPO DI NUOVI COMPOSTI E ASSOCIAZIONI CHE ABBAITANO QUESTE BARRIERE, DA ASSUMERE PER UN PERIODO PIÙ BREVE. I RISULTATI CHE RIPORTIAMO SONO PROMETTENTI, MA È NECESSARIO UN ULTERIORE SFORZO PER LA LORO VALIDAZIONE A LUNGO TERMINE.

HCV: NUOVE MOLECOLE E ASSOCIAZIONI SENZA INTERFERONE

Di grande impatto i risultati di efficacia (follow-up a 48 settimane dopo il trattamento) su complessivi 61 pazienti dell'**ABT 450/r potenziato con ritonavir** (dosaggi 150 o 250/100 mg QD), un potente inibitore della proteasi di HCV NS3/4A, associato a un inibitore non nucleosidico di HCV NS5B polimerasi (o ABT 072 o ABT 333), con Ribavirina, sul genotipo 1, il più aggressivo e diffuso (Lawitz E 39).

La risposta virologica sostenuta a 24 settimane (SVR24) è stata raggiunta dal 86-95% dei partecipanti *naive*, in particolare dal 100% di quelli con allele IL28B T e dal 47% di quelli che avevano fallito la terapia standard (pegINF + RBV). Si è registrato un solo fallimento dopo 24 settimane dalla fine della terapia. Sono state registrate anomalie di laboratorio di grado 3-4, in particolare bilirubina, creatinina e *clearance* di creatinina (questi ultimi due negli stessi pazienti). Un ulteriore studio (King M 38) sulle stesse molecole esamina il rischio di ricaduta virologica, su 321 pazienti non cirrotici con genotipo 1, dopo 8, 12 o 24 settimane di trattamento della combinazione ABT 450/r + ABT 267 + ABT 333 + RBV, definendo che la durata ottimale della combinazione è di 12 settimane sia nei pazienti *naive* che sui pre-trattati non rispondenti.

Altrettanto importanti i risultati, sempre su persone con HCV genotipo 1, dello **studio ELECTRON** (Gane E 41LB), che conferma la soppressione virologica a 12 settimane (SVR12) nel 100% dei pazienti che assumono Sofosbuvir (analogo nucleotidico HCV specifico) + Ledipasvir (inibitore dell'NS5A) + Ribavirina per 12 settimane, sia nei pazienti *naive* che in quelli pre-trattati. Le maggiori anomalie di laboratorio emerse, di grado 3 o 4, sono emoglobina elevata e sangue occulto nelle urine.

Ulteriori studi sono programmati per valutare la possibilità di eliminare RBV e per confermare la durata ottimale della terapia. Sofosbuvir 400 mg QD è stato valutato anche in associazione con RBV in 60 **pazienti difficili naive** (alta carica virale di HCV, di razza nera, fibrosi avanzata e alto BMI) mostrando risultati sorprendenti con SVR12 pari al 100% in pazienti con fibrosi lieve, ma anche in casi più avanzati (Osinusi A 157 LB).

Un'analisi preliminare dello **studio COSMOS** (E Lawitz 155 LB) ha preso in esame Simeprevir 150 mg QD (TMC435, inibitore delle proteasi di HCV NS3/4A) + Sofosbuvir 400 mg QD, con o senza RBV in pazienti HCV con genotipo 1 (sia di tipo a che di tipo b)

non rispondenti, e ha portato ad una SVR 8 rispettivamente del 96% e del 93%.

COINFEZIONE HIV/HCV: NUOVI COMPOSTI E NUOVI STUDI

Lo **studio STARTVerso 4** (Dieterich D 40LB) fornisce dati a 12 settimane di risposta virologica precoce (EVR) in pazienti HIV/HCV con genotipo 1 che hanno assunto Faldappravir (inibitore della proteasi di HCV NS3/4A) in associazione con pegINF + RBV. Ha risposto il 91% dei pazienti pre-trattati in fallimento virologico e circa l'80% dei pazienti *naive*. Si utilizzeranno i dati di SVR (risposta virologica sostenuta) per comprendere la schedule corretta da proporre. Sono state anche esaminate le interazioni di Faldappravir con darunavir/r, efavirenz e tenofovir. I risultati saranno utilizzati per designare meglio il proseguo dello studio.

Lo **studio TMC435-C212** (Dieterich D 154 LB), di fase III, in aperto ha preso in considerazione Simeprevir 150 mg QD + pegINF+RBV in pazienti HIV/HCV con genotipo 1 sia *naive* che pre-trattati. In questa analisi interinale, l'SVR 12 (12 settimane post-trattamento) è stata nel 75% dei pazienti *naive* e nell'80% di quelli che avevano fallito in precedenza la terapia standard per HCV. La terapia per l'HIV non includeva IP.

Lo **studio TelapreVIH** (ANRS HC26, Cotte L 36) conferma l'efficacia del telaprevir nei pazienti coinfecti che avevano fallito in precedenza la terapia con pegIFN + RBV. Dei 69 pazienti arruolati con genotipo 1, l'88,1 % ha raggiunto una risposta virologica sostenuta in 56 settimane assumendo pegIFN + RBV per solo 4 settimane e telaprevir (750 mg, tre volte al giorno) per un periodo da 32 a 56 settimane. Il braccio di controllo assumeva soltanto pegIFN e RBV. La terapia per l'HIV non includeva IP.

Lo **studio BocepreVIH** (ANRS HC27, Poizot-Martin I 37) mette a confronto l'uso del Boceprevir rispetto al Telaprevir nei pazienti che non hanno risposto alla terapia standard. In questo caso, dopo 4 settimane di pegIFN + RBV sono stati somministrati da 800 a 1400 mg/giorno (a seconda del peso corporeo) di Boceprevir per 44 settimane. A 16 settimane, il 70,4% dei pazienti ha raggiunto una risposta virologica sostenuta, dato paragonabile a quello raggiunto dai pazienti non pre-trattati.

HIV: NOVITÀ FARMACOLOGICHE E DI FORMULAZIONE

Dolutegravir (DTG), nuovo inibitore dell'integrasi (INI) in fase avanzata di sviluppo. Nello **studio SAILING** (Pozniak A 179 LB) è stato somministrato QD in 715 soggetti a pazienti con replicazione virale che non avevano mai assunto INI versus Raltegravir (RAL). A 24 settimane ha azzerato la viremia plasmatica nel 79% dei partecipanti versus RAL (70%), mostrando superiorità. Eventi avversi e guadagno di CD4 (114 vs 106) simili nei due bracci.

Negli **studi SPRING-2 e SINGLE** (Brinson C 554) su pazienti naive, a 48 settimane DTG ha mostrato non inferiorità versus RAL (in associazione a 2 NRTI) e superiorità versus Atripla (TDF/FTC/EFV): il risultato è rimasto vero anche analizzando sottogruppi di popolazioni (divisioni per HIV RNA e CD4 al basale, genere, età, razza, fattori di rischio di HIV). Lo **studio ING116070** ha mostrato un'ottima attività antivirale di DTG a 16 settimane anche nel fluido cerebrospinale (Letendre S 178LB).

Tenofovir alafenamide (TAF), nuova formulazione del pro farmaco di tenofovir. A 24 settimane (Zolopa A 99 LB) è stato confrontato con il classico tenofovir (TDF), entrambi associati a elvitegravir/cobicistat + emtrici-

tabina. TAF, in co-formulazione con i farmaci precedenti, conferma l'aumento di oltre 5 volte della concentrazione intracellulare rispetto all'utilizzo di TDF. Nei 170 soggetti naive arruolati, l'87,5% nel braccio TAF e l'89,7% nel braccio TDF avevano viremia azzerata e l'aumento di CD4 è stato, rispettivamente, di 163 e 177. Gli eventi avversi sono simili e l'aumento di creatinina sierica era presente nel braccio TAF solo nelle prime 4 settimane. Non si sono riscontrati casi di tubolopatia in entrambi i bracci. La diminuzione della densità minerale ossea è stata minore nel braccio TAF.

MK-1439, nuovo NNRTI studiato in monoterapia per 7 giorni in 18 pazienti naive, ha fornito dati di potente efficacia nei dosaggi da 25 a 200 mg/QD. Superata la fase della monoterapia nessun paziente ha avuto aumento di carica virale (Anderson M S 100).

Cenicriviroc (CVC), il nuovo antagonista del CCR5 e del CCR2. Presentati i dati di fase II a 24 settimane (Gathe J 106 LB) in combinazione con TDF/FTC in pazienti naive versus efavirenz (EFV). Dei 143 soggetti randomizzati, il successo virologico nel braccio con CVC è stato del 76% e del 73%, rispettivamente, nei dosaggi a 100 mg e a 200 mg QD. Migliori i dati su colesterolo e quelli dell'attivazione monocitaria (marcatore sCD14), fattore indipendente di mortalità nell'HIV. Pochi i casi di interruzione dovuti

ad eventi avversi, più presenti nel braccio con EFV.

HBV

L'esistenza di un vaccino contro l'epatite B (HBV) ha ridotto significativamente i nuovi contagi. A volte, però, si verificano episodi acuti causati dall'immunodepressione. Grazie all'azione contro l'HBV di alcuni antiretrovirali (lamivudina, emtricitabina, tenofovir), si riesce ad evitare la rivaccinazione, mantenendo alti gli anticorpi. Inoltre, si propone l'uso di questi antiretrovirali come profilassi pre-esposizione per l'HBV (M. Heuft 33).

ERADICAZIONE IN UN BIMBO? ARGOMENTO CONTROVERSO

L'annuncio (Persaud D, 48LB) che in un bambino nato da madre sieropositiva non trattata, l'inizio della triplice terapia dopo 30 ore dalla nascita abbia portato all'eradicazione del virus ha lasciato la comunità scientifica divisa. Dopo 26 mesi, infatti, non si è più riscontrata carica virale, HIV DNA e nessun anticorpo specifico, nonostante l'interruzione del trattamento a 18 mesi. Il trattamento ha forse funzionato come Profilassi Post Esposizione? Qualcuno è perplesso sul fatto che il bimbo fosse realmente infetto, nonostante gli esami "di classica evidenza". Qualcuno ipotizza che il bimbo fosse infetto, ma che non avesse stabilito riserve latenti. Alcuni opinion leader, tra cui *Steve Deeks*, pensano che non sapremo mai la





verità in quanto l'HIV trovato nel bambino potrebbe essere quello della madre e che, anche senza la terapia, si sarebbe potuto dissolvere da solo non intaccando così le cellule di memoria long-term, ma solo quelle a breve vita. Solo esami fortemente specifici, non effettuati, avrebbero potuto dare una risposta. Sta di fatto che se l'infezione fosse stata davvero del bambino, e non della madre, ci sarebbe comunque una prova ulteriore che la PEP o la PREP funzionerebbero pienamente. Di diversa opinione *Doug Richman* che invece sostiene l'argomento dell'eradicazione, in quanto il virus trovato nel bimbo, se della madre, sarebbe dovuto scomparire entro pochissimo tempo.

L'IL-7 NON FUNZIONA

Lo **studio ERAMUNE 01** (C Katlama 170aLB), randomizzato e non comparativo, ha proposto a 29 pazienti in soppressione virologica con CD4 > 350 cellule e HIV DNA rilevabile (10-1000 copie), dopo 8 settimane di trattamento con raltegravir + maraviroc come intensificazione, di ricevere 3 iniezioni di r-IL-7 alle settimane 8, 9, 10 o mantenere solamente l'intensificazione. In sintesi, nessun cambiamento di HIV DNA è stato riscontrato, così come nessuna diminuzione di riserve di HIV. Riscontrato comunque un aumento complessivo di CD4 e CD8, anche se non chiaro a cosa dovuto.

PREP

Lo **studio VOICE** (Marrazzo J 26LB) ha fallito nel proteggere dall'HIV giovani donne africane, per la maggior parte non sposate, anche nel braccio in cui il trattamento preventivo proposto era Truvada (tenofovir/emtricitabina). Già erano stati chiusi i bracci con solo tenofovir e con tenofovir gel 1%. I risultati sono in contrasto con gli studi di successo Partners PrEP, TDF2, iPreX e CAPRISA 004, già riportati sulla nostra rivista più volte. La bassa aderenza (differente il riscontro tra quella autoriportata e quella verificata dal livello del farmaco nel sangue) sembra essere la maggior responsabile, come era emerso anche dallo studio FEM-PrEP.

Promettenti i risultati preclinici su macachi del composto **GSK1265744** (Andrews C, 24LB), un analogo del dolutegravir, che può essere formulato in nano-particelle e quindi somministrato tramite iniezioni con schedule mensile o anche superiore.

CARDIOVASCOLARE E COMORBOSITÀ

Un'analisi della **coorte dei veterani americani** (Althoff K 59), per complessive 85.000 persone, mostra che l'invecchiamento precoce negli adulti con HIV non aumenta il rischio di infarto miocardico e malattia renale avanzata, mentre invece aumenta il rischio di alcuni tumori non AIDS correlati. Tuttavia, le percentuali di eventi cardiovascolari, malattia renale avanzata e alcuni tumori non AIDS correlati è maggiore nella popolazione con HIV. La ricercatrice conferma che sono i fattori di rischio tradizionale quelli che hanno valore statistico quando associati all'incidenza di eventi di comorbosità legati all'età.

La **coorte D:A:D** ha analizzato 27.454 persone con una età media di 41 anni al basale per ottenere 3 risultati: l'incidenza di infarto, la

malattia coronarica e l'infarto con procedura invasiva (K Petoumenos 61). La ricercatrice sostiene che dalla coorte D:A:D si rileva un leggera accelerazione del rischio di malattia coronarica e cardiovascolare per anno di anzianità rispetto alla popolazione generale. Ma in questa analisi il rischio relativo d'infarto non è diverso rispetto alla popolazione generale per quanto concerne l'età dell'evento. Su questo dato coincidono sia lo studio D:A:D che quello effettuato sui veterani. In conclusione, il rischio assoluto di malattia cardiovascolare correlata all'HIV rimane sconosciuto. Per avere un dato omogeneo e coerente bisognerebbe somministrare gli antiretrovirali alla popolazione generale per controllarne tossicità e sindrome metabolica.

I dati estrapolati dagli **studi SMART, ESPRIT e SILCAAT** (Grund B 60) confermano che le persone con HIV sono esposte a patologie non AIDS correlate, quali tumori, malattia cardiovascolare, epatica e renale. La ricercatrice sostiene che tali fattori sono dovuti in parte alla costante infiammazione (cfr. anche art. a pag. 4 – 5), anche in presenza di terapia, e alla coagulazione notando gli effetti combinati dell'interleuchina-6 e del D-dimero. Si suggerisce, pur non essendo diagnostica di routine, di valutare D-dimero e IL-6, parametri utili per comprendere l'efficacia di uno schema terapeutico ed eventualmente sostituirlo in presenza di questi fattori fortemente infiammatori.

Uno studio sulla placca aterosclerotica coronarica (Zanni M OA 63) mostra che l'infarto del miocardio può essere prevenuto anche con l'uso della tomografia (TAC). Le immagini, infatti, evidenziano i diversi gradi di calcificazione e stenosi che rendono le coronarie vulnerabili e quindi spetta al cardiologo e al radiologo valutare l'opportunità di interventi angioplastici.



RINNOVO PATENTE PER HIV+

SOCIALE

GIANCARLO CONDOLEO

A R B I

T R A R

I E T À

E

D I S C R I M

I N A Z I O N E

IL PROBLEMA

Il rinnovo della patente di guida varia in relazione all'età e alla tipologia della patente che si possiede. La più comune è la B, per cui è previsto il rinnovo ogni 10 anni fino ai 50 anni di età.

Per rinnovarla occorre effettuare una visita medica, dove viene fornito un modulo di autocertificazione da compilare: se in taluna di queste risposte rientra una delle patologie considerate invalidanti, vi è automaticamente l'invio presso una Commissione Medica. Detto in termini realistici: una borbonica e controversa traversata in una burocrazia italiana da cui sovente non si esce più.

L'ARBITRARIETÀ

L'hiv di per sé non è considerata tra le patologie invalidanti: tuttavia una permanente e mai chiarita ambiguità fa sì che il medico possa farla rientrare nelle patologie invalidanti, costringendo la "vittima" a presentarsi presso una Commissione Medica. Come prova dell'inserimento arbitrario, nato da credenze "oscurantiste" (comuni in Italia anche in altri ambiti), si possono riportare casi giuridici che hanno avuto come esito l'ovvia reimmissione nelle tipologie patologiche considerate non invalidanti. Ma quanti sono i casi in cui la persona non era a conoscenza del sopruso e si trova ad affrontare periodicamente una Commissione Medica per otte-

nere una patente speciale, pur non essendo prevista dal caso?

Generalmente, per reazione di vera e propria legittima difesa, le persone hiv+ non dichiarano il proprio stato sierologico e non solo perché lo considerano inutile, ma soprattutto per una questione di privacy. Altro problema sorge per la domanda sull'uso di sostanze psicoattive in una popolazione dove è altamente provata l'ascendenza di turbe depressive e di difficoltà nel sonno: insomma, sicuramente sarebbe molto più penalizzante mettere alla guida i conducenti dopo nottate insonni che non dopo nottate in cui si è dormito grazie all'uso di sostanze ansiolitiche sempre meno tossiche e con nessun risvolto di appesantimento e offuscamento per il giorno successivo.

Casi, questi ultimi, fuori da ogni specificità "patologica", ma anzi assai diffusi: e l'uso di ansiolitici e consimili, come avviene per l'hiv, istiga chi rinnova la patente alla palese menzogna.

IL PREGIUDIZIO

Ma, tornando al problema della sieropositività, quasi "criminalizzata" poiché immotivatamente "invalidante", si registrano con frequenza esempi da odissea kafkiana. Il web offre abbondanza di storie.

Ecco "Carlo", che allo scadere della patente si presenta davanti al medico. "Come sempre accade ho dovuto affrontare soltanto una rapida verifica oculistica e nient'altro.

Quando però mi è stato chiesto se assumo farmaci ho risposto ingenuamente che sono in terapia perché sieropositivo. A quel punto mi hanno prescritto di presentarmi alla Commissione Medica, che ha provveduto al rinnovo per 2 anni. Nel 2009, stessa storia, mi hanno detto di ripresentarmi nel 2011 e quando ho chiesto se potevano darmi un periodo un po' più lungo di scadenza, mi hanno risposto: "Se le sta bene è così, altrimenti le dico di tornare anche domani".

In base a quale disposizione a Carlo doveva "andare bene" in quel modo? Quale regola scritta, o legge, o disposizione, il medico poteva produrre per dare motivazione del suo comportamento (per tacere dell'arroganza generale dell'affermazione)? Si tenga poi presente che gli unici parametri che con-

sentono di verificare il progresso - o regresso - dello stato di salute di una persona sieropositiva, cioè carica virale e difese immunitarie, non sono nemmeno controllati. Si tratta di un comportamento antiscientifico, pregiudiziale. Lo stesso che viene adottato, in un altro caso raccolto sul web, per un tamponamento.

La polizia di Roma Capitale ha chiesto al conducente di sottoporsi ad accertamento etilometrico: il conducente ha dichiarato il suo stato sierologico e di aver appena assunto gli ARV che avrebbero potuto influire sull'esito del test. Mai dichiarazione fu più nefasta e con esiti tragicomici: gli agenti hanno raccolto dichiarazioni spontanee da tutti tranne che dall'interessato (un lebbroso? un mentecatto?) e indossato i guanti monouso non solo alla rilevazione del tasso alcolico, ma anche alla fine, alla consegna dei documenti. Evidentemente hanno insegnato loro che si fa così.

E' essenziale che queste situazioni vadano regolamentate e normalizzate.

LA PROPOSTA

Portiamo il tema all'attenzione della Commissione Nazionale Aids, che dovrebbe farne richiesta al Ministro della Salute. Commissione però che ha già faticato a fare una campagna di prevenzione in cui si potesse promuovere l'uso del preservativo. In questo scenario, non c'è da stupirsi quando le statistiche dicono che le persone sieropositive non sono visibili e che più di un terzo della popolazione non si sottopone al test... o è costretta a dichiarare il falso.



L'ITALIA DELL'HIV

EMILIA ROMAGNA

abruzzo basilicata calabria campania fiurli-vene



VIAGGIO NELLO "STIVALE" PER INDIVIDUARE GLI ASPETTI CULTURALI E SOCIALI LEGATI ALL'HIV CHE CARATTERIZZANO OGNI REGIONE E CAMBIANO DALL'UNA ALL'ALTRA: DIVERSE LE CULTURE, DIVERSO IL MODO DI AFFRONTARLI, DIVERSA LA COMUNICAZIONE.

L'EMILIA ROMAGNA

Il sito di riferimento dell'Emilia-Romagna sulla tematica HIV/AIDS (<http://www.hel-paids.it>) comunica che nel 2011 le nuove diagnosi di infezione da HIV sono scese a 7,9 per 100 mila abitanti rispetto al valore di 8,9, che è il dato medio del periodo 2006-2011. In cifra assoluta, si tratta di 349 casi contro i 386 del 2010. La diminuzione potrebbe risentire del ritardo di notifica. L'area romagnola riporta un'incidenza maggiore rispetto ad altri territori. E' opportuno evidenziare come il sistema di sorveglianza regionale è di nascita recente, ma al suo interno contempla anche l'area modenese, tra le prime in Italia a raccogliere dati di epidemiologia dell'HIV. A detta di molti operatori del settore esso è tra i più affidabili in termini di riporto e quindi di attendibilità del dato, ar-

gomento che è in parte utilizzato per giustificare un'incidenza comunque alta rispetto a quella di altre regioni.

Dal sito segnalato, si evince come la regione sia davvero fiorente in termini di iniziative sull'HIV/AIDS: da tempo le campagne regionali di prevenzione sono orientate a dare spazio sia al test (gratuito in tutta la regione) che all'utilizzo del preservativo, con un'attenzione particolare a giovani e popolazione migrante.

Sono numerose le iniziative delle singole città in occasione del 1° Dicembre: un coordinamento territoriale sorprendente dovuto anche alla presenza di una Commissione Regionale AIDS, che al suo interno prevede anche le associazioni di pazienti, che con periodicità affronta i vari temi ed indirizza l'assessorato. Da segnalare che il sistema sanitario regionale recentemente, e anche pionieristicamente, ha esteso alle persone HIV positive la vaccinazione gratuita contro il papilloma virus.

Oltre il sito, anche un numero verde (TVA-ER 800 856080) aiuta il cittadino ad avere l'informazione cercata; inoltre è stata predisposta una App gratuita per iPhone e iPad per l'utilizzo interattivo del sito e parte dei suoi servizi.

ACCESSO ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE: UNA REGIONE "DIVISA IN DUE"

Chiediamo a Simone Marcotullio, modenese e Vice-Presidente di Nadir, di farci un breve quadro su questa tematica. *"Storicamente, pur essendo disponibili in generale quasi tutte le specialità medicinali per il trattamento anti HIV, la Regione è di fatto divisa in due: l'Emilia e l'area ferrarese, dove l'attenzione alle tematiche dell'aderenza - tramite le formulazioni compatte - della diagnostica (test di resistenza) e dell'innovazione terapeutica hanno sempre fatto parte dell'armamentario del medico infettivologo e la Romagna (la cosiddetta 'area riminese') dove invece, in controtendenza agli standard nazionali e internazionali, Fixed Dose Combinations, diagnostica appropriata e farmaci innovativi sono sovente un miraggio per il paziente".* Continua Marcotullio: *"Davvero un peccato dover segnalare ciò, specie in una Regione che per altri aspetti della patologia (vedi epidemiologia, prevenzione, laboratori di*

virologia e immunologia) è davvero all'avanguardia. Inoltre, per le caratteristiche della Regione in sé, sarebbe davvero auspicabile la creazione di un database unificato e clinico tra tutti i centri di malattie infettive, che di fatto consentirebbe di avere dati di coorte complessivi simili a quelli della Svizzera, che sarebbero davvero di indirizzo per l'assessorato e l'Italia tutta".

Conclude Marcotullio: *"Nell'ambito della Commissione Regionale ho sempre tentato di portare la prospettiva del paziente, e l'ambiente istituzionale del Servizio di Sanità Pubblica si è dimostrato non solo recettivo, ma addirittura complice e propositivo per tante situazioni. Purtroppo non è possibile dire la stessa cosa del Servizio Politica del Farmaco, ideologicamente pervaso da dinamiche incomprensibili, con cui mai è stato possibile dialogare. Un esempio, purtroppo evidente, di feudo sanitario".*

GLI "AMICI" DI NADIR

Policlino di Modena

Il reparto di malattie infettive di questo ospedale è soprattutto noto per la Clinica Metabolica, col relativo pregio di aver aggregato molti pazienti che soffrono di sindromi metaboliche HIV correlate, storicamente nato per la lipodistrofia, ora più a 360 gradi. Si tratta di un ambulatorio multispecialistico nel quale i pazienti sono valutati non soltanto dall'infettivologo, ma anche dall'endocrinologo, dal fisiatra, dal preparatore atletico, dal dietista, dal diabetologo, dal chirurgo plastico, ecc., con una diagnostica a disposizione davvero 'di punta'. E' una struttura unica in Italia con un'utenza a livello nazionale.

Ringrazieremo sempre il Dr. Giovanni Guarnaldi (padre di questa iniziativa), il quale, fin dall'inizio delle manifestazioni delle comorbidità in ambito HIV, è stato convinto di come una diagnostica accurata e specifica deve essere la base imprescindibile per avere una visione di insieme del paziente e poter così impostare un percorso terapeutico individualizzato e uno stile di vita congruo. Ricordiamo anche, sempre di area modenese, la Prof.ssa Cristina Mussini, direttore della Clinica delle Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, medico davvero di riferimento per molti pazienti non solamente emiliano-romagno-

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

li, le cui aree di ricerca sono sempre state ispirate dalla osservazione clinica prospettica. E' stata spesso protagonista di vari nostri seminari, persona con singolare sensibilità e ampie capacità comunicative-relazionali.

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; Immunologia

Il territorio modenese può vantarsi di un altro fiore all'occhiello: il Prof. Andrea Cossarizza, docente di immunologia all'Università degli studi di Modena e Reggio Emilia.

Secondo un recente importante studio del suo gruppo durato diversi anni, lo sviluppo dell'HIV dipende dalla reazione immunitaria del corpo nella primissima fase del contagio. Ai fini della ricerca sono stati individuati pazienti con infezione acuta da HIV, ovvero nelle fasi immediatamente seguenti al primo contatto con il virus, seguiti per oltre 5 anni.

Tutte le persone che avevano un grado molto alto di attivazione del sistema immunitario, indice di una risposta eccessiva all'infezione, hanno dovuto iniziare la terapia antivirale già entro i due anni, mentre l'80% di chi non rispondeva in modo esagerato non ha avuto necessità di alcun trattamento fino anche a 5 anni dopo il contagio.

Lo studio identifica alcune delle basi immunologiche capaci di spiegare l'imprinting che viene dato dall'infezione, e può aprire nuove prospettive terapeutiche basate sul controllo di una eccessiva risposta immunitaria (PLoS One. 2012;7(12):e50728).

Ospedale Maggiore di Bologna

Doverosa la nostra segnalazione del Dr. Marco Borderi, referente responsabile dell'attività infettivologica dell'ospedale citato, le cui aree di interesse spaziano dall'attenzione alle ossa all'invecchiamento, spesso nostro gradito ospite ai momenti di formazione della nostra associazione, persona di eccezionale valore clinico e umano, nonché autore di numerosi articoli sulla nostra rivista Delta.

A.O.U. Nuovo Polo Ospedaliero di Cona, Ferrara

Un ringraziamento sentito anche alla Dr.ssa Laura Sighinolfi, responsabile di unità semplice, ambulatorio HIV/AIDS dell'ospedale menzionato, autrice di articoli sulla rivista Delta e persona di riferimento per vari studi della Fondazione Nadir.

PIER VITTORIO TONDELLI: UN'ANIMA INQUIETA

Questo scrittore emiliano, prematuramente scomparso nel 1991 all'età di trentasei anni, è stato un simbolo degli anni ottanta, soprattutto col suo libro-scandalo "Altri libertini" uscito in libreria nel 1980, sequestrato dalle autorità giudiziarie per il reato di oscenità venti giorni dopo la sua pubblicazione e assolto nel processo del 1981, raggiungendo così un immediato successo di critica e pubblico, anche oltre confine.

Altri libertini è una raccolta di sei racconti, strettamente connessi l'uno all'altro (l'autore stesso preferiva definire l'opera come un romanzo a episodi), il cui tessuto connettivo è l'esperienza dei giovani durante gli anni Settanta, i loro sogni, dolori, slanci emotivi, ingenuità e, talvolta, irreparabili errori. L'area geografica è quella dell'inquieta Bologna studentesca, quasi contrapposta alla sonnolenta Correggio, dove Tondelli era nato nel 1955. Non mancano escursioni nelle mete del turismo giovanile, da Amsterdam a Bruxelles fino a Londra, in una sorta di *viaggio on the road*.

Pur dando voce a una fauna di alternativi, femministe, tossici, gay, travestiti e scoppia-ti, diventando il simbolo di una generazione, Tondelli era uno scrittore introspettivo e intimista, con seri problemi a venire a patti con la sua diversità, probabilmente a causa del suo retaggio religioso. Il successivo romanzo "Pao pao", sulla vita in caserma, pubblicato nel 1982 su pressione dell'editore per cavalcare il successo del precedente, per molti fu una delusione, in quanto privo di quella furia rovente di cui era dotato il precedente.

Tondelli ritrova la verve nel 1985 col suo terzo romanzo, "Rimini", opera di ampio respiro in cui si intrecciano sei vicende di personaggi senza qualità, in una città che diviene "palude bollente di anime", in cui la gente "cuoce e rosola". Un successo che però non ritrova l'anima della sua prima opera.

L'ultimo romanzo, "Camere separate" del 1989, è un'opera di sentimenti sul filo della memoria. La cifra di comprensione è l'esperienza della separazione, dell'abbandono e del desiderio di addomesticare una solitudine ineluttabile. Qui è come se Tondelli chiudesse il cerchio, parlando con se stesso in un im-

minente faccia a faccia con la morte. Si tratta di un toccante diario sulla sua convivenza con l'AIDS e sull'idea della morte, dove però l'autore fa davvero i salti mortali per non nominare ciò di cui parla. Lui stesso, infatti, fu vittima di ciò che allora era innominabile, pur serpeggiando indistintamente fra tutti, e colpiva "i più esposti". Perché l'AIDS è stato, ed è ancora, il veleno dei sognatori, degli innamorati, dei viaggiatori e dei diversi, ma anche di tutti quelli che, ignari della sieropositività del proprio partner, finiscono per contrarre l'infezione.

STRATEGIA D'INFORMAZIONE

Molti, non necessariamente artisti, hanno una doppia vita. Vivono la necessità dell'amore, ma anche della fuga. Così come un giovane si lascia trasportare dagli impulsi e spesso rimane vittima della sua stessa *visione distorta*, altri per puro gusto del rischio, si estraniavano volutamente dalla realtà del contagio. Per questo, quella che un tempo fu strategia del terrore, oggi dovrebbe essere strategia d'informazione ed educazione per una vita più consapevole.





HIV e CORPO: Prevenzione dei rischi

QUESTA RUBRICA, IN QUATTRO ARTICOLI, INTENDE FORNIRE INFORMAZIONI DI BASE SUI DANNI CHE PUÒ PROVOCARE IL VIRUS NEL CORPO, SIA SUL POSSIBILE CONTROLLO DEI RISCHI. CUORE, FEGATO, CERVELLO E RENI: OGNUNO DI QUESTI ORGANI SARÀ OGGETTO DI RASSEGNA PARTENDO DALLO STUDIO DI UN CASO ESEMPLIFICATIVO.

PER COMMENTI, DOMANDE, SEGNALAZIONI:
GIULIOMARIACORBELLI@GMAIL.COM

Il caso "Matteo"

- Età: 48 anni
- Diagnosi di HIV: 2001
- Terapia ARV: 2 nucleosidici con inibitore della proteasi potenziato
- Familiarità: il padre ha avuto ostruzione coronarica con angioplastica e impianto di uno *stent*
- Fumatore dai 25 anni (un pacchetto al giorno)

Questi fattori, estrapolati dalla scheda di Matteo, suggeriscono al medico il rischio di malattia cardiovascolare.

Come valutare questo rischio? Occorre ponderarli per definire una strategia di prevenzione tenendo in conto che quelli legati all'età, familiarità e sesso non si possono modificare, ma che quelli legati allo stile di vita e alla terapia possono, invece, essere modificati. Questi ultimi implicano un impegno da parte di Matteo.

CON L'HIV RISCHIO L'INFARTO?

Non è chiaro quanto l'infezione da HIV di per sé possa rendere più suscettibili all'insorgenza di malattie cardiovascolari (o CVD, dall'inglese *cardiovascular diseases*). Dai numerosi studi si può concludere che nelle persone con HIV si registra una maggior frequenza di CVD. Tuttavia molti di questi studi sono stati svolti prima che venisse introdotta la HAART (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*) che ha ridotto enormemente la frequenza di morte e malattie nella popolazione HIV+.

Per avere una risposta affidabile su quanto Matteo rischia l'infarto, bisognerebbe quindi avere uno studio in cui si confrontano situazioni come la sua con quelle di persone con le stesse caratteristiche ma sieronegative, il cosiddetto *gruppo di controllo*; ma sarebbe difficile trovare un gruppo, abbastanza numeroso da essere statisticamente rappresentativo, che abbia più o meno la stessa età di Matteo, simile storia familiare e abitudine al fumo, che faccia attività fisica all'incirca come la fa lui e così via. Ecco perché alcuni studi indicano che forse la maggiore frequenza di CVD nelle persone HIV+ è da attribuire al fatto che tra di loro c'è una maggiore frequenza di quei fattori di rischio che rendono chiunque, sieropositivo o no, più suscettibile alle malattie di cuore.

IL CUORE STA MEGLIO CON I FARMACI...

Se Matteo non seguisse un'efficace terapia antiretrovirale, la sua possibilità di sviluppare CVD crescerebbe. È noto che il virus riesce a danneggiare il tessuto endoteliale, che riveste la superficie interna dei vasi sanguigni i quali perdono la capacità di rispondere a diverse condizioni di funzionamento.

Anche se in misura minore, qualche problema è riscontrabile anche in persone in terapia con carica virale non rilevabile, soprattutto se hanno avuto una storia clinica con diverse patologie. Verosimilmente ciò dipende dal fatto che l'infezione mantiene attiva la reazione del sistema immunitario e ciò genera uno stato di infiammazione diffuso. L'infiammazione dei vasi sanguigni provoca il loro ispessimento e quindi un cattivo funzionamento.

Alcuni studi chiamano in causa l'uso di farmaci antiretrovirali, in particolare degli inibitori della proteasi (IP): in chi li assume è sta-

to registrato un certo aumento del rischio che tuttavia sembra più correlato a una eventuale concomitante dislipidemia (cioè un aumento dei grassi nel sangue). Per questo, per Matteo potrebbe essere consigliabile cambiare terapia e abbandonare gli IP. Ma soprattutto deve fare attenzione ai fattori legati allo stile di vita.

CUORE SANO?

Fumo...

Il rischio di malattie cardiovascolari cresce con l'età, se in famiglia ci sono già stati casi di CVD, e anche a seconda del sesso (i maschi sono più predisposti delle donne). Particolare attenzione meritano poi i fattori legati allo stile di vita, se non altro perché su questi si può lavorare per modificarli. Uno dei più importanti è sicuramente il fumo. E a questo proposito, diverse analisi confermano che si tratta di una abitudine più diffusa nella popolazione HIV+ che in quella generale.

...grassi nel sangue...

Dal momento che molti eventi cardiovascolari sono causati dall'accumulo di **grassi nel sangue**, condizioni come l'obesità, il diabete e la sindrome metabolica rappresentano fattori di rischio significativi, come indicato nella tabella. Allo stesso modo, la attività fisica aiuta il corretto metabolismo del glucosio e dei grassi.

...e pressione alta

L'ipertensione, oltre ad essere un altro importante fattore di rischio, merita particolare attenzione per l'eventualità che i farmaci somministrati per contrastarla possano, in certi casi, avere interazioni con gli antiretrovirali. Per questo è importante discutere dettagliatamente con il proprio medico tutte le opzioni farmacologiche per eliminare ogni possibile rischio.

LA SALUTE CARDIACA "A PUNTI"

Matteo si trova in leggero sovrappeso e con glicemia alta. Ma soprattutto ha un alto livello di trigliceridi e un profilo del colesterolo sfavorevole (colesterolo totale al limite ma basso l'HDL): unendo a questo il fatto che si tratta di un fumatore maschio con familiarità per CVD, l'infezione da HIV e la terapia antiretrovirale potrebbero solo andare a completare un quadro da tenere sotto stretta osservazione.

Per **stimare il rischio** cardiovascolare, esistono alcuni algoritmi che mettono in relazione i diversi fattori: uno dei più utilizzati è il *Framingham Risk Score* che consente di stimare il rischio cardiovascolare a 10 anni. Secondo questo algoritmo, Matteo presenta un rischio moderato, con il 16% di probabilità di avere una malattia cardiovascolare nel prossimo decennio. È evidente che questa valutazione non può essere presa come una "previsione" ma semplicemente come uno strumento, secondo alcuni studiosi non privo di difetti e arbitrarietà, per avere una valutazione complessiva del rischio cardiovascolare di un individuo.

COSA PUÒ FARE MATTEO?

Smettere di fumare è senz'altro il primo consiglio in questi casi, unito alla possibilità di fare un leggero esercizio fisico, di perdere peso, magari seguendo consigli alimentari per tenere sotto controllo i grassi nel sangue. Dal punto di vista farmacologico, oltre alla possibilità di prescrivere statine per controllare la pressione arteriosa, il suo medico potrebbe considerare l'ipotesi di cambiare terapia e abbandonare l'IP.

SCHEDA DI MATTEO

| | |
|--------------------------------|---|
| Età | 48 anni |
| Diagnosi di HIV+ | 2001 |
| Terapia antiretrovirale | PI/r + 2 NRTI |
| CD4 | 550 cellule/mm ³ |
| Viremia | non rilevabile |
| BMI (<i>body mass index</i>) | 26.5 Kg/m ² |
| Abitudine al fumo | Un pacchetto al giorno da 23 anni |
| Familiarità | Padre con angina e impianto di <i>stent</i> a 56 anni |
| Pressione arteriosa | 128/84 mmHg |
| Glicemia a digiuno | 111 mg/dl |
| Colesterolo | totale 240 mg/dl HDL 30 mg/dl LDL 132 mg/dl |
| Trigliceridi | 240 mg/dl |

CONDIZIONI DI RISCHIO E STILI DI VITA: DEFINIZIONI

| | |
|--|--|
| Iperensione | pressione arteriosa sistolica ≥ 160 o diastolica ≥ 95 mmHg o trattamento specifico border line: pressione arteriosa sistolica fra 140 e 159 o pressione arteriosa diastolica fra 90 e 94 mmHg |
| Ipercolesterolemia | colesterolemia ≥ 240 mg/dl o trattamento specifico border line: colesterolemia fra 200 e 239 mg/dl |
| Diabete | glicemia ≥ 126 mg/dl o trattamento specifico border line: glicemia fra 110 e 125 mg/dl |
| Sindrome metabolica | presenza di tre o più delle seguenti componenti: obesità centrale (circonferenza vita > 102 cm negli uomini e > 88 cm nelle donne) alterata regolazione della glicemia (glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl) o pregressa diagnosi di diabete trigliceridemia elevata (≥ 150 mg/dl) colesterolemia - HDL bassa (< 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne) pressione arteriosa elevata ($\geq 130/85$ mmHg) o in trattamento antipertensivo |
| Abitudine al fumo | viene considerato fumatore chi fuma anche solo una sigaretta al giorno, a settimana o al mese; non fumatori ed ex fumatori sono considerate quelle persone che hanno smesso di fumare da almeno un anno |
| Sovrappeso | indice di massa corporea 25,0-29,9 Kg/m ² |
| Obesità | indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 Kg/m ² |
| Adiposità addominale | circonferenza vita > 102 cm negli uomini e 88 cm nelle donne rapporto vita/fianchi $> 0,95$ negli uomini e 0,85 nelle donne |
| Sedentarietà | riguarda la sedentarietà nel tempo libero e nell'attività lavorativa |
| Familiarità | la familiarità per malattie cardiovascolari aterosclerotiche viene indagata con domande riguardanti familiari consanguinei di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) ammalati o deceduti in età < 55 anni negli uomini e < 65 anni nelle donne a causa di ictus e infarto del miocardio |
| Rischio cardiovascolare globale assoluto | probabilità di essere colpiti da un evento fatale o non fatale coronarico o cerebrovascolare nei successivi 10 anni. È costruito sulla base di otto fattori di rischio (età, sesso, abitudine al fumo, diabete, colesterolemia totale e HDL, pressione sistolica, terapia antipertensiva) |

Fonte: Progetto Cuore, Istituto Superiore di Sanità, 2010

Workshop CN HIV cure and eradication: a feasible option?

Milan, Italy Palazzo delle Stelline January 24-25, 2013

CONGRESSO INTERNAZIONALE E DI FRONTIERA, ARTICOLATO IN PIÙ SESSIONI CHE HANNO ESPLO- RATO GLI ASPETTI DELL'ERADICAZIONE NELLE AREE VIROLOGICA, IMMUNOLOGICA E CLINICA.

PROPONIAMO UNA SINTESI DI ALCUNE LETTU- RE E INTERVISTE DI PROTAGONISTI DEL WORK- SHOP, UTILI A COMPRENDERE UN TEMA COSÌ COMPLESSO.

Antonella d'Arminio Monforte
Università di Milano, San Paolo (MI)
Coordinatore Scientifico del congresso

D. Negli ultimi due anni il tema "eradication" è ritornato attuale a livello internazionale, anche tra gli attivisti. Perché hai deciso di portare in Italia un tema percepito "di frontiera"?

R. Innanzitutto per la qualità del tema ed inoltre penso che i ricercatori italiani non abbiano nulla da invidiare a ricercatori stranieri non solo su questo tema, ma in generale. In particolare la nostra ricerca è forse meno conosciuta, ma a livello qualitativo siamo più che in grado di fornire idee e reggere confronti, come è emerso da questi due giorni di congresso internazionale, nel quale lo scambio di esperienze con i ricercatori stranieri è stato centrale e per nulla sbilanciato.

D. Un'esperienza da ripetere periodicamente?

R. Assolutamente sì, anche perché il tema è davvero attuale. Oggi siamo, infatti, in grado di pensare "oltre la terapia antiretrovirale", in particolare intendere l'eradicazione non come "cura sterilizzante", ancora molto lontana, ma come "cura funzionale", che comincia invece ad avere piccoli studi davvero intriganti. Oggi possiamo pensare, in certe particolari condizioni, ad una persona con HIV che può sopravvivere senza farmaci, con una replicazione ridotta, controllata e controllabile, e con ridotte riserve virali (reservoirs). Mi preme dire, per chiarezza, che siamo ancora in ambito di

ricerca, tuttavia una ricerca che si sta avvicinando a grandi passi alla "pratica clinica".

J. Martinez-Picado (*AIDS Research Institute-IrsiCaixa, Autonomous University of Barcelona, Spain*) - Un ostacolo alle strategie di eradicazione è la persistenza delle cellule T CD4+ latentemente infette, che sono sede di provirus integrato. Queste cellule, pur non essendo replicanti, sono tuttavia competenti e pronte alla replicazione. Non possono essere riconosciute dal sistema immunitario e non sono eliminate dalla terapia antiretrovirale. Una volta che la terapia è interrotta, esse possono attivarsi a causa dell'innesto di una serie di complessi meccanismi a cascata. La loro biologia cellulare e molecolare è complessa. Esse sono rare nel sangue periferico e indistinguibili dalle cellule non infette. In questo contesto, un candidato composto all'eradicazione dovrebbe non indurre attivazione cellulare, pur dovendo essere invece attivo contro la replicazione virale.

Silvia Nozza
Istituto Scientifico San Raffaele (MI)
Segreteria Scientifica del congresso

D. Quali sono i dati oggi ritenuti importanti "da rilevare" da un punto di vista clinico che un giorno potrebbero essere utili per individuare le persone con HIV potenzialmente candidabili ad una strategia di "eradication", intesa in senso lato?

R. Occorre capire bene quali siano i markers da utilizzare dal punto di vista clinico: in particolare il ruolo della viremia residua (ancora controverso), dell'HIV DNA (non ancora eseguito in tutti i centri e rispetto al quale è ancora necessario riflettere sull'utilità tra quello integrato, non integrato e totale), e quale "misurazione più fine" del sistema immunitario (ossia oltre i CD4 e i CD8) sia indispensabile viste anche le risorse necessarie più ingenti per eseguirle.

D. Dal nostro punto di vista, come potersi mettere nelle condizioni per essere un paziente candidabile all'eradicazione funzionale?

R. La strada più percorribile è quella della terapia molto precoce, in particolare penso alle infezioni acute. Una persona con HIV che inizia prestissimo la terapia antiretrovirale è oggi avvantaggiata da questo punto di vista. La meno percorribile, per ragioni di ancora non chiarezza degli effetti, è quella dell'utilizzo dei farmaci immunoattivanti (es.: IL-7, terapia genica).

C. Rouzioux (*Publique Hôpitaux de Paris*) e **lo studio Visconti** - Durante il congresso, più volte i ricercatori francesi presenti hanno ricordato i risultati di questo studio. Ci pare utile riassumerlo sinteticamente. 12 pazienti trattati in infezione acuta entro le prime 10 settimane dall'infezione hanno sospeso la terapia antiretrovirale assunta per tre anni e sono in grado di controllare il virus senza farmaci per una media di 7 anni. In questi pazienti, si è riscontrato che le cellule T

CD4+ attivate hanno più alto HIV-DNA rispetto a quelle latenti. L'analisi delle sottospecie delle varie cellule del sistema immunitario ha determinato un profilo di questi pazienti, in termini di presenza virologica, simile (non uguale) a quello degli *elite controllers*, ossia coloro che spontaneamente, senza trattamento, riescono a controllare l'infezione. In particolare, le riserve virali si sono concentrate nelle cellule di memoria T CD4+ a breve vita. Assente l'HIV DNA nelle cellule periferiche.

Giulia Marchetti

*Università di Milano, San Paolo (MI)
Segreteria Scientifica del congresso*

D. Eradication e sistema immunitario: quali sono le implicazioni principali?

R. Per arrivare a pensare realisticamente ad approcci di eradicazione è fondamentale che la persona con HIV abbia un certo patrimonio immunologico. Comprendere dove dobbiamo agire con le strategie, quali sono i target immunologici, quali le cellule latenti infettate corresponsabili della persistenza virale, quali i tessuti in cui questo avviene, quali le interazioni con i processi di infiammazione e di attivazione del sistema immunitario. Dopo aver "dipinto con precisione questo quadro", sia nel sangue periferico sia, soprattutto, nei tessuti, si potrà pensare razionalmente al disegno di studi fattibili e realistici.

D. Nel nostro paese c'è sufficiente cultura scientifica "immunologica" su questo tema?

R. Le forze e il livello dei nostri ricercatori nel contesto immunologico sono elevatissime, è necessario tuttavia scoprire un momento di condivisione e network, che non può far altro che

rafforzare l'espressione e l'operatività delle nostre competenze, ovviamente collegate a quelle virologiche e cliniche, per favorire la nascita di studi davvero riflettuti da tutti gli attori.

C. Katlama (*University Pierre et Marie Curie Paris VI Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris*) - Una lettura magistrale che ha ripercorso luci e ombre dei tentativi di interruzione della terapia antiretrovirale in un contesto di inizio del trattamento in fase molto precoce e anche degli studi di mantenimento a meno farmaci. Da un punto di vista clinico, la direzione, tuttavia ancora non provata, sarebbe quella di diminuire le riserve virali come condizione indispensabile per avviarsi verso la possibile eradicazione. Le tracce che abbiamo sono che l'assenza di l'HIV DNA ha un ruolo importante, così come il nadir di inizio di terapia (> 500 cellule). Anche gli studi Monark e Monoi (quelli di monoterapia) ci dicono questo. Al momento è necessario rilevare le riserve virali dei pazienti (quindi, per esempio, HIV DNA) come possibile criterio guida per individualizzare sia l'inizio sia il mantenimento a meno farmaci della terapia antiretrovirale. In certe particolari condizioni (vedi Studio Visconti) è realistico pensare all'interruzione.

Valentina Svicher

*Università di Tor Vergata (RM)
Segreteria Scientifica del congresso*

D. Eradication e virologia: quali sono i quesiti chiave esplorati o da esplorare?

R. E' necessario migliorare la conoscenza dei meccanismi che modulano sia la latenza virale sia la persistenza del virus nei diversi compartimenti corporei, in coerenza con i "luoghi di replicazione" (es.: intestino). Dob-

biamo ottenere marcatori virologici affidabili e interpretabili per misurare "il burden di reservoir di HIV". In particolare, l'HIV DNA è un candidato marcatore che richiede costi sostenibili e tempi non particolarmente lunghi per l'esecuzione. I colleghi francesi, in particolare la Prof.ssa C. Rouzioux, nella sessione dedicata hanno infatti ampiamente sottolineato la necessità di introdurre questa misurazione nella pratica clinica.

D. C'è sufficiente cultura per lavorare su questo tema in Italia?

R. I virologi si sono sempre dimostrati volenterosi e desiderosi di approfondirlo, ne sono testimonianza le numerose pubblicazioni scientifiche. Un network interdisciplinare di coordinamento delle diverse attività sarebbe davvero auspicabile.

Giuseppe Tambussi (*Istituto Scientifico San Raffaele, Milano*) - Lettura magistrale sul possibile ruolo terapeutico delle citochine nelle strategie di cura. Ricorda il fallimento della IL-2 (studi di fase III) e evidenzia un possibile ruolo della IL-7 come agente immuno-ricostituente. L'inizio precocissimo della terapia antiretrovirale è un fattore chiave: politiche di screening che mirino ad intercettare le infezioni recenti sono da combinarsi con qualunque possibile strategia di immuno-ricostituzione. Citato un recentissimo lavoro (JID 2013:207) che ha preso in esame il peg-interferone alfa 2a monoterapia e la soppressione della replicazione di HIV-1 e la diminuzione dell'integrazione cellulare del DNA di HIV. Un'altra recente direzione di ricerca su cui vi sono prodotti in studio coinvolge i residui tirosinici JAK1, JAK3 e STAT5. Un approccio complessivo interessante, ma al momento in salita.

TRASMISSIONE HIV: CONSIDERAZIONI SUI RISCHI

Un po' di storia (istruttiva): primi anni '90

Fin dagli inizi degli anni '90, il nostro centro è stato attivamente coinvolto in numerosi studi volti a determinare quali fossero i rischi di trasmissione dell'infezione da HIV in coppie discordanti sia omo- che eterosessuali e uno dei lavori cardine per ciò che riguarda lo studio di questi aspetti uscì nel 1993 (Saracco A, Musicco M, et al. *Man-to-woman sexual transmission of HIV: longitudinal study of 343 steady partners of infected men. J Acquir Immune Defic Syndr. 1993 May;6(5):497-502*), pubblicazione che è tutt'ora tra quelle più citate della letteratura medica al riguardo (173 citazioni secondo ISI Web of Knowledge).

Come prosecuzione naturale di questo studio, gli autori decisero di effettuare alcune sottoanalisi statistiche al fine di valutare il peso delle differenti modalità dei rapporti (vaginale, anale, orale) nella trasmissione dell'infezione. Uno dei risultati più interessanti fu che il rapporto orale con eiaculazione recettivo sembrava essere un determinante di infezione significativo (seppure meno rilevante del rapporto vaginale e anale) e quindi gli autori dell'analisi decisero di inviare il manoscritto alla prestigiosa rivista scientifica Lancet.

I revisori del lavoro rigettarono lo studio, sostenendo che non aveva la potenza statistica per dimostrare una relazione significativa tra l'evento "rapporto orale" e l'avvenuta infezione, come se fosse possibile disegnarne uno ad hoc, randomizzato magari, per dimostrare formalmente un'associazione di questo genere. Dopo un paio di tentativi falliti di replicare alle critiche, gli autori soprassedettero e il lavoro fu abbandonato.

Vent'anni dopo (non è un romanzo di cappa e spada), 2013

Il nostro centro è negli anni divenuto riferimento per la diagnosi, il trattamento e la gestione clinica dei pazienti con infezione acuta da HIV (IAH) e nella mia quotidiana attività clinica mi sono trovato, ahimè troppo spesso, a fare i primi colloqui con persone HIV+ che avevano appena contratto l'infezione.

Così negli ultimi venti anni, ho comunicato il risultato del test e illustrato quelle che erano le conoscenze sull'infezione da HIV a ragazzi e ragazze giovani infettatisi scambiando siringhe, poi donne e uomini che avevano contratto l'infezione per via sessuale e infine, in misura sempre maggiore, a omosessuali maschi che si erano infettati quando la consapevolezza del rischio non era ancora diffusa nella comunità omosessuale internazionale.

Benché numericamente esigue, le infezioni acute hanno anticipato, o comunque suggerito negli anni, i *trend epidemiologici* che sono stati confermati dai dati raccolti successivamente.

Che cosa sta accadendo nel 2013? Dal nostro (consapevolmente limitato) osservatorio sulle nuove infezioni, ciò che sembra succedere è che i giovani maschi gay giunti alla nostra attenzione che hanno contratto l'infezione negli ultimi 2-3 anni, avevano anche una elevata consapevolezza del rischio e nella quasi totalità dei casi avevano avuto rapporti anali protetti, e non si capacitavano di come avessero potuto contrarla. Soltanto a fronte di un tentativo di "datare" l'infezione e risalire ad un periodo preciso durante il quale potessero essere identificati sintomi compatibili con la IAH, in moltissimi casi *l'unico rischio riferito* (con tutti i limiti di questa definizione), *sembrava essere il rapporto orale recettivo con contatto prolungato dello sperma nel cavo orale*.

Onde evitare fraintendimenti, non sostengo che le nostre osservazioni siano da ritenersi valide formalmente da un punto di vista epidemiologico, ma reputo opportuno che quantomeno portino a fare alcune considerazioni riguardo il rischio di trasmissione dell'infezione da HIV.

Bisogna poi tenere presenti i dati epidemiologici più recenti che evidenziano in modo drammatico come vi sia una recrudescenza dell'epidemia da HIV nell'ambito della popolazione gay (Sheldon R. Morris and Susan J. Little. *MSM: resurgent epidemics. Current Opinion in HIV and AIDS 2011,6:326-332; HIV in men who have sex with men. Beyrer C, Bara SD, van Griensven F, et al. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. Lancet 2012; 380: 367-77*), suggerendo la necessità di rivedere sia gli studi sulla trasmissione, sia le strategie di prevenzione. Tutto questo nel contesto di un'ampia discussione del concetto di "trattamento come prevenzione".

Plausibilità biologica, evidenze epidemiologiche (neglette) e linee guida

Sulla plausibilità biologica, cioè a dire la possibilità che il virus possa infettare attraverso la mucosa orale, non voglio annoiare il gentile lettore, ma lo rimando alla ampia letteratura scientifica pubblicata sul tema, in particolar modo alla più recente (Malamuda D and Wahlc SM. *The mouth: a gateway or a trap for HIV? AIDS 2010, 24:5-16; Tebit DM, Ndembu N, Weinberg A, Quinones-Mateu ME. 2012. Mucosal transmission of human immunodeficiency virus. Curr. HIV Res. 10:3- 8;*

Giavedoni LD, Chen HL, Hodara VL, et al. Impact of mucosal inflammation on oral simian immunodeficiency virus transmission. *J Virol.* 2013 Feb;87(3):1750-8).

Quanto agli studi epidemiologici, tra quelli che sembrano relegare la trasmissione di HIV tramite rapporti orali recettivi, il più citato è senza dubbio quello di Romero (*Evaluating the risk of HIV transmission through unprotected orogenital sex. AIDS* 2002;16(9):1296-1297), che viene ritenuto probabilmente il più rigoroso da un punto di vista metodologico.

E' altrettanto vero, però, che vi sono in letteratura moltissimi studi che viceversa attribuiscono a questa pratica un rischio misurabile di infezione (Mayer KH, DeGuttola V. Human immunodeficiency virus and oral intercourse. *Ann Intern Med* 1987, 107: 428-429; Goldberg DJ, Green ST, Kennedy DH, et al. HIV and orogenital transmission. *Lancet* 1988, ii: 1363.1363; Rozembaum W, Gharakhanian S, Cardon B, et al. HIV transmission by oral sex. *Lancet* 1988, i: 1395.1395; De Vincenzi I, for the European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *N Engl J Med* 1994, 331: 341-346; Rothemberg RB, Scarlett M, del Rio C, Reznik D, O'Daniels C. Oral transmission of HIV. *AIDS* 1998, 12: 2095-2105; Dillon B, Hercht FM, Swanson M, et al. Primary HIV infection associated with oral transmission. In: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, February 2000 [Abstract 473]).

Il risultato di questa poca chiarezza di evidenze epidemiologiche è che le linee guida sono ambigue e difensive sull'argomento. Ad esempio le linee guida inglesi 2011 (Elenn P, Fisher M and Kulasegaram R. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS.* 2011;22(12):695-708), considerano la profilassi post-esposizione del soggetto recettivo nel caso di fellatio con eiaculazione nel momento in cui il soggetto attivo è sieropositivo per HIV ed ha la carica virale determinabile, mentre nel caso il virus sia non determinabile la profilassi non è indicata.

Se in un rapporto di coppia più o meno stabile, queste indicazioni hanno senza dubbio un senso, viene da chiedersi come sia possibile nella vita reale (incontro occasionale ad esempio) distinguere le due fattispecie e quindi fare o no fare la profilassi. Le linee guida italiane non si discostano da quelle inglesi.

Quindi, il rapporto orale recettivo è potenzialmente a rischio e, a mio avviso, questo messaggio dovrebbe essere divulgato nella comunità maschile gay, ove la possibilità di incontrare un soggetto attivo con viremia determinabile è elevata.

Un viaggio nel tempo, torniamo al secolo scorso (1999) e poi ci fermiamo

"Il rischio per contatto associato a rapporti anali insertivi non protetti e recettivi orali con partners HIV+ o sierologia ignota è 0.06% e 0.04 rispettivamente. I rapporti anali recettivi non protetti sono solo il 15% delle attività sessuali riferite dai soggetti sierconvertiti. Nel momento in cui le pratiche a basso rischio di trasmissione di-

ventano più frequenti, è possibile che abbiano progressivamente un peso maggiore nel propagare l'epidemia e pertanto dovrebbero diventare oggetto di interventi mirati ai comportamenti di soggetti omo- e bisessuali ad alto rischio" (Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999;150:306-11).

Giuseppe Tambussi
Dipartimento di Malattie Infettive
IRCCS - Ospedale San Raffaele



VACCINO HPV ANCHE A PERSONE CON HIV



LA REGIONE PROPONE UN "MODELLO MODERNO" PER L'ACCESSO ALLA VACCINAZIONE ANTI-HPV.

La delibera ha anche esteso la possibilità di effettuare la vaccinazione ai ragazzi fino ai 26 anni e alle donne fino al compimento dei 45 anni, con partecipazione totale alla spesa da parte degli interessati, calcolata sulla base del prezzo di acquisto del vaccino da parte della Regione e di 16 euro per la prestazione.

In merito alle persone con HIV, la decisione della Regione si è basata anche sulle raccomandazioni delle "Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1", emanate nel luglio 2012 dal Centro nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità su mandato del Ministero della Salute, in collaborazione con la Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e la Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS, che riportano che la vaccinazione HPV è fortemente raccomandata (livello di evidenza AIII) nei bambini HIV positivi in età prepubere (9-12 anni) ed è da prendere in considerazione (livello di evidenza BIII) anche negli adulti HIV positivi, in ragione del rischio aumentato di sviluppare tumori correlati all'infezione da HPV.

La Giunta regionale dell'Emilia Romagna, con la deliberazione 1702 del 19 novembre 2012, ha confermato il piano di offerta, attiva e gratuita, del vaccino HPV per le ragazze nel corso del dodicesimo anno d'età, con mantenimento del diritto, per le coorti di nascita interessate dal programma, alla gratuità della vaccinazione fino al compimento del diciottesimo anno.

Inoltre, ha disposto la vaccinazione gratuita per le persone a "rischio aumentato" in quanto HIV positive, su richiesta delle stesse, o di chi esercita la tutela in caso di minore, con i limiti di età previsti dalla scheda tecnica, cioè da 9 a 26 anni nei maschi e da 9 a 45 nelle femmine.

Da qualche tempo l'attenzione delle autorità pubbliche italiane, e con essa quella di alcune associazioni, si sta spostando verso un'estensione della vaccinazione al genere maschile, con l'obiettivo non recondito di incrementare i livelli di copertura conseguiti anche nelle adolescenti, nonché di generare effetti positivi derivanti dal cosiddetto "effetto gregge", che dovrebbero condurre, se non all'eradicazione, almeno a una drastica limitazione della diffusione e trasmissione degli agenti patogeni a livello collettivo.

Numerosi, inoltre, anche i possibili vantaggi diretti derivanti dal potenziale risparmio di spesa generato dalla prevenzione di lesioni ano-genitali e di tumori maschili correlati all'HPV.

Questo concetto è ancor più vero nelle popolazioni a "rischio aumentato".

Non da ultimo, vale la pena sottolineare l'indubbio beneficio singolo e diretto che trae la persona vaccinata, indipendentemente da visioni collettive pur importanti e centrali.



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, Prof.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 Gilead Sciences per il supporto al n. 61 di Delta.

Sito web di Nadir - www.nadironlus.org

È possibile abbonarsi gratuitamente a Delta collegandosi al nostro sito e compilando l'apposito modulo o scrivendo all'indirizzo della nostra Associazione, riportato qui sopra. È possibile scrivere alla redazione di Delta, per qualunque segnalazione, utilizzando la seguente e-mail: redazione@nadironlus.org