

## LA CRONICITÀ? ANCORA LONTANA.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità recentemente ha pubblicato un rapporto dal titolo *"Prevenire le malattie croniche, un investimento vitale"* nel quale sostiene che un'azione globale sulla prevenzione delle malattie croniche potrebbe salvare la vita a 36 milioni di persone che rischiano altrimenti la morte entro il 2015. L'edizione italiana contiene anche un'introduzione del nostro Ministro della Salute ed è consultabile al link:  
[http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report).

Si parla di ipertensione, fumo, obesità, sovrappeso, alcol, diabete e pre-diabete, ictus, ecc... **Non si parla MAI di HIV/AIDS.** Spesso, in ogni contesto, tutti gli operatori del settore, compreso noi delle associazioni, amiamo ripeterci che l'HIV, laddove trattato, è "quasi" una patologia cronica. Questo "quasi" lo pronunciamo, talvolta, sottovoce, come se non ne fossimo convinti neppure noi. Ed infatti, non lo siamo e non dobbiamo esserlo. **Ma quali sono gli "effetti collaterali" di questa definizione?**

Dal punto di vista scientifico sono enormi. C'è una marea di studi che continuano ad evidenziare la presenza di forti effetti collaterali dovuti sia all'infezione che alla terapia: pur essendo chiaro che le terapie antiretrovirali debbano essere iniziate ad un punto tale da contenere il danno immunologico irreversibile, il bilanciamento tra questo obiettivo imprescindibile e la presenza di effetti collaterali

altrettanto inevitabili e pericolosi ancora non lo è. E forse non lo sarà mai.

Dal punto di vista istituzionale e di politiche sanitarie sono altrettanto spaventosi. Le nostre istituzioni non hanno il coraggio di affrontare la patologia come una vera e propria emergenza. Gli organi preposti alla sua valutazione sono solamente consultivi e non "esecutivi ed operativi", con budget definiti inadeguati per affrontare l'emergenza in termini di prevenzione sistematica, dimensionamento, trattamento. Ci si deve accontentare della "sensibilità" del ministro in carica (e per fortuna quello attuale ne ha) per lavorare sul tema.

Dal punto di vista regolatorio, soprattutto a livello di regioni e di enti sanitari locali (centri clinici, direzioni sanitarie, comitati etici, ecc...), la situazione è ancor più grottesca. Inadeguate valutazioni sui costi della diagnostica e sulla terapia, nonché sull'opportunità o meno di effettuare studi clinici ed accessi allargati ai nuovi farmaci promossi a livello internazionale, sono oggi minacce concrete, che rischiano di "mal-etichettare" l'HIV/AIDS come altre malattie croniche, pur non avendone ancora i crediti.

L'HIV/AIDS fa parte di quelle patologie gravi ed invalidanti e rientra ancora, a pieno titolo, tra le emergenze sanitarie.

### 2 Comunicazione medico-paziente e Lettera a Delta

Nadir

### 3 HIV e pazienti anziani

Nadir

### 4 Vaccini

S. Marcotullio

### 6 Aderenza

Nadir, A. Antinori

### 9 Virologia di Napoli

M. D'Abbraccio

### 10 Peccati e peccatori

R. Biondi

### 12 EACS

S. Marcotullio, D. Osorio, F. Schlösser,  
A. d'Arminio Monforte, Guaraldi



# LA COMUNICAZIONE MEDICO PAZIENTE

## 10 REGOLE DI COMPORTAMENTO

IL PAZIENTE DICE: "VORREI UN MEDICO CHE..."

1. "DIMOSTRI PREPARAZIONE", NON "MOSTRI PREPARAZIONE"
2. "DIALOGHI CON ME", NON "PONTIFICHI"
3. "NON GIUDICHI", MA "ANALIZZI CRITICAMENTE"
4. "SIA REALISTICO", NON "NECESSARIAMENTE POSITIVO"
5. DICA SE QUALCOSA NON LO SA E "ASSIEME" SI CERCHI UN'ALTERNATIVA
6. UTILIZZI IL GIUSTO LINGUAGGIO PER ME
7. MI "ASCOLTI", NON CHE MI "STIA A SENTIRE" E BASTA!
8. MOSTRI DILIGENZA E SI RICORDI DEL MIO CASO
9. MI FACILITI IL PERCORSO DI CURA/TRATTAMENTO
10. SIA PRESENTE/RAGGIUNGIBILE: TELEFONO/MAIL, ECC...

IL MEDICO DICE: "VORREI UN PAZIENTE CHE..."

1. NON "PRETENDA", MA CONDIVIDA
2. SIA GENTILE E CORDIALE, NON ARROGANTE
3. COMUNICHI... PERCHÈ "IO NON SONO UN INDOVINO!"
4. CAPISCA CHE ANCH'IO SONO UN ESSERE UMANO...
5. COLLABORI E CHE, ASSIEME A ME, ANALIZZI...
6. DIALOGHI CON ME
7. SE NELLE SUE CAPACITÀ, MI DICA LE SUE OPINIONI
8. COMPRENDA CHE MI STO IMPEGNANDO PER LUI/LEI
9. MI MOSTRI LE SUE PERPLESSITÀ, SENZA TIMORE
10. TENTI, ASSIEME A ME, DI RISOLVERE I POSSIBILI INCONVENIENTI

➔ COME "RAGGIUNGERSI"? MUTUO RISPETTO, PUNTUALITÀ, ASCOLTO RECIPROCO, ... SIAMO TUTTI ESSERI UMANI!

DERIVANTE DA CONFRONTO MEDICI-PAZIENTI AL SEMINARIO NADIR ED AL CONGRESSO ANLAIDS 2007



### Lettera a Delta Nadir

*Sono molto contento di poter vedere che esiste un'associazione che si occupa di un problema che può apparire apparentemente insignificante e invece...*

*Non si tratta di avere "narcisisticamente" un riconoscimento sociale, ma piuttosto di capire e convivere con un corpo che muta indipendentemente da ciò che fai o che pensi di fare...*

*Io non mi voglio considerare sieropositivo, ma semplicemente incappato in un incidente di percorso. Se vogliamo dire la cosa con termini medici o altro, lo sono dal 1985. E' sempre andato tutto molto bene...il male è iniziato con i farmaci, assolutamente necessari non solo per se stessi, ma anche per altro. Ovviamente, poi, notavo che il mio viso aveva mutamenti insoliti, e non solo il viso.*

*Io ho anche una polimiosite in fase quiescente de un diabete. Quindi la polimiosite aveva già provveduto a martoriarmi e poi il diabete ha fatto il resto. Io mi guardavo e vedevo scavarsi il viso e il corpo. Ero arrivato a 56 Kg, oggi sono a 64 Kg. Potevo essere chiamato "ESTREMA UNZIONE", diciamo che ironicamente potevo dire così! Il mio viso non mi apparteneva, poi sono arrivato a conoscere un chirurgo estetico, ASSOLUTAMENTE geniale.*

*Mi ha preso, mi ha fotografato e mi ha detto: "Lei non può, per i suoi problemi neurologici, introdurre corpi estranei...quindi agire sul suo viso con Aquamid sarebbe come tentare un terno al lotto...però posso intervenire prelevando il grasso dall'addome e dalla pancia, centrifugarlo e, attraverso delle cannule, introdurlo nelle gote e nei punti critici".*

*Sono passati due anni dall'intervento e sono rinato e non solo... Questo intervento estetico mi ha ridato anche la forza di agire fisicamente facendo ginnastica e pesistica molto leggera con integratori appropriati molto particolari. Ho 55 anni, un'attività sessuale attiva (che può non sembrare importante, ma...) e vengo considerato un fighetto nel mio genere.*

*Io credo anche molto nella PSICONEUROIMMUNOLOGIA, che non è certo una scienza alchemica, ma è molto difficile che sia utile in ambienti medici per ovvie resistenze rispetto ad altri pazienti. I gruppi di auto-aiuto,*

*civilmente fondamentali, rimangono ancorati dalla paura. Non si tratta di eludere la malattia, ma di procedere pensando che la malattia è solo una situazione e che non è il tuo scopo.*

*Normalmente la persona che incappa nell'HIV possiede una situazione storica personale e intima autodistruttiva per vari incidenti di percorso. Oggi esistono altre sfide correlate all'HIV e che conosco bene.*

*Però il corpo muta, ma...*

*Mi ha spinto a scrivervi il cartoon che ho trovato sul vostro sito [www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org), nel quale quello mascherato da figo viene respinto alla festa in maschera. Il messaggio è molto immediato: la bellezza che viene respinta, però, è respinta in quanto c'è una festa in maschera...poi quando si toglie la maschera da figo, egli rimane nella sua incredibile metamorfosi dovuta a farmaci. Il fatto che vi occupate di un tema così delicato mi ha incuriosito, e molto! Difficilmente qualcuno si occupa di spiegare in senso pratico cosa significhi avere un antiretrovirale che gira nel corpo assieme al virus. Nessuno ti dice in anticipo cosa ti può capitare, e...uno direbbe:"meglio non dire nulla", altrimenti nessuno prenderebbe in considerazione il dover assumere farmaci. Invece voi sottolineate che è indispensabile prendere i farmaci, e giustamente. Io aggiungo che si può convivere egregiamente con i farmaci e con le trasformazioni che ne conseguono. [...]*

*Il vostro sito, intelligentemente, è propositivo e soprattutto si rivolge a quelle persone che non hanno, o non hanno ancora sviluppato, una tranquilla convivenza con questa "METAMORFOSI".*

*Qualsiasi malattia e azione farmacologica pone una metamorfosi. Il medico ha una fragilità umana da medico: posso occuparmi delle tue patologie, ma non posso partecipare alle tue pulsioni di morte. O di ciò che le causa. ED È GIUSTO, anche il medico morirebbe!*

*Con il vostro sito date l'opportunità non solo dell'informazione ma anche di parlare, esplicitamente, del dolore e dell'incapacità di affrontarlo: l'importante è fermarsi e capire senza rabbia. Forse i vostri intenti non sono ancora chiarissimi ma avete gettato un sasso nella palude dell'inconsapevolezza, sicuramente il risultato sarà acqua sorgiva.*

Lettera Firmata

# HIV E PAZIENTI ANZIANI

Nadir

## GESTIRE L'HIV TRA GLI OVER '50

Dati epidemiologici dimostrano che in molti paesi la prevalenza dell'HIV/AIDS tra gli over '50 sta crescendo. I fattori sono principalmente due: da un lato le nuove infezioni che avvengono in questa fascia di popolazione ma anche il fatto che, grazie alle terapie farmacologiche, le persone con HIV/AIDS "invecchiano". Due differenti problematiche che si innestano, che hanno come intersezione il fatto di gestire un'infezione cronica in una fascia di età specifica.

## NUOVE INFEZIONI

Una generale riscoperta della sessualità in età anziana, anche grazie ad esistenti approcci farmacologici per il miglioramento della libido, è un aspetto non trascurabile. Fattori quali le separazioni coniugali, piuttosto che la voglia di trasgredire, oppure il benessere e la longevità, sono la base sociale per le nuove infezioni in questa fascia di età.

## PREVENZIONE, DIAGNOSI E STORIA NATURALE

Anche il fatto che si abbassa notevolmente la percezione del rischio contribuisce alle nuove infezioni. "Una ritrovata giovinezza" falsamente intrisa del fatto che "tutto sia permesso ad una certa età". Questi i motivi di minor attenzione. L'assenza completa di campagne specifiche di prevenzione rivolta alla popolazione anziana e l'assenza di "politiche del test" da parte della medicina generale, perché si pensa spesso che "siano solo i giovani a dover essere educati" sono fattori da non sottovalutare. Tutto ciò porta ad una diagnosi tardiva, spesso in stato di AIDS, il che complica notevolmente l'approccio farmacologico. La risposta efficace del sistema immunitario è meno scontata a causa dell'età. Spesso la progressione verso l'AIDS è più veloce, come dimostrano alcuni studi di coorte.

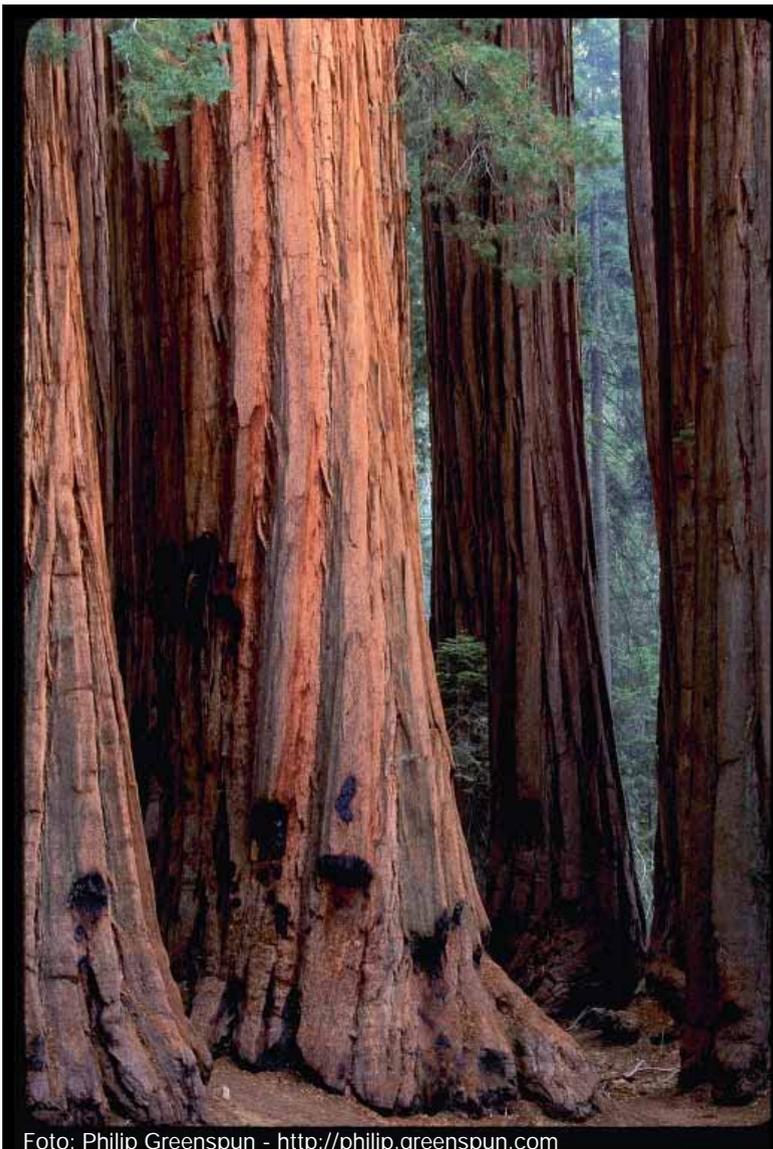


Foto: Philip Greenspun - <http://philip.greenspun.com>



## LA RISPOSTA AI FARMACI

Essa è differente e i dati sono contrastanti: se da un lato la risposta immunologica è minore in alcune coorti (Swiss Cohort, Euro-sida), ossia i CD4 crescono più lentamente nel momento in cui si inizia un regime farmacologico dai 50 anni in su, dall'altro la carica virale sembra sopprimersi più velocemente. La rigenerazione delle cellule T naive sembra dunque compromessa dall'età. Lo studio AGCT 384 ed altre coorti minori invece sembrano più timide nell'evidenziare questo dato. Tutto ciò evidenzia come l'analisi della problematica della terza età sia tutt'altro che semplice: sembra difficile generalizzare concetti che sembrano scontati (sistema immunitario meno responsivo) con l'individualità della risposta. Perché in alcune coorti si trovano certi dati ed in altre no? L'implementazione della diagnosi precoce sistematica deve essere però un lieto motivo da percorrere. Da notare inoltre, che la maggior parte dei farmaci antiretrovirali, nella fase di sviluppo, vengono studiati solo su persone nella fascia di età tra 18 e 55 anni.

## L'ADERENZA

E' stata l'osservazione del miglior successo virologico in questa fascia di età che ha portato i ricercatori ad ipotizzare che i pazienti siano più aderenti. Uno studio specifico che utilizzava una metodologia elettronica ha riportato soglie di aderenza altissima. Sembra minore anche l'impatto degli effetti collaterali nel breve periodo (tossicità), ossia subito dopo l'inizio della terapia.

## COMORBIDITÀ

Diabete mellito, tumori, problematiche cardiovascolari, renali, epatiche e alle ossa sono "naturalmente" più presenti negli over 50. Questa generale "complicanza" ovviamente non semplifica la gestione della patologia da HIV e può obbligare il medico ad una scelta limitata di farmaci antiretrovirali per prevenire o non peggiorare le problematiche che coesistono con la persona non più giovane. Da tempo, infatti, la presenza del virus e l'assunzione di terapie antiretrovirali sono concause, anche nei giovani, di aumentato rischio di molte comorbidity. L'effetto somma è dunque quanto di più naturale ci si possa attendere, come dimostrano gli studi di coorte prima citati. Una particolare attenzione alle interazioni farmacologiche è d'obbligo, vista la necessaria assunzione di più farmaci dovuti a più patologie.

## SOLUZIONI DIFFICILI

Non sembra chiaro come arrivare a delle conclusioni. Appare opportuno consigliare in questa fascia di età un monitoraggio più scrupoloso, che, senza indugio, possiamo definire "ipermonitoraggio". D'altronde, con franchezza, ci si rende conto anche dell'impossibilità del medico infettivologo di gestire tante potenziali problematiche concomitanti. Ne consegue come sia necessario sviluppare il più possibile politiche mediche di gestione multidisciplinare.

# VACCINO PER L'AIDS: BISOGNA CAMBIARE MA...

Partiamo da alcuni luoghi comuni. "Il vaccino sull'AIDS esiste già, non lo mettono in commercio perché fa gioco l'utilizzo di farmaci costosi!" Oppure: "Non conviene a nessuno trovare un vaccino per l'AIDS". Affermazioni che nascondono, nella popolazione generale o in quella affetta da

HIV, un profondo malessere. "Ma è possibile che ancora non si sia scoperto un vaccino per l'AIDS?". Incredulità, disappunto e... sospetto.

Franca mente è imbarazzante rispondere a queste persone. Chi vi scrive, talvolta, ascolta in

silenzio, ed anche un po' divertito, tutte le osservazioni sul tema. Sta di fatto, però, che questo vaccino non si trova. Questa è una realtà.

## **Un po' di storia recente**

**2004** - Fallimento completo dei primi grandi studi su umani di fase III (migliaia di pazienti) basati sul candidato vaccinale AIDSVAX, in co-sviluppo con il National Institute of Health (NIH - USA). La strategia utilizzata mirava a stimolare anticorpi neutralizzanti di superficie dell'HIV-1. Nonostante una sonora batosta, altri studi basati sulla stessa strategia continuano ad essere finan-

ziati e promossi dagli USA. Inoltre, è proprio di qualche giorno fa la riconferma di finanziamenti su queste strategie ad industrie collegate all'NIH.

**21 Settembre 2007** - FERMATI GLI STUDI DEL VACCINO ANTI HIV/AIDS DELLA MERCK - COSPONSORIZZATI DA NIH - "Non efficace". Questa è la ragione dell'interruzione dello studio STEP dell'azienda farmaceutica Merck e del National Institute of Health, che voleva verificare appunto l'efficacia del candidato vaccinale su 3000 persone senza HIV. Come conseguenza, anche l'interruzione di un altro studio di fase II (chiamato Phambili) e due studi di fase I con lo stesso composto. Il candidato vaccinale della Merck era un misto di 3 componenti, ognuno dei quali era fatto da una versione indebolita del virus "adenovirus 5" che serviva come portatore o vettore di 3 geni di HIV, ossia gag, pol, nef.

**5 Ottobre 2007** - Altri studi basati su strategie concettuali simili (ad esempio quelli del Vaccine Institute dell'NIH e quelli dello IAVI, sia in USA che in Africa) saranno rallentati. Si deve fare un passo indietro. Era tutto pronto per sperimentare su centinaia/migliaia di persone, ma la batosta è stata troppo grossa. Candidati vaccinali che "odorano" di similitudini concettuali simili sono in bilico: IAVI, NIH, i "guru" americani (Antony Fauci, Gary Nabel, Peggy Johnston, Seth Berkley, ecc...) stanno passando, come si suol dire, "un brutto quarto d'ora".

## **Le profonde ragioni del terremoto**

Ciò che si adombra, non è solo il fatto che l'utilizzo del vettore adenovirus sia "non appropriato", ma addirittura che quanto sia successo sia un "errore forte" nell'approccio "T-cell mediato", indipendentemente dal vettore portatore di geni di HIV che si utilizza. La stimolazione di linfociti T specifici, indipendentemente dai geni di HIV chiamati in causa, non è la strada. Ma come? Non si poteva proprio prevedere tutto questo? Abbiamo visto moltissime presentazioni scientifiche sui dati pre-clinici (sulla scimmia) che mostravano "ipotetiche stime di protezione" attorno al 50-70%. Ricordo ancora che qualche anno fa gli attivisti (ed anche i clinici) si preoccupavano del fatto che presto sarebbe stato in commercio un vaccino "parzialmente protettivo". Come comportarsi? Cosa fare? Quali implicazioni per le politiche di prevenzione? Accettare? Respingere? Dove commercializzare? Queste erano le domande a cui bisognava rispondere. Il paragone dell'esplorazione dello spazio, a me caro, ci viene in aiuto. Subito dopo l'allunaggio, già si pensava a come organizzare le città lunari. Geometri ed ingegneri al lavoro...quali strade? Quali città? Le costruiremo di qua, verso la terra, o di là, verso il sole? Oggi, dopo molti anni, questo tema è trattato solo nei film di fantascienza...

## **I problemi del modello animale e dei test**

Quindi la domanda chiave: come mai siamo passati a "zero%" di efficacia nell'uomo? Bisogna rifletterci. Il modello animale, che proponeva un 50-70% di protezione, è completamente sbagliato? Se sì (come sembra), verso dove dirigersi e perché è sbagliato?

*Un articolo su Science datato 5 Ottobre 2007, intitolato "Il fallimento di un vaccino promettente sull'AIDS fa traballare il settore", ci aiuta a fare importanti riflessioni. Quali e quanti sono gli interessi in questo campo? Rimangono ancora molte ombre.*



# ... SARÀ POSSIBILE?

Simone Marcotullio

L'articolo citato in premessa sorprendentemente ripescava ancora "vecchie teorie". Si continua ad "errare nell'errore", e questo è gravissimo. Nello specifico: bisogna ancora insistere sul modello del "virus SIV" (versione della scimmia dell'HIV) dopo tutto quello che è successo? Non è ora di andare oltre? Nulla abbiamo imparato? Un altro concetto importante: ci sono modelli animali della patologia (scimmie, cioè i primati non umani) in cui, nonostante la presenza di "carica virale", non esiste alterazione del sistema immunologico, ossia non c'è malattia. Non è forse ora, dunque, di cambiare end-point direzionandosi sul CD4 e/o sul sistema immunitario? In fondo...le terapie antivirali oggi presenti abbattano sì la viremia plasmatica, ma l'obiettivo "vero" non è forse quello di ristabilire una corretta, o quantomeno compensata, funzione del sistema immunitario del paziente? Infatti, quando si inizia la terapia? Quando i CD4 si abbassano sotto una soglia limite...

Un ulteriore aspetto: i test immunologici. Qualcuno oggi è in grado di dire, con certezza matematica, quali siano i test corretti da valutare durante una vaccinazione? Non è forse vero che il vero "correlato di protezione da cercare" è la "protezione stessa"? Forse sarebbe scientificamente più lungimirante perseguire questo obiettivo e poi, tornando indietro, capire il perché c'è protezione (nel caso ci sia)...visto l'accaduto.

## ***Verso dove andare?***

Ecco, dunque, un tentativo di risposta: per testare l'efficacia di un candidato vaccinale il modello animale sembra non essere un buon modello, per la sicurezza invece probabilmente lo è. Tuttavia, bisognerebbe capovolgere il suo utilizzo per comprendere bene certi aspetti e non continuare a perpetrare ipotesi basate sui nessi di "causalità" [causa-effetto] non esistenti e oramai, francamente malfondate, visto quello che è accaduto.

Ci si rende solo ora drammaticamente conto di qualche cosa di molto pericoloso: la prova di efficacia va fatta sull'uomo e la dimensione degli studi deve essere tale da minimizzare il rapporto costi-rischi. Alla faccia della scienza dell'epidemiologia, che vorrebbe studi "grandi, perfetti, belli, statisticamente consoni!" Ma purtroppo è così: l'AIDS, anche in questo, proprio nel metodo, rivoluziona il pensiero scientifico corrente. Bisogna quindi trovare algoritmi in grado di prevedere, con ragionevole certezza, da studi su 100/200 volontari, cosa verosimilmente potrebbe accadere in termini di efficacia. La cosiddetta "prova di efficacia" (proof of concept) deve arretrare un po'. 1000 volontari sono tanti: troppe risorse, poche certezze, troppi rischi.

## ***Forti investimenti in strategie "fotocopia"***

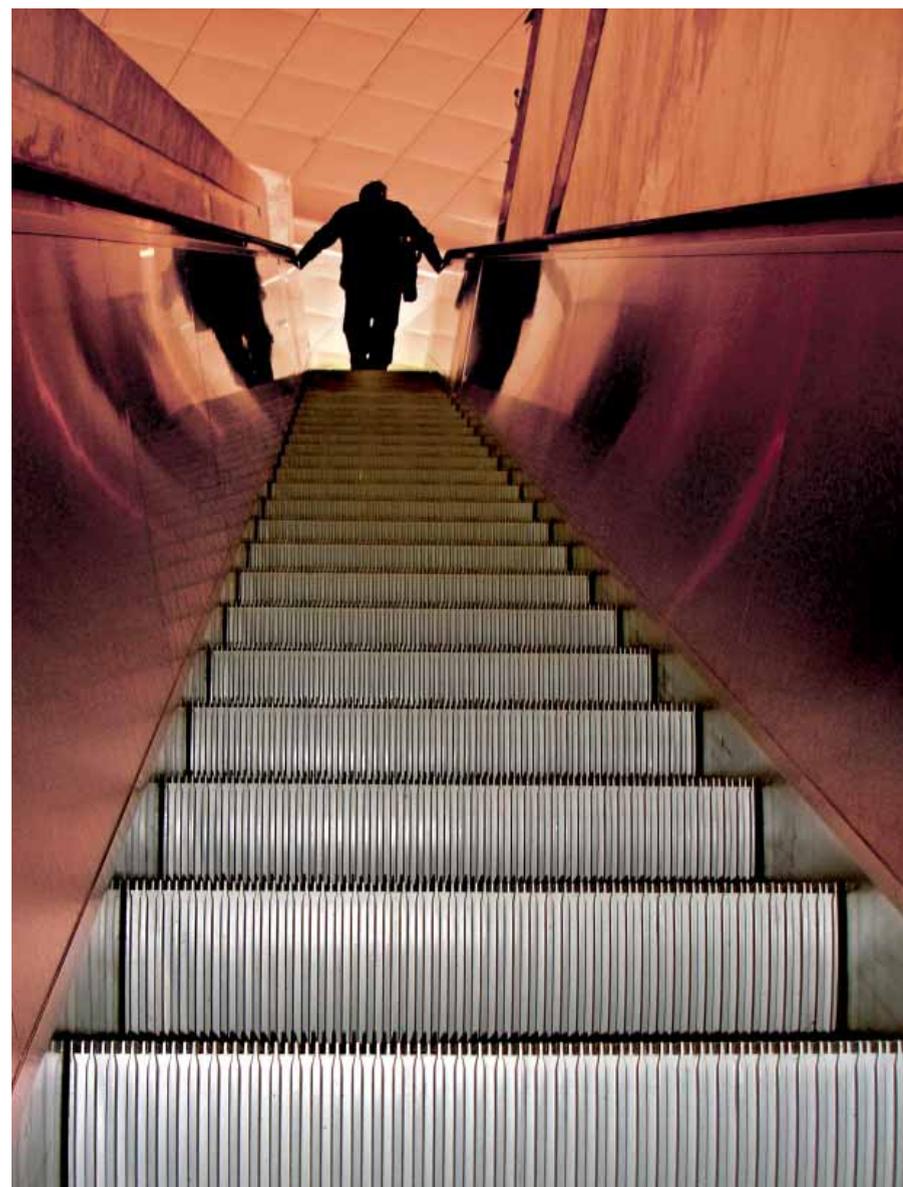
"Ma, in fondo, bisognava provare...". È il metodo scientifico che ci dice questo. Tuttavia dagli errori bisognerebbe imparare. Ma quanto sta accadendo (il terremoto) è testimonianza della malfede. Come mai tutte le strategie USA sono in bilico e stanno traballando, se, in fondo, è fallito solo uno studio? Risposta (scioccante): perché il 100% delle risorse della ricerca in questo settore è stato investito in strategie "fotocopia". Questo è un errore imperdonabile...che, in un mondo scientificamente neutro, dovrebbe fare saltare tante teste. E, dall'articolo citato in premessa, tutto questo sembra continuare. Non si considera l'idea di andare oltre. Questo stesso errore non dovrebbe essere ripetuto dalla Commissione Europea, si spera. Ma sarà così? E nel frattempo, la gente continua a contagiarsi.

Chi vi scrive non vuole prendere posizione su strategie alternative, tra cui quella italiana, che stanno per entrare in fasi di sperimentazione successive alla I e di cui si fa un "inspiegabile" silenzio. Ma il vero obiettivo qual è? Non è forse quello di trovare un vaccino? Tante strategie molto differenti tra loro hanno dato risultati molto promettenti sul modello animale. Perché si è deliberatamente scelto di iperfinanziare solo alcune strategie e addirittura boicottarne fortemente altre? L'accusa di un "cartello USA" è dunque d'obbligo. Sarebbe stato molto più giusto dire: abbiamo varie ipotesi, andiamo ad indagarle. Questo non è accaduto.

È dunque necessario iniziare a sostenere quelle strategie che, pian piano, umilmente, senza sbandieramenti, con pochi soldini, iniziano studi importanti. Siamo ad un punto in cui per comprendere la problematica e contribuire alla soluzione non esiste la strada maestra.

## ***Il silenzio degli innocenti?***

L'accusa al mondo dell'attivismo, soprattutto USA, è d'obbligo. Un attivista dovrebbe, con senso critico, essere una voce neutra ed equa su queste questioni. E' stato molto facile in passato scagliarsi su quella o quell'altra azienda farmaceutica per lo sviluppo dei farmaci anti-AIDS. Perché è difficile prendere una posizione sullo sviluppo di un vaccino anti-AIDS? Non c'è la pretesa che gli attivisti comprendano i dettagli scientifici molto complessi di questo settore. Tuttavia, il buon senso di dire: "proviamo varie strade" ci sarebbe dovuto essere. E questo non c'è stato. Forse che, orbitare vicino alle stelle del firmamento scientifico americano abbia fatto perdere l'identità agli attivisti? La connivenza tra controllore e controllato è imperdonabile.

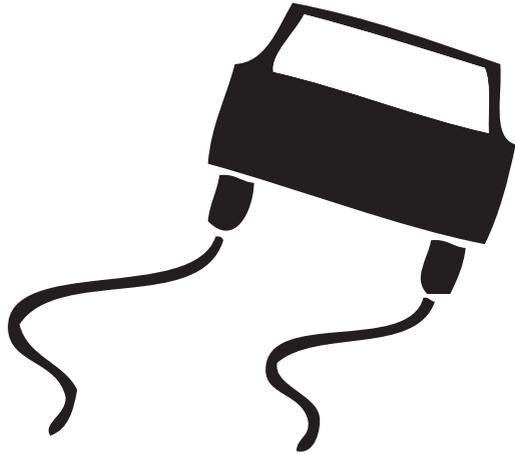


***"Il modello animale è sbagliato?  
Perché? Verso dove dirigersi quindi?"***

# NUOVE FRONTIERE DELL'ADERENZA

Nadir/Andrea Antinori

*Prendiamo come spunto le conversazioni avute durante la sessione sull'aderenza del congresso "Innovazione e ricerca per la Pratica Clinica", Castello di Vincigliata 24-26 Settembre 2007, presieduta dal Dr. Andrea Antinori (Direttore Dipartimento Clinico dell'INMI L. Spallanzani - Roma) per alcune riflessioni su una tematica che rimane ancora "centrale" per la garanzia del successo clinico del paziente con HIV/AIDS.*



Si ringraziano i Dr. Francesco Mazzotta e Francesco Leoncini per l'invito al congresso.

Dalle presentazioni dei gruppi di ricerca di Modena (G. Guaraldi), Roma (R. Murri - Cattolica, A. Ammassari - Spallanzani, D'Ettore - Policlinico), Bergamo (M. Airol-di), Torino (G. Orofino), Lecco (C. Molteni) è emersa una franca vitalità sul tema dell'aderenza, il quale gode oggi purtroppo di un luogo molto comune, ossia che "si sia già fatto tanto" e che forse "non c'è più nulla da dire".

Nulla di più sbagliato. Il tema è ancora molto attuale per natura di causa: il successo clinico (viro-immunologico) del paziente con HIV/AIDS dipende strettamente da essa. Non solo. L'indovinare la corretta terapia per il paziente, proprio in funzione del fatto che egli la assuma "religiosamente", è una sfida sempre presente. Tuttavia, il superamento del mero obiettivo viro-immunologico è oggi una necessità. Non si può prescindere dalla valutazione dello stile di vita del paziente, in funzione della preservazione della qualità.

Ecco perché è necessario porre il tema dell'aderenza in modo strutturato nella routine della pratica clinica. Non può essere un intervento "spot". Non può essere un percorso solo dei centri di eccellenza. La misurazione routinaria dell'aderenza deve essere fatta per la selezione, sia preventiva che in corso, delle problematiche di assunzione di regimi terapeutici oggi si più semplici, ma anche più insidiosi.

Al paziente si deve fare "adsorbire", per ragioni di sicurezza, sempre il solito messaggio: "l'adesione al regime terapeutico deve essere massima" (anche se sembra caduto il dogma del 95% necessario al successo virologico).

**Chiediamo al Dr. Andrea Antinori, leader in questo campo, di farci il punto della situazione, chiedendogli di evidenziarci quali sono, a suo giudizio, le sfide future sul tema di ricerca e soprattutto, l'applicabilità.**

**Delta - Quanto conta ancora il fattore "aderenza" vista l'evoluzione dello scenario terapeutico?**

**Dr. Antinori** - Possiamo dire con sufficiente sicurezza che la insufficiente aderenza rimane tuttora il principale determinante di mancato successo terapeutico. Il miglioramento della "convenienza" delle nuove combinazioni, attribuibile alla progressiva riduzione del pill burden, alla riduzione delle dosi quotidiane, al miglioramento del profilo di tollerabilità, non ha comunque eliminato il 'problema aderenza'. Questo in primo luogo perché il fallimento virologico, inteso come ripresa della replicazione virale in corso di terapia, rimane un evento possibile, condizionato dalla elevata capacità replicativa intrinseca di HIV e dalla barriera genetica dei farmaci, in un equilibrio ancora relativamente fragile, in cui il fattore esposizione alla terapia, di cui l'aderenza è il determinante principale, resta fondamentale. Certo, le evoluzioni terapeutiche hanno reso il rebound virologico evento meno probabile e più lontano nel tempo, ma non hanno azzerato il rischio di fallimento.

Il secondo motivo che mantiene in campo il fattore aderenza è che l'equazione: migliore convenienza dello schema = aderenza ottimale è valida ma non in senso assoluto. Anche in condizioni di convenienza estremamente favorevole (dose unica quotidiana, bassissimo numero di compresse, buon profilo di tollerabilità), l'aderenza può

non essere ottimale. E questo perché diversi fattori "non-farmacologici" premono sull'aderenza condizionando i livelli di assunzione. Fattori psicologici, ad esempio la depressione, fattori comportamentali, stile di vita, abitudini, fattori sociali. Ma anche tutta la complessa questione che passa per il rapporto medico-paziente, coinvolge le modalità e la qualità assistenziale, l'attenzione ai bisogni del paziente, fino ad arrivare alle questioni più profonde sulla consapevolezza dello stato di malattia, sul rapporto con lo stato di salute, la convinzione della utilità della terapia e del suo impatto non solo clinico ma "esistenziale". Con uno scenario così complesso, l'aver migliorato in modo sostanziale la convenienza dello schema farmacologico rappresenta un successo importante, ma non definitivo. È una lezione simile a quella che deriva dalla osservazione dei problemi di aderenza alle terapie di altre malattie croniche, quali ipertensione, asma, diabete.

La riprova di quanto l'aderenza sia ancora il fattore principale del mancato successo terapeutico, ci viene dall'osservazione della dinamica dei fallimenti ai nuovi farmaci. Oggi possiamo stimare che, nella prima linea terapeutica, circa l'85% dei pazienti che inizia ad esempio una combinazione comprendente due analoghi nucleosidici ed un inibitore delle proteasi potente con boost di ritonavir presenta una risposta efficace con soppressione massimale entro i primi sei mesi di terapia. Ebbene, quel 15% che non risponde, in due terzi dei casi fallisce per difetto di aderenza, e anche nel restante 5% l'aderenza contribuisce al meccanismo di fallimento virologico. E quando, negli anni successivi, una quota variabile va incontro a rebound virologico, l'aderenza subottimale rimane il principale

fattore causale, come dimostrato dal fatto che la maggior parte di questi fallimenti avviene anche in condizioni di bassa o assente resistenza, proprio perché è la incompleta esposizione al farmaco la causa, e questo, in condizioni di elevata barriera genetica, avviene anche risparmiando la produzione di mutazioni associate a resistenza.

#### **Delta - Quanto è frequente oggi un comportamento di aderenza non ottimale?**

**Dr. Antinori** - È difficile dare una stima esatta, in quanto diversi sono i fattori condizionanti. Esistono in primo luogo differenze di popolazione, soprattutto laddove siano diversamente rappresentati alcuni fattori che condizionano il livello di aderenza, quali la tossicodipendenza attiva, o la presenza di fattori sociali quali quelli legati alle popolazioni immigrate. Poi dobbiamo sottolineare che mentre le stime di efficacia delle terapie vengono in buona parte dalla osservazione degli studi clinici controllati, in cui vengono inclusi pazienti selezionati cercando di privilegiare i soggetti maggiormente aderenti, gli studi sull'aderenza sono in buona parte derivati da dati osservazionali. Non ultime esistono differenze tra il nord e il sud del mondo, ma curiosamente non nella direzione che molti penserebbero: l'aderenza alle terapie, da dati da trials clinici, sembra essere più elevata nei paesi in via di sviluppo, il che dimostra come alcune variabili socio-comportamentali siano difficilmente prevedibili.

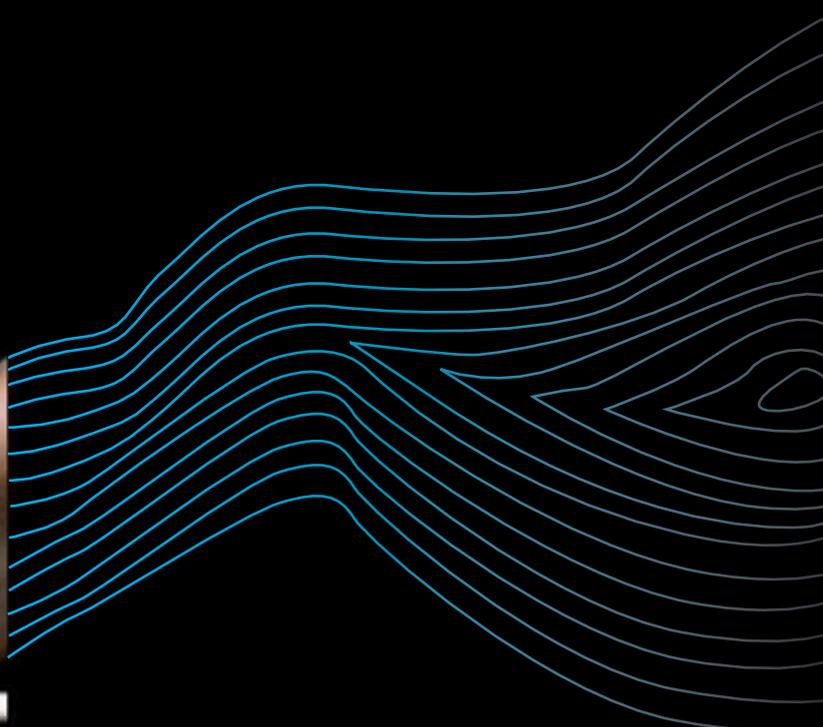
Oltre le differenze di popolazione un secondo fattore confondente è rappresentato dai sistemi di misurazione. Sappiamo che l'aderenza può essere misurata con differenti metodi, conta delle pillole, misu-

ratori elettronici computerizzati sui contenitori per i farmaci, questionari auto-compilati, dati sulla consegna farmaci nei file di farmacia. Tutti questi metodi hanno differenti parametri di sensibilità e specificità e possono tendere alla sovra o sottostima. Spesso ad esempio misurazioni composte, quali quelle che si ottengono associando nello stesso paziente diversi sistemi di misurazione o combinando in uno stesso sistema diversi gradi di indagine, conducono a frequenze di mancata aderenza più elevate di quelle che si ottengono con un singolo sistema. Questo, ad esempio si può ottenere con i questionari attraverso la combinazione di differenti tipi di domande, sulla omissione di dose ma anche sul mancato rispetto degli orari o sulle interruzioni spontanee di terapia o sul ritardato ritiro del farmaco dopo l'esaurimento della scorta periodica. Mediamente si può dire che il 20% dei pazienti riporta di aver saltato almeno una dose nei giorni precedenti la rilevazione, ma questa percentuale può salire al 30% e oltre se consideriamo come mancata aderenza la presenza di almeno uno dei comportamenti indicati. Una recente metanalisi su JAMA, che aveva l'obiettivo di indagare le differenze di aderenza in studi nei paesi industrializzati e nei paesi in via di sviluppo, indicava su una casistica di oltre 17.000 pazienti in terapia in Nord-America una frequenza di aderenza sub-ottimale del 45%. La variabilità delle frequenze riportate può anche dipendere dal momento della storia di terapia in cui l'aderenza viene misurata. È infatti noto che l'aderenza tende a diminuire con il tempo di trattamento, e una differenza può essere determinata anche dalla complessità dello schema in atto, diversa tra le prime linee e gli schemi di salvage.

In ogni modo i dati di prevalenza generali indicano livelli di aderenza ancora insufficienti per assicurare una efficacia assoluta e una durata della risposta commisurata alla potenza dei nuovi schemi di terapia.

#### **Delta - A tuo parere la soglia del 95% come indicatore di aderenza ottimale è ancora valida?**

**Dr. Antinori** - È indubbio che sulla questione della soglia ottimale ci sia stata una evoluzione importante negli ultimi anni. Vale la pena di ricordare che questa soglia che ancora oggi è lo standard di riferimento fu determinata in uno studio pilota su una casistica relativamente ristretta (circa 80 pazienti), utilizzando i MEMS, ovvero i sistemi di misurazione elettronici computerizzati, in pazienti che assumevano inibitori delle proteasi non-boosted con un intervallo di dose di tre somministrazioni nella giornata. Ovvero in condizioni sperimentali molto diverse da quelle che utilizzeremo oggi per rideterminare quella stessa soglia. Va detto che studi successivi hanno confermato quella osservazione, che proprio per questa sua riproducibilità è stata eretta a standard di riferimento. Il livello molto elevato della soglia ottimale ha reso indubbiamente problematico l'impatto del fattore aderenza sulla terapia. Basti pensare che un'aderenza inferiore al 95% si verifica quando il paziente salta più di una dose di farmaco nell'arco di una settimana di assunzione. È evidente come nella realtà delle cose questo rifletta comportamenti estremamente "esigenti", potenzialmente difficili da realizzare in rapporto alle innumerevoli condizioni che nella vita reale condizionano la efficienza dei comportamenti stessi. Negli ultimi anni tuttavia





sono emerse novità significative che hanno parzialmente ridimensionato la portata della soglia del 95%. Novità che traggono fondamento dalle caratteristiche differenti sia di cinetica plasmatica che di barriera genetica dei nuovi farmaci e combinazioni. È emersa come elemento innovativo la nozione di forgiveness, ovvero la "perdonabilità" della omissione di dose, in rapporto sia alla possibilità di garantire adeguati livelli plasmatici anche in corrispondenza di salti di dose, sia del conseguente ridotto rischio di selezionare mutazioni conferenti resistenza in condizioni di insufficiente pressione farmacologica selettiva. Alcuni studi recenti suggeriscono che per alcuni farmaci, ad esempio gli inibitori delle proteasi con boost di ritonavir (che associano una buona forgiveness ad una barriera genetica elevata) e anche gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (per cui la forgiveness è buona per le caratteristiche del profilo farmacocinetico e la emivita prolungata), la soppressione virologica potrebbe essere ottenuta anche in condizioni di aderenza intermedio-elevata, ovvero tra l'80% e il 95%. In tale range di aderenza, farmaci con barriera genetica elevata consentono anche un significativo risparmio di resistenza, il che spiega almeno in parte il fenomeno del fallimento agli inibitori delle proteasi boosted in assenza di mutazioni conferenti resistenza nella proteasi. In pratica, alla condizione di elevata probabilità di fallimento virologico e resistenza che era tipica per gli inibitori delle proteasi non-boosted anche ad alti livelli di aderenza, e che ha generato una quota consistente delle resistenze acquisite nella popolazione trattata negli anni scorsi, si sostituiscono oggi situazioni più favorevoli nel rapporto tra livelli di aderenza e probabilità di fallimento e rischio di resistenza. Rimane una alta vulnerabilità degli NNRTI in condizioni di aderenza molto bassa (<50%) che suggerirebbe di non includere tali farmaci nello schema laddove siano attese condizioni di bassa aderenza o di alto rischio di "vacanze terapeutiche" da parte del paziente, e rimangono insufficienti le informazioni relative agli analoghi nucleosidici e alle nuove classi di farmaci (inibitori delle integrasi e inibitori dell'entry virale). In ogni modo i farmaci di uso corrente sembrano poter garantire una maggiore protezione sul rischio di fallimento

e resistenza associati ad una aderenza inferiore alla soglia standard del 95%. Va comunque detto che tale novità, pure confortante per le prospettive che apre, non va considerata un incentivo ad abbassare la soglia di attenzione al problema, che deve essere semmai più alta e aperta, come detto in precedenza, a considerazioni ampie e multidisciplinari.

### **Delta - Quali suggerimenti pratici vengono oggi dagli studi per gestire questo problema nella pratica clinica?**

**Dr. Antinori** - In primo luogo andrebbe promosso il principio che l'aderenza del paziente va misurata e non supposta. Il medico e tutto lo staff assistenziale dovrebbero rilevare il livello di aderenza del paziente e non avventurarsi a stimarlo o dedurlo. Gli studi dimostrano che il potere predittivo del medico sull'aderenza del proprio paziente è basso, condizionato da pregiudizi sui fattori associati e influenzato dalla risposta viro-immunologica rilevata.

Una misurazione routinaria può essere già un nucleo di intervento, in quanto pone il problema, lo affronta in modo razionale e non pregiudiziale, getta le basi per un intervento di counseling che miri a migliorare i comportamenti. Rilevare l'aderenza mediante questionario auto-compilato può dare informazioni sulle variabili associate, sulle barriere, sulle ragioni di ridotta assunzione, sugli effetti collaterali delle terapie che più spesso possono associarsi a comportamenti di aderenza sub-ottimale (diarrea, disturbi neuropsicologici, disfunzioni sessuali, lipodistrofia). Certo, vanno gettate le basi per interventi strutturati multidimensionali, psico-educativi, informativi e comunicativi, centrati sul recall della assunzione, gestiti preferibilmente da personale formato ed esperto e centrati sulla relazione medico-paziente e sull'impatto della terapia nella vita di relazione. Ma in ogni caso le informazioni sulle caratteristiche e il profilo di non-aderenza del paziente rappresentano presupposti indispensabili per disegnare la tipologia dell'intervento, essendo l'aderenza problema multidimensionale e multifattoriale, in cui la personalizzazione anche dell'intervento può trovare spazi e prospettive efficaci.

#### **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. Filippo von Schlösser, Dr.ssa Cristina Mussini, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella

#### **Collaboratori**

Valentina Biagini, Simone Marchi

#### **Grafica e impaginazione**

Sara Sicuro - [www.mkandwhite.com](http://www.mkandwhite.com)

#### **Supervisione**

David Osorio

#### **Stampa**

Tipografia Messere Giordana - Roma

#### **Editore**

Associazione Nadir Onlus

via Panama, 88 - 00198 Roma

C.F. 96361480583 - P.IVA 07478531002

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

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

Ringraziamo **Abbott Spa** per il contributo per la stampa e la grafica del n. 38 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)

# Workshop di Virologia Clinica

12/13 ottobre 2007 · Napoli  
Hotel Royal Continental

Maurizio D'Abbraccio  
Dirigente Infettivologo I Livello  
A. O. Cotugno, Napoli

Il primo **Workshop di Virologia Clinica** è stato organizzato dai Professori Nicola Abrescia e Antonio Chirianni, primari della A.O. "D. Cotugno" con il patrocinio della SIMIT Campania.

La sessione preliminare è stata dedicata ad aspetti clinici con due letture magistrali: una del Prof. Carosi che ha tracciato una cronistoria dei progressi della terapia antiretrovirale dall'introduzione dell'AZT ai nuovi farmaci in corso di commercializzazione, e la seconda del Dott. Ippolito sui progressi nella diagnostica delle malattie virali con particolare riferimento a patologie "nuove" quali la Chikungunya e le infezioni da Norovirus.

## Giornata dedicata alla terapia HIV

Nella prima sessione è stato affrontato il tema della terapia antiretrovirale e delle strategie terapeutiche nel paziente *naive* e nel *multiexperienced*. L'orientamento attuale nel *naive*, ha detto la Prof.ssa d'Arminio Monforte, è sempre più per un inizio precoce della HAART che sembra essere cost-effective anche in termini di sanità pubblica. L'abbattimento della viremia HIV è oggi un obiettivo realizzabile anche nel paziente plurifallito grazie ai nuovi farmaci appartenenti a classi già utilizzate e all'introduzione di nuove classi di antiretrovirali. Nel *multiexperienced*, ha detto il Prof. Lazzarin, in attesa di approntare un nuovo regime HAART efficace, ci si può affidare ad una strategia di accompagnamento basata sull'utilizzo di lamivudina in monoterapia allo scopo di ridurre la frequenza di fallimenti immunologici, di limitare la perdita dei CD4 e di ridurre la capacità replicativa (fitness) del virus. La somministrazione di sola emtricitabina (Emtriva) una volta alla settimana sembra essere altrettanto efficace che la terapia giornaliera con lamivudina semplificando ancor più la vita del paziente migliorando l'aderenza e la tollerabilità del trattamento. Il trattamento del paziente fallito e *multiexperienced* ha continuato il Prof. Lazzarin deve essere assolutamente personalizzato, con regimi "cuciti" sul singolo paziente, pensando al futuro oltre che al presente della terapia in quel dato soggetto.

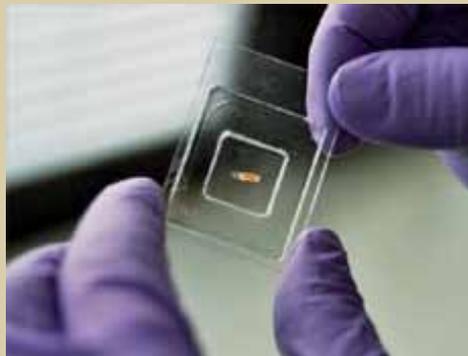
Nelle strategie di salvataggio è fondamentale l'uso di almeno 2 farmaci attivi e di almeno 1 nuova classe di antiretrovirali. Un ruolo importante nell'approntare un regime di salvataggio efficace è svolto dall'enfuvirtide (T20, inibitore di ingresso) la cui aggiunta ai nuovi inibitori della proteasi (tipranavir e darunavir) migliora le percentuali di risposta in maniera significativa. Per l'enfuvirtide, conferma il Prof. Lazzarin, si prospetta un utilizzo "ciclico" dal momento che le mutazioni indotte durante la somministrazione tendono a scomparire alla sua sospensione preservandone l'efficacia in caso di riutilizzo.

**L'inizio precoce della terapia HAART** favorisce oltre che il recupero immunologico anche la riduzione dei livelli di virus archiviato e rivaluta la possibilità di interruzione strutturata della terapia (STI). Ma chi si gioverebbe maggiormente di questa interruzione? Il Prof. Andreoni ha sviluppato un score predittivo che tiene conto del nadir dei CD4 del paziente e del numero di CD4 al momento della sospensione della terapia per individuare quei pazienti in cui la STI possa essere effettuata in maniera efficace e sicura: pazienti con nadir di CD4 >250/mcl, con conte di CD4 >700/mcl al momento della sospensione e con livelli di HIV-DNA <323 cp/106 PBMCs mantengono un efficace controllo dell'infezione per più di 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento e sembrano essere

i più seri candidati a giovare di una STI. Agire efficacemente sul virus "archiviato", ha aggiunto il Prof. Andreoni, potrebbe inoltre far pensare anche alla possibilità di una terapia eradicante, al momento impossibile con i soli farmaci antiretrovirali. Ma come "stannare" il virus latente? L'uso di interleukina 2 o di altri farmaci quali l'acido valproico sembrano incoraggiare queste strategie attivando le cellule latentemente infettate in modo da liberare il virus ed esporlo all'azione degli antiretrovirali.

L'ultima relazione della prima sessione, della Dott.ssa Liuzzi, ha affrontato il tema della terapia antiretrovirale nelle pazienti in gravidanza il cui numero sembra essere in costante aumento, anche per l'aumento delle donne extracomunitarie.

La seconda sessione ha affrontato il tema delle **resistenze**, delle implicazioni cliniche delle stesse e dell'aumentata circolazione di sottotipi virali non B. Il Prof. Di Perri ha parlato delle sempre più complesse interazioni farmacologiche dei farmaci antiretrovirali e delle nuove acquisizioni in materia. La trasmissione di virus resistenti è in aumento negli ultimi anni: il 10% dei *naive* negli USA e l'11% di quelli in Europa (con picchi del 18% nel regno Unito) risulta essere stato infettato da virus che presentano mutazioni conferenti resistenza a una o più classi di antiretrovirali. Queste percentuali aumentano ulteriormente con l'utilizzo di test ultrasensibili, ha commentato il Dott. De Luca. Parallelamente aumenta la circolazione di sottotipi non-B (sottotipo prevalente in Europa), che in



Italia sono passati dal 6% del 2001 al 10% circa del 2006. Ma questi sottotipi sono in grado di rispondere adeguatamente alla HAART? Sembra proprio di sì, ha affermato il Prof. Angarano, anzi sembrano possedere una barriera genetica più elevata nei confronti di determinate mutazioni che dunque si selezionerebbero meno facilmente e in tempi più prolungati.

L'ultima sessione ha visto le relazioni dei Proff. Galli, Tarr, Antinori e Maserati che hanno affrontato i temi della tossicità cardiovascolare (Galli), dell'epatotossicità (Maserati), delle disfunzioni sessuali (Antinori) e della farmacogenomica (Tarr).

## Giornata dedicata alle epatopatie e coinfezioni

Nella prima sessione i Proff. Filippini, Bruno e Puoti hanno discusso dei diversi aspetti delle coinfezioni nel paziente HIV positivo con particolare riguardo alla terapia della epatite cronica (Filippini) e della cirrosi (Bruno) da virus C ed alle strategie terapeutiche nel paziente HBV/HIV. I Proff. Filice, Toti, Taliani e Gaeta hanno poi descritto la storia naturale dell'epatopatia cronica da HCV nei pazienti trattati, dei fattori predittivi di risposta al trattamento con Peg-interferon e ribavirina, delle strategie terapeutiche nei pazienti non responders e dei nuovi farmaci anti-epatite C (inibitori della polimerasi, inibitori della proteasi) di prossimo utilizzo.

L'ultima sessione è stata dedicata alla terapia dell'HBV con particolare riguardo alla sequenziazione degli inibitori nucleosidici attivi nei confronti del virus (Piccinino), alla gestione dei pazienti lamivudino-resistenti (Sagnelli) e alla riattivazione di epatopatia occulta nel soggetto immunodepresso (Santantonio), anche tracciando le linee guida di terapia-profilassi nei pazienti che devono affrontare una chemioterapia o una terapia con farmaci comunque immunosoppressori.

# PECCATI E PECCATORI

Roberto Biondi

C'è un mondo innocente che esiste prima dell'invenzione della morte. Vi sarà capitato, bambini o adolescenti, di perdere una persona cara; e allora quella vitalità pressoché ininterrotta, Eden di vita eterna, microcosmo dei propri sentimenti perfetti e perfettibili, punti indistinguibili e indistinti di un quadro che, in lontananza, è un tutt'uno di bellezza, vivacità e candore, si sfilaccia nella sua stessa essenza di fine; appare all'improvviso come un vuoto, la coltre dei giorni che si staglia netta e mette un punto, il punto, la parola fine.

Ebbene, questo primo passo verso la perdita dell'innocenza è il primo campanello di allarme della "fiction" che è la vita, sit-com tragicomica, apparentemente normale, elaborazione di lutti via via sempre più tragici nella presa di coscienza che l'educazione dei sentimenti puri si è vanificata nella bugia della religione smascherata nel corso della vita, accorgendoci di quanto sia puerile e insensato il suo superstizioso bla bla bla: quei discorsi da bambini tutti incentrati sulla rettitudine, il gregge, il dogma.

Mi sto facendo strada tra le frasche sempre più intricate e oscure di questo bosco letterario che sto esplorando, salto un fosso e scivolo lungo un declivio, un raggio di luce, fino a raggiungere una spianata in mezzo agli alberi: "I ranuncoli erano alti e dritti e gialli, come sempre, e gli aceri erano gli stessi, luminosi, nei colori dell'estate indiana." Questa radura ha il nome di "Peyton Place" ed è, con la suddetta frase che volge al termine del libro, il romanzo in questione che voglio raccontarvi, in un misto di andirivieni temporali e passaggi obbligati di quella che si suole chiamare "l'esperienza della vita", o anche "l'inciampo", perché arriva un momento in cui non si può impedire alla propria mente di sabotare il suo ospite voltandosi indietro e guardare avidamente la sovrabbondanza del passato.

Probabilmente il nome "Peyton Place" per molti di voi forse non è nuovo e più precisamente "I peccati di Peyton Place" serie tivù

definita il primo "romanzo televisivo" che segnò il 15 febbraio 1964 l'inizio di una novità assoluta, la soap opera serale, di grande successo, durata cinque anni e 514 episodi. Ma Peyton Place è prima di tutto un romanzo vero e proprio scritto da una donna qualunque, Grace Metalious, antesignana delle più moderne casalinghe disperate, che tanto hanno quel sapore sempre appetitoso dell'ipocrisia sessuale, del bigottismo e della grettezza mascherata e smascherabile tipici nell'America degli anni '50, e che spinsero i media di allora a definire questa donna scandalosa una "Pandora in blue jeans".

Perché Peyton Place? Innanzitutto l'autrice, Grace Metalious lo ha scritto e vissuto sulla propria pelle, una sorta di Bukowsky al femminile, che fa esattamente coincidere la poetica del suo pensiero con la poetica delle sue abitudini. Nata nel 1924, Grace, a diciotto anni si sposa con Gorge Metalious, di origine greca, è già incinta e non andrà mai al college; ma non è finita, quando la serie esordisce sugli schermi americani la scrittrice è già morta; al successo del libro è seguita una vita disordinata, la fama, le interviste, il divorzio, un nuovo matrimonio, il ritorno dal primo marito, e storie ulteriori costellate da anni di bevute quotidiane sempre più intense e fuori controllo che la condurranno alla morte per cirrosi epatica in quello stesso 1964.

Una vita fuori dagli schemi e dalle regole è una vita a rischio certamente, ma anche una vita vissuta. I bravi pazienti vanno sempre in paradiso. Ma i cattivi pazienti? Dove vanno a finire i cattivi pazienti? Testimoni di una realtà che rende la vita antagonista a se stessa, incauta dei propri sentimenti senza più argini né barriere, pronta a lanciarsi a capofitto nell'esperienza di un mercoledì da leoni! Al medico eterosessuale e padre di famiglia che mi bacchetta con quella punta di salvifico potere perché non devo fare questo, questo e quello io rispondo che sono un omosessuale depravato e che i nostri rispettivi mondi non si incontreranno mai, io gli rispondo che lui pensa solo ai numeri, al nodulo al fegato che appare da una ecografia e non considera che anni di terapia possano pesare su uno stato di salute sì precario, ma a volte reso ancora più precario da uno scollamento fra lui (medico) e me (paziente), incomunicabilità spesso incolmabili che spingono all'eversione.

**Eversione: complesso di atti, violenti e spesso anche criminali, tendenti a creare disordine e smarrimento nell'ambito sociale, allo scopo di abbattere l'ordine costituito.**

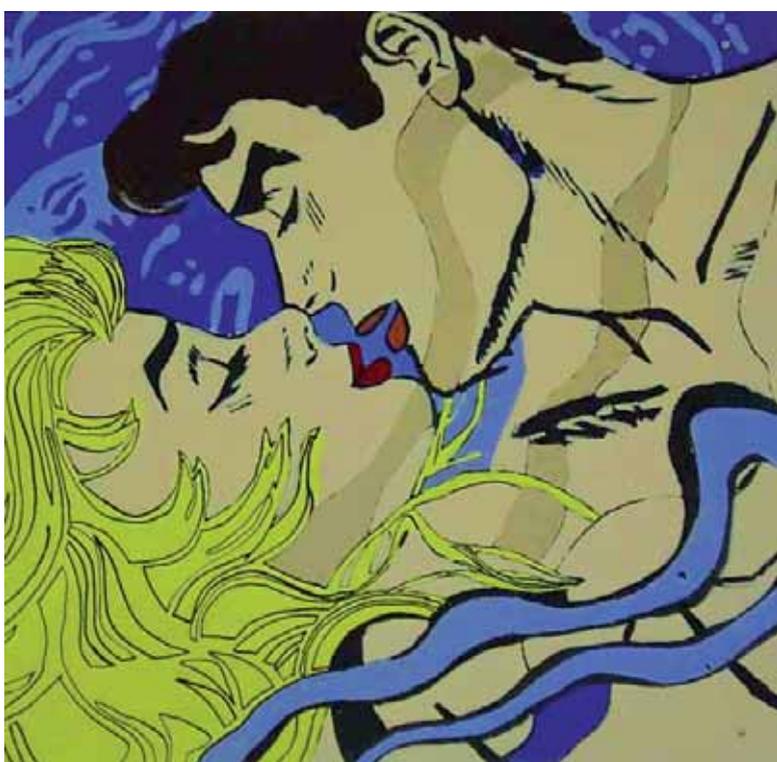
Questo recita il vocabolario della lingua italiana.

**Eversivo: che intende rovesciare o abolire qualcosa.**

Io, in quanto militante, associazionista, everto, rovino, abbatto, distruggo un sistema dalle cui ceneri far rinascere un nuovo concetto di paziente, di cura, di rispetto della cura e dell'involucro umano dentro il quale la terapia della cura, di molecola in molecola, va a parere, anno dopo anno, cicatrice dopo cicatrice, di sangue in sangue, di provetta in provetta.

Perché dico questo? Perché in Peyton Place c'è anche la figura di un medico, Matthew Swain, il quale sovverte alle regole, accondiscendendo in questo caso a una necessità, e – in un'epoca in cui l'aborto era illegale – sceglie di andare fino in fondo aiutando una ragazza vittima di uno stupro perpetrato dal suo stesso patrigno ma anche vittima della doppiezza di una società intrisa di ipocrisia fino al midollo.

Il suo è un dilemma che non ammetterebbe eccezioni alla regola,



potrebbe andare alla polizia, come quando deve denunciare la sifilide, o avvertire se c'è un ferito da arma da fuoco o isolare un infetto. Niente eccezioni si dice. Ma poi prende una decisione e fa la sua scelta:

*“Ma se quel bimbo nasce, rovinerà per sempre la vita di Selena. Ha soltanto sedici anni. Sta per cominciare a vivere. Sarebbe rovinata. Potresti ucciderla. Che sciocchezze. Lo farò all'ospedale, con tutte le precauzioni. Sei pazzo? All'ospedale? Sei completamente impazzito? – Sì, maledizione, sono pazzo, - la voce silenziosa proseguiva. Hai perduto. Morte, malattie veneree e religione, in quest'ordine, eh? Non osare mai più aprir bocca. Hai deciso di tua spontanea volontà di causare la morte, invece di proteggere la vita come hai giurato di fare. Va all'inferno, disse alla voce silenziosa. Proteggo la vita, questa vita, quella di Selena Cross.”*

Nell'intreccio delle sue storie che partono dalle vicende di un'adolescente inquieta (Allison Mackenzie), figlia illegittima e con grandi sogni, il romanzo tocca la religione, il tradimento, lo stupro, l'incesto, l'omicidio, l'insoddisfazione, l'incomunicabilità, l'egoismo, la diversità, l'amicizia, ma soprattutto l'amore e il sesso al di fuori dei tabù, a cavallo fra doppio gioco e sincerità, in un mondo chiuso, dove il senso della comunità di certi uomini e donne all'antica prendeva il sopravvento su tutto nel nome della rispettabilità, della devozione reciproca e del senso del pudore.

L'erotismo che trasuda fa piegare gli angoli dei fogli di carta per tornarci sopra e spiarli come da un buco della serratura, immagini immerse nel minimalismo monotono della quotidianità, specchio di ben più profonde pulsioni.

Ho citato l'estate indiana all'inizio di questa passeggiata nel bosco di Peyton Place. L'estate indiana è anche l'incipit del romanzo, è quel momento dell'anno, nel New England settentrionale dove si trova la cittadina dello scandalo, che tarda un poco l'avanzare dell'inverno e porta con sé l'ultimo sapore dell'anno. Ed è proprio all'inizio di ottobre che a Peyton Place arriva l'estate indiana del 1939 e quello stesso anno segna l'inizio della fine dell'innocenza della quattordicenne Allison, la quale anni dopo, tornata da New York dove ha lavorato, vissuto e amato anche lei come sua madre un uomo già sposato, è un'Allison diversa, disillusa, amata e amante, che forse rimpiange quell'altra Allison un tempo più

insicura e sognante ma tanto diletteggiata dai ragazzi che la chiamavano con l'appellativo di bombalison, gambacorta, gambastora, gambalunga, cicciona, e dirà:

*“Ho sempre desiderato di pensare a me stessa come al tipo di donna che ha bisogno del sesso solo per esprimere l'amore nel senso più alto. Ma non è stato così. Credevo che quella storia di confondere l'amore con il sesso fosse infantile e sciocca; ma ora so perché tante donne lo fanno. Lo fanno perché, dopo, è troppo doloroso, se non c'è stato vero amore.”*

Effettivamente oggi giorno quanti per troppo urgente bisogno d'amore usano il sesso come tutela dei propri sentimenti? E quanti si smarriscono nel dolore della propria fiducia rimasta vittima di

quel desiderio appagato per un attimo ma che li ha resi vulnerabili? Amore, sesso... sesso, amore, hiv. Negli anni in cui è ambientato Peyton Place non esisteva l'aids, però è già presente un concetto di prevenzione tra maschi e femmine, più o meno smalziati, finti sciupafemmine a sedici anni, vere troiette a quindici, maschi bastardi camuffati da gentiluomini, ragazze pronte a sacrificare tutto in nome dell'amore. E così ecco Rodney, il rampollo dell'uomo più ricco di Peyton Place, farsi sverginare dalla fidanzatina, Betty, abitante delle "baracche" (oggi si chiamerebbe periferia) e cedere a quella debolezza di cui si era vantato esserne furbescaamente avulso:

*“Le dita di Rodney trovano il gancetto del reggiseno. La schiena di Betty si inarcò tra le sue braccia. I seni gli premettero contro. (...) Cinque settimane dopo Betty gli diede la notizia. – Sono in ritardo di un mese. – Che vuol dire? – Vuol dire che sono incinta, genio. ... - Sposarci? Ma che cosa dirà mio padre? – Scopriilo tu, genio. Va' a domandarglielo.”*

Rodney e Betty non si spereranno, a volte i soldi ag-

giustano tutto; oggi giorno non proprio tutto, quando un ragazzo classe 1988 risulta sieropositivo al centro di malattie infettive della propria città. La dottoressa che lo ha preso in cura vuole convocarlo con un genitore. Cosa lo attende? Anni di farmaci, strategie, protocolli, lipodistrofia, cronicizzazione, once a day... bis, tris. Anche lui ha vissuto la sua breve estate indiana. E cosa ricorderà, i sentimenti o si tormenterà per quello che ha perduto?





S. Marcotullio, D. Osorio, F. Schlösser

foto: David Osorio

*Nel quartiere più moderno di Madrid, in una cornice urbanistica e architettonica che lascia indietro la vecchia Spagna, ha avuto luogo l'undicesima Conferenza Europea sull'Aids. La particolarità di questa conferenza è che si è parlato non solo di nuovi farmaci, ma di come affrontare la terapia, di invecchiare con l'HIV e di strategie di prevenzione quali i microbicidi, la PEP e la PreP. Oltre a questi aspetti, riportiamo gli studi clinici più importanti.*

Nella lettura magistrale sulla terapia antiretrovirale, Jens **Lundgren** (Danimarca) ha ricordato che tra il 2000 ed il 2003 la pratica clinica tendeva ad iniziare la terapia intorno ai 200 CD4. Oggi come oggi, pur ricordando che ogni persona ha il suo momento "giusto" per iniziare la terapia e reagisce in modo diverso sia da un punto di vista fisiologico che psicologico, le linee guida suggeriscono di iniziare la terapia sopra i 300 CD4. La strategia tende a diminuire l'incidenza di infezioni opportunistiche (CMV, TBC...) e a migliorare la gestione della persona in trattamento con maggiori scelte terapeutiche. Anche in termini di patologie epatiche e cardiovascolari, ma in generale riguardo tutte le patologie, la mortalità è maggiore nelle strategie ove la terapia è stata iniziata tardivamente. Anche dallo studio SMART (intermittente vs. continua) appare chiaro che gli eventi mortali sono maggiori nel braccio con interruzione di terapia, mentre in tutte le persone che hanno iniziato la terapia con 500 CD4 tale incidenza è minore. Per prevenire gli effetti collaterali e gestire agevolmente la terapia fin dalla fase precoce, Lundgren suggerisce di trattare ipertensione primaria, lipidi e diabete anche nella loro fase pre-sintomatica. Da questi concetti, però, quello che può sembrare un approccio facile alla terapia antiretrovirale, nasconde altre situazioni di rischio. Continua ad

essere valido il concetto che di fronte all'HIV bisogna puntare al danno minore al momento di scegliere tra combattere il virus ed affrontare le complicità virali o terapeutiche.

## STUDI CLINICI

### *AI 073 ATRIPLA (DeJesus, LBPS 7/6)*

Si tratta di uno degli studi registrativi della compressa che contiene efavirenz+emtricitabina+tenofovir. Di questo studio, disegnato a 48 settimane, sono stati presentati i dati preliminari a 24 settimane sull'efficacia e la tollerabilità in persone già in trattamento. Dei 300 pazienti arruolati, 203 hanno ricevuto la singola compressa e 97 hanno continuato il trattamento precedente allo studio. Tutti i soggetti in studio avevano viremia non quantificabile al basale. I due bracci hanno fornito risultati virologici uguali con mantenimento della soppressione virale (98,4% nel braccio Atripla e 98,9% nell'altro braccio). A 24 settimane, 16 pazienti che assumevano Atripla hanno interrotto la terapia. 9 di essi a causa di effetti collaterali. Non stati evidenziati effetti collaterali diversi da quelli già segnalati in letteratura e gli sperimentatori hanno concluso che i soggetti con soppressione virale in regimi basati su IP o NNRTI la sop-

pressione virale con Atripla è mantenuta in modo analogo rispetto ai pazienti che continuano la terapia basale.

### *MONARK (Flandre, PS1/2)*

Studio pilota che ha paragonato l'efficacia e la tollerabilità di Kaletra in monoterapia in rapporto alla terapia standard con AZT + 3TC + Kaletra a 48 settimane in pazienti mai trattati. Le caratteristiche di essi erano analoghe all'inizio dello studio in quanto a CD4, HIV RNA, sesso ed età. In particolare sono stati ricercati i risultati virologici nel sottotipo B ed in quello non B. La risposta virologica è stata raggiunta nel 90% dei pazienti fin dalla settimana 4 con meno di 400 copie nel sottotipo non B e nell'87% dei pazienti con il sottotipo B. Visto il successo viro-immunologico dei due bracci che hanno fornito dati sovrapponibili, gli sperimentatori hanno rilevato anche che la risposta virologica precoce è il fattore predittivo più importante dell'efficacia riscontrata nel braccio in monoterapia.

### *GEMINI (Walmsley, PS/4)*

Dimostrata la non inferiorità del saquinavir/r in paragone al lopinavir/r in pazienti non trattati. I 337 partecipanti avevano oltre 10.000 copie di HIV RNA e <350 CD4. Hanno assunto per 48 settimane o saquinavir 1000/100r BID o lopinavir 400/100r

BID ambedue con Truvada QD. I risultati viroimmunologici sono analoghi, mentre l'aumento di trigliceridi e colesterolo è stato maggiore nel braccio con lopinavir. Le persone che hanno interrotto la terapia sono state 27 nel braccio con saquinavir e 25 nel braccio con lopinavir. Questo studio fornisce ulteriori evidenze sull'assenza di resistenze alla proteasi nei due bracci con inibitori della proteasi in prima linea.

#### **OK 04 (Arribas, PS/1)**

Presentati i dati di non inferiorità a 96 settimane su 198 pazienti mai trattati che hanno assunto Kaletra in monoterapia rispetto a Kaletra con 2 nucleosidici. I pazienti che sono rimasti con carica virale <50 copie è del 77% nel braccio in monoterapia e del 78% nel braccio SOC. I fallimenti virologici sono stati imputati alla mancanza di aderenza. L'incidenza di eventi avversi che hanno portato all'interruzione della terapia è stata significativamente minore nel braccio in monoterapia e lo studio conferma l'efficacia e la tollerabilità dell'uso di Kaletra per il mantenimento della soppressione della carica virale. Questo studio può essere utile per una strategia di prevenzione degli effetti collaterali di alcuni NRTI.

#### **ATAZANAVIR IN SEMPLIFICAZIONE (Gianotti, PS3/2)**

L'obiettivo dello studio era quello di valutare l'innalzamento di carica virale in pazienti con soppressione virologica dopo il cambio di terapia da lopinavir a atazanavir/r o atazanavir da solo. Dei 184 pazienti che al basale assumevano lopinavir da una media di 507 giorni, 124 sono passati ad atazanavir/r e 60 ad atazanavir da solo. L'OBT era composto da NRTI. La proporzione di pazienti (9%) che ha avuto innalzamento di carica virale oltre alle 50 copie è stata analoga nei due bracci. Gli sperimentatori del San Raffaele non hanno riscontrato differenze significative con rispetto ai lipidi dopo lo switch, contrariamente alle aspettative secondo cui la dose di ritonavir come booster potrebbe implicare un aumento. Hanno concluso pertanto che la semplificazione da regimi con lopinavir verso regimi con atazanavir con o senza ritonavir conduce a risultati analoghi.

#### **NEVATA (Cattelan, PS3/3)**

Lo studio aveva come obiettivo paragonare l'efficacia e la tollerabilità di strategie che non usano nucleosidici in pazienti pre-trattati. Sono stati randomizzati 59 pazienti: 30 di essi (gruppo A) hanno assunto atazanavir/r + nevirapina BID e 29 (gruppo B) lopinavir/r con 2 NRTI. Nel gruppo A la media del colesterolo HDL è aumentata rispetto ai valori basali mentre nel gruppo B è rimasta invariata. Dati analoghi sono stati riscontrati per i trigliceridi, mentre gli enzimi epatici non hanno subito anomalie nei due bracci. I parametri di qualità della vita (MOS-HIV) hanno mostrato un significativo deterioramento nei pazienti del gruppo B. Alla settimana 48 dello studio, 27 su 28 pazienti del gruppo A e 20 su 27 del gruppo B avevano raggiunto una viremia minore di 40 copie con un numero di CD4 analogo. Pertanto la sperimentatrice ha concluso che l'associazione di nevirapina con ATZ in pazienti già trattati è efficace e sicura e migliora i livelli di HDL permettendo il mantenimento di una buona qualità della vita.

#### **MOTIVATE 2 (Fatkenheuer, PS3/5)**

Presentati i risultati a 48 settimane su pazienti pre-trattati CCR5 tropici. I 474 pazienti randomizzati avevano già assunto farmaci di 3 classi ed avevano HIV RNA > 5.000 copie: sono stati randomizzati a OBT + placebo o maraviroc (MVC) QD o BID. È stata raggiunta VIV RNA < 50 copie nel 45,1% dei pazienti MVC QD e nel 44,5 nel braccio MVC BID mentre solo nel 17,6% dei pazienti che hanno assunto placebo. Analoghi i risultati sui CD4: +121 nel braccio QD, +128 nel braccio BID e solo +69 nel braccio con placebo. Lo sperimentatore ha concluso che a 48 settimane si è dimostrata un sostanziale controllo della carica virale ed un interessante aumento di CD4 nei pazienti che hanno assunto MVC, mentre non si sono riscontrate differenze significative del profilo di tollerabilità nel braccio con MVC.

#### **SWEET (Fischer, PS5/7)**

Lo scopo dello studio era quello di valutare le tossicità a lungo termine su 250 pazienti. A tale proposito è stato sostituito Combivir con Truvada + Sustiva in ambedue i bracci: a 48 settimane i 117 pazienti cui è stato somministrato Truvada hanno mantenuto il controllo virologico ed hanno avuto un miglioramento dei parametri lipidici e della perdita di grasso agli arti. Anche i livelli di emoglobina hanno registrato un miglioramento nel braccio con Truvada (+0,5 g/dL) mentre nel braccio rimasto con Combivir l'emoglobina si è ridotta ulteriormente di 1 g/dL. Anche la funzione renale è rimasta nei parametri di norma nei due bracci ed il 5% dei pazienti rimasto con Combivir ha interrotto la terapia per il peggioramento della lipoatrofia e dei livelli di depressione.

#### **REAL (Moyle, PS5/6)**

Presentati i dati a 24 settimane di uno studio disegnato a 96 settimane con l'obiettivo di valutare la composizione corporea cambiando terapia da un IP boosterato BID all'ATV/r QD in pazienti con lipoipertrofia. I dati virologici nei 200 pazienti randomizzati sono stati paragonabili nei due bracci, ma la percentuale media di cambiamenti lipidici è stata, rispettivamente, di: colesterolo totale 11,2% vs -3,4%; HDL -3,2% vs +0,6%; LDL -7,4% vs 3,6%, trigliceridi -23,1% vs -15,3%. L'interruzione di terapia è stata del 4% nei due bracci. Lo sperimentatore ha concluso che a 24 settimane il cambio di terapia da IP/r a ATV/r in presenza di grasso viscerale mantiene la carica virale sotto controllo, migliora i parametri lipidici in modo significativo e non dimostra cambiamenti dei parametri di glucosio, di quelli fisici o delle adipocitochine.

#### **ATV/r - FARMACOCINETICA (Boffito, LBPS7/4)**

Interessante questo studio di farmacocinetica che mostra le concentrazioni in 2 inibitori della proteasi boosterati (ATV/r e LPV/r). Mentre la diminuzione delle concentrazioni ematiche di lopinavir avvengono in modo rapido con la diminuzione della presenza di ritonavir, quella dell'atazanavir avviene in maniera più lenta suggerendo così che un ritardo nella somministrazione di questo farmaco potrebbe essere meno grave (forgiveness).





#### **UK-CHIC (Hughes, P18.4/04)**

Questo studio osservazionale su 6739 persone studiate a seconda del numero di CD4 all'inizio della terapia, ha dimostrato che la curva di aumento dei valori di CD4, pur essendo maggiore nelle persone che iniziano la terapia con un numero basso di CD4, anche in un periodo di 5 anni, non permette a questi di raggiungere, con la terapia antiretrovirale standard disponibile in questi anni, un recupero immunologico soddisfacente.

## **COMPLICANZE IN HIV**

**Osteopenia frequente nelle persone HIV+ naive** (Valecillo G., P9.7/07) - Anche in questa categoria di pazienti, l'infezione cronica da HIV si associa ad una elevata prevalenza di ridotta densità ossea, in particolare a livello del femore. La densità ossea è stata misurata mediante DEXA a livello del collo del femore e delle vertebre lombari (L1-L4) in 97 persone HIV+ naive (76 uomini e 21 donne; età media 35.7 e 36 anni, ; BMI 23.1 e 21.9; CD4 456 e 504, rispettivamente). In generale, la presenza di osteopenia (1) e osteoporosi (2) erano presenti rispettivamente (1) nel 52.6% degli uomini e nel 57.1% delle donne, (2) nel 18.4% e nel 9.5% dei casi. A livello del femore: (1) 51.3% degli uomini e nel 6.7% delle donne e (2) nel 14.55 e 4.8% dei casi. A livello vertebrale: (1) 42.1% degli uomini e nel 33.3% delle donne, (2) nel 2.6% e 4.8% dei casi ( $p = 0.01$ ). L'unico fattore risultato associato con la presenza di osteopenia era un basso BMI in entrambi i sessi (analisi multivariata). Secondo gli autori dello studio, questi dati suggeriscono che la riduzione della densità ossea è un evento frequente anche nelle persone HIV+ che non hanno mai ricevuto terapia antiretrovirale.

**Intima carotide più spessa nei pazienti con lipodistrofia** (Freitas P., P9.5/04) - Lo spessore dell'intima della carotide, un marker

surrogato di aterosclerosi, è aumentato significativamente nei pazienti HIV+ con lipodistrofia. Lo studio ha incluso 151 pazienti, di cui 54 senza lipodistrofia (SL) e 97 con lipodistrofia (CL). I pazienti CL erano più anziani di quelli SL, avevano una durata maggiore dell'infezione ed erano da più tempo in trattamento antiretrovirale. Inoltre, presentavano minori valori di BMI e di circonferenza addominale. Lo spessore dell'intima della carotide è risultato significativamente più elevato nei pazienti CL ( $0.78 \pm 0.25$  mm) che in quelli SL ( $0.74 \pm 0.26$  mm;  $p = 0.02$ ). Inoltre, esso si correlava significativamente con l'età ( $r = 0.71$ ;  $p < 0.001$ ), il BMI ( $r = 0.25$ ;  $p = 0.02$ ), la circonferenza addominale ( $r = 0.34$ ;  $p < 0.01$ ), il colesterolo totale ( $r = 0.25$ ;  $p = 0.003$ ), la proteina apoA1 ( $r = 0.21$ ,  $p = 0.02$ ), la proteina apoB ( $r = 0.22$ ;  $p = 0.01$ ), la pressione arteriosa sistolica ( $r = 0.44$ ;  $p < 0.001$ ) e diastolica ( $r = 0.22$ ;  $p = 0.008$ ) e la proteina C-reattiva ( $r = 0.18$ ;  $p = 0.03$ ). Secondo gli autori dello studio dunque, questi dati evidenziano che la aterosclerosi, espressa attraverso il marker surrogato dello spessore dell'intima della carotide, è più frequente nei pazienti HIV+ con lipodistrofia.

Maggiore durata di esposizione alla ART si associa ad un **più elevato rischio di insulino-resistenza** (Cicconi P., P9.2/04) - Lo studio, cross-sectional, ha incluso 1404 pazienti (età mediana 44 anni; 40% HCV+; tempo mediano di esposizione alla ART 8.8 anni; 4.3% naive). La prevalenza di insulino-resistenza è stata del 37.3%. È stata documentata una associazione significativa tra l'insulino-resistenza e maggiore durata dell'esposizione alla ART: ogni 2 anni di maggiore esposizione alla ART l'odds ratio dell'insulino-resistenza aumentava del 19% (odds ratio: 1.19; 95% CI 1.12-1.27). Rispetto ai pazienti naive, il rischio di insulino-resistenza aumentava significativamente per esposizioni alla ART di durata superiore ai 4 anni (odds ratio: 2.8; 95% CI 1.1-7.0) e rimaneva significativo anche dopo 16 anni di ART (odds ratio: 3.7; 95% CI 1.2-2.0). Altri fattori associati sono risultati la coinfezione

con HCV (odds ratio: 1.5; 95% CI 1.2-2.0), il sesso maschile (odds ratio: 1.4; 95% CI 1.1-1.9), gli elevati livelli di trigliceridi (odds ratio: 1.7; 95% CI 1.3-2.2), e i bassi livelli di HDL (odds ratio: 1.5; 95% CI 1.2-2.0).

**Gli alti livelli di lipidi** si controllano meglio con la rosuvastatina (Aslangul E., LBPS7.2) - Dallo studio di ricercatori francesi, prospettico, randomizzato, in aperto su 88 pazienti adulti (20% donne, tempo mediano di infezione: 9 anni) emerge che la rosuvastatina controlla meglio i livelli di colesterolo LDL (quello "cattivo") e dei trigliceridi rispetto alla pravastatina in soggetti adulti in cui l'LDL era superiore ai 4.1 mmol/L ed i trigliceridi erano inferiori a 8.8 mmol/L. Essi assumevano una terapia contenente un inibitore della proteasi potenziato da ritonavir da almeno 2 mesi ed avevano infezione controllata: nessuno di essi aveva scompenso epatico o renale oppure una infezione opportunistica in corso. 44 pz. (CD4 medi: 463) hanno assunto 40 mg di pravastatina al dì e 44 pz. (CD4 medi: 521) 10 mg di rosuvastatina al dì. Dopo 45 giorni, la diminuzione dei lipidi è stata doppia nel gruppo che assumeva rosuvastatina (diminuzione di LDL: 37% versus 19%), portando ben l'88% dei pazienti che assumevano rosuvastatina a livelli di LDL al di sotto dei 4.1 mmol/L, mentre lo stesso obiettivo si è raggiunto solo nel 60% dei pazienti che assumevano pravastatina. Tuttavia, alcuni farmacologi hanno messo in discussione questi risultati, sostenendo che gli inibitori della proteasi potenziati con ritonavir abbassano le concentrazioni di pravastatina ed alzano quelli della rosuvastatina.

## SESSIONE SPECIALE SU HIV ED INVECCHIAMENTO

Antonella d'Arminio Monforte

Il fatto che possa esistere una sessione di questo tipo induce a riflettere sui progressi raggiunti. Il tema è stato affrontato da quattro relatori assolutamente complementari tra loro come competenze.

La prima relatrice, la prof.ssa Jacqueline Caveau, di Parigi - INSERM, ha fatto una relazione molto dettagliata sui processi biologici che intervengono nell'invecchiamento ipotizzando che l'HIV possa accelerare alcuni processi. Il secondo relatore, il prof. William Powderly, dell'Università di Dublino, ha presentato dati da studi osservazionali in pazienti HIV positivi e HIV negativi sul rischio cardiovascolare e correlazione con aspetti comportamentali e con l'età. La terza relatrice, la prof.ssa Corine Isnard Bagnis, nefrologa di Parigi, ha illustrato i diversi aspetti correlati all'evolversi del danno renale in pazienti HIV positivi. L'invecchiamento e fattori di rischio correlati, quali diabete e ipertensione, sono elementi predittivi di gran lunga superiori al possibile ruolo della terapia nella genesi del danno renale. L'ultima relazione, su cancro e HIV, del prof. Christian Hoffman, di Amburgo, ha evidenziato come i tumori solidi, anche non correlati all'HIV, siano in incremento nella popolazione HIV positiva, in primo luogo in relazione alla prolungata sopravvivenza in condizioni di immunodepressione. Tumori quali il cancro del polmone, poi, sono particolarmente frequenti nella popolazione HIV positiva anche in relazione al maggiore prevalenza di fumatori rispetto alla popolazione HIV negativa.

Si può concludere che la sessione ha fornito uno spaccato di problematiche diverse tutte correlate all'invecchiamento con HIV e ha fornito chiavi di lettura nuovi e stimolanti.

Antonella d'Arminio Monforte è professore Straordinario di Malattie Infettive presso la Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliera-Polo Universitario San Paolo - Milano

## "LINEE GUIDE EUROPEE": SI POTEVA FARE MEGLIO...

Simone Marcotullio

È stato distribuito un simpatico "bignami" dal titolo: "European AIDS Clinical Society - Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe - 2007". Si tratta di un opuscolo che contiene la summa su alcuni importanti argomenti di gestione della patologia. Tuttavia alcune domande sorgono spontanee...

Questa la struttura del documento (diviso in capitoletti):

- *Come valutare i pazienti con HIV alla prima visita e alle visite successive. Anamnesi da effettuare sui pazienti con HIV al basale e successivamente. Elenco degli esami diagnostici.*
- *Infezione primaria. Definizione, trattamento, resistenze e trasmissione.*
- *Raccomandazioni per la terapia di esordio: quando e come iniziare il trattamento farmacologico.*
- *Fallimento virologico: definizione e gestione.*
- *La terapia per le donne in gravidanza.*
- *La profilassi post-esposizione.*
- *Linee guida per la prevenzione e la gestione delle complicanze metaboliche in HIV: prevenzione, gestione, trattamento, implicazione dei farmaci, lipodistrofia, diabete di tipo 2, iperlattacemia, ipertensione.*
- *Raccomandazioni per il counselling di pazienti con coinfezioni epatiche.*

Nel momento in cui ho preso in mano il librettino, l'ho trovato "una buona idea". Leggendolo, pur con alcuni concetti che possono essere discutibili (ma non è questa la sede...e poi si sa...chi non è co-autore di documenti è, quasi sempre, immediatamente, "critico"...!), mi sono chiesto, con il passare dei giorni, quale sarebbe la finalità di questo documento. Esso non contiene né forza delle raccomandazioni, né grado di evidenza. Aspetto che, fran-

camente, per un documento che si definisce "di linea guida", è fondamentale. Si definisce anche "europeo", seppur scritto da un panel di esperti (senza pazienti!) che si contano su due mani. Ne è autore una società scientifica europea che non ha rapporti formali né con gli stati membri dell'unione, tanto meno con le autorità regolatorie.

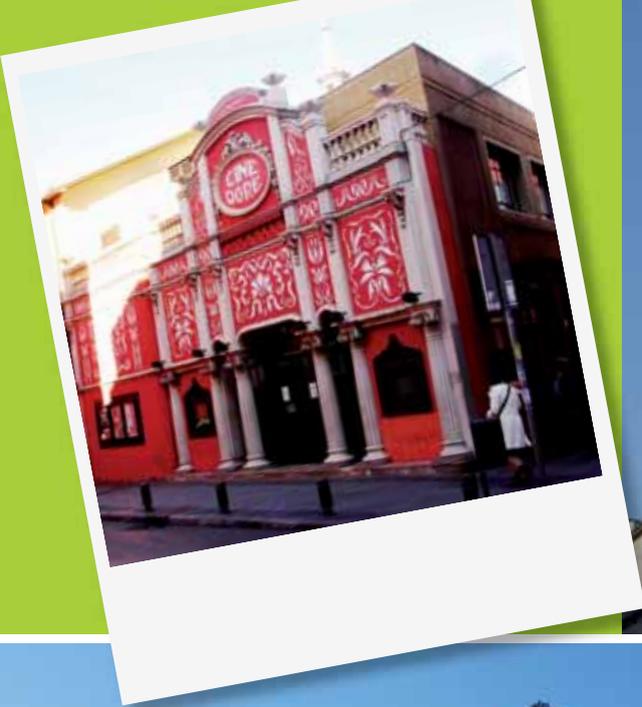
Allora, perché e 'per chi' è stato fatto questo documento?

Per i medici? Beh...forse si è ritenuto che fosse importante, per gli infettivologi, mettere nero su bianco "l'ABC" della pratica clinica. Un po' offensivo direi...questo è il mio primo commento. Tuttavia, potrebbe essere un buon strumento per i corsi di laurea, il giorno prima di dare un esame: un bel modo di fare un "ripassone". Come paziente, mi sento più tutelato: per fortuna che se mi becco uno specializzando...ora sa cosa fare!

Per i pazienti? Più probabile: da esso si potrà trarre spunto per un sacco di piccole pubblicazioni per la community. Oppure, si potrà dire: "Quando vai dal medico...portati la fotocopia di pagina 3 e 4, così si potrà dire che esami ti deve fare!". Un po' grottesco...e anche svilente per tutti.

Per le aziende farmaceutiche? "Facciamo in modo di accontentare un po' tutti...". Questo commento sembra quello, purtroppo, più appropriato.

Sarebbe veramente auspicabile trovare la modalità istituzionale e normativa per produrre un vero documento di linea guida tale che miri a garantire le stesse possibilità di cura e diagnosi in tutti i paesi europei. Tuttavia, questo "bignami" è ben lontano da esserlo... speriamo almeno che serva a porre l'accento sul fatto che la patologia è complessa e multidisciplinare.



## IL TEST PER L'HIV: FARE EMERGERE IL SOMMERSO

Giovanni Guaraldi

Più volte il Dr. Jens Lundgren ha citato il dato epidemiologico elaborato dal "HIV in Europe Steering Committee 2007" che attesta che dei 2.4 milioni di cittadini europei con infezione da HIV, solo 1.1 milioni siano effettivamente consapevoli della propria malattia. Indubbiamente l'esistenza di un 60% di persone con infezione da HIV inconsapevoli del proprio stato sierologico risente pesantemente della situazione epidemica fuori controllo degli stati dell'Europa dell'est, tuttavia anche nell'Europa centrale e occidentale esiste un 30-40% di sommerso che testimonia un sostanziale fallimento delle politiche di prevenzione e di accesso ai centri di Voluntary testing & counselling.

L'identificazione delle persone con infezione da HIV, attraverso l'esecuzione del test specifico, permette un evidente vantaggio sia per la persona infetta che per la collettività. Nel primo caso si permette l'accesso del paziente alle terapie antiretrovirali in grado potenzialmente di arrestare la progressione della malattia da HIV verso l'AIDS, nel secondo caso, si può ridurre la trasmissione dell'infezione da HIV nella comunità.

I dati epidemiologici statunitensi mostrano che nel 2002 oltre 1.200.000 persone erano inconsapevoli della propria infezione da HIV non avendo avuto accesso al test. Al fine di favorire l'identificazione precoce dell'infezione, in data 22/9/06 il Center for Diseases Control di Atlanta ha pubblicato "Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents and pregnant women, in health care settings" (MMWR 22 September 2006 RR-14, vol 55) che propone l'inserimento del test HIV nell'ambito della routine ematologica dei pazienti di età compresa tra 13 e 64 anni che accedono a strutture sanitarie pubbliche o private.

Durante il congresso di Madrid è stato condiviso che questa politica sanitaria statunitense non è risultata particolarmente efficace e rimane gravata da costi ancora piuttosto elevati sia per il test di screening che di conferma. Inoltre, non convince l'indicazione di eseguire il test HIV in maniera universale basandosi su un livello di prevalenza dell'infezione al di sopra dell'1% della popolazione generale: infatti in gran parte dell'Europa la prevalenza dell'infezione non giustificerebbe tale comportamento. Pertanto l'HIV in Europe Steering Committee ha proposto di spostare l'offerta del test in base ad un legittimo percorso di diagnosi differenziale quando si valutino patologie la cui comorbidità sottende un'incidenza di infezione da HIV  $\geq 1\%$ . Sono stati cioè cercati indicatori di malattia da HIV che permettano di fare uno screening mirato nell'ambito di percorsi razionali di diagnosi differenziale.

L'elenco delle patologie ovviamente comprende le manifestazioni definenti l'AIDS (CDC, MMWR 1992;41(RR-17); Emery et al. Control Clin Trials 2002;23:198-220), ma anche altre malattie a trasmissione sessuale, le polmoniti, alcune malattie neurologiche ed altre (vedi Tabella 1), la cui presenza giustifica di considerare l'infezione da HIV nel percorso di diagnosi differenziale.

Personalmente ho apprezzato questa proposta di favorire in maniera mirata l'incremento di offerta del test HIV. Mi sembra razionale dal punto di vista clinico e rispettoso del fatto che i 25 anni passati di cultura di counselling & testing non sono affatto da buttare via. Il percorso è, però, appena cominciato e si prevede di avere tavoli di contrattazione politica con i rappresentanti dei vari paesi europei per stabilire le modalità nazionali di accesso al test.

*Il Dr. Giovanni Guaraldi è ricercatore presso la Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali dell'università degli Studi di Modena e Reggio Emilia - Policlinico di Modena.*

PATOLOGIE	STIMA DI INCIDENZA DELLA COMORBIDITÀ DA HIV
1. Malattie a trasmissione sessuale	
Sifilide	2-9%
Mollusco contagioso	3%
Herpes simplex genitale	33-64% / 6%
Condiomatosi ano/genitale	da definire
Limfogranuloma venereo	76%
HBV/HCV	8-78% / 9-70%
2. Polmonite acquisita in comunità (nelle persone sessualmente attive)	24-75%
3. Polmoniti che non rispondono alla terapia antibiotica	da definire
4. Malattie neurologiche	
Menigitte asettica	37-100%
Mono neuropatia periferica	da definire
Sindrome di Guillain-Barré	3-70%
5. Dermatologiche	
Herpes zoster multimetamerico	9-95%
Dermatite seborroica	17-83%
Eruzione papulare pruriginosa	da definire
6. Candidosi clinicamente manifeste (soprattutto nei soggetti che non eseguono terapie antibiotiche)	52%
7. Condizioni non specifiche	
Perdita di peso involontaria	13-72%
Febbre di origine sconosciuta >7 giorni	29-98%
Anemia persistente	58%
Diarrea cronica o ricorrente da cause non note	51%
8. Tumori	
Anali	39%
Lifomi di Hodgkin	9-18%