

ICAAC  
2014

Washington, DC | September 5-9

pg. 14



HIV  
Drug  
Therapy  
2014  
GLASGOW

pg. 18



## EUROPA: DAL CAOS ALLA STRATEGIA?

L'HIV/AIDS e le patologie infettive devono essere inquadrare in un contesto paneuropeo ove la partecipazione attiva della società civile, nel definire politiche comuni per la salute, sia l'elemento chiave per diminuire la loro incidenza ed ottenere uno standard europeo di cura. La conferma arriva dall'incontro, primo nel suo genere, promosso dalla European AIDS Clinical Society (EACS), in collaborazione con l'European AIDS Treatment Group (EATG) dal titolo *Standard of Care for HIV and Coinfections in Europe*, tenutasi a Roma il 25 e il 26 Novembre, presso il Ministero della Salute.

Sono state affrontate le diverse politiche sanitarie che, a livello paneuropeo, sono molto eterogenee. In particolare, sia sull'approccio al test HIV sia sulle modalità di utilizzare i farmaci antiretrovirali, sono emerse grandi differenze (dove effettuarlo, in quali contesti, come promuoverlo, il ruolo innovativo del *Community testing*).

Si è ben lontani da poter definire uno standard europeo comune su questi temi: in particolare il divario tra est e ovest e le differenze tra i singoli stati con simili risorse economiche hanno fatto comprendere la necessità di confronti continui tra le varie parti, al fine di raggiungere, in prospettiva, politiche simili adattate alle caratteristiche dei singoli paesi.

Il tema del mantenimento in cura dei pazienti (*retention in care*), che parte dall'analisi della cosiddetta *cascade* di ogni stato - ossia la differenza percentuale che sussiste tra i pazienti diagnosticati, quelli in contatto stabile con un centro di cura, quelli in trattamento e quelli con viremia non rilevabile - ha fatto emergere la necessità di interventi strategici sulla patologia, che oramai sembra essere dimenticata.

L'epatite C, l'accesso ai nuovi farmaci ad azione diretta, l'aumento generalizzato delle malattie infettive e a trasmissione sessuale, la preoccupazione per la reale disponibilità dei farmaci innovativi, più efficaci e meno tossici sono stati gli argomenti principali della seconda giornata di lavori.

2 BREVI  
4 RIMEDI NATURALI  
5 16<sup>th</sup> INTERNATIONAL  
WORKSHOP ON CO-MORBIDITIES

6 DI ARTE E DI PARTE  
8 L'IMPEGNO DELLA COMUNITÀ  
10 MOBILITAZIONE  
DELLE ASSOCIAZIONI

13 NUOVE SFIDE  
16 EPATITI: INTERVISTE  
20 DEDICA

# BREVI

FILIPPO VON SCHLÖSSER

TERAPIA

## DA EFAVIRENZ A RILPIVIRINA

Cambiare terapia da Atripla a regimi con rilpivirina (Eviplera) abbassa significativamente i problemi del sistema nervoso centrale (SNC) e i disturbi del sonno, pur mantenendo la soppressione virale. Nonostante gli effetti collaterali possono persistere oltre

le prime settimane della nuova terapia, i ricercatori di uno studio multicentrico hanno confermato che il miglioramento a 12 settimane degli effetti collaterali sul SNC è quantificabile e da un basale del 98%, l'incidenza è diminuita al 38% alla settimana 4 e

del 51% alla settimana 12. Questa diminuzione tra la settimana 4 e la 12 era dovuta a depressione, ansia e concentrazione ma non a stordimento o giramento di testa né a incubi.

Inoltre, lo studio ha confermato che 12 settimane dopo lo switch con Eviplera, il numero di CD4 non ha avuto cambiamenti significativi e si è riscontrato un miglioramento del colesterolo totale e dei trigliceridi.

*Nelson M et al. Multicentre open-label study of switching from Atripla to Eviplera for possible efavirenz associated CNS toxicity, Sep, 2014*

## DATI SULL'OSSO NELLO STUDIO NEAT

La randomizzazione dei bracci Prezista/r + Isentress ha confermato una minore perdita di densità minerale ossea rispetto al braccio con Truvada a 48 e 96 settimane, ma l'incidenza, osteopenia, osteoporosi e fratture non è stata diversa. I fallimenti nel braccio con Isentress erano simili, confermando la non inferiorità del regime rispetto al braccio con Truvada. La diminuzione di densità minerale ossea è stata anche confermata da rilevazioni DEXA effettuate nel periodo di studio e si è constatata una continua diminuzione a livello femorale.

L'analisi multivariata ha concluso che la presenza di Truvada è un fattore predittivo di perdita della densità ossea.

*Studio NEAT, 15/09/2014*

## MICROBICIDA RETTALE IN STUDIO

Con un'ampia partecipazione della community è iniziata la fase II dello studio (Tailandia, Sudafrica, Perù e USA) che arruola omosessuali e transessuali per valutare la nuova formulazione di gel con Tenofovir e glicerina in applicazione rettale. IRMA (International Rectalmicro-

bicide Advocates) sostiene che questo studio è una pietra miliare nello sviluppo di un microbicide efficace, non tossico e accessibile per la prevenzione dell'HIV durante i rapporti anali.

*IRMA, 2/10/2014*

SOCIALE

## EBOLA, HCV: L'ETICA DELLA RICERCA

Mentre le notizie sul virus Ebola si sovrappongono e si riscontrano i primi casi in Europa da persone provenienti dalla Sierra Leone, il ministro della Salute promette fondi per arginare la diffusione dell'epidemia in Italia.

Vi sono alcuni farmaci in studio, ma al momento la diminuzione della mortalità si ottiene solo attraverso la cura sintomatologica. Gli studi clinici su questo virus hanno sollevato numerose questioni etiche: Ebola ed epatite C sono due esempi ove i sistemi di protezione dei brevetti permettono all'industria farmaceutica di controllare sia la ricerca sia il prezzo dei farmaci. Le grandi aziende

farmaceutiche non investono su malattie rare e che colpiscono i paesi poveri per motivi di profitto.

Attualmente lo sviluppo di farmaci per Ebola è in corso presso piccole società di biotecnologie finanziate con denaro pubblico, come è successo agli inizi dell'HIV. Gli accordi di protezione delle patenti hanno poi permesso eccezionali profitti a poche aziende lasciando fuori la maggior parte delle popolazioni target. La conferma del conflitto tra etica e

profitto ci è fornita dalla frase del dirigente Bayer: "Non abbiamo sviluppato le medicine per gli indiani, ma per i pazienti occidentali che se le possono permettere".

*Arham online, Mohga M Kamal-Yanni, No treatment Ebola, high prices for hepatitis C drugs: Time to change the pharmaceutical research system, 24/09/2014*

4. Ridurre il potere delle organizzazioni criminali e della violenza che deriva dalla concorrenza tra trafficanti e le nazioni.

5. Permettere ed incoraggiare sperimentazioni in mercati regolati per quelle che sono le droghe illecite, dalla canapa alla foglia della coca e nuove sostanze psicoattive.

Il documento è stato lanciato in un momento in cui il traffico di droga, da parte di organizzazioni illecite, è in aumento. I problemi di salute collegati al loro uso sono peggiorati, aspetto che calpesta i diritti umani e ha come obiettivo mettere la salute pubblica al primo posto.

*Fernando Henrique Cardoso, Former President of Brazil; Member of the Berggruen Institute's 21st Century Council*

## LOTTA ALLE DROGHE

La GLOBAL COMMISSION IN DRUG POLICY delle Nazioni Unite, composta da Kofi Annan, Michel Kazachkine, Vargas Llosa, Javier Solana, Jorge Sampaio e altri, ha emesso il documento che fornisce queste cinque regole per terminare la guerra alla droga:

1. Dare priorità alla salute e alla sicurezza della comunità che richiede un'innovazione delle risorse politiche provenienti dalle soluzioni punitive che hanno fallito agli interventi sociali e sanitari che hanno evidenza scientifica.
2. Assicurare un accesso equitativo alle medicine essenziali ed in particolare ai farmaci su base oppiacea per i dolori.
3. Smettere di criminalizzare le persone che detengono o usano droghe e fermare le terapie obbligatorie nei loro confronti.



## DA FANALINO DI CODA A LUX PERPETUA

Nonostante lo scorso ottobre AIFA, GILEAD e Ministero della Salute abbiano trovato un accordo per il rimborso della terapia HCV con Sovaldi, il farmaco - al 15 novembre - non viene ancora prescritto neanche ai pazienti più gravi (cirrosi,

carcinoma, coinfezione, in attesa di trapianto). Sono iniziati i viaggi della speranza a San Marino e in Vaticano: il costo della terapia è di circa 68.000 euro per il ciclo completo.

Le associazioni, mobilitate difendere i pazienti non sono ascoltate mentre la patologia continua a produrre circa 20 morti al giorno. Il piano sanitario per l'eradicazione dell'HCV, malgrado le promesse fatte dal ministro ad aprile, è ancora un mistero.

## DACLASTAVIR

Positivi i risultati di cura con Daclastavir + sofosbuvir (Sovaldi) in presenza del genotipo 3. Il farmaco, che l'ottobre scorso ha ottenuto l'approvazione dell'EMA, con lo studio ALLY (su 152 pazienti di cui 101 nave e 51 pretrattati) senza rabivirina ha dimostrato risposta

virologia sostenuta (SVR) a 12 settimane nel 90% dei naive e nel 86% dei pretrattati. Sono in corso ulteriori studi per verificarne l'efficacia in pazienti coinfeziti e post-trapianto.

IRMA, 2/10/2014

Pagherà il ministero? Pagheranno le Regioni? Per ora pagano solo i cittadini!

Si spera che mentre andiamo in stampa il ministero annunci il piano nazionale per la cura dell'HCV.

Estratto da EPAC, 06/11/14

## CONFERENZA HepHIV, BARCELONA, OTTOBRE 2014

L'incontro ha permesso di fare il punto sulla situazione europea delle epatiti, sia dal punto di vista scientifico, che da quello sociale delle "target populations" e, di conseguenza, sui dati epidemiologici. L'HBV e l'HCV rappresentano due patologie che spesso restano sottovalutate e sottostimate in quanto, in molti casi, rimangono asintomatiche per molti anni anche se la malattia prosegue il suo decorso. Oltre 13 milioni di adulti hanno l'epatite B e 15 milioni hanno l'epatite C nella regione europea dell'OMS. La maggior parte delle persone infettate vive nell'Est europeo e nell'Asia centrale.

L'incidenza maggiore si riscontra tra le popolazioni vulnerabili: coloro che utilizzano droghe per vie iniettive, gli MSM e i professionisti del sesso. L'ECDC ha riportato che tra il 2006 e il 2012 i nuovi casi di epatite B e di epatite C sono stati, rispettivamente, 110.000 e

206.000. Ma il dato non riflette la realtà: non tutte le strutture registrano le nuove infezioni, molte di esse sono asintomatiche e tante altre non sono diagnosticate. Anche in Italia l'informazione epidemiologica è incompleta.

La situazione è ancora più delicata se si tiene conto che quasi la metà dei 2,2 milioni di persone con HIV ha anche l'HCV. La coinfezione può portare, se non curata adeguatamente, a patologia epatica mortale.

## AUMENTO DI HCV TRA MSM SENZA HIV

Negli ultimi anni, si è confermato l'aumento delle MTS tra cui gonorrea, sifilide e HIV tra gli MSM. Sembra tale aumento sia legato ai comportamenti a rischio, tra di essi lo scambio di strumenti per l'uso di sostanze. Alcuni studi hanno riportato che vi è anche un aumento di trasmissione di epatite C (HCV) per via sessuale.

Gli aspetti comuni riscontrati sono il genotipo dell'HCV, l'assenza di uso di profilattico e l'uso di droghe. Il 33% dei partecipanti agli studi ha dichiarato di non conoscere lo sta-

to sierologico HIV e HCV dei propri partner sessuali. Inoltre, il 20% era convinto che non avessero alcuna infezione virale. Gli MSM HIV sieronegativi rimangono a rischio di contrarre l'HCV e vi sono pochi strumenti conoscitivi per lo screening. Data l'alta incidenza delle infezioni acute, l'assenza di strumenti conoscitivi è un fattore chiave che impedisce di ricevere terapie adeguate e di prevenire ulteriori contagi.

Sean R. Hosein, *CATIE's Hepatitis C information*, 30/09/2014

## HBV E CARCINOMA EPATICO

La cirrosi da epatite B (HBV) rappresenta un rischio di tumore al fegato da 31 a 44 volte maggiore rispetto alla cirrosi non HBV. Sulla base di questi dati (riportati in 57 studi internazionali), è necessario dare priorità al follow-up dei pazienti con cirrosi a rischio di epatocarcinoma, soprattutto se da HBV, HCV, coinfezione, età e attività infiammatoria.

Thiele M et al. *PLOS ONE*, 9(9): e107177, 2014.

## LE INFEZIONI RECENTI SFUGGONO AI TEST ANTICORPALI

Uno studio olandese (Amsterdam, 2009) ha rivelato che tra gli MSM è frequente la reinfezione di HCV ma che gli anticorpi appaiono mediamente dopo 74 giorni dal contagio, ma il 98% mostra gli anticorpi solo dopo 12 mesi.

Oltre la metà delle persone che hanno risposto con successo alla terapia si sono negativizzate, ma si è riscontrato un alto tasso di reinfezioni che potrebbero non essere diagnosticate con i test anticorpali. "I livelli di transaminasi durante le reinfezioni non sono elevati e potrebbero apparire normali e quindi "non sempre indicano un'infezione o una reinfezione di HCV". L'utilità

del test anticorpale per la diagnosi dell'infezione acuta è controversa in quanto la risposta anticorpale è ritardata nelle persone con HIV. La diagnosi precoce qualitativa e quantitativa è importante per prevenire ulteriori trasmissioni e per l'accesso alla terapia ottimale che porterà più facilmente al successo terapeutico se iniziata durante l'infezione acuta.

Vanhommerig JW et al. *Hepatitis C virus antibody dynamics... among HIV-infected men who have sex with men*. *Clin Infect Dis*, online edition, 2014.

Reiberger T *Acute hepatitis C virus infection in HIV+ MSM: should we change our screening practice?* *Clin Infect Dis*, online edition, 2014

# RIMEDI NATURALI...

## SENZA PERDERE DI VISTA LA TERAPIA

**PROGETTO "NATURA": 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 PRE-**

**SCRITTE DAL PROPRIO 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.**

### MACA PERUVIANA



La Maca (*Lepidium Meyenii*) è una pianta tuberosa (Tubero) che si distingue per gli alti contenuti proteici. Fino a poche centinaia d'anni fa, era pressoché sconosciuta a livello mondiale e persino dalla maggioranza degli abitanti stessi del Perù (di cui è originaria). Ha la rara caratteristica di crescere ad altezze elevatissime (circa 4000/4500 metri) nella cordigliera delle Ande, in condizioni climatiche estreme, caratterizzate da forti escursioni termiche, oltre che da venti gelidi e nevicate persistenti.

#### PROPRIETÀ

La radice della Maca contiene elevate quantità di aminoacidi, carboidrati e minerali, tra cui calcio, fosforo, zinco, magnesio e ferro; così come le vitamine B1, B2, B12, C ed E, oltre a una serie di glicosidi.

Questa pianta medicinale si comporta come un adattogeno che aiuta il nostro corpo a produrre quelle sostanze di cui ha bisogno, agendo in modo mirato e per questo motivo può essere assunta sia da uomini sia da donne.

#### STIMOLA L'ATTIVITÀ SESSUALE E FAVORISCE LA FERTILITÀ

Intensifica incredibilmente la potenza sessuale, aumentando la libido ed è particolarmente efficace in caso di disfunzioni erettili. Dalle ricerche condotte sono emersi risultati interessanti: la Maca possiede un elevato contenuto di testosterone.

Sappiamo che spesso una coppia non riesce ad avere figli perchè gli spermatozoi maschili sono troppo "fiacchi", di scarsa qualità e poco numerosi. La Maca può migliorare la fertilità nell'uomo perchè agisce sia sulla maturazione

degli spermatozoi che sul numero, e ne migliora la motilità e la capacità di fecondare l'ovulo. Ha effetti benefici anche nella donna perchè favorirebbe la produzione di ovociti.

#### UN AIUTO NAURALE NELL'ATTIVITÀ SPORTIVA

Atleti e sportivi l'assumono per ricevere più resistenza ed energia in modo naturale e stabile. La Maca funziona perchè mette l'organismo nelle condizioni di produrre una quantità supplementare di energia senza ricorrere a prodotti sostitutivi di dubbia efficacia e spesso a lungo andare estremamente dannosi per l'organismo.

#### RINFORZA LE OSSA E PREVIENE L'OSTEOPOROSI

Le ossa, per un processo del tutto naturale, s'indeboliscono col trascorrere degli anni ed in concomitanza della menopausa e/o andropausa. Le cause principali della fragilità delle ossa sono: Carenza di estrogeni (nelle donne) Carenza di testosterone (negli uomini) Carenza di calcio

La Maca rinforza le ossa perchè: Aumenta il contenuto di estrogeni nelle donne Aumenta il contenuto di testosterone negli uomini Contiene 350 - 500 mg di calcio per 100 grammi

#### CONTRO L'INVECCHIAMENTO

Il prof. Stefano Manfredini e la dott.ssa Angela Angusti hanno guidato un gruppo di scienziati italiani dell'Università di Farmacia di Ferrara, studiando le sostanze contenute nella radice della Maca e i loro effetti sul corpo umano. Le loro ricerche rivelano che la radice della Maca aiuta a ritardare il processo d'invecchiamento del corpo, agendo contemporaneamente su diversi fronti. Questo è descritto come segue: "Grazie al suo contenuto di vitamine con azio-

ne antiossidante (vit. A, B, C, D, E), flavonoidi, acidi grassi insaturi, fosforo ed oligoelementi come manganese, rame e zinco, la Maca possiede qualità energizzanti e promuove con ciò il mantenimento dell'attività corporale anche sul piano sessuale, così come il mantenimento della lucidità mentale. Inoltre, la Maca abbassa considerevolmente il tasso di colesterolo (in particolare, i valori del dannoso LDL), il che previene la calcificazione delle arterie e le mantiene libere dalle placche".

#### CONTRO LA DEPRESSIONE

La Maca, grazie alla sua azione tonica ed energizzante, che ricorda le sue proprietà comuni ad altri superfood come il ginseng, è un naturale aiuto per chi soffre di stanchezza cronica e depressione e per chi svolge attività intellettuali impegnative. Ha inoltre la capacità di riequilibrare e stabilizzare il sistema cardiovascolare, quello linfatico e la muscolatura.

#### DOSAGGIO SUGGERITO

Indicativamente le varie fonti indicano un dosaggio consigliato attorno ai 1500 mg di estratto secco suddivisi in 3 porzioni, meglio se a stomaco pieno, mentre nel caso di Maca in polvere, la dose può variare tra i 5 g e i 20 g al giorno.

#### POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI E CONTROINDICAZIONI

Non ci sono ad un dosaggio contenuto e per breve periodo. Ovviamente, l'utilizzo resta controindicato in gravidanza e nell'allattamento, mentre in presenza di eventuali patologie gravi è bene chiedere il parere del proprio medico.

#### CURIOSITÀ

Quando in Perù arrivarono i *Conquistadores* fu proprio grazie a questa pianta che riuscirono a sopravvivere sulle Ande.





# 16<sup>th</sup> International Workshop on Co-morbidities and Adverse Drug Reactions in HIV 6 – 8 October 2014, Philadelphia, USA

**RIPORTIAMO ALCUNI ASPETTI DI QUESTO IMPORTANTE CONVEGNO, CHE HA TRATTATO LE PROBLEMATICHE PIÙ ATTUALI E DI FRONTIERA DELLA GESTIONE CLINICA DELLE PERSONE CON HIV/AIDS.**

## **GRASSO VISCERALE E INFEZIONE DA HIV: EFFETTI SUL CERVELLO**

La relazione tra l'adiposità e la struttura del cervello nelle persone con HIV è un'area nuova. Un'analisi di dati derivanti dalla coorte MACS (JE Lake) e da controlli negativi ha consentito di ricavare alcune importanti considerazioni. In particolare, su 112 uomini presi in esame e per i quali si aveva a disposizione la diagnostica necessaria (TAC viscerale, risonanza magnetica), è emerso come nelle persone con HIV la presenza di grasso viscerale - più considerevole rispetto ai controlli HIV negativi - influisca sul volume del cervello, suggerendo una possibile amplificazione degli effetti negativi al sistema nervoso centrale. Resta da esaminare se l'effetto è reversibile.

## **TESTOSTERONE NELLE PERSONE ANZIANE CON HIV**

È noto, nella popolazione generale, come l'età è un fattore che influisce sia sui livelli di testosterone (abbassandoli) sia sulla variazione di secrezione diurna dello stesso. È anche noto che l'HIV può influire sui livelli di testosterone. Si è voluto indagare (L Slama) quanto l'età influisce nella variazione di testosterone libero, mettendo a confronto le persone con e senza HIV.

Anche in questo caso è stato possibile fare l'analisi attraverso dati provenienti dalla coorte MACS e da controlli negativi (182 persone con HIV versus 267 senza HIV). Il testosterone libero è diminuito allo stesso modo nei 6 anni presi in esame (età media dei partecipanti: 49 anni) in entrambi i gruppi, tuttavia nelle persone con HIV i livelli di testosterone della mattina erano molto più bassi che nelle persone senza

HIV (dato non riscontrato per le misurazioni del pomeriggio e della sera). Una perdita delle variazioni diurne di testosterone libero nelle persone con HIV potrebbe spiegare questo dato, in quanto il picco di testosterone si ha la mattina.

## **SFORZO CARDIACO E IMMUNO-ATTIVAZIONE NELLE PERSONE CON HIV**

L'infezione cronica da HIV è associata ad un aumento del rischio di malattia cardiovascolare e le misure delle disfunzioni cardiache subcliniche sono sempre più utilizzate per cercare di comprenderne la causa. In questo studio (C Hadigan) è stata valutata la relazione tra misure di sforzo cardiaco e fibrosi cardiaca sia con tradizionali fattori di rischio di malattia cardiovascolare sia tramite biomarcatori di immunoattivazione in 95 persone con HIV e in controlli HIV negativi.

Si è riscontrata nelle persone con HIV una diminuzione degli indici di sforzo della diastole sistolica, inoltre le alterazioni della funzione sistolica sono state associate a marcatori di immuno-attivazione (MCP-1). È dunque auspicabile lo sviluppo di terapie specifiche in modo da poter intervenire nella prevenzione di co-morbidità cardiache.

## **LESIONI ANALI SQUAMOSE INTRAEPITELIALI NEGLI MSM CON HIV**

Il tumore anale è una comune forma di cancro non AIDS correlato nelle persone con HIV e la sua incidenza non è diminuita a seguito della diffusione della terapia antiretrovirale di combinazione. I precursori del cancro anale sono spesso presenti nella popolazione omosessuale HIV positiva.

Uno studio su 350 uomini (AE Grulich) ha tentato di determinare l'incidenza, la clearance e i fattori di rischio associati a tali precursori (HSIL) mettendo a confronto persone con

o senza HIV: il risultato è stato che, sebbene la prevalenza e l'incidenza siano più comuni in presenza di HIV, tuttavia la clearance era equivalente nei due gruppi. L'HPV 16 era più incidente di altri ceppi e la clearance di questo ceppo era più bassa. Sarebbe dunque importante, secondo i ricercatori, investigare marcatori di HPV per identificare le lesioni che necessitano di terapia immediata.

## **CAMBIAMENTO DEL GRASSO CORPOREO E QUALITÀ DELLA VITA**

I cambiamenti auto-risportati di grasso corporeo negli uomini con HIV sono un marcatore del declino della qualità della vita.

Uno studio longitudinale (KM Erlandson) ha messo a confronto su questo tema 270 persone con HIV e 247 controlli negativi riscontrando che tale declino è pronunciato dal punto di vista fisico, ma non da quello mentale (rispetto ai parametri di valutazione della qualità della vita).

Questo dato è indipendente dagli effetti dell'età (soprattutto in quelle più avanzate) e dalla presenza di comorbidità associate. Una possibile spiegazione sul più definito "non coinvolgimento" della sfera mentale della qualità della vita nei pazienti più anziani potrebbe essere la maggior accettazione dell'aspetto fisico tipico dell'età.

## **PASSARE DA ATAZANAVIR (ATV) CON BOOSTER A ATV SENZA BOOSTER**

In regimi terapeutici con NRTI basati su tenofovir, si è tentato di valutare, in una terapia a basso impatto sui lipidi, l'effetto del ritonavir 100 mg in uno studio (M Harris) su 40 pazienti, randomizzato a 48 settimane, dove il terzo farmaco era atazanavir (con o senza booster).

Si è riscontrato un effetto positivo in alcuni parametri lipidici, anche "fini" e da "ricerca clinica", e un trend di miglioramento sui livelli di colesterolo nei pazienti che hanno abbandonato il booster, senza alcun effetto negativo sull'efficacia virologica.

# DI ARTE E DI PARTE

Parte II

**DA QUANDO L'HIV È COMPARSO SULLA SCENA MONDIALE, NESSUN'ALTRA MALATTIA HA EMOTIVAMENTE ATTRATTO L'INTERESSE DEGLI ARTISTI NEL RACCONTARE TALE CONDIZIONE ATTRAVERSO LE PIÙ SVARIATE FORME ESPRESSIVE. IN PASSATO, CI SONO STATE MALATTIE DI MODA, QUALI LA PESTE, LA TUBERCOLOSI E LA SIFILIDE. PROPRIO DELLA SIFILIDE AVEVAMO INIZIATO**

**A PARLARE NEL NUMERO PRECEDENTE, TRATTO IN PARTE DA "L'ALTRA FACCIA DI VENERE" (FRANCO ANGELI, MILANO 2007) DI EUGENIA TOGNOTTI – PROFESSORESSA DI STORIA DELLA MEDICINA E SCIENZE UMANE PRESSO LA FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA DELL'UNIVERSITÀ DI SASSARI. DI SEGUITO LA SECONDA E ULTIMA PARTE DELL'ARTICOLO.**

Queste patologie sono un tabù da abbattere. Per molti un evento "rimosso", come diceva Freud, un residuo che la coscienza (individuale e pure collettiva della comunità) ha deliberatamente abbandonato; per altri, invece, materia viva contro il sentimento di colpa che contrassegna gran parte della società spinta a espiare le conseguenze di una colpa atavica.

## SIFILIDE: LA "PESTE SESSUALE"

Scrivendo il cronista veneziano Marino Sanudo (1462-1536) nei suoi *Diari*, che alle vesciche maleodoranti si univano febbre e dolori artritici.

Le pustole variavano fra un malato e l'altro e a molti il male divorava letteralmente il pene e le cartilagini del naso, aprendo un buco sul viso: *A chi manzava el naso a mezzo el volto e a chi el membro*, annotava un analista bolognese sulla *Cronica Bianchina*, un manoscritto conservato oggi nella Biblioteca Universitaria di Bologna.

Ai danni della malattia si aggiunsero quelli provocati dai medici che, non sapendo che pesci pigliare, imponevano cure astruse e quasi sempre inutili, se non pericolose. In particolare il mercurio, così come il legno santo o guanaco (cura importata dall'America), fu scelto per provocare un eccesso di sudorazione. Il mercurio è altamente tossico per le ghiandole salivari e sudoripare e quindi provocava violente secrezioni.

Effettivamente il cloruro mercurio, o sublimato corrosivo, è disinfettante ma provoca danni tali, dal gonfiore delle gengive fino a ben più gravi e spesso mortali lesioni al sistema nervoso, da risultare non solo nocivo quanto il *Treponema pallidum*, ma con effetti analoghi.

Anche la sifilide provoca su tempi lunghi danni gravissimi al sistema nervoso e conduce alla paralisi e alla follia.

## DURANTE IL FASCISMO

Proprio come l'Aids, la sifilide passava dalle madri infette ai feti, provocando aborti e morti precoci dei bambini. Questo provocò vere e proprie ondate di panico. Per esempio, durante il regime fascista, sempre preoccupato dalla moltiplicazione della *stirpe* e dal fatto che non si potessero schierare in guerra soldati malaticci, si pensò anche a un certificato prematrimoniale obbligatorio, che consentisse le nozze soltanto a coppie immuni da tare ereditarie e malattie come la sifilide.

In un volantino distribuito nel 1943 dalla Regia Aeronautica per la campagna di prevenzione delle malattie celtiche (ossia francesi...), si imponeva al militare l'uso del *condom*, la frequentazione solo di case di tolleranza riconosciute e si spiegavano alcune norme di igiene e profilassi. Si noti come, all'epoca, la salute non era considerata un diritto ma un dovere verso sé stessi, la famiglia e la nazione.

L'Italia, in quel periodo, era uno dei paesi meno sessuofobi in Occidente e le campagne di igiene sessuale erano molto diffuse, nell'ottica fascista di sanità pubblica, eugenetica e dell'incremento demografico.

Non se ne fece nulla, ma è interessante notare come nel frattempo proseguisse (in Italia come in tutta Europa) un'ostinata quanto ingiustificata opposizione all'uso del profilattico che era stato inventato addirittura nella prima metà del Seicento. Pur di non compromettere la riproduzione,

incredibilmente, si finiva col preferire il contagio. Come si vede, l'Aids è una storia analoga.

## GUY DE MAUPASSANT (1850-1893)

Si pensa che la visionarietà dei suoi racconti dell'orrore sia stata ispirata da un'infezione luetica.

Così scriveva a Robert Pinchon in una lettera datata 2 marzo 1877:

*"Ho preso il mio medico per il collo e gli ho detto: "Imbecille, trova cos'ho o ti spacco." "La sifilide" mi ha risposto. Confesso che non me l'aspettavo, ero molto turbato, ma alla fine ho detto "Quale rimedio?" Mi ha risposto: "Mercurio e iodurio di potassio." Allora andai da un altro Esculapio che fece la stessa diagnosi (...) Finirà che il mercurio diventerà il mio alimento abituale. I capelli mi cominciano a ricrescere (...) i peli del culo crescono come cespugli (...) Ho la sifilide! Finalmente la vera sifilide! (...) ...e ne sono fiero, per tutti i diavoli, e disprezzo più di tutto i borghesi. Alleluia, ho la sifilide, e quindi non ho più paura di prenderla, e mi fotto le puttane, le sguadrine, e dopo essermene fottute dico: "Ho la sifilide!" Loro hanno paura e io me la rido.*

## SESSUALITÀ, SIFILIDE E GENIO

"Non tutti i mali vengono per nuocere." È un detto. E per quanto possa essere difficile immaginare, sia per l'Aids sia per la sifilide, degli aspetti positivi, due vengono subito in mente: hanno mobilitato la comunità scientifica e le autorità e quindi hanno imposto l'assunzione



### VINCENT VAN GOGH (1853-1890) E TOULOUSE-LAUTREC (1864-1901)

Van Gogh è considerato per eccellenza l'artista che riunì genio e follia. La sua arte esprime chiaramente una malattia mentale. *Com'è bello il giallo*, scriveva verso il 1880. Ad Arles la sua camera era completamente dipinta di giallo. Negli ultimi quadri, come *La sedia con pipa*, predominava questo colore. La sua non era una semplice predilezione: il celebre pittore olandese *vedeva giallo* perché era intossicato dal liquore d'assenzio.

Nel XIX secolo l'assenzio era la *droga* per eccellenza di cui facevano uso molti pittori impressionisti fra cui Toulouse-Lautrec, l'altro *grande infermo* di fine Ottocento, che apparteneva ad una delle più nobili e ricche famiglie di Francia. Una rara malattia ereditaria determinò una fragilità ossea che gli bloccò la crescita delle gambe. La tristezza per la deformità fisica lo allontanò dall'alta società cui apparteneva per nascita e - a Parigi - prese a frequentare teatri, caffè-concerto e, soprattutto, i bordelli di Montmartre. Vi ritrasse la vita quotidiana di ballerine, clown e prostitute cogliendo intensamente - dietro i lustrini ed i velluti della *Belle Epoque* - la solitudine e la struggente malinconia di quel *mondo superficiale ed evanescente*. Morirà - a 37 anni - alcolizzato e distrutto dalla sifilide.

di misure preventive, ma soprattutto hanno indotto un rapido progresso della medicina. Per inciso, poi la sifilide, che ha infettato molti dei grandi uomini del passato, sembra, almeno secondo Deborah Hayden, autrice di *Pox: Genius, Madness, and the Mysteries of Syphilis* (Basic Books, New York 2003), essere stata co-artefice del loro genio.

Un mix d'incontenibili energie e tragica follia, la cosiddetta euforia sifilitica di cui soffrirono alcune note personalità, uno stato di eccitazione fortissimo, che pare abbia accresciuto la loro creatività e, nel caso di personaggi come Hitler, rafforzato la predisposizione a prendere decisioni estreme.

La Hyden arriva a sostenere che il salto letterario di Guy de Maupassant dalla mediocrità dei primi tempi alla qualità degli ultimi lavori, sia dipesa proprio dalla sifilide e dai suoi effetti.

### OSCAR WILDE (1854-1900)

Dandy e scrittore principe del Decadentismo, fu un genio dell'aforisma. La sua sensualità traboccante gli causò forse la lue. Infatti, morì di un'otite aggravata dal suo corpo già debilitato dalla malattia al terzo stadio, che gli provocò una meningoencefalite fatale.



Un'illustrazione di Agostino Caracci dal libro erotico "I Modi" (originariamente edito nel 1524) che rappresenta Achille e Briseide

### LUDWIG VAN BEETHOVEN (1770-1827)

L'uomo che condusse la sinfonia al suo apice, divenne sordo e fu sempre afflitto da numerose malattie.

La sifilide e l'otosclerosi sono le due malattie solitamente chiamate in causa per spiegare la sordità di Beethoven. La sifilide era molto comune ai tempi di Beethoven; è tra le sospettate cause poiché può provocare sordità profonda per interessamento diretto del nervo acustico. È difficile però immaginare, per quanto oggi ne sappiamo, un interessamento così focale della sifilide, malattia per definizione sistemica, che avrebbe colpito in Beethoven soltanto l'apparato acustico e non il resto del sistema nervoso. Sappiamo, infatti, che il musicista fu fino all'ultimo perfettamente vigile e sano.

### FIEDRICH W. NIETZSCHE (1844-1900)

*Uno dei massimi geni della filosofia, nel 1889 ebbe un repentino crollo psichico dovuto forse alla sifilide.*

*Una leggenda metropolitana transoceanica racconta che Arnold Schoenberg, incontrando (si dice in un supermercato) Thomas Mann, come lui riparato in America, a Santa Monica, durante la seconda guerra mondiale, gli gridasse furioso: «Ma io non sono sifilitico».*

*Di questa malattia era vittima il protagonista del Doctor Faustus, il romanzo allora pubblicato in cui Mann raccontava la storia della nascita della musica dodecafonica e dunque di Schoenberg. Mann non pensava soltanto a Schoenberg, nel creare il suo romanzo, ma anche a Nietzsche, che di sifilide era malato davvero, tanto che la pazzia in cui precipitò alla fine, nei giorni drammatici del gennaio 1889, a Torino, fu proprio l'esito fatale di questa infermità. (Gianni Vattimo - La Stampa. In occasione della pubblicazione per Adelphi dell'ultimo volume dell'epistolario nietzschiano).*

### ADOLF HITLER (1889-1945)

Dittatore tedesco, ritenuto da molti l'incarnazione del genio del male. Diversi biografi gli attribuiscono una vita sessuale torbida. Durante la seconda guerra mondiale, tra gli inglesi andava di moda una canzone secondo la quale il *Fuhrer aveva un solo testicolo e il suo pene era stato deformato da un morso di capra*, quando era ragazzo. Sembra provato che questo non fosse vero, così come il sospetto che avesse contratto la sifilide (da lui definita *giudaica*).

È da poco uscito un libro, dal titolo originale *War Hitler krank?* (Hitler era malato?) basato su documenti inediti, custoditi in un archivio militare, dal quale si apprende che il dittatore aveva la fobia di inghiottire le pillole, per cui veniva curato unicamente con iniezioni.

Tra le 82 medicine che si faceva iniettare, vi era anche una *primitiva forma di Viagra*, basata su un estratto di testosterone.

# L'IMPEGNO DELLA COMUNITÀ

**QUESTA RUBRICA È DEDICATA ALLE POSIZIONI E AGLI IMPEGNI DEGLI ATTIVISTI SULLE POLITICHE SANITARIE IN AMBITO EUROPEO.**

## PrEP IN EUROPA E FORSE ANCHE IN ITALIA

Potrebbe arrivare presto anche in Italia lo studio franco-canadese IPERGAY che indaga l'efficacia della PrEP "on demand". Dopo gli studi statunitensi – primo fra tutti l'iPrEx – che hanno portato la FDA già due anni fa ad approvare negli Stati Uniti di una dose quotidiana (una pillola al giorno) di Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina) a scopo preventivo per persone sieronegative ad alto rischio, anche un altro studio europeo sembra confermare l'alta efficacia della PrEP.

Lo studio PROUD, in corso a Londra, era disegnato in modo da dividere la popolazione di studio, composta da oltre 500 MSM, in due gruppi: al primo veniva data la possibilità di assumere da subito la dose quotidiana di Truvada come PrEP, al secondo questa possibilità veniva offerta dopo un anno. Ma lo scorso 16 ottobre il comitato conduttore dello studio ha annunciato che ai partecipanti attualmente randomizzati nel braccio di rinvio sarà offerta la possibilità di iniziare immediatamente la PrEP. Questo perché l'efficacia osservata nello studio ha superato la soglia posta per la continuazione dello stesso.

Il PROUD non è l'unico studio sulla PrEP in corso in Europa; un altro grande studio è proprio l'IPERGAY, iniziato in una fase pilota in Francia e Canada e che ora si sta aprendo anche a Germania, Spagna e Italia (se tutto va bene, al San Raffaele di Milano a partire da gennaio). Il disegno di questo studio presenta delle particolarità rispetto a quelli precedenti: innanzitutto si tratta

di una somministrazione della PrEP "on demand", vale a dire in occasione dei rapporti sessuali. Ai partecipanti viene chiesto di assumere due pasticche di Truvada un giorno prima dell'attività sessuale, una pasticca ogni 24 ore finché si hanno rapporti e una dose finale entro 24 dall'ultima assunzione dopo aver fatto sesso.

Inoltre, lo studio è in doppio cieco con braccio di controllo con placebo; vale a dire che i 1900 partecipanti totali saranno assegnati casualmente a uno dei due gruppi, uno che riceverà il Truvada o l'altro che riceverà il placebo.

Alcuni hanno sollevato obiezioni etiche all'uso del placebo in un trial come questo: se la PrEP si è dimostrato efficace, non è corretto "negarla" a persone che la vogliono. Tuttavia la PrEP non è ancora disponibile in Europa: lo "standard of care" per la prevenzione dell'Hiv è ancora limitato al rifornimento di preservativi e al counseling. Che è appunto quello che ricevono i partecipanti allo studio IPERGAY, sia quelli nel braccio con Truvada sia quelli che assumono il placebo.

Intanto lo European AIDS Treatment Group ha intrapreso diverse azioni per far progredire la situazione europea rispetto alla PrEP: dopo una lettera inviata a Gilead per comunicare all'azienda produttrice del Truvada l'interesse da parte della community a una eventuale richiesta di autorizzazione al commercio presso l'EMA, EATG organiz-

za a gennaio in collaborazione con AVAC un meeting dedicato alla prevenzione biomedica al quale parteciperanno attivisti di diverse nazioni europee.

## UCRAINA: LA LOTTA DEGLI ATTIVISTI

In un momento in cui la crisi economica non risparmia nessuno in Europa, persino alcuni Stati occidentali hanno difficoltà a fornire i farmaci salva-vita a tutti coloro che ne hanno bisogno.

L'ultimo esempio viene dai nuovi farmaci contro l'epatite C, per ottenere i quali la comunità europea ha dovuto far ricorso a una mobilitazione che non si vedeva dal tempo dell'avvento degli inibitori della proteasi.

Tra gli esempi di mobilitazione spicca però quello che proviene da un paese estremamente fiaccato da una guerra civile che sembra non trovare termine: in Ucraina, il Governo non è riuscito a gestire le aste per la distribuzione di farmaci, frustrando una prospettiva concreta per milioni di malati di tumore, Aids, epatite, tubercolosi o emofilia. Vi è la possibilità che rimangano fino alla fine dell'anno senza i trattamenti che li tengono in vita.

La fondazione "Pazienti dell'Ucraina" ha messo in piedi una mobilitazione senza







precedenti, attivandosi costantemente non solo per mantenere l'attenzione dei media e dell'opinione pubblica su questo problema ma anche per presentarsi alle istituzioni come un interlocutore in grado di contribuire al dialogo per trovare soluzioni al problema.

Purtroppo la situazione è complessa: la svalutazione della moneta locale si è tradotta in un aumento dei prezzi dei medicinali, che vengono acquistati in dollari statunitensi; l'aumento dell'IVA disposto dal Governo ha ulteriormente complicato la situazione che è diventata disperata quando a marzo sono stati annunciati ulteriori tagli alle spese sanitarie.

A quel punto i "Pazienti dell'Ucraina" hanno chiesto di lavorare insieme al Governo per trovare una soluzione. Il Primo Ministro Arseniy Yatsenyuk ha convocato una tavola rotonda con 50 partecipanti, tra rappresentanti delle associazioni, industrie farmaceutiche ed esponenti governativi, per individuare le strategie utili a consentire il rifornimento di farmaci in maniera sostenibile. Tra le possibili soluzioni proposte, da un lato le case farmaceutiche dovrebbero accettare di vendere i farmaci allo Stato ai

prezzi del 2013, dall'altro lo Stato si impegnerebbe a combattere il fenomeno della corruzione.

Mentre solo alcune case farmaceutiche hanno aderito all'accordo (tra le "grandi" Abbvie e Glaxo Smithkline), in estate, all'apertura delle buste per i prezzi di rifornimento di farmaci, i pazienti hanno trovato una brutta sorpresa: in molti casi i prezzi erano addirittura stati aumentati senza alcuna giustificazione.

Come forma di sensibilizzazione, i "Pazienti dell'Ucraina" hanno inviato agli uffici centrali delle case farmaceutiche una lettera aperta e alcuni video di genitori di bambini ammalati di tumore che chiedono alle compagnie di non lasciare che i loro figli muoiano.

Era tuttavia evidente che anche quella negoziazione era fallita. A settembre gli attivisti, stanchi dell'inerzia del governo, hanno occupato lo spazio antistante gli uffici del Consiglio dei Ministri ucraino con migliaia di paia di scarpe per bimbi: un modo per ricordare alle autorità che ogni giorno pazienti adulti e giovanissimi possono morire se non ottengono i medicinali che lo Stato dovrebbe garantire.

Il 1° ottobre, il Governo si è quindi pubblicamente impegnato a ricominciare i rifornimenti di medicinali entro 21 giorni. Purtroppo allo scadere del conto alla rovescia nulla è cambiato e i pazienti sono scesi in piazza a Kiev e in altre 17 città dell'Ucraina: in questo "martedì nero", gli attivisti hanno marciato vestiti di nero chiedendo di assegnare il compito dei rifornimenti di medicinali al Servizio statale delle emergenze e di coinvolgere i pazienti nel processo.

Per restare aggiornati sugli sviluppi di questa lotta che dura da mesi, ci si può collegare al sito <http://patients.org.ua/en>

## TRIAL CLINICI: COME COINVOLGERE I PAZIENTI NEI COMITATI ETICI

Il panorama della ricerca scientifica in Europa sta cambiando profondamente. Una nuova risoluzione approvata dal Parlamen-

to europeo si ripromette di coordinare lo svolgimento di trial clinici nei 28 paesi europei uniformando la procedura di sottomissione e approvazione dei protocolli sperimentali nei vari paesi.

La norma entrerà in vigore a marzo 2016 e trattandosi di una risoluzione sarà direttamente applicabile in tutti i paesi membri, senza che sia necessario "recepirla". È evidente che perché questo passaggio avvenga senza troppi traumi, le varie realtà nazionali devono adeguarsi alle norme future.

All'interno di questi processi di adeguamento, una "rivoluzione" significativa coinvolge i comitati etici, soprattutto in Italia: fino a pochi mesi fa sul territorio nazionale ne esistevano 264 (e il numero superava i 900 se si includevano quelli locali), mentre altri paesi come la Grecia o il Portogallo, ne avevano solo uno.

È anche per questo motivo che da tempo i comitati etici stanno subendo accorpamenti e riordini. Questi organi sono fondamentali per la partecipazione dei rappresentanti dei pazienti nella ricerca clinica: ogni comitato etico, infatti, dovrebbe avere tra i propri membri almeno un membro "laico" capace di farsi portavoce delle istanze dei partecipanti agli studi.

Come ci si può preparare alla nuova risoluzione sugli studi clinici per ottimizzare la partecipazione dei pazienti? Su questa domanda è importante interrogarsi per tempo: è per questo che il progetto EUPATI ([www.patientsacademy.eu](http://www.patientsacademy.eu)), promosso tra gli altri dallo European AIDS Treatment Group, ha organizzato il 12 settembre una tavola rotonda tra diverse associazioni di pazienti per definire delle linee guida o raccomandazioni sulla corretta implementazione della risoluzione al fine di garantire una ottima interazione tra rappresentanti pazienti e comitati etici.

La tavola rotonda è stata solo un primo passo verso la stesura di un documento che contenga le indicazioni – supportate da dati scientifici e contrassegnate con la forza di evidenza – che ciascun paese membro dovrebbe seguire perché l'applicazione della risoluzione sui trial clinici sia anche un'occasione per migliorare il coinvolgimento dei pazienti nella ricerca scientifica.

# MOBILITAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI



SI È SVOLTA LUNEDÌ 22 SETTEMBRE 2014 UNA MANIFESTAZIONE PROMOSSA DALLE ASSOCIAZIONI ONLUS EPAC, LILA, NADIR E PLUS, IN RAPPRESENTANZA E DI CONCERTO CON NUMEROSI NETWORK EUROPEI DI PAZIENTI AFFINCHÉ I 28 MINISTRI DELLA SALUTE DEGLI STATI MEMBRI DELL'UNIO-

NE EUROPEA COMPRENDANO L'URGENZA DI TROVARE SOLUZIONI IMMEDIATE E CONCRETE PER CURARE TUTTI I PAZIENTI CON EPATITE C A PARTIRE DA QUELLI A RISCHIO DI VITA. RIPORTIAMO UNA SINTESI DEGLI EVENTI CHE HANNO PORTATO A QUESTA AZIONE.

## DAL SITO DI EPAC ONLUS...

Non eravamo in tanti, ma molto, molto rumorosi e soprattutto determinati. Determinati a far sentire la nostra voce ai 28

Ministri della Salute Europei che si sono incontrati per un meeting informale. Nella loro agenda c'erano anche i farmaci innovativi e proprio per quella sessione avevamo chiesto di essere ascoltati. Non è stato possibile, ma abbiamo fatto pervenire a

Ministri della Salute Europei che si sono incontrati per un meeting informale. Nella loro agenda c'erano anche i farmaci innovativi e proprio per quella sessione avevamo chiesto di essere ascoltati. Non è stato possibile, ma abbiamo fatto pervenire a

## EPATTE C: RICHIESTA DI ACCESSO RAPIDO AI NUOVI FARMACI

*Sintesi dell'appello che i network di pazienti Europei hanno fatto pervenire a tutti ministri della salute, alle DG interessate della Commissione Europea e alle aziende farmaceutiche produttrici dei farmaci innovativi.*

L'epatite C è stata trattata fino ad oggi con farmaci fortemente tossici che riuscivano a curare circa il 60% delle persone che li assumevano.

Oggi, stanno per essere immessi sul mercato nuovi farmaci in grado di curare quasi il 100% delle persone con epatite C; ma mentre le autorità non riescono a pianificarne l'immissione sul mercato. Ci sono persone con epatite C che rischiano di morire.

Ecco perché chiediamo di affrontare i seguenti punti:

- Garantire un accesso immediato alle combinazioni terapeutiche innovative dei nuovi farmaci ad azione diretta a tutti pazienti che presentano una condizione clinica fortemente compromessa attraverso l'utilizzo di programmi di

uso compassionevole, ma anche con modalità straordinarie che possono includere l'utilizzo di farmaci non ancora autorizzati ma di comprovata efficacia;

- Assumere un impegno pubblico per assicurare i nuovi farmaci a tutti i pazienti a partire dal 2015, utilizzando le migliori opzioni terapeutiche, al fine di eliminare l'epatite C, in modo sostenibile e da tutti i sistemi sanitari dei Membri dell'Unione Europea;
- Stanziare adeguate risorse finanziarie per prevenire, diagnosticare e trattare l'epatite C, con l'obiettivo di debellare in via definitiva la patologia nei prossimi 15 anni;
- Investire nella diagnosi e nella presa in carico da parte dei sistemi sanitari di tutte le persone che vivono con epatite C;
- Promuovere adeguate politiche basate sull'evidenza e i diritti umani che assicurino l'accesso ai farmaci alle persone che utilizza-

no droghe, che rappresenta la popolazione più colpita dall'epatite C;

- Negoziare con maggiore rapidità con le aziende farmaceutiche sui prezzi di cessione dei nuovi farmaci, anche coinvolgendo i rappresentanti delle associazioni di pazienti, al fine di individuare soluzioni rapide e sostenibili per fornire un accesso universale al trattamento contro l'epatite C;
- Non escludere, in caso di mancanza di accordo con il settore privato, l'utilizzo di metodi quali il "Joint Procurement Agreement" (Accordo su acquisti congiunti e centralizzati di farmaci tra paesi della EU) che potrebbe essere applicato anche ai farmaci per l'epatite C, alle licenze obbligatorie (compulsory licences) previste dalle norme internazionali della Organizzazione Mondiale del Commercio (WTO) che permettono ai Paesi colpiti da gravi emergenze sanitarie di produrre localmente farmaci equivalenti o importarli, anche se ancora coperti da brevetto.



tutti i ministri, l'appello firmato dai più importanti network Europei di pazienti che lottano per i diritti dei malati di epatite ed HIV, che invita sia le aziende farmaceutiche produttrici dei nuovi farmaci innovativi per HCV sia i Governi a studiare e mettere in atto soluzioni pratiche e urgenti per dar accesso ai nuovi farmaci a tutti i pazienti, in primis a quelli più gravi (nel box sono riportati gli argomenti principali contenuti nell'appello).

Sappiamo che il tema è stato discusso dai Ministri, così come il caso "epatite C".

### LE ASSOCIAZIONI HANNO INCONTRATO IL MINISTRO DELLA SALUTE

Il 22 settembre 2014, poco prima della manifestazione, le associazioni promotrici hanno incontrato il Ministro della Salute Beatrice Lorenzin.

Le sono state manifestate tutte le loro preoccupazioni per la situazione di stallo che si è creata e hanno ribadito che non è più tempo di attendere.

I pazienti a rischio vita devono essere curati e subito, e successivamente devono essere trovati i fondi per curare tutti i pazienti senza fare discriminazioni di accesso in base alla gravità.

Il Ministro ha assicurato che intende trovare una soluzione, ha concordato sul fat-

to che serve anche un sostegno di natura politica e, infine, ha dichiarato la sua disponibilità a continuare il dialogo con le associazioni anche nel breve periodo.

### ESTRATTO DELL'APPELLO DELL'8 SETTEMBRE 2014 DELLE ASSOCIAZIONI

*Egregio Sig. Presidente del Consiglio,*

è con grande preoccupazione che ci rivolgiamo direttamente a Lei in qualità di Presidenti di associazioni impegnate nella tutela della salute e dei diritti delle persone affette dalle Epatiti e dall'HIV/AIDS.

**[...] Le chiediamo di occuparsi di una malattia per la quale la cura esiste già, ma si rende necessaria una Sua presa di posizione urgentissima per salvare almeno 15/20.000 pazienti a rischio vita e poter curare altri 3/400.000 cittadini mono e coinfetti da epatite C. Un suo impegno come capo del governo in questo campo permetterebbe di salvare vite umane!**

Come Lei certamente saprà, quest'anno - dopo molti anni di attesa - sono stati finalmente approvati dall'EMA (European Medicine Agency) e da altre Agenzie regolatorie alcuni **farmaci che permettono di guarire dall'epatite C nel 90-100% dei casi.**

Possono essere utilizzati in pazienti recidivi o intolleranti a terapie gravate da numerosi effetti collaterali e soprattutto in pa-

zienti a rischio vita con malattia avanzata, in lista di attesa per il trapianto di fegato e nel post-trapianto.

**Tutte persone che non avevano altre opzioni terapeutiche, molte delle quali condannate fino a poco tempo fa ad un lungo e doloroso cammino verso la morte. Parliamo, quindi, di farmaci salvavita.**

[...] la presenza di due "fattori" sta compromettendo l'accesso concreto a questi farmaci per tutte le persone che ne avrebbero bisogno: **1) una rincorsa sfrenata al profitto senza precedenti delle aziende farmaceutiche produttrici, che hanno proposto prezzi di vendita altissimi e quasi proibitivi per molti paesi; 2) una crisi economica nazionale che inevitabilmente porta costantemente tagli alla sanità, con una logica miope che serve solo a fare cassa, ma che inevitabilmente produrrà costi maggiori nel lungo periodo aggravando ulteriormente la spesa pubblica, oltre che causare sofferenze evitabili alla cittadinanza.**

[...] **Del Piano Nazionale sulle Epatiti se n'è persa ogni traccia.** Non ci risulta che il Suo Governo abbia stanziato un budget specifico per poterlo attuare, e neppure è noto se il Ministro Lorenzin abbia mai illustrato in Consiglio dei Ministri la straordinaria opportunità di eradicare un'intera patologia dal nostro paese.





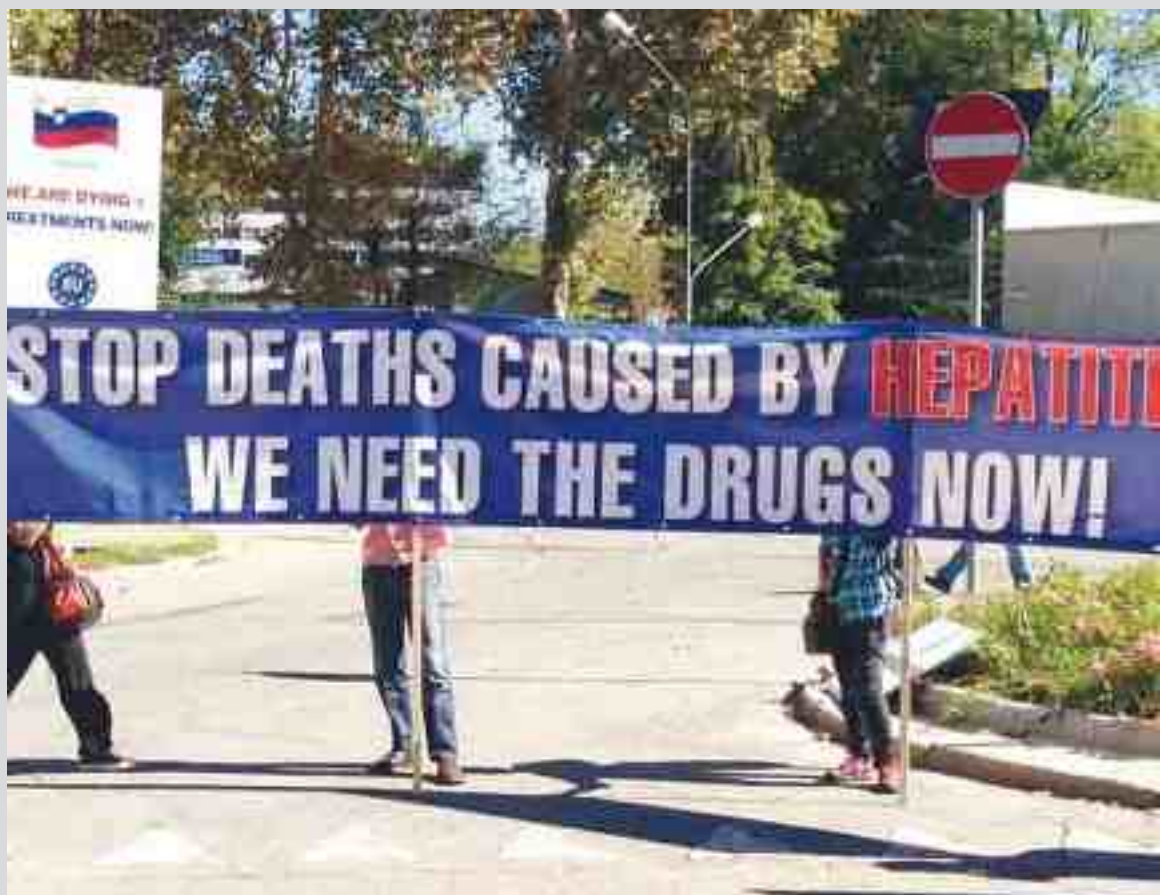
A questo punto Le chiediamo - in qualità del capo del governo - che siano messe a disposizione le risorse per acquistare immediatamente la quantità di terapie salva-vita necessarie, senza le quali molti pazienti potrebbero morire nei prossimi mesi e che siano stanziati successivamente i fondi per un *piano pluriennale per la cura di tutti i pazienti con epatite C*.

Sul lungo periodo, come già abbiamo chiesto attraverso l'appello che abbiamo inviato a tutti i **Ministri della Salute dell'Unione Europea**, chiediamo di usare qualsiasi mezzo per ridurre i costi futuri e garantire l'accesso universale a queste terapie, quali accordi su acquisti congiunti tra paesi della Unione Europea (che potrebbero essere applicati anche ai farmaci per l'epatite C) e l'utilizzo di licenze obbligatorie (compulsory licences) previste dalle norme internazionali della Organizzazione Mondiale del Commercio (WTO), che permettono ai Paesi colpiti da gravi emergenze sanitarie di produrre localmente farmaci equivalenti o importarli, anche se ancora coperti da brevetti.

Noi associazioni dobbiamo dare risposte ai pazienti e ai familiari che ci interpellano ogni giorno: **ci aspettiamo questo segnale di rispetto verso il lavoro che svolgiamo nei confronti di 3/400.000 cittadini già**

diagnosticati con l'epatite C, dei quali si stima siano da curare con urgenza almeno 20.000 mono-infetti e 3.000 co-infetti HCV/HIV.

Non possiamo più tollerare un atteggiamento negazionista del problema, che nei fatti sembra pervadere il nostro paese a molti livelli.



**DELTA**  
rivista di informazione sull'HIV  
n. 68, Inverno 2014

#### 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),  
Martin Markowitz (USA),  
Simone Marcotullio, Stefano Vella,  
Filippo von Schlösser, Cristina Mussini,  
Fabrizio Starace, Giulio Maria Corbelli

#### Supervisione testi e grafica

David Osorio

#### Grafica e impaginazione

Simona Reniè

#### 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 Abbvie per il supporto al n. 68 di Delta.*

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

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



# NUOVE SFIDE

**L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) HA ORGANIZZATO IL 21 E IL 22 SETTEMBRE 2014, A MARGINE DELL'INFORMAL MEETING DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI DELLA SALUTE DEI**

**PAESI DELL'UNIONE EUROPEA, UNA CONFERENZA INTERNAZIONALE DENOMINATA "INNOVATIVE SYSTEMS AND HEALTH HORIZONS".**

La Conferenza ha visto la partecipazione di alcuni tra i personaggi più autorevoli del mondo della scienza e dell'economia, numerosi rappresentanti delle autorità regolatorie europee, vari amministratori delegati di aziende farmaceutiche e alcune associazioni di pazienti (presenti EpaC, LILA, NADIR). È intervenuto anche il Ministro della Salute Beatrice Lorenzin.

## ACCESSO PRECOCE E SOSTENIBILITÀ

Si è parlato di accesso precoce alle specialità medicinali innovative e delle relative problematiche di sostenibilità finanziaria da parte dei sistemi sanitari europei: è emersa con chiarezza la difficoltà da parte degli stati di implementare politiche comuni in merito non solo ai tempi di reale accesso ai farmaci, ma soprattutto alle politiche di prezzo. Sono numerose, infatti, le resistenze da parte dei governi a "delegare l'Europa" su aspetti economico-finanziari. È seguita poi, il giorno successivo, una sessione riguardante i sistemi di innovazione al servizio dei pazienti nella quale, prendendo alcuni *case study* di patologia ad esempio, si è tentato di fare il punto reale su come sia possibile risolvere i problemi prima evidenziati.

## EFFICACIA NEGLI STUDI CLINICI NELLA VITA REALE

Particolarmente interessante l'argomento oramai ovunque all'ordine del giorno della differenza tra *Efficacy* ed *Effectiveness* in merito ad una specialità medicinale, ossia la differenza che c'è tra l'efficacia di una terapia per una particolare patologia misurata negli studi clinici e poi (rimisurata) nella vita reale. Pur consci del limite dei dati (ossia la "pulizia" metodologica degli stessi) derivanti da eventuali registri (per lo più nazionali), in quanto la loro rilevazione dall'esperienza clinica (ossia al di fuori degli studi clinici) non può per definizione essere rigorosa come quella che avviene in uno studio clinico, tuttavia è emerso chiaramente come questo parametro in futuro sia destinato a

influire sulle revisioni delle indicazioni di una specialità di medicinali, e anche del relativo prezzo attribuito. Si è fatta notare la difficoltà di pubblicare questi dati su riviste scientifiche autorevoli, e in conseguenza è parso preoccupante l'atteggiamento accademico (attribuito a queste riviste) di non voler essere a bordo di un processo di analisi post-marketing che invece dovrebbe essere indubbiamente valorizzato. Il quesito che sta a monte è: può l'ortodossia del metodo scientifico non tener conto di tutto ciò? Anche la scienza, in qualche modo, dovrà comprendere il fenomeno e impararlo a valorizzarlo opportunamente.

## AUTORITÀ REGOLATORIE E POLITICA

Ogni stato europeo ha un ordinamento differente in merito all'assistenza sanitaria dei propri cittadini, alle autorità preposte per il controllo delle specialità medicinali diffuse sul territorio e ai budget conseguenti stanziati dai singoli governi centrali. Alcuni stati hanno sistemi di accesso universalistico del cittadino al mondo della salute, altri l'hanno misto pubblico/privato, altri ancora solo privato. Anche a causa di questo, sono differenti le relative autorità (nella tipologia) che controllano e sorvegliano il processo di disponibilità di un farmaco. L'agenzia Europea dei Farmaci (EMA) fornisce solo una valutazione scientifica di alcune specialità medicinale e la Commissione Europea, a seguire, ne dà il via libera alla commercializzazione nell'unione europea. Ma tutte le politiche di prezzo e la reale disponibilità dei farmaci sono prerogativa dei singoli stati. Questa situazione non aiuta

a garantire il diritto del cittadino europeo di poter godere ovunque delle stesse prestazioni, nonché della stessa assistenza, da intendersi in senso lato come diagnostica e cura (farmaci e monitoraggio relativo) per una particolare patologia. Gli esperti del settore da tempo tentano una azione di coordinamento, ma pare molto lontana la volontà politica (necessaria) di cambiare questa situazione.

## APPROFONDIMENTI

Sono disponibili al seguente link le principali relazioni in lingua inglese tenute durante la conferenza: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/innovative-systems-and-health-horizons-disponibili-le-presentazioni-dei-relatori>



**SEMPRE INTERESSANTE QUESTA CONFERENZA, CHE HA OFFERTO SPUNTI SU VARIE PATOLOGIE QUALI TUBERCOLOSI, INFLUENZA E VIRUS EBOLA. IN SEGUITO I DATI PRINCIPALI EMERSI SU HIV ED EPATITE C.**

### HIV

#### **COBICISTAT: NUOVO POTENZIATORE DI INIBITORI DELLE PROTEASI**

Arrivano conferme (JE Gallant, abs H-647) in merito all'efficacia a lungo termine (144 settimane) di cobicistat (COBI), confrontato con ritonavir, come potenziatore farmacocinetico di atazanavir (ATV).

Lo studio randomizzato di fase III su 692 persone con HIV che dovevano iniziare il trattamento ha messo a confronto i regimi TDF/FTC/ATV/COBI con TDF/FTC/ATV/r. Anche a 144 settimane la soppressione virologica è rimasta simile nei due bracci (rispettivamente 72% versus 74%). Nessun paziente in entrambi i bracci ha sviluppato resistenza a atazanavir o tenofovir. Il guadagno di CD4+ è stato di 310 versus 332 cellule. Buona la tollerabilità in entrambi i bracci, con bassa percentuale di causa di interruzione dovuta a problematiche renali (2.9% versus 3.2%) e nessun cambiamento significativo sui lipidi.

In un altro studio (C McDonald, abs H-1006) è stata anche confermata la sicurezza di COBI in persone con HIV con

problematiche renali da lievi a moderate. Sono allo sviluppo coformulazioni di ATV/COBI e DRV/COBI. Ricordiamo che COBI è contenuto anche in Stribild® (TDF/FTC/ELV/COBI).

#### **STRIBILD® CONFERMA I RISULTATI INDIPENDENTEMENTE DALL'ETÀ, SESSO E RAZZA**

Confermata l'efficacia a lungo termine (144 settimane) e la tollerabilità (compreso la minor insorgenza di effetti collaterali neuropsichiatrici) della terapia completa ad unica compressa comprendente TDF/FTC e l'inibitore dell'integrasi elvitegravir potenziato con COBI (Stribild®).

Analisi combinate degli studi 102 e 103 (R Elion, abs H-644) su 1408 persone con HIV che hanno iniziato la terapia antiretrovirale o con questo combinato, o con Atripla® (TDF/FTC/EFV) o con TDF/FTC/ATV/r hanno mostrato un'efficacia viro-immunologica paragonabile dei 3 regimi (rispettivamente 79%, 75%, 75%). Tali valori di efficacia si sono mantenuti anche in sotto-analisi riguardanti l'età (maggiore o minore di 40 anni), il sesso (maschio o femmina), la razza (bianchi versus non bianchi).

In due studi specifici, è stata confermata anche l'efficacia nella popolazione nera (D Hardy, abs H-1001; J Gathe, abs H-1004).

#### **NUOVO COMBINATO TAF/FTC/DRV/COBI**

Il nuovo combinato a singola compressa all'orizzonte, il primo che contiene un inibitore delle proteasi potenziato, mostra pari efficacia al regime TDF/FTC+DRV (400 mg BID)+COBI (150 mg QD) in uno studio a 48 settimane (A Mills, abs H647c) su 150 pazienti naïve, in doppio cieco e controllato con placebo.

La risposta virologica a 48 settimane è stata rispettivamente del 77% versus 84%. Diversi i parametri analizzati, tra i quali alcuni inerenti il danno renale e osseo, che si sono mostrati meno pronunciati con la nuova formulazione del tenofovir, evidenziando dunque un miglioramento nella sicurezza.

Da notare che i livelli di lipidi erano invece peggiori, a causa delle più basse concentrazioni di tenofovir nella nuova formulazione. Il farmaco, infatti, è noto anche per le sue proprietà ipolipemizzanti.

#### **DOLUTEGRAVIR/ABACAVIR/LAMIVUDINA A LUNGO TERMINE**

Questa combinazione ha mantenuto superiorità rispetto a tenofovir/emtricitabina/efavirenz a 144 settimane in oltre 800 persone con HIV che hanno iniziato il trattamento. È il risultato delle ultime analisi dello studio Single (K Pappa, abs H-647a), le quali evidenziano come il 71% delle persone randomizzate a dolutegravir e il 63% di quelle ad Atripla® hanno mantenuto carica virale < 50 cp/mL.





Migliore anche il guadagno di CD4. Ricordiamo che la combinazione dolutegravir/abacavir/lamivudina sarà disponibile in una unica compressa a somministrazione di una volta al dì (Triumeq®), che ha già ricevuto l'approvazione europea.

#### **BMS-986001: FERMATO LO SVILUPPO DEL NUOVO NRTI**

Nonostante i promettenti risultati di efficacia a vari dosaggi a 24/48 settimane nonché il buon profilo di sicurezza (sul profilo metabolico e danno osseo) l'azienda produttrice della molecola ha deciso di fermare lo sviluppo del farmaco in quanto, rispetto al tenofovir, è risultato maggiore il rischio di sviluppo di resistenza alla classe.

Due studi presentati alla conferenza (SK Gupta, abs H-642; GA McComsey, abs H-1644) hanno purtroppo confermato quanto detto, riportando dunque la ricerca di nuovi NRTI senza prospettive, ad eccezione di TAF (tenofovir alafenamide), ossia il "nuovo tenofovir" in sviluppo dall'azienda Gilead.

#### **HPV NELLE DONNE CON HIV**

In uno studio francese (I Heard, abs H-1199) su 311 donne con HIV, è emerso come ceppi di HPV (in particolare il 16) ad alto rischio di sviluppo di tumore siano più frequenti (prevalenza del 60%) nell'ano che nella cervice della donna. L'età media delle donne era 45 anni ed il 43% veniva dall'afrika subsahariana.

L'HPV 16 è stato identificato in particolare nel 13.2% dei campioni anali versus il 55 di quelli della cervice. Il team francese, visto l'alto rischio di sviluppo di tumori, esorta le autorità sanitarie ad offrire in modo routinario alle donne con HIV lo screening anale per HPV, durante le normali visite ginecologiche.

Uno studio prospettico spagnolo (C Hidalgo Tenorio, abs H-1641) ha evidenziato come 1/3 di donne spagnole con HIV abbia lesioni squamose intraepiteliali anali (ASIL), che sono precursori di tumore.

Negli uomini che hanno sesso con uomini, il dato è maggiore (circa 1/2), ma nelle donne trovare prevalenza così elevata è un dato che non era noto. Lo studio ha coinvolto 260 persone (77 donne e 183 MSM). L'età media delle donne era di 43 anni.

Anche i ricercatori spagnoli esortano a mettere a routine esami specifici per identificare precocemente la problematica.

#### **COPD E PERSONE CON HIV**

La prevalenza di malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) è risultata essere del 9% in uno studio francese (K Rizzo, abs H-1196) su 581 persone con HIV. In particolare, si segnala che il 75% di queste persone non ne era a conoscenza. L'età avanzata e il fumo sono ben noti fattori di rischio, tuttavia il problema si è riscontrato anche in persone giovani e non fumatori. In particolare sono state identificate 6 variabili che potrebbe essere utile indagare al fine di identificare le persone con HIV portatrici: Età (sopra i 50 anni), il Body Mass Index al di sotto dei 21 Kg/m<sup>2</sup>, l'essere fumatore o ex fumatore, problematiche respiratorie, malattie respiratorie passate, CD4 al di sotto dei 500.

È opportuno ricordare in questa sede che la COPD è una malattia prevenibile, curabile e piuttosto frequente nella popolazione generale. È caratterizzata da ostruzione bronchiale persistente che è di solito progressiva ed associata ad una risposta infiammatoria cronica avanzata delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas.

La prevalenza della BPCO nei pazienti con infezione da HIV varia dal 3% al 21%.

#### **HCV E HIV/HCV**

##### **REGIME 3D SENZA INTERFERONE DI AB- BIVIE: ABT-450/R, OMBITASVIR E DASA- BUVIR**

Presentati nuovi dati (D Bernstein, abs V-672) su questa terapia combinata senza interferone che indicano che, sul genotipo 1b, indipendentemente dalle eventuali caratteristiche sfavorevoli del paziente e/o dalle caratteristiche virali, la percentuale di risposta virologica sostenuta è del 100%. Questi dati emergono da un'analisi degli studi di fase III PEARL II e PEARL III e non comprendono pazienti cirrotici, ma includono sia pazienti naive sia pazienti pretrattati. Altre analisi degli studi SAPPHIRE (DM Jensen, abs V-477) hanno evidenziato la tollerabilità di questo regime.

Il regime 3D + ribavirina assunto per 12 settimane ha portato ad una risposta viro-

logica sostenuta nel 94% dei pazienti HIV/HCV con genotipo 1a. Sono questi i risultati dello studio TURQUOISE-I (J Eron, abs V-673) che candidano questa nuova combinazione ad avere un ruolo importante anche sull'eradicazione anche nei pazienti HIV/HCV, storicamente considerati come più difficili da trattare.

In precedenza, erano stati resi noti dati simili sul genotipo 1b, senza includere la ribavirina. Rimane ancora scoperto, per questa combinazione, il dato sui pazienti cirrotici e sui non rispondenti con genotipo 1a.





## DALLA CLINICA ALLE LINEE GUIDA

ABBIAMO RACCOLTO ALCUNE DOMANDE E DUBBI CHE CI PONGONO I NOSTRI LETTORI RIGUARDO LE EPATITI DOPO AVER RISCONTRATO CHE VI È UN AUMENTO DI PERSONE CON DIAGNOSI DA HCV. MOLTE SONO LE COINFETTE CON HIV, ALCUNE CON HBV. SI TRATTA DI UN COMPLESSO PANORAMA (COME GIÀ ACCENNATO NEI NUMERI PRECEDENTI) CHE RENDE LA PERSONA COINFETTA PIÙ VULNERABILE E QUINDI COSTRINGE LE ISTITU-

ZIONI A DARE PRIORITÀ ALLA CURA. IN QUESTO SPAZIO SEGNALIAMO LE RISPOSTE DI ALCUNI INFETTIVOLOGI. STORICAMENTE I PROBLEMI DEL FEGATO SONO STATI TRATTATI DALL'EPATOLOGO O DAL GASTROENTEROLOGO. OGGI, DI FRONTE ALL'ESPERIENZA DELL'INFETTIVOLOGO, SI REGISTRA UNA TENDENZA A DELEGARE IL TRATTAMENTO DELL'HCV AL CENTRO DI MALATTIE INFETTIVE.

*Una delle questioni più ricorrenti è sapere se in presenza di HCV (o di epatite B, HBV), anche con viremia non rilevabile, la malattia epatica prosegue il suo decorso fino alla scompenzazione (fibrosi, cirrosi, carcinoma).*

*Nadir ha chiesto alla dott.ssa Antonella Cingolani (Università del Sacro Cuore, Roma) in che momento, dopo la diagnosi, la persona coinfecta deve accedere alla terapia per prevenire tale decorso.*

D.ssa Cingolani: Innanzitutto bisogna fare una distinzione sulla base dei due virus HBV e HCV. La componente NRTI che viene generalmente utilizzata come backbone di prima linea nei regimi di trattamento dell'infezione da HIV è attiva anche su HBV (lamivudina, emtricitabina, tenofovir). Questo implica che il paziente coinfecto con HBV che necessita di terapia antiretrovirale venga contemporaneamente trattato anche per HBV in maniera efficace. E, in considerazione del fatto che le indicazioni all'inizio del trattamento antiretrovirale sono sempre più estensive, in base alle linee guida nazionali e internazionali più aggiornate,

anche il trattamento della coinfezione HBV viene generalmente effettuato non appena il paziente inizia la terapia antiretrovirale. Per le persone che accedono al test anti HIV e che quindi entrano in cura precocemente, questa strategia rappresenta una garanzia di cura della coinfezione HBV in una fase dell'evoluzione clinica della patologia epatica, con maggiori possibilità di prevenire le complicanze (fibrosi avanzata, cirrosi, epatocarcinoma).

*Tuttavia, poiché ancora molte persone fanno il test anti HIV e sono in osservazione clinica tardiva, il rischio è*

*di iniziare il trattamento in una fase dell'evoluzione clinica e quindi della fibrosi epatica dovuta ad HBV avanzata.*

*Per quanto riguarda la coinfezione HCV/HIV, anche in questo caso le linee guida più aggiornate raccomandano, al fine di prevenire le complicanze legate alla patologia epatica, l'inizio del trattamento anti HCV nelle fasi di fibrosi non avanzata (F2). È verosimile che, con l'introduzione di farmaci più maneggevoli e più efficaci, e soprattutto con meno interazioni farmacologiche rispetto a quanto abbiamo a disposizione, l'approccio sia realizzabile su ampia scala.*

*Di fronte ad una nuova diagnosi di HCV, in presenza di HIV, la tendenza*

*(come infettivologo) è trattare subito o rimandare?*

D.ssa Cingolani: Se il paziente non è ancora in terapia per l'HIV e ha HCV cronico, la prima cosa da fare è iniziare la terapia per l'HIV. Questo perché, al momento, siamo in una fase di transizione in cui si attendono nuove molecole per l'HCV, più

maneggevoli, più efficaci e con meno effetti collaterali.

È ovvio che in presenza di un'infezione acuta da HCV è da valutare l'opportunità di effettuare terapia con IFN-peg+ribavirina (in base al genotipo di

HCV, alla cinetica di clearance spontanea di HCV nelle prime settimane).

Ma credo che lo scenario subirà rapidamente delle variazioni grazie alla sempre più ampia disponibilità, me lo auguro, di nuovi farmaci anti HCV.



*Le linee guida internazionali per la terapia dell'HCV sono in costante revisione con l'avvento di nuovi farmaci che si propongono di eradicare il virus senza l'uso di interferone. A tale proposito,*

*abbiamo chiesto al Dr. Marco Borderi (Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna), quanto siano applicabili, al momento, nei diversi centri clinici e quanto siano esaurienti nel loro obiettivo.*

Dott. Borderi: Essendo l'HCV un virus a RNA, ed essendo l'uomo un animale a DNA, l'infezione è per definizione eradicabile, e come tale deve essere eradicata prima possibile, non solo per le ben note complicanze epatiche della stessa, ma anche per quelle temibili extra-epatiche di scoperte relativamente recente (i.e. linfoma non Hodgkin).

Questo è il senso che sottende le Linee Guida anche se, come spesso accade, la loro applicabilità nel nostro paese è a volte "a macchia di leopardo"; pertanto, mai come in questo caso, in tema di accessibilità, la collaborazione tra medico e paziente diventa indispensabile. Le

Linee Guida non precedono la pratica clinica ma recepiscono le osservazioni originate dalla stessa. Cercano di omogeneizzare quanto rilevato facendole diventare "norma", con lo scopo di garantire una sorta di "Buona Pratica Clinica" comune alle persone che vi afferriscono e che possono avere bisogno di un determinato trattamento.

Non devono essere una sorta di "rigida o gentile concessione" nei confronti dei pazienti ma, viceversa, un minimo comune denominatore di garanzia di base: *sta all'intelligenza, lungimiranza e flessibilità del clinico amalgamarle con l'indispensabile conoscenza delle ca-*

*ratteristiche individuali del singolo paziente. La fusione di questi due aspetti (quello "normato" e quello peculiare) costituisce l'approccio moderno alla terapia dell'infezione da HCV. Infine, ritengo doveroso garantire una euvitaminosi D in tutti i pazienti e, a maggior ragione, in coloro che sono in attesa di iniziare una terapia eradicante.*

Anche se non conclusive, sono ormai decine le segnalazioni in letteratura delle correlazioni statisticamente significative fra i livelli di vitamina D, la correzione dell'ipovitaminosi D, i livelli di fibrosi e la risposta *virologica sostenuta alla terapia.*

*Al Prof. Angarano (Università degli Studi di Bari) chiediamo: la persona con epatiti e con viremia negativizzata deve eseguire costantemente esami come risonanze magnetiche o ecografie, o basta monitorare l'anda-*

*mento dell'infezione con le analisi del sangue? Come e con quali criteri si concepisce in questo nuovo scenario il follow up affinché una persona con SVR abbia davvero la consapevolezza di essere guarita?*

Prof. Angarano: Le due condizioni (infezione con HCV o con HBV) sono profondamente diverse sul piano biologico. Per quanto ne sappiamo oggi, l'HCV è un virus eradicabile (tutto il suo ciclo biologico si svolge nel citoplasma della cellula infettata) pertanto il trattamento antivirale elimina completamente l'infezione e questo si traduce, comunque, in un netto miglioramento clinico della malattia anche se il danno generatosi e accumulatosi nel tempo, permane.

I controlli successivi ad una SVR hanno lo scopo di verificare che effettivamente il virus è stato eliminato (questo può essere dato per certo dopo un anno di negatività dopo la sospensione del trattamento). Nella mia pratica io chiedo comunque ai miei pazienti con SVR di sottoporsi ad un test per HCV-RNA qualitativo ogni due anni. Nessun

paziente ha mostrato una ripresa della replicazione del virus originario. È opportuno ricordare che una *reinfezione esogena (quindi non una riaccensione endogena) è sempre possibile specie se il paziente continua ad adottare comportamenti a rischio.*

Completamente diversa la condizione di infezione da HBV. Questo virus si replica penetrando nel nucleo della cellula dove può lasciare per sempre (anche dopo la guarigione clinica) tracce genetiche del suo passaggio sotto forma di un mini-cromosoma (cccDNA). *Per questo motivo la terapia delle infezioni da HBV, pur conducendo ad un completo controllo della replicazione virale con miglioramento di malattia, non può essere considerata eradicante ma soppressiva (l'assunzione continua di antivirali sopprime la replicazione*

*virale che, alla sospensione della terapia può riprendere).* È ovvio quindi che il monitoraggio della risposta terapeutica deve essere attento e continuo anche per la possibilità (piuttosto rara con i farmaci oggi in uso) della comparsa di ceppi farmaco-resistenti.

Altro motivo di attenta osservazione nei pazienti con infezione da HBV e HCV è il rischio di comparsa di un epatocarcinoma (HCC) che risulta maggiore rispetto alla popolazione non infetta. Il rischio risulta maggiore per l'HBV ed è sostanzialmente legato alla presenza di cirrosi nell'HCV; inoltre, *mentre l'eradicazione di HCV in pazienti che non hanno ancora sviluppato una cirrosi, riduce quasi a zero il rischio di HCC, nelle infezioni da HBV sotto completo controllo virologico, il rischio si riduce ma non si annulla.*

OLTRE 2000 I DELEGATI PER QUESTO CONGRESSO, CHE FIN DA SUBITO SI È CARATTERIZZATO COME UN INCONTRO "DI PASSAGGIO" DALLA STORICA PRESIDENZA DI IAN WELLER A QUELLA FUTURA DI ANDREW PHILLIPS. UN DOVEROSO RINGRAZIAMENTO AL PRIMO DA PARTE DI NADIR: ANCHE PER NOI QUESTO CONGRESSO È SEMPRE STATO UN SOLIDO PUNTO DI RIFERIMENTO, IN

QUANTO È RIUSCITO A CONIUGARE LE NOVITÀ DEL PANORAMA SCIENTIFICO CON L'ESIGENZA DI DIDATTICA SIA AI NUOVI MEDICI SIA ALLA COMUNITÀ DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI. IL MODELLO INVIDIABILE DI COLLABORAZIONE TRA LE SOCIETÀ SCIENTIFICHE INGLESI E LE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI È STATO UN PREZIOSO SPUNTO PER NUMEROSE ESPERIENZE NAZIONALI.

### NUOVI FARMACI HIV...

*Doravirina (Gatell J, O434)* - nuovo NNRTI della Merck in associazione con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC). I risultati a 48 settimane dello studio di fase IIb, a vari dosaggi del farmaco, hanno mostrato complessivamente una equivalenza terapeutica ad efavirenz (carica virale < 50 cp/mL rispettivamente 76% versus 71%) - indipendentemente dalla carica virale al basale (> o < di 100.000 cp/mL) - nonché un simile guadagno di cellule CD4. Il dosaggio selezionato per gli studi di fase III che nel breve partiranno è di 100 mg una volta al dì. Gli effetti collaterali totali riscontrati sono stati, soprattutto sul sistema nervoso centrale, nettamente inferiori rispetto al braccio con efavirenz (22,2% versus 43,5%). Il profilo di resistenza di questa molecola fa sì che il farmaco possa proporsi come un NNRTI di nuova generazione.

*BMS 663068 (Lataillade M, O432A/B)* - nuovo inibitore d'ingresso della Bristol-Myer Squibb che si lega alla proteina gp120 di HIV-1 impedendo, quindi, l'ingresso del virus nella cellula CD4. Il farmaco è stato sperimentato a vari dosaggi su 251 pazienti trattati (con almeno 1000 copie di carica virale al basale e almeno 50 CD4) e messo a confronto con atazanavir/r. Entrambe le molecole sono state prescritte in associazione con tenofovir e raltegravir. Le analisi a 24 settimane hanno evidenziato una equivalenza in termini di successo virologico (circa dell'85%), così come un profilo di tollerabilità equivalente tra i vari bracci del nuovo farmaco a diversi dosaggi e atazanavir/r (escludendo il classico problema epatobiliare di ATV/r). BMS intende proseguirne lo sviluppo.

### ...E HCV

*Abbvie 3D + ribavirina (Trinh R, O222)* - la nuova tripletta di Abbvie per il trattamento dell'HCV (ombitasvir/ABT-450/r, dasabuvir), in associazione con ribavirina, è stata sperimentata su pazienti HIV/HCV coinfeziti con genotipo 1. Lo studio TURQUOISE-I ha riguardato 60 pazienti già trattati per HCV, con anche cirrosi (Child-Pugh A) e riceventi per HIV regimi basati su raltegravir o atazanavir. Il trattamento è stato somministrato in 30 pazienti per 12 settimane e in altri 30 pazienti per 24 settimane. Si è poi andati a verificare la SVR12 (risposta virologica sostenuta a 12 settimane), indicatore di successo del trattamento, in entrambi i gruppi, che ha superato il 90%, di fatto sancendone l'equivalenza con i pazienti monoinfetti per HCV. Nessun effetto collaterale rilevante da segnalare. Sono in corso altri studi con terapie anti-HIV basate su darunavir/r.

### FARMACI HIV

*Dolutegravir (Molina J-M, O153)* - il nuovo inibitore dell'integrasi della ViiV, al dosaggio di 50 mg QD, ha dimostrato superiorità rispetto a darunavir/r (800/100 mg QD), entrambi in associazione a 2NRTI nello studio FLAMINGO, a 96 settimane su 484 pazienti naïve (242 per braccio). In particolare, l'HIV RNA < 50 cp/mL si è riscontrata rispettivamente nell'80% versus 68%, con una straordinaria tenuta anche nei pazienti con carica virale > 100.000 cp/mL al basale (82% versus 52%). L'associazione di dolutegravir con TDF/FTC o ABC/3TC (i nucleosidici) non ha provocato differenze. Molto buono, come atteso, il profilo di tollerabilità e non vi è stata alcuna emergenza di resistenza.

*Efavirenz (Carey D, O421)* - nello studio ENCORE1 il farmaco a ridotto dosaggio (400

mg) si è dimostrato non inferiore al dosaggio standard (600 mg), quando associato a TDF/FTC in pazienti naïve (oltre 300 per braccio). Lo studio è di particolare interesse in quanto in doppio cieco, controllato, con placebo e a 96 settimane. Inoltre, è stato condotto con una versione generica del farmaco. L'efficacia della terapia in entrambi i bracci è stata del 90% (carica virale < 200 cp/mL), indipendentemente dalla carica virale al basale. Non sono state riscontrate particolari differenze negli effetti collaterali (frequenza e severità), seppur vi sia stato un maggior complessivo riscontro al dosaggio più alto.

*Darunavir/r (Antinori A, O423A/B)* - nello studio PROTEA su 273 pazienti soppressi, la monoterapia con DRV/r a 48 settimane si è dimostrata inferiore in confronto alla triplice (formata dalla stessa molecola in associazione a 2NRTI), tuttavia l'efficacia è risultata equivalente in persone con Nadir di CD4 al di sopra dei 200 (oltre il 90% di carica virale < 50 cp/mL). Da notare che si è effettuato un periodo di induzione in entrambi i bracci di triplice terapia (2NRTI + DRV/r) prima della randomizzazione. Non è stato riscontrato alcun particolare problema sulla funzione neurocognitiva, sempre nei pazienti con Nadir di CD4 > 200.

*Maraviroc (Paredes R, O334)* - nello studio PROTEST a 48 settimane su 141 pazienti dei 175 selezionati, aviremici, si è dimostrata l'utilità del test del tropismo su HIV DNA al fine di prevedere il successo terapeutico dello switch a un regime basato su 2NRTI + MVC. Questo regime terapeutico può rivelarsi utile in varie situazioni di intollerabilità ad altre classi di farmaci. In un



altro studio (*Demarest J, O333*) su pazienti naive, si è sancita l'utilità del test genotipico di screening al basale rispetto a quello fenotipico (studio MODERN), ossia ciò che oramai accade nella pratica clinica.

### PREP E VITA REALE

Negli Stati Uniti, nei primi due anni di 'disponibilità' di Truvada® (tenofovir/emtricitabina) nelle farmacie non ospedaliere per utilizzare il farmaco a scopo preventivo, si è assistito ad un cambio del profilo dell'acquirente: inizialmente molte donne, poi molti uomini. Si attribuisce questo fenomeno al fatto che l'informazione sulla PREP è sempre più circolante nel paese in ambienti differenti, tra cui quello MSM.

Inoltre, i prescrittori per le donne sono principalmente medici di medicina generale e questo, secondo i ricercatori, risponde ad uno sbilanciamento iniziale del dato. Altri prescrittori sono medici di medicina interna, infettivologi liberi professionisti, infermieri e assistenti medici autorizzati. L'età media è di circa 38 anni, con una tendenza all'aumento in quanto l'acquirente giovanissimo è in diminuzione (*Flash C, P198*).

### OBIETTIVO 90/90/90

UNAIDS ha recentemente proposto l'obiettivo "90/90/90" in modo da ridurre la trasmissione di HIV e ottenere il massimo beneficio dalla terapia antiretrovirale. In particolare, l'obiettivo è quello di 1) diagnosticare il 90% delle persone che vivono con HIV; 2) collegare ai servizi sanitari il 90% dei diagnosticati e far sì che assumano la te-

rapia; 3) fare in modo che di questi, il 90% abbia carica virale non rilevabile. UNAIDS stima che se questo obiettivo (non semplice da raggiungere, in particolare per il primo punto) venisse raggiunto, circa i ¾ di tutte le persone con HIV al mondo avrebbe carica virale soppressa per il 73%. A tal proposito, al fine di fotografare la situazione e quindi comprendere il divario tra realtà e obiettivo proposto, alcuni ricercatori inglesi hanno tentato di stabilire la proporzione di persone con HIV in quelle specifiche fasi (in gergo, della 'cascade') in alcuni paesi industrializzati: USA, Regno Unito, Francia, Danimarca, Olanda, Australia, Canada.

L'analisi ha mostrato risultati che fanno ben comprendere la difficoltà dell'obiettivo proposto da UNAIDS: ad esempio, la proporzione di persone con HIV in terapia che hanno carica virale non rilevabile oscilla tra il 62% dell'Australia e il 25% degli USA. Sulle altre fasi, la variabilità è amplissima e le diverse normative, sistemi sanitari, sistemi di sorveglianza (alcuni attendibili, altri meno) non rendono facile la comprensione e il confronto dei dati (*Raymond A, O237*).

### IL DILEMMA DEI GENERICI

Il dato presentato è certamente d'impatto: se si cambiasse tutte le terapie anti-HIV prescritte nel Regno Unito verso versioni generiche dei farmaci (quando saranno disponibili), questo provocherebbe un risparmio di 1,25 miliardi di sterline (1 bilione = mille miliardi) tra il 2015 e il 2019. Lamivudina, efavirenz, nevirapina, zidovudina sono già reperibili.

Nel 2016 scadranno i brevetti di abacavir e lopinavir/r. Nel 2017/2018 sarà la volta di tenofovir, darunavir/r e atazanavir/r. Tipicamente un farmaco generico costa l'80% in meno che un farmaco originale. Si è dunque ipotizzato una variazione del costo paziente dall'attuale 4500-7400 sterline l'anno a 1000. Tuttavia una politica come questa comporterebbe un aumento medio delle pillole per paziente da 2,3 a 4,5.

I ricercatori hanno anche esternato sul fatto che, a loro giudizio, una azione di questo tipo non comporterebbe un calo di successo della terapia tale da non poter essere gestito (rientrerebbe in un 10%, considerato il margine per dichiarare la 'non inferiorità').

Al quesito posto da un delegato rispetto al fatto che spesso proporre "una compressa una volta al dì" significa 'catturare un paziente', che non sempre è disponibile all'inizio della terapia, i ricercatori hanno risposto che a loro giudizio l'importante (per i pazienti) è la tollerabilità e la tossicità, non la comodità.

Altri delegati hanno posto in discussione questa strategia, in quanto spesso la prescrizione delle co-formulazioni, per molte persone, risponde anche al percepito di "non stare così male" e quindi di 'normalizzare' la malattia. Altri ancora hanno messo in dubbio non solo la qualità del generico, ma anche la confusione che genera nelle persone, ad esempio, quando diverse marche dello stesso si susseguono, non garantendo la continuità del prodotto (*Hill A, O216*).



**D**edichiamo questo numero alla memoria di Giancarlo Condoleo, che ci ha lasciato il 5 settembre scorso. Ha collaborato con noi per oltre 10 anni con articoli che esploravano la realtà e le difficoltà delle persone con HIV che vivono in condizioni disagiate e più emarginate: immigrati, carcerati, tossicodipendenti, professionisti del sesso. Il suo impegno si concentrava soprattutto nella denuncia e difesa dei loro diritti civili, spesso dimenticati quando non calpestati. L'aspetto che più caratterizzava la sua attenzione per quest'universo era la compassione, intesa come condivisione della sofferenza.

Ci rammarica il vuoto che lascia, non solo a livello personale, ma per il suo impegno, simile al suo carattere: mite, umano, discreto, disponibile e coerente. Ci auguriamo che la sua testimonianza possa essere continuata con la stessa sensibilità e perseveranza.

La sua collaborazione si estendeva anche alla riedizione dei seminari di Nadir in contesti difficili come il carcere e i luoghi di aggregazione di immigrati e di persone senza dimora, portando il suo contributo di mediatore culturale direttamente alle persone colpite.

Aveva iniziato la sua collaborazione con la LILA nel 1996, fino all'elezione come presidente della LILA Lazio e negli ultimi anni in qualità di membro del coordinamento LILA Nazionale.

Gli amici della LILA lo ricordano così:

*"Ciao, Giank. Grazie.*

*Resterà sempre in noi lo strano, piacevolissimo, effetto del sorriso caldo che, subito, ci regalavi ad ogni nostro incontro, illuminando l'ombra timida e ritrosa che sempre ti accompagnava."*



*Questi passi, tratti dal suo racconto inedito, **Il mangiatore di pillole**, sintetizzano alcuni aspetti del suo vissuto.*

"Alcuni medici della nuova scuola, sono anche peggio. La prima cosa che fanno, quando gli si presenta un nuovo sieropositivo è riempirlo di paure e di farmaci, alcuni minacciano se vedono un rifiuto alla terapia: asseriscono che è l'unica forma di cura. Il loro obiettivo è fare fuori il virus. Il paziente, la sua vita, la sua collaborazione, non ha nessun'importanza. Non mi fido di nessun medico immunologo, li trovo ottusi e improbabili rispetto ad una malattia soggettiva, complessa e tuttora non debitamente studiata, soprattutto per niente interessati ai bisogni e pareri dei pazienti. I miei rapporti migliori li ho sempre instaurati con gli infermieri, è a loro che chiedo di tutto, è a loro che affido il mio braccio per il succhio".

"Un po' deluso dagli ultimi risultati, sfiduciato dalle inesattezze correnti, fiducioso del paziente di Berlino, soprattutto stanco della routine, il 25 ottobre ho interrotto la terapia per

un mese. Ho deciso con fiducia, è stata una pausa fruttuosa, nel '96 non l'avrei mai fatto, mi sento forte e sento debole il virus, mi è servito, mi sono disintossicato, non ho più nausea e il viso gonfio la mattina, in palestra ho raddoppiato la forza e la resistenza fisica, mi si è sgonfiato lo stomaco. Poi però, subentra la paura, l'incubo che il virus riprenda il sopravvento e tra due giorni, il 25 novembre ricomincerò la cura e a mangiare pillole, intenzionato comunque a ripetere l'esperimento".

..."Ho imparato a conoscere questa malattia rischiando sulla mia pelle, non certo con l'aiuto dei medici o mettendomi sotto una campana di vetro, ho imparato che va combattuta soprattutto con la mente; (...) Nessuna terapia funziona se la tua mente non collabora, è solo nei meandri ancora sconosciuti del cervello che risiedono i veri miracoli e le vere guarigioni.

Una terapia fondamentale che non ho mai interrotto in tutti questi anni, alla quale non riuscirei a rinunciare è l'uso dell'hashish, mi

tiene lontano dall'alcol, dai sonniferi, e da altre schifezze, è naturale, fa venire appetito, sonno, rilassa, concentra, ti fa deglutire più facilmente le pillole e la dura vita da malato cronico. Come fa ad essere vietato e non ancora prescrivibile?

Eppure bisogna farsi ancora le canne di nascosto, e l'unica terapia che dà risultati immediati, spesso deve essere sospesa per mancanza di soldi o di materia prima. Questo non dovrebbe succedere, lo ribadisce la teoria della riduzione del danno, ma la maggior parte dei medici è in disaccordo e nettamente contraria, l'uso della sostanza viene punito e perseguito anche dalla legge.

Intanto si avvicina il 2000. Quattro anni fa pensavo di non riuscire ad arrivarci. Ci sono arrivato con poco e tanto da festeggiare. Il Natale lo passerò a Latina, il Capodanno non so ancora né come né dove, ma sicuramente povero e poco allegro, sicuramente mangiando pillole e sperando di smettere in un giorno prossimo del prossimo millennio".