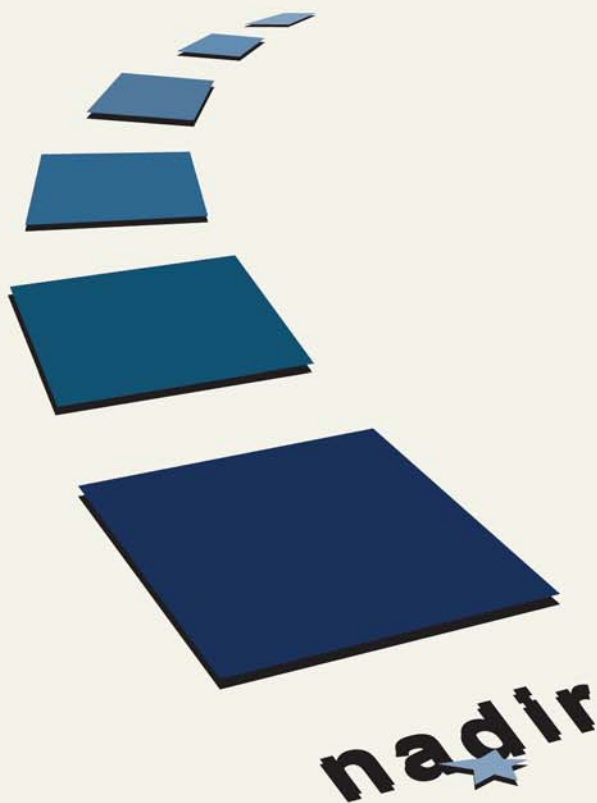


HIV: MANUALE PER UNA GESTIONE A LUNGO TERMINE



COMUNITA' SCIENTIFICA E COMUNITA' DEI PAZIENTI
INSIEME CON PROPOSTE INFORMATIVE E FORMATIVE

HIV: MANUALE PER UNA GESTIONE
A LUNGO TERMINE

*Comunità scientifica e comunità dei pazienti insieme
con proposte informative e formative*

*Dedicato a tutti coloro
che si amano*

INTRODUZIONE	7
MEDICO E PAZIENTE: UN RAPPORTO... DA CURARE Filippo von Schloesser	9
IMPATTO CON L'HIV: NOZIONI DI BASE Simone Marcotullio - David Osorio - Filippo von Schloesser	15
QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE Cristina Mussini	25
IL SUCCESSO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE Rita Bellagamba - Pasquale Narciso	31
ADERENZA: LA CHIAVE DEL SUCCESSO TERAPEUTICO Rita Murri	39
LE RESISTENZE Filippo von Schloesser	45
TERAPIA ANTIRETROVIRALE (ART): EFFETTI COLLATERALI Simone Marcotullio - Massimo Galli	51
TERAPIA COMPLESSA VERSUS TERAPIA SEMPLIFICATA Gilda Bontempo - Pasquale Narciso	65
IL RUOLO DELLA FARMACOLOGIA CLINICA Giovanni Di Perri	71
QUANDO INTERRUPIRE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE Cristina Mussini	81
LA TERAPIA CHIRURGICA DELLA LIPODISTROFIA Giovanni Guaraldi	87

VACCINAZIONI: PREVENZIONE INTELLIGENTE A LUNGO TERMINE	93
Frida Bartoli	
LA NUTRIZIONE COME CHIAVE DEL BENESSERE	97
David Osorio	
L'ATTIVITÀ FISICA COME CHIAVE DEL BENESSERE	103
David Osorio	
APPENDICI	111
FARMACI ANTIRETROVIRALI: PRESENTE E FUTURO PROSSIMO	113
Simone Marcotullio	
LE DIREZIONI DELLA RICERCA	119
Simone Marcotullio	
L'ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS	127

Nell'ultimo decennio la realtà dell'HIV è stata oggetto di importanti cambiamenti: nella maggior parte dei casi la cultura dell'emergenza ha lasciato il posto a quella della cronicità. Questo si è reso possibile grazie all'avvento dei farmaci antiretrovirali ed agli studi per la comprensione del loro utilizzo.

Dopo vent'anni dalla scoperta del virus, molti nuovi farmaci hanno arrestato la progressione dell'infezione. Ciò è stato reso possibile grazie ad un gigantesco sforzo di ricercatori, di chi ha investito tempo e danaro per la creazione di terapie, della comunità di pazienti ed attivisti che ha contribuito da protagonista a questo processo.

Questa pubblicazione vede la realtà gestionale della terapia anti-HIV raccontata congiuntamente da medici e pazienti. Descrivere gli aspetti legati alla gestione a lungo termine della patologia è sembrato un modo semplice per dialogare operativamente con persone, pazienti, medici, operatori e protagonisti del settore.

Molti concetti qui presenti sono stati, per ragioni di causa, semplificati e generalizzati: l'esperienza però vede tutti concordi nell'affermare che tali principi, nella loro applicazione, necessitano di un particolare adattamento alle peculiarità del singolo individuo. Quando ciò accade, la coppia "medico-paziente" diventa vera protagonista del percorso patologico.

Questo testo divulgativo, frutto del vissuto e dell'esperienza degli autori, è messo a disposizione di tutti coloro che ne possono trarre vantaggio e non ha la pretesa di essere esaustivo: numerosissimi sono infatti gli aspetti specifici, non secondari, legati alla patologia.

In appendice sono citati gli attuali approcci terapeutici, le principali direzioni della ricerca scientifica ed altre pubblicazioni della nostra associazione.

Nadir Onlus ringrazia gli autori delle singole parti per i contributi forniti.

MEDICO E PAZIENTE: UN RAPPORTO...DA CURARE

A cura di

Filippo von Schloesser
Nadir Onlus

Il mondo dell'HIV/AIDS è stato, e tuttora è, uno dei terreni sanitari dove si sono viste rivoluzioni e stravolgimenti di dogmi secolari della medicina. Il fatto che i pazienti, attraverso l'associazionismo, siano autori di studi clinici, assieme a medici, ricercatori ed industria è, ad esempio, il punto focale di uno di questi stravolgimenti.

Un'altra rivoluzione ha coinvolto il rapporto medico-paziente: si è passati da un modello di relazione comportamentale di tipo "paternalistico", in cui il medico agisce autonomamente e mette in atto tutto ciò che è necessario per garantire la guarigione o il benessere del paziente, ad un modello di tipo "deliberatorio", in cui il medico rappresenta per il paziente un confidente con il quale discutere della sua malattia e programmare insieme la via migliore per raggiungere il benessere, tenendo conto delle aspettative del paziente stesso.

Questo è quello che ci si aspetta dagli specialisti in malattie infettive. Questo è quello che le associazioni di pazienti come Nadir Onlus pensano debba essere il modello a cui tendere, nel rispetto della volontà del paziente stesso. In molti casi questo modello è una realtà. In altri ancora non lo è. Ecco il perché di questo capitolo. Pur nel rispetto dei reciproci ruoli, è fondamentale che la persona con HIV scelga un medico con cui si senta a suo agio.

Il rapporto con il medico durerà per un periodo molto lungo. Non bisogna temere di essere rifiutati dal medico a causa del proprio stile di vita: è un professionista che interviene su un problema di salute, senza alcun giudizio morale. Se il rapporto non è fluido, se si pensa che questi non possa comprendere le esigenze, si può anche cambiare medico. Le persone infatti si conoscono con il passare del tempo, ma è importante stabilire, fin dall'inizio, buone basi di dialogo per la comprensione, il confronto, le scelte ed il rispetto reciproco. In una relazione così impostata, è importante che il paziente comprenda che il medico è un essere umano, soggetto a tutti i limiti come tutte le persone: sbagliare è umano, non comprendersi altrettanto. È importante capire ed imparare quali possono essere i problemi associati all'infezione e alla terapia. Formarsi, informarsi sono le basi per un buon dialogo con il proprio medico. Vedere un medico come una autorità, uno psicologo che cura anche gli stati d'ansia, o come un calcolatore che a domanda deve rispondere, significa non avere compreso il tipo di rapporto. Discutere, parlare, pensare, prendere tempo, rivolgersi ad altri esperti (psicologi, associazioni, ecc...), sono azioni che fanno parte di quel famoso "processo" di cui si parlava, attraverso il quale il rapporto medico-paziente, secondo rispettivi ruoli, agisce.

Al medico spetta l'arduo compito di essere ottimo comunicatore: la comprensione dei differenti modi di esprimersi dell'interlocutore, la capacità di ascoltare, la discrezione e la difesa dell'intimità del rapporto, l'assenza di giudizi morali sono le principali qualità che un buon medico deve avere. Questo compito diventa sempre più arduo nel momento in cui il medico si trova a relazionarsi con persone di culture differenti.

Al paziente spetta l'altrettanto arduo compito di rivolgersi ad una delle classiche figure (il medico) che, nell'immaginario collettivo, è percepita solitamente "su un altro piano".

Per molti pazienti, infatti, vi è il pre-concetto che il medico non è allo stesso livello, bensì più in alto. Questo tipo di approccio

deve essere sostituito da una visione più realistica e veritiera, ossia che il medico è una persona specializzata nella cura di una malattia. Ecco perché anche il paziente deve fare la sua parte: imparare a parlare e dialogare, pensando che questo è fondamentale per il successo della propria cura, che non dipende solo dal medico, ma dallo sforzo congiunto delle due parti. Se il medico userà strategie quali la ripetizione, l'esemplificazione, l'utilizzazione di riassunti, schemi, pubblicazioni, il supporto di altre professionalità (ad esempio: infermieri, psicologi) per "incontrare" il paziente, di seguito si propongono alcuni semplici utili consigli pensati per la persona con HIV.

Al paziente...

- ✓Trova un centro clinico comodo da raggiungere e presso il quale pensi di trovarti bene.
- ✓Trova un medico con il quale ti senti a tuo agio. Se, ad esempio, sei una donna e preferisci un medico donna, non dovrebbe essere un problema chiedere, ed ottenere, che sia una donna a seguirti.
- ✓Fai una lista delle cose di cui vorresti parlare con il tuo medico e porta la lista con te al momento della visita.
- ✓Fai in modo che sia sempre lo stesso medico a visitarti: considera che non è così facile sviluppare una buona relazione, se sei costretto a ricominciare da capo ogni volta.
- ✓Fai in modo che i risultati delle analisi siano disponibili al momento dell'incontro con il medico.
- ✓Presentati in orario agli appuntamenti ed informa il centro clinico se non sei in grado di essere presente: in tal modo sarà possibile dare l'appuntamento ad un altro paziente.

✓ Tratta tutte le persone che si occupano di te con lo stesso rispetto che pretendi ti sia garantito.

✓ Ascolta con attenzione i consigli del medico ed agisci di conseguenza.

✓ Se non capisci qualcosa, chiedi al tuo medico di spiegartelo nuovamente.

✓ Sii onesto con le persone che si prendono cura di te. Informa il tuo medico su tutti i farmaci che stai assumendo, sia che si tratti di sostanze legali, illegali, o di farmaci complementari.

✓ Sii onesto rispetto al tuo grado di aderenza al trattamento: se le persone che si occupano di te non sanno che ci sono dei problemi, non potranno aiutarti (vedi in seguito il capitolo sull'aderenza).

✓ Parla con il tuo medico della tua sessualità: ti aiuterà ad affrontare in maniera corretta problemi di prevenzione e gli permetterà di conoscerti meglio in modo da adattare alla tua persona interventi mirati.

✓ Rispetta alla lettera tutti i consigli del medico: non puoi pretendere che le tue esigenze siano rispettate se tu non rispetti le sue prescrizioni.

I tuoi diritti...

✓ Di essere visitato in tempi ragionevoli rispetto all'orario fissato per l'appuntamento, o di ricevere spiegazioni sul perché ciò non sia stato possibile.

✓ Di ricevere tutte le informazioni sulle opzioni di trattamento disponibili, inclusi i rischi ed i benefici associati ad ognuna di esse.

- ✓ Di essere coinvolto in tutte le decisioni relative al trattamento e alla cura.
- ✓ Di poter chiedere visite specialistiche se ritieni che ve ne sia una precisa necessità.
- ✓ Di avere la garanzia che tutti i documenti che ti riguardano siano conservati in un luogo sicuro.
- ✓ Di rifiutare di essere arruolato in uno studio clinico, senza che questo influenzi le tue opzioni di trattamento presenti e future.
- ✓ Di avere la possibilità di esprimere le tue lamentele sul trattamento che stai utilizzando, e che le tue lamentele vengano prese in considerazione.
- ✓ Di chiedere (ed ottenere) un secondo parere medico.
- ✓ Di ottenere (se necessario) una risposta scritta ad ogni lettera che scriverai al tuo centro clinico.
- ✓ Di cambiare medico e/o centro clinico, senza che questo abbia alcuna conseguenza sulle tue opzioni di trattamento future. Anche se è sempre meglio cercare di discutere (e risolvere) il problema, non devi dare alcuna spiegazione in merito alla tua decisione di cambiare medico e/o centro clinico.
- ✓ Di far trasferire la tua cartella clinica al nuovo medico e/o al nuovo centro clinico.

IMPATTO CON L'HIV: NOZIONI DI BASE

A cura di

Simone Marcotullio - David Osorio - Filippo von Schloesser
Nadir Onlus

Questo capitolo riassume ed affronta, in modo molto semplice, concetti che una persona HIV-positiva dovrebbe possedere per essere protagonista delle scelte riguardanti la propria terapia antiretrovirale che sta assumendo o che assumerà. La conoscenza è certamente il punto di partenza per scelte consapevoli, in questo caso per un percorso da fare assieme al proprio medico. L'auspicio che un medico trasmetta ai suoi pazienti queste nozioni potrebbe essere la buona base di un rapporto fiduciario e di lungo termine. L'auspicio che una persona HIV-positiva comprenda l'importanza di essere protagonista di ciò che gli accade, e quindi delle scelte che la riguardano, è uno degli obiettivi statuari di Nadir. Ecco perché questo capitolo è rivolto a pazienti e medici.

HIV e AIDS: test

Se l'esito del test (usualmente l'ELISA, poi confermato da un secondo test, il Western Blot) è positivo significa che l'HIV (Human Immunodeficiency Virus, cioè virus dell'immunodeficienza umana) è stato contratto. Visto che il test evidenzia la presenza di anticorpi nei confronti del virus e che normalmente sono necessari circa 2 mesi perché questi compaiano nel sangue, non è consigliabile effettuare il test fino a che non siano

trascorsi 3 mesi dall'evento a rischio. L'HIV può causare l'AIDS (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome, cioè sindrome da immunodeficienza acquisita), manifestazione conclamata della malattia. L'AIDS è un'insieme di malattie in gran parte dovute alla riattivazione di patogeni opportunistici, cioè già presenti nell'organismo. Dal momento del contagio del virus fino alla manifestazione conclamata della malattia possono trascorrere vari anni durante i quali una persona si sente in piena salute. Essere HIV+ ("sieropositivi") dunque, non significa necessariamente avere l'AIDS.

Esami di laboratorio tramite prelievi del sangue

Vi sono due esami di laboratorio importanti nella gestione della patologia: il numero di linfociti CD4 e la carica virale. Anche la percentuale di CD4 rispetto ai linfociti totali è indicativa dello stato immunologico del paziente.

Cosa indicano i CD4?

I linfociti CD4 (in breve CD4) sono un tipo particolare di globuli bianchi. Essi rivestono una funzione importante di "comando" nel sistema immunitario.

La "conta dei CD4" indica il numero di linfociti CD4 per microlitro (o millimetro-cubo) di sangue. Una persona sana ha un numero medio di CD4 per microlitro che oscilla tra i 600 e i 1200. Il virus HIV entra nei CD4 e li usa per riprodursi.

Quando accade questo i CD4 vengono distrutti. Il sistema immunitario di conseguenza si indebolisce ed aumenta la probabilità che si sviluppi una malattia correlata all'AIDS. Se il valore dei CD4 è tra i 350 e i 200, allora è consigliabile l'inizio della terapia. Un valore al di sotto dei 200 aumenta il rischio di sviluppare malattie correlate all'AIDS.

Cosa indica la carica virale?

La carica virale (anche detta viremia, viral load, o HIV RNA) è la quantità di HIV circolante nel sangue, detta dunque carica virale plasmatica. Il numero indica la quantità di copie di virus per millilitro (mL) di plasma. Il plasma è la parte liquida del sangue, cioè il sangue senza globuli. Alta carica virale plasmatica significa più CD4 colpiti dal virus, quindi meno CD4 sani. Maggiore è il valore della carica virale, maggiore è la progressione della malattia.

La terapia

La terapia per l'HIV è complessa e specifica, come gli esami per il controllo dell'infezione. Ecco perché una persona HIV-positiva deve essere seguita in un centro specializzato e non può far riferimento ai canali sanitari comuni (ad esempio il medico di famiglia) per il trattamento dell'infezione.

Come agisce la terapia per l'HIV?

La terapia per l'HIV ("terapia antiretrovirale", detta ARV o HAART) frena la riproduzione del virus: riduce quindi la carica virale. La terapia utilizzata oggi combina almeno tre farmaci. In generale, in sei mesi di terapia, la carica virale si abbassa fino a "quasi zero" (ossia < 50 cp/mL, non rilevabile). Il valore dei CD4, di conseguenza, aumenta: il sistema immunitario, in parte, si ricostituisce. Le infezioni opportunistiche dunque diventano molto più rare.

Si guarisce dall'HIV?

Oggi non è ancora possibile l'eliminazione totale del virus dal corpo, nonostante tutti i farmaci che una persona assume. La terapia permette il controllo dell'infezione. Anche se il virus non è rilevabile, rimane comunque la possibilità di progredire nell'infezione.

E' pertanto opportuno controllare costantemente il numero di CD4 e il valore della carica virale.

Anche durante la terapia, con un numero di CD4 elevato ed un valore di carica virale basso, è possibile contagiare altre persone: rimane indispensabile fare sempre sesso sicuro ed avere comportamenti non a rischio.

Cosa si valuta per iniziare la terapia?

Bisogna valutare lo stato di salute attraverso le quantità di carica virale e di CD4. E' importante considerare anche lo stato clinico della persona HIV-positiva, ossia lo stato di benessere o malessere fisico in generale (per esempio se si sono manifestate malattie opportunistiche o altri disturbi causati dall'HIV). E' cruciale valutare assieme al medico quali possono essere i problemi nell'assunzione di farmaci, quali gli effetti collaterali e le conseguenze della terapia giorno dopo giorno.

Invitare la persona (se lo desidera) a chiedere un altro parere, sia esso medico o di una associazione di pazienti, può significare rafforzare ancor di più il rapporto fiduciario medico-paziente. Particolari accorgimenti nell'approccio terapeutico sono necessari se la persona che scopre di essere HIV-positiva presenta una coinfezione (esempio: epatite B e/o epatite C).

Che cos'è l'aderenza terapeutica?

L'aderenza alla terapia indica "quanto" si assumono i farmaci che sono stati prescritti. L'aderenza indica quindi la precisione del paziente nel seguire uno schema terapeutico. Essa riveste un'importanza particolare nella terapia per l'HIV: è fonamen-

tale per l'efficacia dei farmaci nel diminuire la carica virale. Se si salta una sola dose di farmaci o se l'assunzione dei farmaci è incompleta, il virus può iniziare nuovamente a riprodursi. L'aderenza è dunque cruciale per evitare che si formino resistenze ai farmaci.

Quanti farmaci? Aderenza e resistenza

Per contenere il virus si prendono almeno tre farmaci: in questo modo la terapia risulta efficace. Assumere un numero minore di farmaci o non assumere i medicinali come e quando è stato prescritto può portare alla formazione di virus resistenti. Se la carica virale contiene virus resistenti, non si potranno più assumere gli stessi farmaci per abbassarla. L'aderenza e la terapia a tre farmaci sono le strategie per evitare la formazione di resistenze e quindi il fallimento della terapia. Oggi esistono alcune compresse che contengono due o tre farmaci insieme.

Perché è così importante il livello dei farmaci nel sangue?

I farmaci sono sufficientemente efficaci soltanto se costantemente presenti nel sangue: non deve mai scendere al di sotto di una certa soglia. Per questo i farmaci vanno assunti negli intervalli prestabiliti e nei dosaggi definiti dal medico.

Alcuni farmaci vanno assunti a digiuno, altri durante i pasti. Per altri ancora è indifferente. Non si deve cambiare lo schema terapeutico (dosaggi, intervalli) senza aver chiesto il parere del medico. Se non si è aderenti, i farmaci scendono al di sotto di un certo livello ed il virus può iniziare a riprodursi nuovamente. Ogni farmaco ha una particolare "durata" nel corpo.

La ricerca della terapia giusta assieme al proprio medico

E' importante chiedere al medico informazioni su vantaggi, rischi, effetti collaterali della terapia e dei singoli farmaci. Aiutare il medico a "disegnare" lo schema terapeutico è fondamentale: descrivere abitudini, le giornate, i possibili problemi, le paure...lo stile di vita (l'assunzione di sostanze stupefacenti) sono tasselli fondamentali per creare le condizioni di una buona aderenza. E' importante parlare apertamente e senza vergogna di tutto quello che potrebbe impedire di assumere i farmaci. Assumere altri medicinali o utilizzare sostanze stupefacenti, causa possibili interazioni con la ART, può essere rischioso: ecco perché il rapporto tra medico e paziente deve essere limpido e senza vergogne.

Ciclo di vita dell'HIV e farmaci antiretrovirali

Di seguito è descritto in modo sintetico e semplice il ciclo di vita del virus dell'immunodeficienza umana e l'azione contrastante dei farmaci antiretrovirali.

L'HIV invade una cellula CD4 sana

I virus, compreso quello dell'HIV, non possono fare copie di se stessi (cioè replicarsi) da soli. Hanno bisogno di una cellula per sopravvivere. L'HIV colpisce ed invade le cellule CD4 del corpo umano. Le cellule CD4 sono cellule speciali del sistema immunitario (il sistema che combatte gli agenti infettivi, come i virus). I CD4 sono i "comandanti" di altre cellule, hanno dunque una importanza particolare e strategica nella difesa del corpo.

L'HIV ha la chiave per aprire la cellula CD4

L'HIV ha una chiave speciale chimica per aprire la cellula CD4 ed entrarvi. Questa chiave corrisponde ad una serratura sulla

superficie del CD4. Questo fa in modo che il CD4 sia attaccabile e facilmente invadibile.

L'HIV si trasforma per entrare nel centro di comando del CD4

Una volta dentro il CD4, l'HIV utilizza un altro agente chimico, l'enzima trascrittasi inversa, per cambiare e trasformarsi, di modo che possa entrare nel centro di comando della cellula CD4. L'HIV, mimetizzandosi, per non essere riconosciuto come invasore, ha dunque accesso alla parte più importante del CD4.

L'HIV entra nel centro di comando

Il centro di comando di una cellula CD4 si chiama nucleo. Normalmente nel nucleo si producono sostanze che segnalano al sistema immunitario di proteggere il corpo da malattie. L'HIV, per entrarci, utilizza un altro enzima, chiamato integrase.

L'HIV assume il comando della cellula

Una volta dentro, l'HIV diventa un sabotatore, prende il controllo del nucleo, inserisce nel centro di comando i suoi codici, riprogrammando così il CD4 in modo da fargli fare copie di nuovo virus.

La cellula CD4 diventa una fabbrica

La cellula CD4, attaccata e dunque infetta, è ora una fabbrica di virus. Dal nucleo escono nuove parti virali (pezzi di virus) a spese della cellula CD4 che muore. Un terzo enzima, chiamato proteasi, taglia e mette insieme queste parti nuove di virus in modo da formare nuove copie di HIV. Le nuove copie del virus lasciano la cellula, entrano nel flusso di sangue, pronte ad infettare altri CD4 per continuare il ciclo riproduttivo.

Riassumendo...

L'HIV entra nel CD4 attraverso una chiave speciale, usa poi l'enzima trascrittasi inversa per cambiare e mimetizzarsi. Usa l'enzima integrase per entrare nel nucleo, inserisce dunque i suoi codici nel centro di comando, poi usa l'enzima proteasi per

assemblare nuovi virus. Tante nuove copie sono ora pronte ad uscire dal CD4 ("morto") ed andare nel sangue ad infettare altre cellule CD4.

L'azione dei farmaci contro l'HIV

I farmaci contro l'HIV attaccano questo processo. La maggior parte di loro lo fa dentro la cellula CD4, dove il virus sta cercando di replicarsi. Ad oggi un solo farmaco attacca il virus mentre sta cercando di entrare nella cellula.

Questi farmaci, chiamati "inibitori dell'enzima...", agiscono bloccando gli enzimi che usa l'HIV. Ci sono quattro tipi (classi) di farmaci contro l'HIV:

✓ **N(t)RTIs** (*inibitori dell'enzima trascrittasi inversa, nucleos(t)idici*);

✓ **NNRTIs** (*inibitori dell'enzima trascrittasi inversa, non nucleosidici*);

✓ **IPs** (*inibitori dell'enzima proteasi*);

✓ **IF** (*inibitori della fusione, fanno in modo che il virus non entri nel CD4 attraverso il blocco della serratura esterna*).

N(t)RTIs e NNRTIs fanno in modo che l'HIV non cambi

Queste due classi di farmaci, N(t)RTIs e NNRTIs, fermano l'enzima trascrittasi inversa, cioè lo inibiscono. Questo è l'enzima che l'HIV usa per cambiare, mimetizzarsi ed entrare nel centro di comando (nucleo). Non capace di mimetizzarsi dunque, grazie a questi farmaci, l'HIV non può entrare nel nucleo e quindi non può replicarsi. Solitamente si usano in combinazione due N(t)RTIs + un NNRTI (questi farmaci agiscono sullo stesso enzima, ma hanno una struttura chimica differente).

Gli IPs fermano l'assemblaggio di nuovi virus

Gli IPs fermano invece l'enzima proteasi, che l'HIV utilizza per tagliare ed assemblare le nuove parti virali. L'enzima proteasi mette insieme le nuove parti virali in modo che si formino

nuovi virus. Gli IPs impediscono che la proteasi lavori, inibiscono questo enzima. Il virus così prodotto non è messo insieme correttamente e non è capace di andare ad infettare nuove cellule. Solitamente, con opportune modalità, questa classe si utilizza assieme a due N(t)RTIs, al posto degli NNRTIs, in una terapia a tre farmaci.

Inibitori della fusione

Al momento esiste un solo farmaco in commercio in grado di inibire, cioè impedire, che l'HIV entri nella cellula CD4. Questo processo si chiama fusione ed il medicinale interviene bloccando il passaggio tra chiave e serratura, quindi proprio la fusione del virus con la cellula.

Se si saltano dosi di farmaci, l'HIV si riproduce

Mentre i farmaci contro l'HIV lavorano per far sì che il virus non faccia più copie di se stesso, la quantità di virus libero nel sangue (carica virale) diminuisce drasticamente. Se non si assumono dosi dei farmaci, l'HIV può entrare nel nucleo (se si perdono dosi di N(t)RTIs e NNRTIs), può assemblarsi correttamente (se perdono dosi di IPs), può entrare nel CD4 (se perdono dosi di IF). Più dosi si saltano, più il virus si può riprodurre. Più dosi non si assumono, più i nuovi virus non saranno sensibili (saranno cioè resistenti) ai farmaci prescritti.

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

A cura di

Dr.ssa Cristina Mussini
Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali
Policlinico Universitario di Modena

L'avvento della cosiddetta HAART, dove sia disponibile per **L**i pazienti, ha portato ai risultati straordinari che sono sotto gli occhi di tutti; tuttavia, sono ormai noti anche i problemi associati all'utilizzo dei regimi terapeutici altamente efficaci, inclusi lo sviluppo della farmacoresistenza, l'aderenza e gli effetti collaterali. Tutti questi problemi possono essere causa di fallimento virologico e quindi di fallimento immunologico, che può determinare la progressione clinica, anche se il lasso di tempo che intercorre tra questi eventi non è ancora ben definito. Considerando che è stato archiviato, per il momento, il postulatò dell'eradicazione di HIV, l'obiettivo della terapia antiretrovirale dovrebbe essere la soppressione della viremia plasmatica in modo da ripristinare e mantenere la risposta immunitaria nei confronti dei patogeni, opportunisti e non. Per questo motivo e proprio perché (al di là dei risultati incoraggianti delle strategie di interruzione terapeutica CD4-guidate) la terapia antiretrovirale viene vissuta ancora, da medici e pazienti, come di durata illimitata, la domanda "quando iniziare" è diventata preminente. Infatti, la scelta di un livello di linfociti CD4+ invece di un altro, sulla base di linee guida internazionali più o meno conservative, può significare una differenza di circa 5 anni del decorso della terapia. L'inizio più o meno precoce del trattamento antiretrovirale comporta diversi rischi e benefici: di essi dovrebbero tener conto sia i medici sia i pazienti.

I benefici potenziali di un inizio precoce della terapia antiretrovirale sono la preservazione del sistema immunitario, la diminuzione del rischio di trasmissione di HIV e la precoce soppressione della replicazione virale; d'altro canto, non vanno dimenticati i rischi, quali l'impatto dei farmaci sulla qualità della vita, la lunga durata del trattamento che potrebbe portare a una minore aderenza e, soprattutto, il fatto che -al momento- non esistono terapie che abbiano dimostrato un'efficacia indefinita. Infatti, proprio in relazione a quest'ultimo punto, un inizio più tardivo della terapia potrebbe avere il vantaggio di salvaguardare un maggior numero di opzioni terapeutiche nell'attesa di futuri regimi più potenti e di procrastinare l'insorgenza di resistenza.

L'inizio della terapia antiretrovirale in fase più tardiva, però, ingenera ulteriori problemi. Infatti, la scelta di un regime terapeutico che, per numero di assunzioni, quantità totale di compresse e restrizioni alimentari sia troppo complicato, può determinare problemi di aderenza capaci di inficiarne l'efficacia. Se ciò può creare difficoltà a qualunque livello di linfociti CD4+, quando la conta dei linfociti CD4+ è vicina alle 200 cellule/mL può aumentare il rischio d'insorgenza di infezioni opportunistiche. Tutti questi fattori ci sono ormai ben noti; nondimeno, se il nostro scopo è quello di evitare la malattia conclamata e la morte, va sottolineato che a fino a oggi non esistono studi randomizzati e controllati che indichino se sussista un reale vantaggio -in termini di sopravvivenza e di recupero immunologico- nell'iniziare la terapia antiretrovirale in una fase più precoce o più tardiva dell'infezione.

I dati a nostra disposizione, e sui quali si basano le indicazioni delle linee guida internazionali e nazionali, derivano da studi osservazionali di coorte, anche estremamente ampi, come la ART collaboration. Tali indagini hanno mostrato come non vi sia una differenza statisticamente significativa (in termini di sopravvivenza e di end point clinici) tra il cominciare la terapia

antiretrovirale a un livello di linfociti CD4+ compreso tra 200 e 350 cellule/mL o maggiore di 350 cellule/mL. Tutti gli studi concordano sul fatto che non si debba aspettare di scendere al di sotto dei 200 linfociti CD4+/mL, ma la soglia immunitaria ideale non è stata ancora individuata. Il fatto che non si debba attendere sino a questo livello di immuno-compromissione è legato non a una minore efficacia della HAART in questi pazienti, ma al rischio che insorgano infezioni opportunistiche durante il periodo di immuno-ricostituzione.

Sulla base di tali dati, i clinici sono diventati più conservativi: attualmente si ritiene opportuno suggerire l'inizio della terapia antiretrovirale in presenza di un numero di linfociti CD4+ inferiore a 350 cellule/mL, soprattutto se vi sia stato un rapido declino del loro valore. Per quanto riguarda la risposta alla HAART, dopo l'inizio della terapia si dovrebbe assistere a un rapido decremento della viremia plasmatica di HIV fino a raggiungere un valore inferiore a 50 copie/mL entro 6 mesi e a un graduale aumento dei linfociti CD4+ che possono arrivare a raggiungere valori paragonabili a quelli di persone non infettate da HIV. In generale, va ricordato che la risposta alla HAART riportata dalle sperimentazioni cliniche risulta considerevolmente migliore di quella degli studi osservazionali, a causa della selezione dei pazienti che viene effettuata nelle prime e che i fattori di cui tener conto nell'interpretazione dei dati sono molteplici.

Un fattore importante che influenza la risposta virologica è il valore della carica virale plasmatica di HIV al momento dell'inizio della HAART. Infatti, i pazienti che iniziano il trattamento in concomitanza di un elevato valore di viremia plasmatica raggiungono un valore inferiore a 50 copie/mL in un tempo decisamente più prolungato e in percentuale minore. È importante ricordare che il primo regime terapeutico è quello che ha le maggiori possibilità di successo a lungo termine, e che quanto più favoriremo l'aderenza con un regime a bassa frequenza

di assunzioni, con poche restrizioni alimentari e basato su un numero limitato di compresse, tanto più prolungata sarà la sua efficacia terapeutica. Per sottolineare l'estrema importanza del problema, numerosi studi hanno evidenziato come una scarsa aderenza al regime terapeutico aggravi addirittura la letalità e la morbosità. E' ormai accertato che una scarsa aderenza al regime terapeutico comporta bassi livelli plasmatici di farmaco, che possono facilitare una rapida selezione di resistenze e come conseguenza, dal momento che diversi farmaci antiretrovirali appartenenti alla stessa classe mostrano una resistenza crociata, il numero dei potenziali regimi diminuisce rapidamente nei pazienti non-aderenti.

I risultati delle ricerche sull'aderenza ci portano a fare alcune considerazioni: prima fra tutte, il fatto che la terapia antiretrovirale deve non soltanto essere prescritta sulla base dei dati viro-immunologici, ma anche costituire il frutto di un rapporto fiduciario tra medico e paziente, in grado di individuare il momento migliore per iniziare la terapia, cioè quello in cui il paziente è realmente pronto ad assumerla.

Se questo rapporto ottimale esiste, sarà relativamente semplice concordare il regime terapeutico, adattandolo allo stile di vita del paziente, in modo che esso non interferisca eccessivamente con le attività quotidiane.

A sostegno dell'importanza dell'influsso dello stile di vita sull'aderenza sono anche i risultati di alcuni studi che indicano come le persone più anziane mostrino una migliore risposta virologica iniziale: ciò potrebbe essere dovuto alla loro maggiore maturità e al loro stile di vita più stabile capaci di assicurare una maggiore aderenza. D'altro canto, le persone più giovani mostrano spesso un livello di immunoricostruzione migliore, probabilmente legato a una funzione timica preservata. E' comunque importante notare come la risposta alla HAART sia un processo multifattoriale che dipende da molti

altri fattori, oltre a quelli sopra descritti. In realtà, dovranno essere prese in considerazione anche: un rapporto fiduciario medico-paziente, le capacità e l'esperienza del medico, la coesistenza di altre malattie e le possibili interazioni farmacologiche.

In conclusione, al momento non vi è un'evidenza sicura circa il momento migliore in cui iniziare la HAART. Cominciare la terapia antiretrovirale in presenza di un valore di linfociti CD4+ compreso tra 200 e 350 cellule/mL o invece differirla è un problema complesso, che richiede un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici di una simile scelta, da parte sia del medico, sia del paziente: a quest'ultimo, comunque, spetta la decisione finale.

IL SUCCESSO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

A cura di

Dr.ssa Rita Bellagamba
IV^a Divisione di Malattie Infettive
I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani - Roma

Dr. Pasquale Narciso
Direttore della IV^a Divisione di Malattie Infettive
I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani - Roma

La storia naturale della malattia HIV/AIDS è cambiata in modo sorprendente dopo la diffusione della terapia antiretrovirale potente (HAART).

I benefici della HAART si sono evidenziati sia nella riduzione delle malattie dovute all'azione diretta del virus sui vari organi ed apparati, sia sul rischio di infezioni opportunistiche e tumori.

Sono nettamente diminuite le malattie del sistema nervoso centrale come l'encefalopatia da HIV o la mielopatia vacuolare (patologia ormai molto rara), le meningiti ricorrenti, le neuropatie periferiche così come la wasting-sindrome, la febbre associata a diarrea, a sudorazione profusa, a dolori articolari diffusi, ad anemia, a piastrinopenia ed a tutta una serie di sintomatologia dovuta alla azione diretta del virus HIV.

E' anche diminuito il rischio delle Infezioni Opportunistiche, indipendentemente dall'uso delle profilassi antimicrobica, ed inoltre è stata chiaramente documentata la ricostituzione delle funzioni immunologiche, anche se con tempi variabili a seconda dell'età e del grado di immunodeficienza, includendo l'immunità specifica verso un determinato germe patogeno.

Nei Paesi industrializzati, nei quali è possibile per le persone con infezione da HIV accedere alla terapia antiretrovirale, la mortalità, le malattie, i ricoveri in ospedale, sono diminuiti drasticamente dando spazio ad una speranza di vita non solo sempre più lunga, ma anche sempre migliore nella qualità, consentendo alle persone di convivere con l'HIV senza pagare il prezzo della malattia.

A partire dal 1996 la cura standard iniziale per le persone con infezione da HIV è stata una triplice terapia costituita dall'associazione di 2 farmaci che agiscono inibendo l'enzima virale della trascrittasi inversa (NRTI) e 1 farmaco che inibisce l'enzima della proteasi (IP), con lo scopo primario di bloccare al massimo grado e per un tempo più lungo possibile la replicazione del virus.

Con il passare di pochi anni tale schema ha subito modificazioni, grazie alla ricerca farmacologica ed anche in considerazione di vari aspetti che si sono visti fondamentali per il successo della terapia e tra i primi, anche se non unici, la tossicità e la aderenza. Poiché i farmaci attualmente a disposizione non consentono l'eradicazione del virus, né i medici né i pazienti debbono dimenticare che l'infezione HIV resta potenzialmente letale, che essa necessita di una terapia che deve essere assunta quotidianamente con precisione e deve continuare indefinitamente, per ottenere quel controllo virologico e immunologico dal quale deriva il successo della terapia.

Il successo e soprattutto il mantenimento del successo a lungo termine dipende da molteplici cause che possono riguardare diversi aspetti, semplificabili nel modo seguente:

- ✓ Aspetti farmacologici: potenza, caratteristiche farmacologiche, tossicità, sviluppo di resistenze, strategia terapeutica;
- ✓ Aspetti relativi alla persona con infezione da HIV: grado di malattia, presenza di coinfezioni;

- ✓ Aspetti relativi alla persona con infezione da HIV: adesione alla terapia;
- ✓ Relazione medico-paziente ed il rapporto con le altre figure dell'equipe curante.

Aspetti farmacologici: potenza, caratteristiche farmacologiche, tossicità, sviluppo di resistenze, strategia terapeutica

Oggi l'armamentario terapeutico possiede farmaci potenti ossia che hanno la capacità di abbattere la carica virale rapidamente e per il più lungo tempo possibile, con caratteristiche farmacocinetiche che consentono anche una sola somministrazione al giorno, aventi un'elevata "barriera genetica" che li rende "forti" nei confronti dello sviluppo di resistenze. Purtroppo alla maggiore potenza dei farmaci non sempre corrisponde la facilità di assunzione, la tollerabilità e l'assenza di potenziale tossicità a lungo termine. Tuttavia per il successo della terapia non è sufficiente avere farmaci efficaci se non viene attuato un "approccio strategico" articolato e complesso, che oggi non può prescindere da una visione a lungo termine della terapia e che pertanto prenda in considerazione una serie di eventi che possono sopraggiungere durante il decorso clinico, come le reazioni indesiderate immediate o le tossicità tardive, i problemi legati all'aderenza, le interazioni farmacologiche, lo sviluppo di ceppi virali resistenti ai farmaci, la riduzione di scelta dei farmaci, il fallimento virologico. Queste difficoltà hanno condotto in pochi anni a sempre nuovi aggiornamenti delle linee guida che hanno ridefinito il momento d'inizio della terapia ed i diversi regimi farmacologici iniziali, tenendo conto del rapporto rischi-benefici di un trattamento prescritto troppo presto oppure poco potente. Le attuali linee guida confermano come prima linea il regime di 2 inibitori nucleosidici della trascritta-

si inversa (NRTI) + 1 inibitore non nucleosidico (NNRTI) oppure 1 inibitore delle proteasi (IP) spostandosi per quest'ultimo verso la forma di co-somministrazione con "booster di ritonavir" (ossia dose minore di ritonavir che agisce come potenziatore dell'altro IP). Il regime a 3 nucleosidici (3 NRTI) appare essere meno attivo e con un più alto tasso di fallimento virologico a 16 settimane come dimostrato dallo studio ACTG 5095. Per questa ragione è considerato alternativo alla prima linea e da non prescrivere in pazienti che hanno una carica virale elevata >100.000 copie/mL.

Nell'approccio strategico per il successo terapeutico va considerato, in modo prioritario, la riduzione della probabilità di sviluppare virus resistenti alla terapia e questo dipende dalla potenza dei farmaci, dalle loro capacità farmacocinetiche di penetrare nei vari compartimenti dell'organismo, nei cosiddetti "santuari", ma anche da come la terapia viene eseguita ossia dall'adesione alla terapia. L'efficacia del trattamento potrà essere valutata sia sul piano clinico (assenza di sintomi) che biologico tramite la determinazione della carica virale che deve mantenersi non rilevabile (<50 copie/mL). L'eventuale fallimento virologico dovrà comportare l'esecuzione di un test di resistenza al fine di favorire la costruzione di un itinerario terapeutico che prenda in considerazione la terapia migliore lasciando la possibilità di opzioni farmacologiche future, data la prospettiva di lunga durata della HAART.

Aspetti relativi alla persona con infezione da HIV: grado di malattia, presenza di coinfezioni

Il grado avanzato di malattia può compromettere il successo della terapia per differenti motivi. Il grave deficit immunitario comporta sovente un lento recupero delle funzioni immunologiche che possono condizionare la comparsa di alcune infezioni opportunistiche, ma soprattutto di tumori, anche durante un

trattamento. Inoltre il paziente in fase avanzata di malattia possiede una minore tollerabilità ai farmaci e la cura di una concomitante patologia HIV-correlata può essere causa di interferenze farmacologiche. Queste evenienze potrebbero condizionare la scelta di un regime farmacologico meno potente con chiare conseguenze sul protrarsi nel tempo della replicazione virale e potenziale insorgenza di resistenze precoci.

Anche la presenza di coinfezioni, quali epatite croniche, disturbi psichiatrici, insufficienza renale ecc..., condizionano il successo terapeutico sia a causa della tossicità della HAART specialmente sul fegato, sia per le possibili interferenze farmacologiche che creano maggiore difficoltà nella scelta dei farmaci e consentono minori opzioni terapeutiche. Un miglioramento della risposta terapeutica potrà ottenersi nel futuro con l'impiego del TDM (monitoraggio terapeutico del farmaco), che sarà di utilità nell'ottimizzare i trattamenti nei pazienti con queste problematiche, poiché si potrà fornire una terapia che mantenga un indice terapeutico adeguato, ma riduca la tossicità dipendente dal dosaggio.

Aspetti relativi alla persona con infezione da HIV: adesione alla terapia

Normalmente sono presenti in una persona HIV-positiva numerosi ceppi virali mutanti che sono tanto più numerosi quanto più il virus si replica. Una terapia non eseguita in maniera ottimale causa una parziale soppressione della replicazione virale ed in tal modo i ceppi virali mutanti resistenti, naturalmente presenti, crescono in modo selettivo fino a diventare predominanti, portando al fallimento della cura. Pertanto l'adesione alla terapia antiretrovirale, ossia l'esatta modalità di assunzione dei farmaci in termini di dosaggio, il rispetto degli intervalli di assunzione e delle condizioni specifiche prescritte (relazione con i pasti, con le bevande o con altri farmaci), è fon-

damentale per il successo terapeutico tanto quanto la potenza del regime farmacologico. Diversi studi hanno evidenziato come la non adesione è il più forte fattore predittivo di insuccesso terapeutico. Per ottenere la massima efficacia terapeutica è necessario che più del 95% di tutta la terapia antiretrovirale venga assunta. Un tale livello di osservanza non era fino ad ora stato richiesto da altre patologie croniche. Gli studi sulla misura dell'adesione dei pazienti hanno chiaramente dimostrato che essa è un processo dinamico. La maggior parte delle persone HIV hanno un comportamento di adesione alla terapia variabile nel tempo, influenzato da fattori che si determinano tra il paziente e l'ambiente sociale o tra paziente e i medici, nonché il personale sanitario. Dallo studio di coorte francese APROCO emerge che, dopo 20 mesi di seguito, solo il 31% delle persone mantenevano un'adesione elevata, mentre la maggioranza (52%) presentava in alcuni momenti un'adesione minore ed il 17% non era mai stato totalmente aderente.

Diversi studi hanno investigato sui motivi di ostacolo di adesione alla HAART. Una meta-analisi di 20 studi sull'argomento ha evidenziato che i fattori legati alla non adesione, riferiti concordemente in tutti gli studi, sono: gli effetti indesiderati o tossici, il distress psicologico, la mancanza di un supporto sociale o familiare, la complessità dei regimi farmacologici, gli inconvenienti quotidiani.

Altri fattori riferiti come causa di non adesione, ma non sempre condivisi da tutti gli studi, sono: le caratteristiche socio-demografiche, l'abuso di sostanze, la depressione, la conoscenza e le credenze sul trattamento, il rapporto con il medico, l'equipe curante e con le strutture di cura. Dallo studio italiano di coorte I.CONA, la tossicità è la principale causa di interruzione dalla HAART di prima linea (20,9%). Altri studi (ADIICONA, APROCO) confermano che gli effetti indesiderati sono uno dei principali determinanti di non adesione. Nella coorte APROCO il rischio di divenire non aderente aumenta del 6% per ciascun

effetto indesiderato riferito dal paziente, anche se si tratta di una percezione soggettiva. Questo rischio è ancora più elevato all'inizio della terapia raggiungendo il 13% al 4° mese. Un'altra principale causa di non adesione è la complessità della terapia. Questa complessità è caratterizzata da una serie di elementi che comprendono il numero di pillole, la loro grandezza, la loro conservazione, la frequenza di assunzione, la relazione con i pasti ed eventuali restrizioni dietetiche. La ricerca di un schema di trattamento semplice o semplificato è un elemento positivo, ma non può favorire da solo l'adesione.

Relazione medico-paziente ed il rapporto con le altre figure dell'equipe curante

Una prolungata adesione al trattamento richiede l'integrazione della terapia nella vita quotidiana. Questa integrazione può realizzarsi quando la persona sieropositiva conosce la malattia ed i suoi possibili sviluppi, conosce i possibili effetti collaterali dei farmaci che assume, del piano terapeutico e del follow-up, ma soprattutto quando ha intorno un tessuto relazionale solido, costituito da un legame sociale ed un rapporto di "comunicazione e fiducia" con il proprio medico curante e con l'equipe infermieristica. Gli atteggiamenti sono dunque fiducia, rispetto, disponibilità ed informazione. In una parola l'alleanza tra medico e paziente riveste un ruolo nel conseguimento del successo terapeutico almeno paragonabile alla corretta scelta dei farmaci. Questo rapporto deve permettere al paziente di parlare senza remore delle eventuali difficoltà o preoccupazioni che incontra nella cura.

Da parte sua il medico, ma anche le altre figure professionali, attraverso un attento ascolto, potranno comprendere le reali necessità del paziente fornendo quegli interventi necessari affinché la terapia sia sostenuta ed ottimizzata.

In conclusione il successo della terapia non è dovuto ad un

"regime farmacologico ideale" che non esiste, ma ad una serie di requisiti e tra questi l'attenzione dell'equipe curante, che, prendendo in esame una serie di fattori che riguardano la persona con infezione da HIV, ritagli quanto più possibile una terapia personalizzata, sulla base delle conoscenze scientifiche attuali e degli sviluppi futuri.

ADERENZA: LA CHIAVE DEL SUCCESSO TERAPEUTICO

A cura di

Dr.ssa Rita Murri
Istituto di Clinica delle Malattie Infettive
Università Cattolica del S. Cuore

Dopo pochissimi anni dall'introduzione dei nuovi farmaci antiretrovirali, l'aderenza alla terapia (definita come la capacità di aderire al tipo di prescrizione ricevuta) si è rivelata la variabile cruciale per garantire il successo terapeutico. Nelle persone con infezione da HIV un'aderenza sub-ottimale, infatti, si associa ad una non completa soppressione virale, al rischio che la malattia da HIV progredisca più rapidamente e ad una aumentata probabilità che insorgano delle mutazioni genomiche del virus responsabili di resistenze ai farmaci. Una aderenza non ottimale può pertanto rendere inutile l'assunzione dei farmaci antiretrovirali.

Ma quanto è necessario essere precisi nell'assumere i farmaci antiretrovirali?

A tutt'oggi la risposta è piuttosto rigida: al 100%. Assumere meno del 95% delle compresse o delle dosi prescritte comporta una maggiore probabilità di fallimento virologico e la possibilità di dover cambiare regime terapeutico. Altrettanto importante è cercare di rispettare gli orari dell'assunzione della terapia (dopo poche ore di ritardo il farmaco nel sangue si trova a livelli più bassi di quelli che tengono sotto controllo il

virus), di assumere i farmaci solo con il tipo di pasto consigliato (ad esempio pasti molto grassi o, per farmaci specifici, il mancato rispetto del digiuno potrebbero inibire alcuni tipi di antiretrovirali), di non assumere altri farmaci che interagiscono con gli antiretrovirali. Uno studio recente ha dimostrato come la probabilità che insorgano resistenze agli inibitori della proteasi è massima con un'aderenza dell'87% (ricordiamo che l'aderenza media in tutte le patologie croniche si aggira intorno al 70%).

In un tipo di regime bi-giornaliero significa che saltare due dosi a settimana rende inefficace e pericolosa la terapia antiretrovirale. Solo con un'aderenza vicina al 100% si ottiene il massimo del beneficio.

Ma perché è così difficile assumere in modo così preciso un regime terapeutico prescritto?

Storicamente le persone che assumono farmaci tendevano a sentirsi o ad essere percepite come "colpevoli" se non mostravano una corretta aderenza. La verità è che gli antiretrovirali sono fra le terapie più complesse esistenti anche vista la loro durata probabilmente illimitata; spesso i regimi proposti sono scarsamente convenienti quando implementati nella vita quotidiana. Da qui la massima "non sono i pazienti a fallire con l'HAART ma l'HAART a fallire con i pazienti".

Le cause che più frequentemente ostacolano una corretta assunzione di un farmaco sono la presenza di una sindrome depressiva, gli effetti collaterali causati dalla stessa terapia, il tipo di regime prescritto (numero di compresse e dosi, dimensioni e sapore delle compresse, orari necessari, abitudine dietetiche concomitanti, interazioni con altri farmaci), il grado di accettazione della patologia stessa (assumere la terapia diventa un

ricordo continuo della patologia di cui si è portatori), il rapporto col medico curante e il livello di informazioni ricevute sulla patologia in atto e sulla relativa terapia, la stima della propria capacità di assumere la terapia e la fiducia nell'efficacia della terapia stessa. Condizioni economiche svantaggiate, la mancanza di un alloggio, una bassa scolarità, l'abuso di sostanze stupefacenti o di alcool non rappresentano indicatori certi di non aderenza ma semmai indicazioni per un sostegno specifico incentrato sulla problematica espressa.

La persona che assume farmaci antiretrovirali può essere sostenuta per una corretta aderenza?

Certamente sì anche se le strategie per il sostegno o il miglioramento dell'aderenza ai farmaci devono essere multiple, somministrate da un'equipe composta da diverse figure professionali (medici, infermieri, assistenti sociali, psicologici, psichiatri, farmacisti, dietisti, persone con la stessa esperienza di malattia e di terapia), incentrate sulle cause individuali di aderenza subottimale e sostenute nel tempo. Un continuo monitoraggio dell'aderenza ai farmaci durante le visite mediche di routine mediante i numerosi strumenti a disposizione (meglio se universalmente riconosciuti come validi) è indispensabile per le persone in terapia, con particolare attenzione al momento dell'inizio e di ogni cambio di terapia, ma anche per chi presenta un buon successo viro-immunologico e non esplicita particolari problematiche cliniche. Tale monitoraggio consente di dedicare il giusto tempo per un'informazione puntuale sulla terapia, di individuare le cause più importanti di aderenza subottimale per ogni singolo individuo e quindi di disegnare interventi appositi per il miglioramento dell'aderenza.

Fra i numerosi interventi di miglioramento dell'aderenza, quelli di maggior successo sono i programmi cosiddetti "educativi" che consentono una riflessione ed un approfondimento sulle

informazioni relative alla terapia. A volte sono utili programmi individualizzati. La stesura e la diffusione di opuscoli informative sui farmaci somministrati e sul loro corretto utilizzo è senz'altro di grande aiuto.

La terapia ha maggiori probabilità di essere assunta correttamente quanto più conveniente rispetto alla vita quotidiana della persona (pasti fuori casa, tipo di professione, tipo di vita sociale, orari del sonno). Il numero di pillole del regime scelto deve essere il minore possibile. Attualmente si discute molto sull'importanza di semplificare il più possibile la terapia con regimi a dosaggio mono-giornaliero. Va comunque tenuta presente che la quantità di ore che la persona può trascorrere con bassi livelli di farmaco nel sangue se salta la dose di un regime monogiornaliero può essere maggiore rispetto alla dimenticanza di una dose di regimi bi-giornalieri.

Una speciale attenzione deve essere dedicata al monitoraggio e al trattamento di eventuali sindromi depressive in atto e alla comparsa di effetti collaterali ai farmaci anche di grado non severo. Utile in questo senso è la consultazione di una guida (scaricabile in formato PDF su <http://www.nadironlus.org> dal titolo "Come evitare e gestire gli effetti collaterali") per l'autogestione delle sintomatologie più frequenti ed una stretta collaborazione col medico curante.

Spesso l'utilizzo di una serie di reminders (modi per ricordare) come beepers, sveglie, telefonate, utilizzo di familiari o amici migliora la regolarità delle assunzioni mentre le scatoline porta-pillole consentono di portare fuori casa un numero limitato di compresse favorendo la riservatezza dell'assunzione. Un diario giornaliero potrebbe essere un buon metodo per comprendere il pattern di aderenza della persona. Alcune persone ritengono utile conservare una certa scorta di farmaci in luoghi dove potrebbero trascorrere buona parte della giornata (macchina, lavoro, casa di familiari o amici). A volte un'attenta pro-

grammazione delle visite ambulatoriali permette di evitare l'improvviso esaurimento delle scorte di farmaco. Senz'altro di grande importanza è l'attenzione alle dinamiche della relazione medico-paziente all'interno della quale si dipanano gran parte delle comunicazioni relative all'aderenza ai farmaci.

Poiché l'aderenza rappresenta il fattore più importante per il successo terapeutico le strategie per il miglioramento o il sostegno dell'aderenza diventano prioritarie nel processo assistenziale della persona che assume antiretrovirali.

LE RESISTENZE

A cura di

Filippo von Schloesser
Nadir Onlus

Il virus dell'HIV si riproduce molto velocemente facendo copie di se stesso miliardi di volte al giorno. Nel replicarsi spesso vengono compiuti errori: molti di questi sono "fatali" per il nuovo virus, altri non lo sono. Le differenze piccole e strutturali di una copia rispetto all'originale sono dette mutazioni. Alcune di queste si verificano proprio nella parte dell'HIV che è colpita dai farmaci antiretrovirali. Quando questo accade, il virus mutato è meno sensibile allo specifico farmaco. Per alcuni farmaci (detti ad alta barriera genetica) è invece necessario che siano selezionate una serie di mutazioni progressive prima che esso smetta di essere efficace completamente.

Questi ceppi di HIV sono detti "farmaco-resistenti" e lo possono essere a differenti gradi o livelli. In questa sede segnaliamo una tabella aggiornata delle mutazioni riguardanti la farmaco-resistenza sul sito <http://www.iasusa.org>.

Solitamente una persona si infetta con un ceppo che non presenta alcuna mutazione, questo ceppo è detto "selvaggio" e su di esso, per definizione, agiscono tutti i farmaci antiretrovirali. Oggigiorno, vista la diffusione delle terapie specialmente nel mondo occidentale, esiste la possibilità di subire infezione con un ceppo virale già resistente ad alcuni farmaci, quindi con alcune mutazioni. Se l'infezione è recente (da un anno o due), è dunque opportuno che venga eseguito un test di resistenza per

verificarlo (vedi in seguito). Se al momento della diagnosi di HIV-positività non è stato effettuato il test di resistenza, è consigliabile farlo prima di iniziare un trattamento.

Una "terapia combinata", cioè a più farmaci, è necessaria per abbattere la carica virale, che può essere portata vicino a zero cp/mL: mantenerla a questi livelli riduce al minimo la possibilità che emergano ceppi resistenti e diventino dominanti. E' anche necessario assumere sempre i farmaci a dosaggio prescritto, di modo che la loro presenza costante, plasmatica e intracellulare, garantisca che non emergano ceppi resistenti, attraverso un'azione continuativa di abbattimento virale nei geni della trascrittasi inversa, della proteasi e degli altri farmaci.

Durante il trattamento, la possibilità di sviluppare resistenze è maggiore se non si ottiene l'abbattimento della carica virale. Anche tra le 50 e le 500 copie, esiste il rischio di sviluppare resistenza ai farmaci antiretrovirali. Se la carica virale invece è inferiore a 50 cp/mL, le copie di virus prodotte ogni giorno sono talmente poche da ridurre quasi a zero la probabilità di emersione di mutazioni che conferiscono resistenza.

Quando una combinazione di farmaci non è più in grado di "azzerare" (leggasi < 50 cp/mL) la carica virale, è necessario cambiarla con una nuova terapia, composta sempre da più farmaci, spesso coinvolgente altre classi di medicinali. Molte mutazioni, infatti, sono trasversali (concetto di resistenza crociata), cioè comuni a più farmaci della stessa classe. Mantenendo la carica virale non rilevabile, si previene anche la possibilità di resistenze crociate e quindi del fallimento virologico di tutti i farmaci disponibili.

La ricerca scientifica, tra l'altro, tenta di produrre farmaci appartenenti alle classi già conosciute, che però inducano mutazioni differenti rispetto a quelle dei farmaci già in commercio o che auspicabilmente non ne inducano.

Test di resistenza

I test di resistenza permettono di determinare quali sono i farmaci ai quali non si è più sensibili. E' possibile effettuare un test di resistenza solo se la carica virale è maggiore di 1500 cp/mL.

Un test di resistenza genotipico (o "genotipo") analizza la struttura genetica del virus per determinare i cambiamenti rispetto al ceppo originario (ceppo selvaggio). Determinate mutazioni sono associate alla resistenza a precisi farmaci. Esaminando i cambiamenti della struttura genetica del virus rispetto a queste mutazioni è possibile capire abbastanza chiaramente quali farmaci potrebbero funzionare e quali no. Sebbene questi test non riescano a mettere in evidenza livelli molto bassi di resistenza, rappresentano comunque una guida essenziale per scegliere i farmaci della nuova combinazione.

Il costo di questi test è molto inferiore al costo di un farmaco che non funziona. Sebbene il test genotipico non sia in grado di determinare quali farmaci funzioneranno, esso è comunque in grado di individuare i farmaci che certamente non funzioneranno: un'informazione fondamentale per costruire una terapia efficace.

Il test di resistenza fenotipico (o "fenotipo") analizza la reazione del virus della singola persona messo a contatto con un farmaco in provetta. Il test è in grado di determinare quanto la persona singola sia sensibile (o resistente) ad un determinato farmaco, individuando quelli che stanno ancora funzionando e/o che in futuro potrebbero funzionare. I risultati esprimono quanto il virus della persona sia più resistente al farmaco rispetto ad un ceppo completamente sensibile. Per esempio, una resistenza di "10 volte" ad un farmaco significa che si dovrebbe usare un dosaggio dieci volte superiore per ottenere lo stesso risultato che è possibile ottenere sul "ceppo selvaggio".

Considerato che alcuni farmaci potrebbero essere ancora utili anche nel caso in cui la sensibilità risulti ridotta, l'interpretazione clinica dei risultati del test fenotipico non è sempre facile. Il test fenotipico è raccomandato quando il test di resistenza genotipico non è in grado di fornire un risultato sufficientemente chiaro ed accurato. Rispetto al genotipo i costi sono superiori. Sono necessarie più settimane prima di ottenerne i risultati.

In fine, il test del "fenotipo virtuale" si basa sui risultati di un test genotipico correlato ad una banca dati che raccoglie i risultati di migliaia di test fenotipici.

Ridurre il rischio di resistenze

Ridurre il rischio del formarsi di resistenze è il primo obiettivo da porsi su un regime terapeutico che funziona, che quindi abbia ridotto la carica virale a valori < 50 cp/mL e che stia permettendo così alla persona un recupero immunologico. Il modo principale del paziente per perseguire questo obiettivo è l'aderenza. Più una persona è aderente (vedasi capitolo specifico), più si riduce il rischio di sviluppare resistenze.

Nel momento in cui un regime terapeutico non sia in grado di abbattere la carica virale completamente, l'aggiungere un ulteriore farmaco al regime base di tre farmaci, intensificando la terapia, potrebbe causare il più rapido emergere di resistenze a quel farmaco.

In situazioni standard dunque non è consigliabile questa strategia: almeno nelle prime linee terapeutiche si tende, quando ve ne è la possibilità, a cambiare completamente i farmaci della combinazione. Il segnale di una carica virale che inizia a crescere, confermato da un secondo test a breve distanza, non deve essere sottovalutato.

Prevenire l'emersione di resistenze il prima possibile con un cambiamento della terapia è, in questo caso, sempre indicato.

Nel momento in cui un regime terapeutico è efficace, quindi in presenza di carica virale $< 50\text{cp/mL}$, il cambiamento dello schema terapeutico potrebbe avvenire proprio, tra l'altro, per prevenire la formazione di resistenze e mantenere farmaci disponibili per l'uso nel futuro. Il periodo di tempo dopo quanto cambiare la terapia funzionante non è a priori quantificabile in quanto dipendente da differenti fattori. Questi sono, ad esempio, la gestione a lungo termine degli effetti collaterali, i risultati degli esami biochimici alterati, dei parametri epatici e renali non conformi. Il concetto della "rotazione di regimi terapeutici", secondo soprattutto la "sensibilità clinica" del medico, potrebbe essere un buon modo per ridurre al minimo il rischio dello sviluppo di resistenze e contemporaneamente gestire gli effetti collaterali e le alterazioni metaboliche dovute ai farmaci. Molte persone HIV-positivo, da molti anni in terapia, con la supervisione del proprio medico, sono riuscite in questo.

TERAPIA ANTIRETROVIRALE (ART): EFFETTI COLLATERALI

A cura di

Simone Marcotullio
Nadir Onlus

Prof. Massimo Galli
Direttore dell'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali
Università degli Studi di Milano

Gli effetti collaterali (o eventi avversi e/o tossicità) della terapia antiretrovirale (ART) rappresentano il cosiddetto "altro lato della medaglia" con cui la persona HIV-positiva deve confrontarsi: i farmaci anti-HIV sono stati concepiti, in modo specifico, per combattere processi di replicazione virale, tuttavia essi possono interferire anche con il buon funzionamento dell'organismo. La tossicità quindi rappresenta una variabile non trascurabile del gioco, soprattutto in una terapia senza limiti di tempo di somministrazione.

La possibile presenza e l'eventuale intensità degli effetti tossici sono le incognite che il medico si trova a dover prospettare al paziente all'inizio di una terapia: nella classificazione terminologica i gradi variano da lieve (1), moderato (2), grave (3), e potenzialmente fatale (4). Nell'ipotesi di un successo terapeutico, la gestione degli effetti collaterali è la sfida più insidiosa che medico e paziente devono fronteggiare: conoscerli, prevenirli, tentare di gestirli e monitorarli rappresentano il loro quotidiano ed anche lo scoglio principale da superare per il successo della terapia antiretrovirale. Del resto, il rischio di tossicità impreviste è il prezzo che si paga per privilegiare una rapida introduzione dei farmaci salvavita, un effetto collaterale di una

procedura necessariamente accelerata. Si può affermare che, in una prospettiva che pone in primo piano durabilità, efficacia della terapia e qualità della vita, l'identificazione di modalità d'uso dei farmaci e strategie sequenziali che concilino potenza e tollerabilità rappresenta un punto centrale della ricerca e della sperimentazione clinica attuale.

Sostituzione dei farmaci

Se viene sostituito un farmaco per un problema di intolleranza, nella maggior parte dei casi sarà possibile recuperarlo in seguito ed utilizzarlo in altri schemi (eccetto per casi di ipersensibilità accertata, in particolare per abacavir). Solitamente gli effetti collaterali migliorano dopo le prime settimane o mesi di trattamento, ma talvolta non è così. Non è necessario continuare ad assumere un farmaco per compiacersi o pensare di assolvere ad un compito dato dal medico. E' invece imperativo parlare con il proprio medico prima di interrompere un farmaco. I medicinali non sono adatti a tutte le persone. Parlare con il proprio medico degli effetti collaterali e della loro gestione è dunque cruciale.

Uomini e donne

Le donne possono avere tipologie e frequenze differenti di effetti collaterali rispetto agli uomini nei confronti di varie terapie anche non antiretrovirali. Perché questo accada non è ancora ben chiaro: si ipotizzano, tra i sessi, differenze nell'assorbimento o nell'immagazzinamento dei farmaci e anche un ruolo della differenza di massa e/o di quella ormonale. La maggior parte degli studi clinici arruola un numero di donne troppo basso per poter studiare adeguatamente le differenze di genere.

Ma si sa ad esempio che l'incidenza di lipodistrofia in corso di ART è più elevata nel sesso femminile. Per contro i maschi possono presentare con maggior frequenza e gravità sindromi metaboliche (iperglicemia, ipertrigliceridemia).

Descrizione e gestione degli effetti collaterali

Di seguito proponiamo una breve, non esaustiva, descrizione degli effetti collaterali più comuni associati alla ART ed alcuni possibili suggerimenti per la loro gestione.

Le linee guida USA (rif.: "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents", consultabili sul sito <http://aidsinfo.nih.gov/>) hanno ispirato, in questa sede, le segnalazioni specifiche sui farmaci antiretrovirali.

N.B.: Nella trattazione dei singoli effetti collaterali si è voluto includere alcuni consigli. Gran parte di essi non si basano su un grado di evidenza scientifica elevato (cioè non derivano da studi controllati, rigorosamente disegnati), hanno prevalentemente valore aneddótico o derivano da esperienze limitate. Si è ritenuto tuttavia di riportarli, anche per l'aiuto ed il sostegno psicologico che possono fornire, escludendo ogni pratica potenzialmente nociva.

Diarrea

E' uno degli effetti collaterali più comunemente associati ai farmaci anti-HIV. L'infezione stessa può esserne causa. La preoccupazione principale è la disidratazione che ne può derivare. Un primo facile intervento consiste nel riequilibrio di liquidi e sali minerali.

La diarrea cronica può portare a perdite di peso significative: tentare di individuarne la causa è la via giusta per interventi mirati. I farmaci più frequentemente associati a diarrea sono (in

ordine alfabetico e non di frequenza, secondo la tabella 23 delle linee guida USA prima citate, edizione del 23 Marzo 2004) didanosina, lopinavir/rtv, nelfinavir, ritonavir, tenofovir. Secondo recenti segnalazioni un ruolo nell'indurre questo disturbo competerebbe anche ad atazanavir.

Consigli.

Farmaci antidiarroici, specialmente all'inizio di nuovi schemi terapeutici, sono raccomandati per la gestione nel breve periodo.

In presenza di un'infezione accertata saranno necessari trattamenti ad hoc ed, in caso di diarrea protratta, è comunque necessario un accertamento diagnostico specifico (esame feci).

Mangiare meno fibre insolubili (frutta e verdura) e più fibre solubili (riso e pasta), orientarsi verso alimenti ricchi di potassio (banane, pesce), sono alcuni possibili accorgimenti da adottare. Raccomandati i supplementi di calcio.

Nausea e vomito

Quando una persona inizia ad assumere una nuova terapia, nausea e vomito, spesso insieme, sono effetti collaterali molto comuni (la nausea è potenzialmente associata alla assunzione iniziale della maggior parte dei farmaci contro l'HIV). Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la situazione migliora dopo alcuni giorni/settimane, non appena l'organismo si abitua alla nuova combinazione.

Consigli.

Alimentazione: riso, banane, toast, succo di mela, spuntini secchi frequenti (crackers); utilizzare eventualmente, sotto prescrizione medica, una pillola antiemetica durante le prime settimane: è opportuno tentarne varie tipologie, visti i differenti meccanismi di azione.

La menta (da bere, da masticare) è un buon accorgimento.

Astenia - Sensazione di stanchezza

Una persona che assume farmaci può sentirsi stanca: nel momento in cui questa sensazione persiste nonostante il riposo, essa non deve essere trascurata. L'affaticamento può essere fisico (difficoltà nel movimento) o psicologico (difficoltà nel concentrarsi). L'astenia può però anche essere sintomo di un altro effetto collaterale: l'anemia. E' quindi importante cercare di quantificarla e che il paziente si rivolga al medico con alcuni elementi di informazione: da quanto tempo persiste la stanchezza, se è specifica in certe attività che in passato non la provocavano, se vi sono difficoltà nella concentrazione o nel prendere sonno o nel dormire. Questi sono tutti elementi utili da riportare per indirizzare il possibile intervento.

Consigli.

Riposare di più e fare una camminata sempre alla stessa ora della mattina; fare un po' di esercizio fisico per mantenersi maggiormente in attività; avere cibo pronto, o facile da preparare, a portata di mano.

Rash - eruzione cutanea

E' un sintomo abbastanza comune nelle persone HIVpositive che assumono farmaci, sembra essere più frequente ed acuto nelle donne. Abacavir, amprenavir, efavirenz, fosamprenavir e nevirapina sono i farmaci segnalati in proposito.

Se una persona sviluppa rash durante le prime settimane di trattamento è molto importante riferirlo subito al medico, poiché potrebbe anche verificarsi un'evoluzione in reazioni allergiche più gravi.

Molte forme di rash sono di breve durata e scompaiono senza alcun trattamento, oppure possono essere trattate con farmaci ad uso topico o sistemico (cioè con pomate o pillole contenenti antistaminici). E' comunque necessario consultare il medico, prima di assumerli in quanto possono interagire con la ART.

Consigli.

Lavarsi con acqua tiepida o fredda: l'acqua calda può aumentare l'irritazione; cercare di utilizzare prodotti ipoallergici (evitare gel, saponi colorati, profumi); vestirsi con fibre naturali e non sintetiche lasciando il più possibile la cute scoperta; proteggersi dal sole.

Neuropatia periferica

Consiste in un danno ai nervi. La sintomatologia comprende un aumento della sensibilità e/o di formicolio e/o di sensazione urente (cioè come da scottatura) ai piedi e/o alle mani. Può essere causata da farmaci o dallo stesso virus. E' spesso difficile individuare con precisione la causa, ma se il formicolio oppure il dolore sono simmetrici (cioè coinvolgono ambedue le estremità degli arti) è più probabile che i farmaci ne siano responsabili. Il grado può essere lieve, ma anche potenzialmente invalidante.

Non esiste attualmente alcun tipo di trattamento approvato in grado di riparare e/o rigenerare il danno ai nervi. Interrompere il farmaco che si pensa esserne la causa è l'unica possibilità di intervento. I farmaci maggiormente responsabili sono l'intera classe degli NRTIs, ma in particolare la didanosina, la stavudina e la zalcitabina. E' importante parlarne con il medico per intervenire quanto prima nel caso si manifestino sintomi di questo tipo senza però procedere ad autosospensioni: è molto facile confondersi con sintomi banali e transitori; ci sono, per i casi dubbi, esami specifici per la valutazione della funzionalità dei nervi.

Consigli.

L-acetilcarnitina somministrata al dosaggio di 1500 mg, bis in die, sembra possa produrre qualche miglioramento (ci sono attualmente studi in corso); antidolorifici sotto controllo medico (attenzione alle interazioni con la ART); creme anestetiche; favorire la circolazione del sangue agli arti (massaggi, evitare scarpe strette, preferibili i piedi scoperti quando si è a letto).

Altri effetti collaterali

Daremo ora una descrizione molto sintetica di altri effetti collaterali riscontrati nelle persone HIV-positive che assumono ART.

Cefalea

Principalmente causata da tensione mentre non è chiaro il ruolo dei farmaci. Utilizzare farmaci specifici secondo prescrizione medica. Attenzione a caffeina, cioccolata, alcol, fumo ed in generale ad abusi/irregolarità alimentari.

Secchezza alla bocca (e conseguenti possibili variazioni del senso del gusto, e infezioni orali). Evitare cibi molto zuccherati.

Perdita di capelli

Segnalata in associazione con assunzione di indinavir: la sostituzione del farmaco risolve il problema. Più raramente calvizie a chiazze in assuntori di lamivudina.

Pelle secca, labbra screpolate, onicopatia (cioè alterazione all'unghia, letteralmente patologia dell'unghia)

Associati ad indinavir, talvolta a lamivudina, strie ungueali riportate in assuntori di zidovudina. Per la pelle secca utilizzare gli accorgimenti citati per il rash cutaneo. Creme idratanti raccomandate. In caso di onicopatia è necessario accertarsi che non si tratti di micosi (infezione fungina). Le perionissi (ossia infiammazioni che interessano la zona d'impianto dell'unghia), soprattutto degli alluci, con un quadro tipo "unghia incarnita" (onicocriptosi), necessitano spesso di interventi specifici e di accorgimenti per favorire la deambulazione senza dolore (scarpe adatte ed altro). Consultare sempre il medico.

Disfunzioni sessuali

Riduzione della libido in entrambi i sessi e problemi di erezione negli uomini. Questi effetti collaterali sono associati spesso

all'utilizzo di inibitori della proteasi. Controllare i livelli di testosterone. Attenzione alle concause (depressione o assunzione di antidepressivi). Esistono farmaci specifici da utilizzarsi dietro controllo medico.

Anemia e inibizione del midollo osseo

La sintomatologia è la stanchezza. Può essere causata dall'HIV stesso. Il farmaco più implicato è la zidovudina. Nelle donne è più frequente se hanno mestruazioni abbondanti o partono da valori di emoglobina ai limiti inferiori della norma. Monitorare gli esami del sangue e intervenire nell'alimentazione sono buoni metodi per prevenirla. Esistono farmaci ad hoc da associare, ove necessario, alla terapia.

Un aumento del volume corpuscolare medio (MCV) degli eritrociti (globuli rossi) ed una certa diminuzione dell'emoglobina sono comunque caratteristiche nelle persone che assumono zidovudina (AZT) e non rendono necessaria, di regola, la sospensione del farmaco. L'assunzione di acido folico limita il problema. La zidovudina può anche causare riduzione dei granulociti neutrofili (tipo di globuli bianchi). Anche la ribavirina può causare inibizione midollare (attenzione alle associazioni: è comunque necessario un accurato monitoraggio sotto controllo medico).

Perdite di peso

Possibili nella persona HIVpositiva, a volte come conseguenza di altri effetti collaterali precedentemente descritti.

Sempre da riferire al medico.

Problemi del ciclo mestruale

Sono più spesso ascrivibili all'infezione che ai farmaci antiretrovirali. Il più frequente è l'irregolarità del ciclo e, a volte, l'interruzione dello stesso anche per lunghi periodi (amenorrea protratta). I contraccettivi orali talvolta sono utilizzati per la regolarizzazione: attenzione alle interazioni con i farmaci ART. Se il ginecologo non è informato della presenza di HIV, consul-

tare sempre l'infettivologo. E' preferibile un intervento congiunto delle due professionalità.

Reazioni cutanee topiche

Sono dovute all'utilizzo di enfuvirtide abbastanza frequentemente. Il dolore in sede di inoculo è variabile e comunque solo raramente si rendono necessari la sospensione del farmaco e interventi specifici.

Pancreatite

Farmaci associati: didanosina, lamivudina (bambini), ritonavir, stavudina e zalcitabina. Si risolvono nella maggioranza dei casi con la sospensione dei farmaci. Opportuno monitorare le amilasi, soprattutto se si assumono le d-drugs (didanosina, stavudina, zalcitabina).

Problemi all'apparato scheletrico

Segnalate necrosi asettiche dell'osso (soprattutto in pazienti in trattamento cronico con IP che hanno fatto uso protratto di cortisone: più colpita la testa del femore). In discussione il ruolo dell'infezione stessa e della terapia (IP) nel causare osteopenia ed osteoporosi.

Nefrotossicità (tossicità ai reni)

Farmaci associati: indinavir (calcolosi renale), tenofovir e adefovir (tossici in animali da esperimento, apparentemente ben tollerati nell'uomo).

Epatotossicità (tossicità al fegato)

Farmaci associati: efavirenz, nevirapina, NRTIs, IPs (diversi e complessi meccanismi di origine).

Problemi al sistema nervoso centrale

Farmaci associati: efavirenz (disturbi del sonno, incubi, ansia).

Iperbilirubinemia

Farmaci associati: atazanavir, indinavir.

Tossicità retinica

Farmaci associati: rare segnalazioni in associazione con didanosina.

Le linee guida USA prima citate forniscono, sui seguenti farmaci, particolari avvertimenti in merito alla possibile manifestazione di effetti collaterali gravi:

Abacavir: sulla possibile reazione di ipersensibilità (HSR), in quanto richiede una gestione specifica;

Amprenavir: soluzione orale, possibile tossicità degli eccipienti;

Didanosina: possibile causa di pancreatite, acidosi lattica ed epatomegalia/epatopatie;

Emtricitabina: possibile causa di acidosi lattica ed epatomegalia/epatopatie;

Lamivudina: possibile causa di acidosi lattica ed epatomegalia/epatopatie;

Nevirapina: possibile causa di epatotossicità e gravi reazioni cutanee;

Ritonavir: porre attenzione ad alcune co-somministrazioni (antistaminici, sedativi ipnotici, antiaritmici, alcaloidi dell'ergot) causa possibili effetti del ritonavir sul metabolismo epatico di alcuni farmaci ;

Stavudina: possibile causa di acidosi lattica ed epatomegalia/epatopatie;

Tenofovir: possibile causa di acidosi lattica ed epatomegalia/epatopatie;

Zidovudina: possibile causa di anemia, miopatia, acidosi lattica ed epatomegalia/ epatopatie.

Inoltre tutti gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono avere un ruolo nel causare acidosi lattica grave. Gli analoghi timidinici (stavudina più frequentemente di zidovudina) e la didanosina sono i farmaci più implicati. L'acidosi lattica grave può manifestarsi anche dopo vari mesi dall'inizio del trattamento ed è più frequente in donne sovrappeso. I sintomi d'esordio sono stanchezza, nausea e vomito, che vanno pertanto sempre segnalati al medico. Per contro, solo in una ridottissima minoranza dei casi, questi sintomi (come abbiamo visto molto frequenti, specie nel primo periodo di trattamento) si associano ad una acidosi grave.

Lipodistrofia

La lipodistrofia è una sindrome assai frequente nelle persone in terapia antiretrovirale.

Si riscontrano:

✓ accumulo di grasso corporeo, in particolare a livello addominale e con possibile accumulo di grasso viscerale (cioè grasso che si deposita tra gli organi interni), tra le spalle, attorno al collo o nel petto, sul dorso;

✓ perdita di grasso sottocutaneo, ossia fenomeni di lipoatrofia degli arti, del volto, a livello delle natiche. Presenza di vene prominenti negli arti (dovuta alla perdita di grasso). L'aspetto lipoatrofico è fortemente caratteristico dell'infezione da HIV.

Accumulo e perdita in regioni corporee diverse possono coesistere e svilupparsi contemporaneamente. Possibilità anche di

lipomi circoscritti. Questi cambiamenti nella morfologia possono essere accompagnati da alterazioni del metabolismo (alterazione di grassi, zuccheri ed insulina nel sangue) e dal conseguente aumento dei rischi di sviluppo di cardiopatie e diabete.

La lipodistrofia tende ad essere più presente in persone che assumono NRTIs e IPs. Persone con basso nadir di CD4 prima dell'inizio di una terapia, e con un recupero veloce e significativo del benessere immunitario, sembrano più soggette a sviluppare lipoatrofia. Altri fattori potenzialmente associabili: l'assunzione prolungata di uno stesso regime terapeutico e l'età. La sindrome è meno presente nei bambini, per apparire poi in pubertà. Notate differenze tra uomo e donna nello sviluppo delle varie forme di lipodistrofia: la donna presenta più frequentemente accumulo ed, in generale, alterazioni morfologiche rispetto all'uomo. Peculiare l'incremento della massa grassa delle mammelle, manifestazione relativamente precoce nel sesso femminile.

I meccanismi di azione con cui i vari farmaci causano lipodistrofia sono ancora, in larga misura, da definire.

Gli NRTIs indurrebbero prevalentemente lipoatrofia attraverso responsabilità a livello di tossicità mitocondriale, in particolare interferendo con il DNA dei mitocondri (organelli intracellulari microscopici che consentono la "respirazione" delle cellule). La loro inibizione può essere causa di morte delle cellule del tessuto adiposo con conseguente atrofia dello stesso. Gli analoghi timidinici (soprattutto la stavudina) sono i farmaci di questa classe maggiormente implicati in questo processo e sono in grado di causare, con modalità ancora non chiarite, anche un aumento delle trigliceridemia.

Gli inibitori della proteasi, tra essi soprattutto il ritonavir, causano frequentemente aumento della trigliceridemia, anche in maniera molto marcata, ed alterazioni del metabolismo degli

zuccheri attraverso l'induzione della resistenza agli effetti dell'ormone regolatore dello stesso, l'insulina.

La terapia antiretrovirale è anche associata all'aumento del colesterolo totale e della frazione LDL. Fanno eccezione la nevirapina (un NNRTI associato ad un incremento della frazione HDL del colesterolo, che può avere un effetto favorevole in termini di riduzione del rischio cardiovascolare) e l'abacavir (un NRTI la cui presenza in terapia in sostituzione degli inibitori della proteasi o di altri NNRTI comporta una riduzione del colesterolo totale e dell'LDL).

In generale, schemi terapeutici che vedono l'abacavir o il tenofovir assunti in sostituzione dei nucleosidici timidinici presentano profili metabolici più favorevoli. Analoghe considerazioni si possono fare, tra i non nucleosidici, con nevirapina, mentre, tra gli inibitori delle proteasi, con atazanavir.

Ci preme sottolineare che la sostituzione di un farmaco antiretrovirale deve essere comunque guidata da criteri che non si limitano alle sole alterazioni metaboliche-morfologiche, ma si deve tener conto delle opzioni terapeutiche residue del soggetto, della storia terapeutica della persona e delle caratteristiche della stessa. Nei criteri di scelta per una terapia, l'età, il sesso, fattori genetici e familiari, abitudini alimentari, fattori di rischio quali ipertensione, fumo, alcol, massa corporea, meritano un'attenta valutazione. Fornire più informazioni possibili al medico permette dunque un inquadramento più preciso.

Conclusioni

A conclusione vogliamo fare alcune considerazioni non proprio originali, ma che è sempre bene che medici e pazienti tengano presente.

Gli effetti collaterali, come è stato detto, rappresentano il lato negativo di qualche cosa di estremamente positivo: la terapia antiretrovirale. I farmaci della ART, infatti, salvano vite. Purtroppo essi non sono esenti da difetti, ma consentono una buona gestione della patologia.

Sarà dunque responsabilità del medico, attraverso la sua sensibilità ed esperienza clinica, individuare il momento più idoneo per proporre al paziente l'inizio o il cambiamento di una terapia, considerando sia lo stato di salute della persona sia gli effetti collaterali dei farmaci.

Il tandem medico-paziente, giunti a quel punto, dovrebbe già essere sufficientemente forte e rodato da permettere una gestione sincrona degli effetti collaterali: idealmente speriamo quindi in pazienti informati, in grado di affrontarli serenamente, assieme a medici attenti a capirne il disagio.

L'informazione e il rapporto medico-paziente sono elementi chiave per una gestione ed un controllo di questo lato oscuro della ART, nell'attesa che nuovi farmaci e nuove formulazioni, sempre più efficaci e sempre meno tossici, siano presto a disposizione di tutti.

TERAPIA COMPLESSA VERSUS TERAPIA SEMPLIFICATA

A cura di

Dr.ssa Gilda Bontempo
IV^a Divisione di Malattie Infettive
I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani - Roma

Dr. Pasquale Narciso
Direttore della IV^a Divisione di Malattie Infettive
I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani - Roma

Non riteniamo mai prolioso ricordare che la terapia antiretrovirale altamente potente (HAART) ha modificato in modo spettacolarmente positivo il decorso della malattia HIV/AIDS, diminuendo la mortalità, i ricoveri ospedalieri, le patologie sovrapposte ed ha migliorato la qualità della vita, dal momento che, ancora oggi, giungono alla nostra osservazione molte persone con infezione HIV che ignorano o negano questi risultati o che hanno timore di iniziare la terapia, quando ne avrebbero necessità, oppure che l'hanno abbandonata per motivi di lavoro o alla comparsa dei primi effetti indesiderati che sarebbero stati facilmente controllabili. Spesso queste persone giungono in ospedale con una malattia opportunistica minacciante la vita, che avrebbero potuto evitare, alla quale talora fanno seguito esiti permanenti come emiparesi o cecità.

Nonostante il miglioramento dei farmaci e delle strategie di trattamento, i pazienti continuano presentare insuccessi sia virologici che clinici. Infatti non è facile, in pratica, raggiungere i principali requisiti che un'ideale terapia antiretrovirale si propone come:

✓ *l'efficacia*, che si identifica con la massima soppressione virale per il maggior tempo possibile;

✓ *la tollerabilità*, ossia il minimo impatto sulla vita e le attività quotidiane della persona HIV-positiva;

✓ *la sicurezza*, che assicuri l'assenza di tossicità a breve, medio e lungo termine;

✓ *la garanzia* di future opzioni terapeutiche nel caso di sviluppo di resistenze virali.

E' bene specificare che sia i medici sia i pazienti perseguono il raggiungimento dei suddetti requisiti con la condivisione del mondo della ricerca. Studio di nuove molecole, trials con nuovi farmaci e loro differenti combinazioni, attuazione di strategie terapeutiche diverse, hanno tutti lo scopo di ridurre la tossicità e gli inconvenienti della terapia mantenendone o potenziandone l'efficacia. E' chiaramente dimostrato che la potenza di un regime farmacologico è molto importante per raggiungere e mantenere il successo terapeutico più a lungo possibile, specialmente all'inizio di una terapia antiretrovirale nei sieropositivi sintomatici o con elevata viremia HIV (carica virale). La rapidità di riduzione della carica virale HIV predice un maggior successo terapeutico sia virologico che immunologico.

Potenza ed efficacia della terapia convenzionale

Oggi disponiamo di farmaci potenti e molte possibili combinazioni, anche innovative, suscitano grande interesse, come dimostra il trial FORTE che inizia il trattamento con una terapia di induzione di 4 farmaci, 1 IP + 1 NNRTI + 2 NRTI, per passare successivamente, dopo il raggiungimento della non rilevabilità della viremia HIV, alla terapia di mantenimento convenzionale. Il risultato a 32 settimane ha mostrato un maggior successo virologico rispetto ai pazienti con terapia standard. Tuttavia la maggiore potenza dei farmaci spesso porta

con sé alcuni svantaggi come il maggior numero di compresse, il maggior numero di assunzioni, il rispetto degli orari e delle regole alimentari necessarie a garantire il migliore assorbimento e la massima biodisponibilità del farmaco; tutti aspetti che rendono complessa la terapia e compromettono l'adesione con conseguente abbandono della terapia o assunzione sub-ottimale che espongono all'insorgenza di ceppi resistenti e quindi all'insuccesso terapeutico. In particolar modo i cambiamenti dell'aspetto corporeo (sindrome lipodistrofica) costituiscono un frequente motivo di abbandono della terapia e le alterazioni metaboliche potrebbero incrementare il rischio di malattie cardiovascolari, come è già stato preliminarmente evidenziato.

Semplificazione della terapia

Il rationale per un schema di terapia antiretrovirale semplificata, ossia che non comprenda gli inibitori della proteasi, si basa sull'ottima efficacia come dimostrato dallo studio 2NN (simile efficacia della nevirapina e dell'efavirenz anche nei pazienti con elevata viremia HIV), ed assicura come dimostra lo studio NEFA un regime più favorevole, con minor numero di compresse e minori interazioni farmacologiche, oltre che una significativa riduzione delle alterazioni metaboliche e minori alterazioni dell'aspetto corporeo.

Dalla meta-analisi di numerosi studi è stato evidenziato che un minor numero di compresse ed un minore numero di assunzioni correlano con una migliore adesione alla terapia, requisito fondamentale per un successo terapeutico.

A tutt'oggi la terapia più semplice che le linee guida della terapia antiretrovirale consigliano come prima linea nei pazienti che iniziano la terapia (naive) è costituita da 2 NRTI+1 NNRTI, lasciando lo schema con 3 NRTI solo nei casi dove non è possibile somministrare i regimi di prima linea, compresi quelli con

inibitori delle proteasi. Numerosi studi (Gulick R e coll.; Gil P e coll; Barreiro P e coll; ZODIAC) sostengono favorevolmente la semplificazione della terapia dopo aver ottenuto un sicuro successo virologico, ossia il passaggio da una terapia con inibitori delle proteasi ad una in cui l'inibitore della proteasi è sostituito da nevirapina, efavirenz, abacavir al fine di ottimizzare l'efficacia e diminuire la tossicità associata agli IP (lipodistrofia, alterazioni del metabolismo degli zuccheri e dei grassi, alterazioni renali). Questo passaggio alla semplificazione va sempre di più configurandosi come una potenziale strategia terapeutica, in special modo per il regime con NNRTI (Whitcomb JM e coll; Haubrich RH e coll; Tozzi V e coll).

Regime "once daily"

Nel tentativo di semplificare sempre di più la terapia è stato sviluppato un regime "once-daily" ossia l'assunzione della terapia una sola volta al giorno, al fine di migliorare l'aderenza del paziente alla terapia a breve e lungo termine. Un recente studio di Boyle BA e coll. dimostra che i pazienti preferiscono semplificare la terapia e che questa semplificazione significa miglioramento dell'adesione alla cura. Ma non tutto ciò che è semplice è necessariamente buono. Accanto a studi che hanno dato buoni risultati(GS903; Molina e coll; Maggiolo e coll.) ve ne sono stati altri fortemente deludenti. Uno studio pilota basato su un regime con 3 farmaci (singolarmente con una buona potenza ddi EC, 3TC, tenofovir), pur essendo molto semplice perché costituito da sole 3 compresse da assumere una sola volta al giorno e senza restrizioni alimentari, è stato interrotto dopo 23 settimane in quanto il 91% dei pazienti non aveva raggiunto la risposta virologica efficace prevista (Jemsek J). Landman R e coll. hanno evidenziato che il regime "once daily" con abacavir, 3TC e tenofovir era associato ad un alto fallimento virologico.

Agli stessi risultati è giunto un altro studio (Gallant J) che paragonava 2 schemi di terapia semplice, da assumere una volta al giorno (un regime con abacavir/3TC + tenofovir , e l'altro con abacavir/3TC + efavirenz). Lo studio è stato prematuramente interrotto poiché lo schema contenente tenofovir a 8 settimane mostrava un fallimento virologico nel 31,4% dei pazienti. Le linee guida approvano il regime "once- daily", ma solo con gli antiretrovirali che hanno un profilo farmacocinetico da giustificare questo approccio, e inoltre suggeriscono cautela, poiché sono necessari dati da studi clinici con un più lungo follow-up per confermare un uso routinario di questa strategia. Per quanto riguarda l'adesione alla terapia il numero di pillole e di assunzioni sono fattori importanti, ma numerosi altri fattori possono influenzare l'adesione, specialmente gli effetti indesiderati, le tossicità e le interazioni farmacologiche.

Terapia personalizzata

Fin dalla scelta iniziale della terapia dobbiamo tenere conto di una linea strategica che prenda in massima considerazione due aspetti: i farmaci disponibili con la loro consolidata efficacia di combinazione ed il paziente con le sue peculiarità cliniche (patologie pregresse o associate, assunzione di altre terapie, abuso di alcol o sostanze stupefacenti), le sue caratteristiche psicologiche (ansie, paure, aspettative), sociali (tipo di lavoro, sostegno familiare o di amici, solitudine).

Si dovrà mettere il paziente al centro del percorso terapeutico e coinvolgerlo, spiegando il potenziale piano terapeutico, i programmi specifici che lo accompagnano, le possibilità di sostegno, in modo da fornire una terapia su misura, quanto più possibile individualizzata, essendo consapevoli che non esiste una terapia che vada bene per tutti i pazienti, ma che ogni paziente può avere la sua terapia.

IL RUOLO DELLA FARMACOLOGIA CLINICA

A cura di

Prof. Giovanni Di Perri
Direttore della Clinica e del Dipartimento di Malattie Infettive
Università degli Studi di Torino, Ospedale "Amedeo di Savoia"

Benché possa non risultare agevole definire con precisione cosa in realtà sia la farmacologia clinica, credo che sia comunque utilmente ammissibile una definizione che riconosca a questa particolare disciplina un valore di ordine sostanzialmente pratico nella scelta iniziale, oppure nelle eventuali correzioni successive, della strategia terapeutica da adottare, nel proposito di ottenere il miglior bilancio possibile fra le innumerevoli variabili che condizionano l'esito di un intervento terapeutico farmacologico.

Durata terapeutica indefinita e trasformazioni metaboliche dei farmaci

Può essere oggetto di legittima curiosità il fatto che nella terapia antiretrovirale ci si interessi in maniera e misura superiori alla farmacologia clinica rispetto ad altri settori della terapia medica, ed in questo senso almeno due principali motivi devono essere considerati.

Innanzitutto il carattere del tutto atipico dell'infezione da HIV, l'unica infezione che al momento richiede una durata terapeutica indefinita, oggi non meglio approssimabile che all'intera

durata della vita stessa. Ben si comprende come, non essendovi precedenti in proposito, non esista un modello di terapia anti-infettiva al quale far riferimento analogico per poter trarne suggerimenti di condotta a lungo termine. E' vero che esistono malattie del genere umano che necessitano di un controllo terapeutico per tempi lunghi, o addirittura per tutta la vita (ipertensione, diabete, epilessia, ecc...), ma si tratta per lo più di terapie sostitutive di meccanismi fisiologici in difetto di funzionamento piuttosto che di terapie tese all'inibizione di microrganismi estranei. In tutte le altre forme di terapia anti-infettiva si addivene generalmente, se non all'eradicazione dei microrganismi patogeni, almeno all'interruzione permanente del processo lesivo da questi causato, il che corrisponde sostanzialmente ad un equilibrio favorevole definitivo fra gli eventuali microrganismi ancora presenti e le nostre spontanee capacità di difesa, obiettivo al momento non raggiunto nella terapia antiretrovirale.

Altro importante fattore che giustifica una particolare attenzione di ordine farmacologico è rappresentato dalle significative trasformazioni metaboliche a cui va incontro la maggior parte dei farmaci antiretrovirali oggi in uso. Il termine metabolismo vuole comprendere in questo caso non solo la trasformazione che un farmaco subisce all'interno del nostro organismo, ma anche le influenze che la presenza di un farmaco può esercitare sul destino metabolico di se stesso e degli altri farmaci assunti in contemporanea. Un farmaco introdotto nell'organismo (per via orale, parenterale, ecc...), in funzione delle sue caratteristiche fisico-chimiche, può subire varie trasformazioni ed essere eliminato per vie diverse, in varie forme molecolari. Quindi può succedere che un farmaco non venga quasi affatto modificato e sia eliminato come tale, oppure che un farmaco subisca invece numerose trasformazioni verso forme molecolari che possono essere ancora farmacologicamente attive (o anche più attive rispetto alla molecola originale) oppure del tutto inerti per quanto concerne l'effetto desiderato. Nel caso, ad esempio,

degli inibitori nucleosidici e nucleotidici della transcriptasi inversa (N/NtRTIs), questi farmaci vengono somministrati in forma inattiva, e l'attivazione verso forme terapeuticamente utili avviene grazie ad una trasformazione metabolica che si svolge a livello intracellulare, tramite il processo di fosforilazione. Al contrario, gli inibitori della proteasi (PIs) e gli inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTIs) agiscono come tali, e la metabolizzazione ne condiziona una perdita di attività (con la parziale eccezione del nelfinavir e del suo metabolita detto "M8"). Se consideriamo in proposito i PIs e gli NNRTIs ci rendiamo conto come, seppur in misura variabile, questi farmaci siano soggetti ad importanti manipolazioni da parte dei nostri sistemi metabolici che ne condizionano in maniera e misura significative i valori delle concentrazioni della loro formulazione originale. Se consideriamo come i livelli delle concentrazioni degli antiretrovirali abbiano un'importanza critica sia per quanto concerne l'efficacia della terapia che per ciò che riguarda la tossicità, se ne deriva di conseguenza la necessità di garantire e mantenere valori di concentrazioni farmacologiche che siano al tempo stesso sufficientemente efficaci ed adeguatamente tollerate. E ciò non per una o due settimane (durata generica della maggior parte delle terapie anti-infettive) ma per tempi lunghi, molto più lunghi. Allo stesso modo, gli stessi sistemi metabolici, che già fisiologicamente non lavorano ad un ritmo costante bensì variabile, sono soggetti a significativi mutamenti d'intensità d'azione in seguito all'azione che su loro stessi esercitano i farmaci destinati ad essere metabolizzati, e sappiamo come già le conoscenze maturate in proposito ci consentano di evitare determinate associazioni farmacologiche (o di impiegarle eventualmente a dosaggi modificati). Posta in termini diversi la questione del ricorso alla farmacologia clinica per quanto riguarda gli antiretrovirali può essere altrimenti definita dalla necessità di approfondire e correggere sia variabilità spontanee del metabolismo sia modificazioni dello stesso indotte dalla presenza degli stessi antiretrovirali o di altri farmaci interferenti sugli stessi sistemi metabolici (intera-

zioni farmacologiche). Questa necessità è del tutto trascurabile nella maggior parte degli altri settori della terapia farmacologica in quanto, quando un farmaco qualsiasi viene immesso sul mercato, il dosaggio proposto è generalmente in grado di garantire nella stragrande maggioranza dei potenziali utenti dei livelli di concentrazione che siano al tempo stesso compatibili con l'efficacia attesa e con una ragionevole tollerabilità, motivo per cui nella maggior parte dei casi non è generalmente necessario un approfondimento farmacologico a livello del singolo individuo; le pur ampie oscillazioni di concentrazioni attribuibili alla variabilità spontanea risultano comunque all'interno di un intervallo di valori compatibile con gli obiettivi terapeutici. Quando ciò non succede, anche in altri settori si ricorre al monitoraggio farmacocinetico (Therapeutic Drug Monitoring - TDM), ed è il caso dei farmaci antiepilettici, della digitale, degli antibiotici aminoglicosidici, ecc... .

Per TDM intendiamo semplicemente la misurazione delle concentrazioni di farmaco ad opportuni intervalli dalla somministrazione. Si impiegano misure diverse, in funzione dei singoli farmaci e delle situazioni da indagare, ma i due parametri più impiegati sono la concentrazione al termine dell'intervallo di dosaggio (C_{trough}) e la misura dell'area sotto la curva descritta da misurazioni seriali del farmaco prese all'interno dell'intervallo di dosaggio (AUC).

Oltre alle numerose incognite che persistono circa le coordinate a lungo termine della terapia antiretrovirale, due principali elementi "tecnici" hanno concorso quindi alla valorizzazione dell'impiego della farmacologia clinica nella terapia antiretrovirale, il primo riconducibile come detto alle particolari caratteristiche intrinseche degli antiretrovirali (in particolare PIs e NNRTIs) ed alla loro "vulnerabilità metabolica", ed il secondo al fatto che le varie fasi del processo di sviluppo di un antiretrovirale sono state e vengono tuttora condotte in un regime operativo di urgenza (come ammesso dalla FDA - Food and

Drug Administration - e dagli altri agenti regolatori sovranazionali e nazionali), il che necessariamente comporta un ridotto bagaglio di conoscenze sperimentali sugli antiretrovirali al momento della loro immissione in commercio rispetto ad altri farmaci di altri settori. Si aggiunge, come fattore scarsamente correggibile, che le sperimentazioni cliniche a cui viene fatto riferimento per la valutazione della congruità di un antiretrovirale vengono condotte generalmente per tempi compresi nelle 48 o, più raramente, 96 settimane, ma che il farmaco in oggetto è destinato ad un uso che si protrarrà per molti anni, lasciando quindi alla valutazione post-marketing l'analisi delle potenziali ricadute di efficacia e tollerabilità che si renderanno visibili solo in tempi medi o lunghi (es. lipodistrofia ed alterazioni metaboliche).

Approfondimenti farmacologici: quando, perché e come?

Quando, perchè e come ricorrere ad approfondimenti farmacologici nella terapia antiretrovirale? Vi sono in proposito poche opinioni largamente condivise e molte proposte la cui realizzazione dipende spesso dalla disponibilità di un laboratorio in grado di effettuare la determinazione delle concentrazioni degli antiretrovirali e dalla disponibilità altrettanto importante della competenza necessaria nell'interpretazione dei risultati.

Le circostanze terapeutiche in cui si ammette senza indugio l'utilità di una verifica delle concentrazioni di farmaco sono almeno due, e vale a dire la possibilità di interazioni farmacologiche e la realizzazione di regimi terapeutici in situazioni di sensibilità virale già compromessa da precedenti terapie. Altre condizioni in cui il controllo delle concentrazioni farmacologiche sta acquisendo crescenti consensi sono rappresentate dalla contemporanea presenza di epatopatie croniche (circa il 50% della

popolazione di pazienti in cura in Italia è anche coinfecta con HCV) o altre disfunzioni critiche d'organo, dalla gravidanza e dalla inadeguata risposta virologica in pazienti sottoposti al primo trattamento antiretrovirale, situazione quest'ultima in cui il TDM può acquisire anche un valore quale strumento di controllo dell'aderenza terapeutica del paziente. E' importante sottolineare come l'impiego del TDM, nella maggior parte delle circostanze in cui questo viene effettuato, è un esercizio ancora a cavallo fra la routine clinica e la ricerca clinica.

Cosa si intende in proposito?

Ciò che generalmente definiamo come routinaria è una pratica che si fonda su inamovibili certezze, ovverosia su riferimenti consolidati; un esempio banale può essere quello relativo alla definizione di anemia o leucocitosi, alterazioni del numero delle cellule del sangue definite tali in funzione delle granitiche certezze che possediamo circa i valori normali degli stessi parametri. Mentre ciò che si intende in questo contesto per ricerca clinica è un processo di osservazione, monitoraggio ed analisi di dati clinici (farmacologico-clinici in questo caso) alla ricerca, fra i vari quesiti che nelle diverse circostanze possono porsi, anche di una migliore conoscenza di quello che, pur nei margini di una scienza comunque inesatta, può essere definito quale il comportamento "normale" a cui far riferimento per poter ottimizzare il regime terapeutico a livello del singolo individuo. Un esempio utile in questo caso è rappresentato da quanto attualmente indicato nelle linee guida internazionali circa il comportamento da tenere nella circostanza in cui si debba procedere al trattamento farmacologico contemporaneo della tubercolosi e dell'infezione da HIV.

E' noto come in particolare l'antitubercolare rifampicina determini significative alterazioni farmacocinetiche dei PIs, ed alcuni studi ci forniscono prova di ciò, aiutandoci ad orientare il nostro disegno terapeutico. E' purtroppo vero però che le indicazioni protocollari disponibili nelle linee guida si basano

sullo studio di un numero di pazienti che non supera le venti unità, motivo per cui, se è corretto far riferimento a queste indicazioni, è anche vero che non bisogna trascurare nella nostra attività l'opportunità di generare altre osservazioni in proposito, in modo da poter integrare ed eventualmente correggere i dati, ancora scarsi invero, su cui queste indicazioni si basano.

E ciò non solo da un punto di vista squisitamente farmacologico, ma anche in un'ottica più direttamente clinica, allo scopo di conoscere meglio, ad esempio, quale sia il rendimento terapeutico complessivo nel caso si scelga, per minimizzare le interazioni farmacologiche, di rinunciare ad una o all'altra classe di farmaci. Le interazioni farmacologiche sono quindi uno dei principali motivi di ricorso al TDM, e le problematiche poste dalla concomitanza di una terapia antitubercolare ne rappresentano forse l'esempio più significativo. L'impiego in particolare della rifampicina, che costituisce in proposito il farmaco antitubercolare di riferimento (insieme all'isoniazide), condiziona un aumento delle attività metaboliche responsabili della biotrasformazione dei PIs (con conseguente drastica riduzione delle concentrazioni di quest'ultimi), motivo per cui l'opzione più accreditata è quella di ricorrere ad un regime antiretrovirale in cui la componente "potente" è rappresentata da un NNRTI, quest'ultimo farmacologicamente compatibile con la rifampicina.

Nel caso non si possa ricorrere agli NNRTIs (resistenza, intolleranza), l'impiego dei PIs può essere perseguito sostituendo la rifampicina con la rifabutina, con modificazione individuale dei dosaggi nei due versanti. La relativa scarsità di dati che caratterizza ancora questo importante e particolare contesto terapeutico (la tubercolosi è in aumento ovunque) giustifica al momento il consiglio di separare possibilmente nel tempo le due terapie; se il bilancio immuno-virologico individuale lo permette si ritiene di raccomandare l'inizio della terapia antitubercolare, da lasciare isolata per almeno i primi due mesi, e quindi successi-

vamente di dare inizio alla terapia antiretrovirale. Nelle migliori circostanze, in sei mesi di tempo si esaurisce la terapia anti-tubercolare e quindi l'inizio successivo della terapia antiretrovirale è esente da complicanze farmacologiche.

Ancor meno esperienza è disponibile per quanto riguarda l'uso del metadone nel controllo degli stati di tossicodipendenza da oppiacei. Il metadone subisce gli effetti dell'azione stimolante degli NNRTIs sui sistemi metabolici (il citocromo P450 in almeno due delle sue componenti, CYP 3A4 e 2D6) ed in pochi giorni i livelli di metadone vengono a ridursi fino a livelli di concentrazione non più compatibili con il compenso individuale desiderato (con palese insorgenza dei sintomi di astinenza). L'opzione suggerita è quella di ricorrere all'impiego dei PIs, tenendo però presente come anche quest'ultimi sortiscano un effetto riduttivo sui parametri farmacocinetici del metadone. Gli studi sono veramente scarsi in proposito e ci si accorge spesso come in chiave empirica ne sappian di più i prescrittori (e gli stessi pazienti!) che già hanno avuto esperienze in proposito rispetto a quanto in tal senso è noto nel curriculum scientifico dei farmaci.

Altri importanti contesti di interazione farmacologica sono quelli relativi agli anticonvulsivanti, alle benzodiazepine, alle statine ed alla ribavirina, unica circostanza quest'ultima in cui i potenziali problemi si riferiscono agli NRTIs (in particolare ddI, ddC, AZT e d4T) e non alle altre classi. Anche, e direi soprattutto, per quanto riguarda questi farmaci gli studi dedicati allo studio delle interazioni sono poco numerosi ed in larga parte si tratta di descrizione di singoli casi. Le specifiche indicazioni per fronteggiare queste circostanze sono quindi largamente basate su inferenze disponibili circa il comportamento degli stessi farmaci in situazioni meglio studiate che presentino significative analogie con la co-somministrazione di antiretrovirali. La vigilanza farmacologica deve necessariamente far parte della condotta terapeutica ed il TDM, a mio sommo

avviso, deve trovare piena applicazione.

Non dimentichiamoci delle interazioni più ovvie, ovverosia di quelle che intervengono fra gli stessi antiretrovirali. Notissima, ben caratterizzata ed utilmente applicata (le interazioni non sono sempre sfavorevoli) è quella fra il ritonavir (RTV) e gli altri PIs. E' noto come l'impiego del RTV assieme ad altri PIs permetta di raggiungere livelli di concentrazione di quest'ultimi in grado di apportare obiettivi benefici in termini immunovirologici. L'innalzamento delle concentrazioni dei PIs ottenibile attraverso la co-somministrazione di dosi non terapeutiche di RTV ha permesso di superare determinati livelli di resistenza già indotta da precedenti terapie.

La stessa co-formulazione farmaceutica di RTV e lopinavir (LPV) è testimonianza efficace della congruità di questa strategia farmacologica. Di crescente attualità, in particolare per la complessità che stanno assumendo le resistenze farmacologiche, la strategia di associare NNRTIs ai PIs. Questa associazione, pur con variabilità dipendenti in particolare dai singoli farmaci utilizzati, comporta un aumento della velocità di eliminazione dei PIs indotto dagli NNRTIs, e quindi condiziona la necessità di modificare il dosaggio, almeno dei PIs. Ritengo che, viste le scarse informazioni di cui disponiamo in proposito, l'applicazione del TDM sia senz'altro auspicabile, sia nell'interesse del singolo paziente che allo scopo di generare quella quantità minima di informazioni che ci permettano di adottare su scala non più individuale ma bensì generale, le misure necessarie al disegno del migliore regime di associazione farmacologiche fra i farmaci delle due classi.

In proposito è da rilevare come la farmacologia clinica debba procedere in parallelo all'approfondimento virologico di quei parametri che permettono di stabilire quali siano i livelli utili di farmaco da raggiungere in queste complesse circostanze. Se è vero che disponiamo di dati attendibili circa il valore delle concentrazioni di farmaco utili nel caso di isolati virali mai

esposti a terapia antiretrovirale, è anche vero che la strada per definire con precisione quali siano i valori di riferimento nel caso della presenza di resistenze è ancora lunga e non può prescindere dall'effettuazione di opportune ricerche cliniche interdisciplinari.

Due ultime parole su possibili applicazioni in futuro del TDM nella terapia antiretrovirale riguardano la possibilità di trarre informazioni dalla conoscenza dei parametri farmacocinetici che vadano oltre quelle immediatamente necessarie alla risoluzione dei descritti problemi farmacologici circostanziali. Ci si riferisce ai risultati preliminari di alcuni studi prospettici che indicherebbero come per alcuni farmaci, il valore delle concentrazioni non solo risulterebbe predittivo della risposta iniziale alla terapia, ma anche della durata nel tempo dei benefici ottenuti. Se queste premesse venissero confermate, in una dinamica terapeutica che si sviluppa al momento per l'intera durata della vita del paziente, questo genere di informazioni ottenibili attraverso la misurazione delle concentrazioni dei farmaci antiretrovirali andrebbero ulteriormente ad arricchire il valore aggiunto che la farmacologia attualmente già fornisce alla gestione terapeutica dell'infezione da HIV.

QUANDO INTERROMPERE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

A cura di

Dr.ssa Cristina Mussini
Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali
Policlinico Universitario di Modena

Credo che il dogma di una terapia antiretrovirale che duri ininterrottamente per tutta la vita possa considerarsi ormai superato e non tanto dai medici quanto dai pazienti. Sono stati questi ultimi, infatti, a decidere di effettuare delle "vacanze terapeutiche", concordate o meno con i curanti, e, pertanto, a guidare i ricercatori a testare la sicurezza di un approccio terapeutico che comprendesse anche periodi senza terapia. Come spesso accade, gli studi pianificati a tavolino basandosi solo su dati immunologici, senza tener conto dell'impatto sulla qualità della vita del paziente, come quelli di interruzione strutturata della terapia, sono falliti. Se è vero, infatti, che il fallimento principale degli studi che comprendevano periodi prefissati di sospensione terapeutica intervallati a periodi in terapia, è stato quello di non riuscire nell'intento dell'autovaccinazione, è stata altresì evidente l'estrema difficoltà con la quale i pazienti aderivano a tali periodi con e senza terapia. Inoltre, a decretare definitivamente la fine di tale strategia terapeutica, sono stati i dati sull'emergenza di resistenze, soprattutto nei pazienti che erano stati trattati precedentemente con mono e duplice terapia, evidenziata dallo studio italiano PART coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Gli studi che hanno, invece, fornito dati sulla possibilità di rimanere in sospensione di terapia per lunghi periodi di tempo

sono stati quelli sulle interruzioni definite CD4-guidate. L'idea alla base di questi studi, che riflettono un fenomeno che si verifica quotidianamente nei nostri ambulatori, è di verificare quanto tempo si possa restare senza terapia interrompendola in presenza di un livello di linfociti CD4+ elevati, di solito superiore alle 500 cellule/mL.

La maggior parte di tali studi ha incluso pazienti con viremie plasmatiche di HIV inferiore a 50 copie/mL che assumevano la terapia antiretrovirale da diversi anni e che erano ansiosi di potersi concedere una pausa; tuttavia, alcuni hanno incluso pazienti in fallimento virologico in presenza di linfociti CD4+ elevati. In effetti, le interruzioni sembrano essere indicate, a mio parere, in entrambe le tipologie di pazienti, anche se per motivi diversi; infatti, mentre nei primi viene sentita la necessità di cercare di ridurre le tossicità a lungo termine diminuendo il tempo d'esposizione ai farmaci, nei secondi è difficile iniziare regimi comprendenti ad esempio PI-rinforzati con ritonavir in presenza di linfociti CD4+ elevati. Gli studi condotti fino ad oggi sono stati sia randomizzati come ad esempio il BASTA e prospettici ma non randomizzati come quello multicentrico condotto dal nostro gruppo.

Tutti gli studi effettuati hanno evidenziato un ruolo predittivo del valore nadir dei linfociti CD4+ e, quello condotto da nostro gruppo in particolare, anche di una durata superiore ai 12 mesi del periodo di carica virale plasmatica di HIV inferiore a 50 copie/mL. Questi dati hanno portato alcuni autori ad ipotizzare una terapia intermittente, cioè iniziata in presenza di un valore di linfociti CD4+ maggiore di 350 cellule/mL, proseguita per un periodo superiore a un anno di viremia plasmatica di HIV inferiore a 50 copie/mL e poi interrotta. In considerazione del fatto che, un inizio della terapia antiretrovirale più precoce potrebbe comportare non pochi problemi dal punto di vista degli effetti collaterali, il nostro gruppo ha voluto vedere che cosa succedesse interrompendo la HAART nei pazienti che l'a-

vevano iniziata in presenza di un valore di linfociti CD4+ pari a quello suggerito dalle attuali linee guida di terapia antiretrovirale e cioè compreso tra 250 e 350 cellule/mL. Lo studio ha dimostrato che tale gruppo di 43 pazienti poteva rimanere senza terapia per una media di 61 settimane, indicando come non vi sia, al momento, alcuna giustificazione a elevare il valore di linfociti CD4+ per l'inizio della terapia antiretrovirale, nemmeno nell'ambito di una strategia d'interruzione. Quando si parla di periodo in sospensione dalla terapia va sottolineato che il tempo medio stimato si riferisce, in questo caso, a quello intercorso tra la sospensione e il raggiungimento di un valore di linfociti CD4+ inferiore alle 350 cellule/mL o la ripresa della terapia per espressa volontà del paziente nonostante una conta dei linfociti CD4+ superiore a 350 cellule/mL. Quest'ultimo aspetto è particolarmente importante in quanto soggetti abituati ad avere un numero di linfociti CD4+ stabilmente elevato si possono spaventare della discesa repentina di tali valori che segue l'interruzione della terapia antiretrovirale e pertanto richiedere di riprendere la terapia.

Quando si può considerare privo di rischi interrompere la terapia sulla base degli studi condotti fino ad oggi sia randomizzati che non? La prima risposta da dare non riguarda i valori viroimmunologici ma il rapporto medico-paziente. Per minimizzare i rischi di progressione clinica l'interruzione deve sempre essere concordata con il curante o, almeno, comunicata il più presto possibile in modo da poter effettuare dei controlli clinici e bioumorali ravvicinati, ad esempio ogni 2 mesi. Infatti, benché gli studi condotti finora abbiano evidenziato l'insorgenza di un numero esiguo di infezioni opportunistiche, tutte si sono verificate in presenza di un valore di linfociti CD4+ inferiore alle 200 cellule/mL che o non era stato rilevato perché il paziente non si era presentato ai controlli oppure ne era stata ignorata la pericolosità e non era stata reintrodotta la terapia antiretrovirale nonostante la prescrizione. Inoltre, il paziente deve essere informato dettagliatamente dell'emivita plasmatica

dei diversi farmaci per evitare lo sviluppo di fenomeni di resistenza legati al persistere di un farmaco inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa in quasi mono-terapia per alcuni giorni. Dovranno poi essere ben esplicitate le possibili complicanze cliniche, cioè il possibile sviluppo di una sindrome simile antiretrovirale acuta del tutto somigliante a quella da sierconversione caratterizzata da linfadenomegalia, febbre e rash cutaneo, ma anche l'insorgenza di infezioni opportunistiche maggiori o minori, la ricomparsa della piastrinopenia e il possibile peggioramento di patologie dermatologiche quali psoriasi o rosacea o dell'epatite B, quest'ultima qualora vengano interrotti farmaci quali la lamivudina e/o il tenofovir.

Il counselling dovrà riguardare anche l'aumentato rischio di trasmissione al partner legato all'aumento di viremia plasmatica di HIV che si verifica di norma dopo la sospensione. In conclusione, credo che una possibile strategia che includa le interruzioni terapeutiche CD4-guidate dovrebbe essere effettuata in soggetti che abbiano iniziato la terapia antiretrovirale in presenza di un valore di linfociti CD4+ compreso tra 250 e 350 cellule/mL, che abbiano raggiunto stabilmente un livello di linfociti CD4+ maggiore di 500 cellule/mL e che abbiano avuto un periodo di viremia plasmatica di HIV inferiore a 50 copie/mL >12 mesi.

Detto questo credo che in presenza di elevati livelli di linfociti CD4 e di una viremia plasmatica di HIV sia inferiore sia superiore alle 50 copie/mL sia lecito per ogni paziente con infezione da HIV, indipendentemente dal valore nadir di tali cellule, richiedere al proprio curante un periodo di sospensione e valutarne con lui l'opportunità. Infine, benché gli effetti immunovirologici delle sospensioni terapeutiche siano ancora oggetto di studio da parte della comunità scientifica, credo che né i medici né i pazienti dovrebbero essere spaventati dai periodi di sospensione e che le sospensioni terapeutiche periodiche dovrebbero essere prese in considerazione anche in una strate-

gia terapeutica volta a ottimizzare l'aderenza. Infatti, in alcuni pazienti dichiaratamente non-aderenti, in presenza di un elevato valore di linfociti CD4+, è sicuramente meglio sospendere la terapia piuttosto che mantenerla con il rischio che il paziente accumuli mutazioni.

LA TERAPIA CHIRURGICA DELLA LIPODISTROFIA

A cura di

Dr. Giovanni Guaraldi
Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali
Policlinico Universitario di Modena

Gli interventi di chirurgia plastica rappresentano i trattamenti più efficaci e rapidi per la correzione di alcune delle manifestazioni morfologiche che caratterizzano la sindrome lipodistrofica. Tuttavia gli studi clinici di efficacia di questi trattamenti sono sporadici e non esistono valutazioni comparative fra le varie procedure chirurgiche abitualmente utilizzate.

E' limitativo pensare che solo la terapia chirurgia sia in grado di affrontare le alterazioni morfologiche, o parimenti ritenere di affrontare in modo disgiunto il trattamento delle alterazioni morfologiche da quelle metaboliche. Ad esempio, chi affronta un protocollo chirurgico per la lipoatrofia facciale avrà un evidente risultato estetico ma certo non modifica la storia evolutiva della lipodistrofia o il proprio rischio cardiovascolare.

Un problema rilevante è poi rappresentato dalla scelta dell'outcome finale dei trattamenti chirurgici. Personalmente ritengo che non ci si possa accontentare di una valutazione estetica, bensì sia necessario ricercare un miglioramento dell'immagine corporea del paziente che comprende la percezione del sé nei rapporti con gli altri e che si traduce nei gesti di vita quotidiana e nelle relazioni interpersonali e intime del soggetto.

Pur con tutte queste difficoltà interpretative, la terapia chirurgica è oggi parte integrante del trattamento della lipodistrofia e diventa un percorso fondamentale per cercare di dare una risposta al paziente che vive le alterazioni morfologiche come segno visibile della propria condizione di sieropositivo e come nuovo stigma di questa condizione.

Terapia chirurgica dei fenomeni di lipoaccumulo

La terapia chirurgica dei fenomeni di lipoaccumulo prevede il trattamento dei lipomi localizzati del sottocute. Al contrario il trattamento degli accumuli sottocutanei distribuiti circonferenzialmente alla vita o ai fianchi o disposti a panno nella regione dorsale, hanno un limitato beneficio estetico. Parimenti non sono aggredibili chirurgicamente gli accumuli intraviscerali. L'asportazione chirurgica di questo materiale adiposo può determinare fenomeni aderenziali con il rischio conseguente di complicanze chirurgiche maggiori. I trattamenti chirurgici dei lipomi localizzati del sottocute comprendono la liposuzione e la dermolipectomia.

Liposuzione

La liposuzione consiste nell'aspirazione del grasso mediante cannule introdotte nel tessuto sottocutaneo attraverso un piccolo foro, collegate ad una siringa o ad un aspiratore automatico. E' cura del chirurgo collocare tali fori in posizioni nascoste (pieghe e solchi naturali della pelle). E' possibile associare all'aspirazione un trattamento intraoperatorio del grasso mediante ultrasuoni. Le onde ultrasoniche applicate nel contesto del tessuto adiposo, esercitano effetti micromeccanici, di cavitazione ed effetti termici, che nel loro complesso portano alla colliquazione delle cellule adipose, nel rispetto dell'integrità della trama connettivo-vascolare circostante. Tale applicazione nel contesto dei fenomeni di accumulo da lipodistrofia appare poco

vantaggiosa, infatti il tessuto adiposo neoformato è spesso di consistenza aumentata e nel contesto di una trama fibrosa non aggredibile con ultrasuoni.

Il rischio di fenomeni di embolia grassosa con passaggio in circolo di frammenti lipidici è solo teorico quando l'intervento è eseguito in mani esperte, con la precauzione di non rimuovere, nella stessa seduta, oltre 2 litri di materiale lipidico.

Dermolipectomia

L'intervento di dermolipectomia consiste nell'asportazione del tessuto adiposo in concomitanza con l'eccesso cutaneo presente al di sopra di esso. La dermolipectomia è preferibilmente utilizzata nei casi di recidiva di gobba di bufalo, in cui il tessuto adiposo risulta più fibroso e compatto o nei casi di un contestuale eccesso cutaneo. Nei casi di voluminosi accumuli adiposi addominali con fenomeni di ripiegamento del sottocute a mo' di "grembiule addominale" è consigliabile un intervento di addominoplastica con trasposizione dell'ombelico.

Terapia chirurgica dei fenomeni lipoatrofici

La terapia chirurgica non appare di aiuto nel trattamento dei fenomeni lipoatrofici di arti e glutei. L'uso in queste sedi di materiali riempitivi ha portato risultati estetici deludenti e frequenti fenomeni di dislocazione migrazione dei riempitivi stessi. La chirurgia plastica trova invece la sua massima applicazione nel trattamento della lipoatrofia del volto. Questa comprende il lipofilling secondo la tecnica di Coleman (autotrapianto di tessuto adiposo) oppure le infiltrazioni di materiali riempitivo alle guance.

Lipofilling

Il lipofilling consiste nel prelievo di tessuto adiposo dalla sede sottocutanea addominale e il trasferimento cellulare alle guance.

E' effettuabile solo nelle persone con tessuto adiposo residuo in sede sottocutanea addominale o inguinale. L'adipe viene prelevato con liposuzione meccanica, centrifugato e separato dall'olio e dal sangue mantenendo la vitalità delle cellule adipose e infine iniettato in regione sottocutanea dove determina una neoangiogenesi tessutale che permette la vitalità a lungo termine dell'impianto cellulare. Questa tecnica chirurgica non presenta effetti collaterali a distanza, utilizzando un materiale omologo del paziente. Per evitare complicanze infettive, l'intervento deve essere eseguito in sala operatoria, in completa asepsi, ponendo il paziente in sedazione profonda o narcosi. Gli effetti collaterali possono essere rappresentati da ecchimosi o asimmetrie del volto dovute a una diversa percentuale di riassorbimento tessutale.

Infiltrazioni di materiali riempitivo alle guance

Il 40% circa delle persone con lipoatrofia grave del volto non presentano tessuto adiposo residuo in sede sottocutanea addominale: è pertanto necessario il ricorso a materiali riempitivi (fillers). Questi possono essere classificati in base alla loro composizione chimica:

1. *Fillers biologici*: sono molecole totalmente "naturali" che vanno incontro ad un riassorbimento cutaneo più o meno rapido (collagene bovino, collagene autologo, acido ialuronico, acido polilattico). Collagene e l'acido ialuronico non sono utilizzabili in pratica nelle lipoatrofie del volto perché il volume di riempitivo da utilizzare sarebbe troppo grande; necessitando reinterventi con frequenza ravvicinata e con costi estremamente elevati. Interessante è invece l'utilizzo dell'acido polilattico (New-fill), recentemente approvato dalla Food and Drug Administration (USA) per il trattamento della lipoatrofia al volto HIV correlata. Questa sostanza sintetica determinando una risposta infiammatoria in sede sottocutanea, stimola la formazione di neocollagene in sede dermica. Il prodotto deve essere diluito e questo passaggio è cruciale rispetto al rischio di formazione di piccoli

accumuli simil granulomatosi che rendono il materiale non perfettamente riassorbibile. Appare necessario eseguire periodicamente infiltrazioni per mantenere il risultato volumetrico raggiunto;

2. *Fillers sintetici* (non riassorbibili): presentano un riassorbimento molto lento o rimangono nel sito di iniezione in modo permanente. I maggiormente utilizzati sono il poliacrilamide, polialchilammide, idrossiapatite di calcio. Il primo prodotto, denominato Aquamid è stato estensivamente studiato in studi di tossicologia e garantisce assoluta biocompatibilità della sostanza. Il materiale iniettato determina una protesi gelatinosa in sede sottocutanea e il riassorbimento della sostanza appare inferiore al 20% determinando un risultato duraturo nel tempo. L'esperienza clinica con la polialchilammide (Bio-Alcamid) appare invece meno definita e sono numerosi i casi anedottici di complicanze per contaminazione batterica del prodotto o per comparsa di granulomi da corpo estraneo. Promettente appare il trattamento con idrossiapatite di calcio o coaptite (Bioform) che unisce i vantaggi dei prodotti riassorbibili inducendo neocollagenogenesi dermica, pur permanendo in sede sottocutanea andando incontro solo a lento riassorbimento.

Per concludere ancora una volta mi preme sottolineare che la lipodistrofia è un fenomeno dinamico in continua evoluzione che necessita di interventi multidisciplinari. I trattamenti medici, quelli chirurgici e gli interventi educativi sullo stile di vita devono essere pertanto integrati nell'obiettivo di minimizzare i rischi biologici e di dare una risposta al livello di sofferenza psicologica dei pazienti che vivono con questa condizione morbosa.

I trattamenti chirurgici appaiono efficaci nel trattamento delle alterazioni morfologiche, ma necessitano di competenze specialistiche e di esperienza clinica.

VACCINAZIONI: PREVENZIONE INTELLIGENTE A LUNGO TERMINE

A cura di

Frida Bartoli
Nadir Onlus

La prevenzione di malattie sessualmente trasmesse (MST) è un tema che deve essere particolarmente caro alle persone HIV-positive. Avere rapporti sessuali protetti ("safe sex") e/o avere comportamenti che implicino il 'concetto di sicurezza' in generale (ossia comportamenti cosiddetti "non a rischio", cioè prendere tutte le misure necessarie affinché non ci sia trasmissione dell'HIV o di altri virus) è un *modus vivendi* da adottare principalmente per due ragioni:

- ✓ la persona HIV-positiva è portatrice di una patologia seria ed infettiva;
- ✓ la persona HIV-positiva, causa sistema immunitario deficitario, mette a rischio la propria salute se si infetta con altri agenti patogeni.

Il concetto di "safety" dunque va visto in un'ottica assolutamente bilaterale: tutti i comportamenti atti a prevenire le MST sono utili sia alla persona HIV-positiva sia alla società. Questo capitolo non vuole trattare dei comportamenti pratici da aversi per la prevenzione di MST, come ad esempio l'uso del profilattico: questi suggerimenti sono elencati in numerose pubblicazioni di altrettante associazioni che compiono un lavoro serio e sistematico sul territorio. Le associazioni dei pazienti ed i medici stes-

si svolgono counselling ad hoc: ci limitiamo a raccomandare sia ai medici sia ai pazienti la necessità di esplicitare questi argomenti (in sede di colloquio), in quanto ogni tipo di perplessità, curiosità o dubbio è bene che sia chiarito ed evaso, per la salute stessa della persona HIV-positiva.

Esistono particolari accorgimenti consigliati dalle linee guida internazionali, ma che invece in Italia stentano a decollare, ossia la possibilità di vaccinarsi per alcune di queste malattie. La vaccinazione è la forma tecnologica per eccellenza della prevenzione. Prevenire la trasmissione di alcune malattie attraverso un percorso di vaccinazioni è un comportamento che evidenzia responsabilità civica, ma anche volontà di salvaguardarsi. E' evidente il beneficio che una persona HIV-positiva può trarre dalle vaccinazioni: prevenire complicanze o coinfezioni è assolutamente vantaggioso. Ecco perché (cosa che accade in molti stati) la raccomandazione alle persone sieropositive di vaccinarsi dovrebbe essere quasi automatica. In Italia questo dovrebbe accadere di più: la creazione di "percorsi" ad hoc dovrebbe essere un obiettivo non solo delle associazioni dei pazienti, ma degli stessi infettivologi e del sistema sanitario nazionale stesso. Non si comprende come mai ci sia talvolta riluttanza da parte dei medici stessi ad esortare le persone ad intraprendere questi tipi di percorsi. Le motivazioni addotte sono spesso non chiare: tutti concordano sulla positività del provvedimento, ma nessuno opera sistematicamente in questo senso ed il costo sociale è estremamente elevato.

In particolare esiste la possibilità di prevenire due malattie non solamente per la persona HIV-positiva, ma anche per la popolazione in generale: l'epatite A e l'epatite B. Queste due patologie, derivanti dai virus A e B (HAV e HBV), sono potenzialmente pericolose e fatali, nonché a trasmissione sessuale. L'analisi "a tavolino" che spesso si compie, rispetto al fatto che queste malattie possano riguardare o meno l'individuo singolo visto i suoi comportamenti e stili di vita, è inutile e sterile: dal

momento in cui esiste un percorso vaccinale semplice e sicuro, ora anche unificato per le due epatiti, non dovrebbe esserci nemmeno il sollevamento della questione. Queste vaccinazioni sono ancor più raccomandate per soggetti coinfetti HIV/HCV, ossia con anche l'epatite C. Purtroppo non si è ancora riusciti a sviluppare un vaccino per questo ultimo virus (HCV), come anche per quello dell'immunodeficienza umana.

Il percorso vaccinale per la prevenzione dell'epatite A è di due iniezioni a distanza di 6 mesi, comportando una conseguente immunizzazione per 10 anni. Per l'epatite B è invece di tre iniezioni in 6 mesi, sempre con conseguente immunizzazione teorica di 10 anni. Esiste un vaccino che combina i due percorsi: tre immunizzazioni in 6 mesi sono sufficienti per la prevenzione delle due epatiti. Sono scarsissimi i soggetti che "non rispondono" alle vaccinazioni. Prima di intraprendere un percorso vaccinale, il controllo dei parametri (markers) immunologici viene eseguito tramite esami del sangue specifici. I pochi studi a disposizione sugli effetti delle vaccinazioni in persone HIV-positive hanno mostrato sicurezza. Talvolta però i soggetti HIV-positivi risultano "non responders" ai vaccini, ossia non si immunizzano. Le ragioni specifiche non sono state esattamente ancora chiarite. Certamente il valore aggiunto, in caso di immunizzazione raggiunta, per la prevenzione di possibili coinfezioni è indiscutibile.

La scelta di intraprendere un percorso vaccinale di qualunque tipo (esistono vaccini per tante malattie, per esempio anche per la classica influenza) va sempre discusso in sede di colloquio medico-paziente, in riferimento anche alla situazione specifica immunitaria della persona singola.

Prevenire una malattia (specialmente se trasmissibile) con tutte le armi che sono a disposizione, siano esse meccaniche (profilattico) o tecnologiche (vaccini), è uno slogan che, se fatto proprio, è di enorme utilità all'individuo singolo e alla società stessa.

LA NUTRIZIONE COME CHIAVE DEL BENESSERE

A cura di

David Osorio
Nadir Onlus

La dieta di una qualunque persona, con HIV o senza, dovrebbe cercare di incontrare tutti gli elementi nutrizionali di cui necessita. Essere HIV-positivi non significa dover cambiare drasticamente un regime alimentare, ma piuttosto renderlo più attento e bilanciato.

Per "maneggiare" una materia bisogna acquisire competenze. L'educazione nutrizionale dovrebbe essere quindi parte integrante del bagaglio di competenze di una persona con HIV. La mediazione e l'intervento in tal senso della struttura sanitaria a cui la persona afferisce sarebbe dunque più che auspicabile.

In generale una dieta salutare e bilanciata aiuterà a mantenere il giusto peso corporeo, le corrette assunzioni di cibo e come conseguenza lo stato di salute. Tutto ciò potrebbe anche implicare un cambiamento delle abitudini di vita di una persona. Questa mini-rivoluzione va inquadrata in un contesto generale del "volersi bene" ed aiutare il proprio fisico. Mangiare bene ed in modo appropriato aiuta a mantenere il buon funzionamento del sistema immunitario, a proteggere il corpo contro le infezioni e a rimanere in forma.

Esistono situazioni particolari. Ad esempio se si assumono farmaci antiretrovirali, è più importante avere una nutrizione specifica e corretta, in quanto essi possono causare cambiamenti

nelle modalità di metabolizzazione, utilizzo e immagazzinamento di alcune componenti, in particolare dei grassi. Altre condizioni associate all'HIV influenzano il consumo del cibo, la digestione e l'assorbimento, mentre altre ancora influiscono sulle funzioni del corpo. Molti dei sintomi di queste condizioni (diarree, perdita di peso, irritazione della bocca e della gola, nausea o vomito) sono gestibili attraverso un'alimentazione appropriata.

Una buona nutrizione sarà dunque di complemento e di rinforzo rispetto all'effetto di qualsiasi terapia per HIV e rispetto all'effetto naturale della patologia stessa sul corpo.

Invitiamo i lettori a consultare sul sito www.nadironlus.org una guida sulla nutrizione che Nadir ha redatto in collaborazione con la FAO e l'OMS.

Macronutrienti e micronutrienti

Le sostanze alimentari di cui un organismo ha bisogno per il normale sviluppo e il mantenimento di uno stato di buona salute sono dette "nutrienti".

Tra questi si distinguono:

✓ i macronutrienti, cioè proteine, lipidi (grassi) e carboidrati necessari per la produzione di energia e per la crescita;

✓ i micronutrienti, cioè le vitamine (A, B, C, D, E, K), i minerali (calcio e fosforo) e gli oligoelementi (ferro, zinco, selenio e manganese).

Ai macro- e ai micronutrienti si devono aggiungere l'acqua e le fibre alimentari.

Le vitamine e i sali minerali, necessari in piccole quantità (milligrammi o microgrammi), svolgono importanti funzioni di regolazione dei processi metabolici, oltre a essere parte costituente di alcuni organi. Le carenze croniche di micronutrienti possono essere dannose per l'organismo ed essere causa di condizioni patologiche.

Una dieta salutare e bilanciata fornisce dunque i cibi nelle corrette quantità e in combinazioni che sono sane, sicure e senza sostanze dannose. Prevenire è meglio che curare: iniziare quanto prima a fare una dieta sana e bilanciata è raccomandabile.

Alimentazione: una chiave per gestire le complicanze da HIV

Una persona con HIV che non ha sintomi della malattia non ha bisogno di una dieta specifica, tuttavia è consigliabile adottare un regime alimentare salutare e bilanciato per soddisfare le esigenze proteiche ed energetiche.

In presenza del virus, infatti, le difese del sistema immunitario lavorano di più per combattere l'infezione. Questo processo aumenta le esigenze di energia e di nutrienti.

Ulteriori infezioni e la febbre, per esempio, aumentano ulteriormente le esigenze di cibo del corpo. Le persone con HIV devono quindi mangiare di più per soddisfare le esigenze extra di energia e di nutrienti.

Per migliorare la prognosi è assolutamente necessario trattare e, se possibile, prevenire la malnutrizione. Un supporto nutrizionale precoce permette più facilmente di prevenire la perdita di massa magra (ovvero le masse muscolari) o addirittura di ricostituirla.

Una ridotta assunzione di nutrienti (calorie e proteine, soprattutto), il malassorbimento intestinale, l'ipermetabolismo muscolare e l'aumento del dispendio energetico sono le cause principali della malnutrizione: ecco perché sottolineiamo l'importanza di una corretta alimentazione e dell'educazione nutrizionale.

Cibo e HIV

Di seguito sono prese in considerazione alcune situazioni comuni connesse alla patologia.

L'HIV riduce il consumo di cibo

Le persone con HIV spesso non mangiano sufficientemente perché:

- ✓ la malattia e le medicine possono ridurre l'appetito, modificare il sapore dei cibi ed anche impedire che il corpo li assorba correttamente;
- ✓ sintomi quali l'irritazione della gola e della bocca, la nausea ed il vomito, rendono difficile il mangiare;
- ✓ la stanchezza, l'isolamento e la depressione riducono l'appetito e la voglia di cucinare e mangiare regolarmente.

L'HIV riduce l'assorbimento del cibo

Il cibo, una volta mangiato, è trasformato dalla digestione in sostanze nutrienti. Queste sostanze entrano nella circolazione sanguigna attraverso le pareti dell'intestino e sono trasportate agli organi e ai tessuti del corpo che ne hanno bisogno. Una delle conseguenze dell'HIV e di altre infezioni è che le pareti dell'intestino potrebbero essere danneggiate: se l'alimento non le attraversa correttamente il cibo non è ben assorbito. Uno degli effetti di tale situazione è la diarrea. Quando una persona ha la diarrea (evento abbastanza comune anche dovuto ai far-

maci), il cibo attraversa troppo velocemente le pareti dell'intestino, non è digerito correttamente e sono quindi assorbiti pochi nutrienti. La riduzione del consumo di cibo e dell'assorbimento comporta perdita di peso e malnutrizione. In questa situazione il corpo utilizza le proprie riserve di energia consumando il grasso corporeo e le proteine dei muscoli. Se la perdita di peso coinvolge in modo particolare la massa magra o muscolare, a lungo termine si profila una costante diminuzione di forza fisica, con conseguente apparizione di stanchezza o astenia. La perdita di massa magra è pertanto da evitare accuratamente per non diminuire la qualità della vita.

Nei casi sopra esaminati, derivanti da varie situazioni di gestione delle patologia, l'alimentazione può giocare un ruolo fondamentale nella loro prevenzione e gestione. Parlare con il proprio medico curante rispetto all'acquisizione di alcune nozioni specifiche sull'alimentazione o chiedere di parlare con uno specialista in materia è certamente un'azione di buon senso e lungimirante.

I farmaci e l'alimentazione

In questa sede vogliamo semplicemente ricordare che alcuni farmaci antiretrovirali necessitano di particolare accorgimenti nell'alimentazione: per alcuni bisogna mangiare contemporaneamente alla loro assunzione, per altri è richiesto che si mangino certi particolari cibi per assicurarne meglio l'assorbimento, per altri ancora è richiesto il digiuno.

E' importante comprendere e ottemperare a queste indicazioni, in quanto un'alimentazione corretta, in questo caso, è base per un corretto assorbimento dei medicinali e quindi per la loro efficacia.

Conclusioni

La gestione dell'infezione da HIV, grazie alle terapie, si sta profilando come situazione di cronicità. Appare evidente che una corretta nutrizione non impedisce patologie specifiche quali la wasting syndrom (perdita di massa magra) o la lipodistrofia, ma ne può ostacolare e ritardare gli aspetti devastanti più evidenti. L'acquistare uno stile di vita che vede nelle terapie farmacologiche, nell'alimentazione e nell'attività fisica specifica i cardini di una situazione generale di benessere dovrebbe essere uno standard per la persona con HIV. La conseguenza di tutto ciò è, auspicabilmente, la caduta di molti pregiudizi (siano essi personali o interpersonali) a favore di una migliore integrazione sociale.

Questa sfida è possibile: molte persone conducono una vita di benessere che riesce ad unire i differenti aspetti prima citati. Se visti non rigidamente, sono attività assolutamente coniugabili tra loro, costituendosi come base solida per una buona qualità delle vita.

L'ATTIVITA' FISICA COME CHIAVE DEL BENESSERE

A cura di

David Osorio
Nadir Onlus

La presenza del virus nel corpo può alterarne l'aspetto e diminuire la forza fisica. A questo problema, si aggiungono gli effetti della terapia che a volte possono includere la lipodistrofia, già descritta in questo manuale, intesa come alterazione delle masse corporee e dei livelli ematici di colesterolo e dei trigliceridi. Inoltre, la consapevolezza di essere portatori del virus dell'HIV influenza lo stato d'animo e può causare stati d'ansia e depressione.

E' stato scientificamente accertato che l'attività fisica costituisce un mezzo efficace nella lotta contro questi problemi e che deve essere inclusa come parte integrante nella gestione a lungo termine dell'HIV.

Ovviamente non si può separare l'importanza di una corretta nutrizione da quella dell'attività fisica. Una buona nutrizione, insieme all'esercizio fisico, rinforzano corpo e mente e sono la base necessaria per ottimizzare i benefici della terapia contro l'HIV e altre possibili infezioni.

La ricerca ha dimostrato che le persone con HIV che praticano esercizi fisici regolarmente hanno una migliore qualità della vita.

I benefici sono dunque fisici, psicologici e sociali.

Benefici físicos

- ✓ Miglioramento del funzionamento del cuore e dei polmoni.
- ✓ Rinforzamento della massa muscolare e ossea.
- ✓ Maggiore coordinamento e flessibilità dei movimenti.
- ✓ Maggiore resistenza alla fatica.
- ✓ Miglioramento del sistema digestivo e, quindi, miglior assorbimento del cibo e dei farmaci.

Benefici psicologici

- ✓ Migliore controllo dello stress e dello stato d'ansia causato dalla presenza del virus.
- ✓ Liberazione di sostanze cerebrali, chiamate endorfine, che contribuiscono a produrre una sensazione di benessere utile a combattere la depressione e a migliorare l'umore.
- ✓ L'attività fisica contribuisce anche all'organizzazione del tempo ed a motivare la giornata.

Benefici sociali

- ✓ Permette di sentirsi parte di un contesto sociale ove relazionarsi.
- ✓ Il fatto di migliorare la condizione fisica permette di inserirsi in un contesto sociale senza sentirsi svantaggiati.

Di seguito, per essere più incisivi, ci si rivolge direttamente alla persona con HIV.

Quando?

Se stai bene, non hai nessuna infezione opportunistica né altre patologie specifiche, puoi cominciare ad includere l'attività fisica nella tua quotidianità fin da oggi. Molte persone che hanno perdita di peso o denutrizione, si sentono fragili ed evitano l'attività fisica. Tendono anche a sentirsi depresse. Questi elementi insieme rappresentano un ostacolo per la qualità della vita e possono incastrare in un circolo vizioso. Fai quindi uno sforzo per iniziare, anche se in modo leggero, un qualsiasi tipo di attività fisica che ti stimoli a migliorare la tua apparenza e soprattutto il tuo benessere fisiologico e psicologico.

Dove?

Sono molti i luoghi ove puoi svolgere l'attività fisica di tua preferenza, ma ogni tipo di attività esige il proprio spazio. Aria aperta, casa e palestra sono tutte opzioni possibili e puoi sceglierne una o varie anche a seconda delle tue possibilità. In generale, si raccomanda di svolgere l'attività fisica in luoghi diversi dalla propria abitazione: in primo luogo perché sei più soggetto a distrarti, perché implica una flessibilità di orario eccessiva che non ti permette di rispettare la routine prefissata. Inoltre, perché ti fa bene cambiare ambiente.

Come?

Innanzitutto definisci qual'è il programma di attività fisica che vuoi svolgere in funzione delle tue necessità ed obiettivi tenendo presenti i tuoi limiti. Fa bene imporsi delle mete e sfidare se stessi, ma sempre con buon senso. In ogni caso, consulta sempre il medico prima di iniziare qualsiasi tipo di attività fisica per definire meglio il modo migliore per intervenire. Non allenarti da solo. Cerca qualcuno con cui sei a tuo agio e che ti possa stimolare a migliorare le tue capacità fisiche ed a superare i tuoi limiti, in maniera adeguata alle tue possibilità. Non sono consigliati gli esercizi che esauriscono le forze né una routine estenuante, ma graduale. Se ti alleni da solo, tendi ad essere più indulgente, se ti alleni in compagnia, il confronto con gli altri ti può stimolare.

E' molto importante imparare a respirare in maniera corretta durante l'attività fisica. La respirazione aiuta a ossigenare i muscoli ed a mantenere le prestazioni.

Un buon allenamento comprende diversi tipi di esercizio nella stessa sessione. A seconda dei tuoi obiettivi o priorità, puoi scegliere il tipo di attività fisica sul quale ti devi concentrare.

Ma quali sono i diversi tipi di esercizio che puoi svolgere e quali sono i loro benefici?

Esercizio aerobico:

Qualsiasi attività fisica che accelera il ritmo cardiaco, come camminare a passo veloce, correre, nuotare, andare in bicicletta, è considerata aerobica o cardiovascolare. Questo tipo di esercizio migliora il funzionamento del cuore e quello dei muscoli per usare l'ossigeno.

Esercizi di resistenza:

Sono quelli che si fanno con pesi, macchine o qualsiasi altro ele-

mento che offra resistenza ai muscoli. Questi esercizi aumentano la massa muscolare e la resistenza fisica, pertanto ti fanno sentire più forte.

Debbono essere fatti in maniera crescente, aumentando gradualmente il peso, con serie che vanno dalle 8 alle 12 ripetizioni, per essere certi che aumentino la forza e la resistenza.

Esercizi di riscaldamento, flessibilità e coordinamento:

Riscaldare il corpo prima di iniziare l'attività fisica è molto importante in quanto evita il pericolo di contrazioni e di danni muscolari. Basta iniziare la sessione con 5 - 10 minuti di bicicletta leggera o qualsiasi altro movimento di corpo libero.

Gli esercizi di flessibilità o di stretching allungano i muscoli e riducono anche i rischi di lesioni. Richiedono una tecnica precisa e si praticano mantenendo certe posizioni con il corpo per alcune decine di secondi. Quelli di coordinamento aumentano la capacità del nostro cervello a coordinare i movimenti e possono essere praticati con gli stessi esercizi di aerobica o di ballo.

Attività fisica e lipodistrofia

L'attività fisica costituisce attualmente un valido aiuto nel trattamento delle alterazioni corporee e nei disturbi metabolici delle persone con HIV.

Fatta con frequenza e moderatamente, può diminuire la resistenza all'insulina ed aumentare i livelli di testosterone. L'esercizio aerobico, in particolare, contribuisce a diminuire i livelli dei trigliceridi e del colesterolo (LDL, quello cattivo) ed ad aumentare quelli dell'HDL (quello buono), prevenendo quindi il rischio di malattia cardiovascolare.

Aiuta anche a bruciare il grasso corporeo, migliorando le alterazioni prodotte dalla redistribuzione dei grassi. Gli esercizi di resistenza contribuiscono soprattutto ad aumentare la massa magra, quindi sono molto utili nei casi di perdita di peso o di wasting. Sono utili anche per il trattamento dell'osteopenia (indebolimento delle ossa), in quanto possono aiutare al mantenimento del calcio osseo.

Attività fisica e depressione

Alcuni studi e l'esperienza clinica hanno dimostrato che l'attività fisica, in particolare gli esercizi aerobici, possono aiutare a controllare la depressione. La pratica regolare di esercizi stimola la liberazione di sostanze chimiche cerebrali -le endorfine- che danno una sensazione di benessere. Inoltre, il fatto di sapere che stai facendo qualcosa per migliorare il tuo aspetto fisico ed il tuo senso di benessere, ti aiuterà a superare con maggiore facilità il circolo vizioso causato dall'ansia o dalla depressione.

Anche in questo caso è fondamentale che l'attività fisica sia svolta con regolarità e disciplina, non come svago sporadico ma come programma sistematico per almeno due o tre volte alla settimana.

Raccomandazioni generali

- ✓ Ricorda di mantenere il corpo idratato. Sugeriamo di bere prima, durante e dopo l'attività fisica.
- ✓ Non allenarti a digiuno: quando si ha fame non si bruciano più grassi, ma si utilizzano le proteine come fonte di energia e questo comporta una perdita della massa magra.

✓ L'assunzione di zuccheri prima dell'allenamento non fornisce energia al corpo, ma può causare un aumento dei livelli di insulina diminuendo i livelli di zuccheri e quindi diminuendo la forza.

✓ Ogni allenamento deve iniziare con il riscaldamento dei muscoli. Può essere fatto con movimenti leggeri per 5 - 10 minuti affinché i muscoli e il ritmo cardiaco siano in condizioni di affrontare il lavoro fisico.

✓ Per gli esercizi aerobici sono sufficienti 20 - 30 minuti di attività mantenendo le pulsazioni cardiache adeguate alle tue condizioni. Un modo semplice che ti può aiutare è quello di calcolare il 60 - 70% di 220 meno la tua età.

Esempio: per una persona di 40 anni: $220 - 40 = 180$. Il battito cardiaco deve essere di circa il 60 - 70% di 180 e cioè tra 108 e 126.

✓ Gli esercizi di resistenza devono essere fatti in modo graduale aumentando il peso e le ripetizioni nel tempo. Non iniziare l'allenamento con pesi eccessivi per evitare danni muscolari.

✓ Termina ogni sessione con almeno 5 - 10 minuti di esercizi di allungamento per ridurre i rischi di contrazioni.

Ogni persona può migliorare le proprie capacità fisiche ed andare oltre i propri limiti, qualsiasi sia il punto di partenza. Affronta l'attività fisica come un aspetto necessario della vita con serietà e disciplina: i risultati saranno visibili in poco tempo e il fatto di sentirti meglio e che gli altri se ne rendano conto migliorerà sicuramente la tua qualità della vita.

Proponiti quindi di iniziare un programma quanto prima e con serietà per ottenere tutti i benefici che sono stati descritti.

APPENDICI

FARMACI ANTIRETROVIRALI: PRESENTE E FUTURO PROSSIMO

A cura di

Simone Marcotullio
Nadir Onlus

Elenchiamo i farmaci contro l'HIV attualmente in commercio in Italia e quelli che prossimamente lo saranno.

La costruzione di uno schema terapeutico "a misura del paziente", cioè che tenga in considerazione il suo stile di vita e le sue esigenze, è una delle chiavi del successo terapeutico, ovviamente quando " clinicamente " possibile da considerarsi.

I farmaci antiretrovirali

L'HIV appartiene ad una categoria di virus chiamati retrovirus. Ogni farmaco che agisce contro l'HIV è detto "antiretrovirale". Terapia HAART significa "Terapia anti-retrovirale altamente efficace" ed è formata dalla opportuna combinazione di farmaci (comprendente almeno tre molecole) appartenenti alle differenti categorie (classi) che seguono.

Nella maggior parte dei casi una persona HIV-positiva che presenta determinati parametri immunologici e virologici, attraverso l'assunzione di una HAART, ripristina il controllo della carica virale, permettendo così una ricostituzione immunologica.

La classificazione che segue è didascalica e volutamente divulgativa.

Legenda:

OD= once a day, ossia assunzione una volta al giorno;

BID= bis in die, ossia assunzione due volte al giorno.

Presente: farmaci in commercio

Prima classe: NRTI e NtRTI (analoghi nucleosidici e nucleotidici
- inibitori della trascrittasi inversa)

Epivir® (lamivudina, 3TC), OD e BID
Hivid® (zalcitabina, ddC), tre volte al dì
Retrovir® (zidovudina, AZT,ZDV), BID
Videx® (didanosina, ddi), OD
Zerit® (stavudina, d4T), BID
Ziagen® (abacavir, ABC), BID
Viread® (tenofovir DF, TDF), OD, unico NtRTI

Farmaci in formulazione combinata della prima classe:

Combivir® (AZT+3TC), BID
Trizivir® (AZT+3TC+ABC), BID

Seconda classe: NNRTI (analoghi non nucleosidici - inibitori della trascrittasi inversa, differiscono nella struttura chimica rispetto alla prima classe)

Sustiva® (efavirenz, EFV), OD
Viramune® (nevirapina, NVP), BID

Terza classe: IP (inibitori della proteasi)

L'utilizzo di questa classe ha subito e sta tuttora subendo un'e-

voluzione per numerose ragioni. Proponiamo un elenco degli IP che tiene conto della pratica clinica attuale, la quale prevede il potenziamento con Norvir® (ritonavir, RTV).

Questo è un farmaco della classe IP che, se utilizzato a pieno dosaggio di efficacia, risulta essere tossico, se invece utilizzato a dosaggio ridotto (chiamato baby-dose, rtv) co-somministrato con gli altri IP (IP-base), risulta essere per questi ultimi fattore di potenziamento e biodisponibilità. Ciò comporta un cambiamento di dosaggio e posologia dell'IP-base.

Di seguito un elenco dei farmaci IP utilizzati con l'ausilio della baby-dose di ritonavir:

Agenerase® (amprenavir, APV), potenziato con rtv ha posologia BID

Crixivan® (indinavir, IDV), potenziato con rtv ha posologia BID

Fortovase® (saquinavir, SQV-CM, capsule molli), potenziato con rtv ha posologia BID

Invirase® (saquinavir, SQV- CRM, capsule rigide mesilato), potenziato con rtv ha posologia BID

Viracept® (nelfinavir, NFV), potenziato con rtv ha posologia BID

Farmaci in formulazione combinata della terza classe:

Kaletra® (lopinavir /rtv, LPV/rtv), BID

Quarta classe: inibitori di ingresso

Di questa classe è attualmente in commercio solo Fuzeon® (enfuvirtide, ENF, T-20), somministrato tramite iniezione sottocutanea BID.

Enfuvirtide appartiene alla sottoclasse “inibitori della fusione”.

Futuro prossimo: farmaci non ancora in commercio

Citiamo i farmaci del futuro prossimo, ossia quelli che, per ragioni non solo di efficacia, ma anche commerciali e di sviluppo, verosimilmente potranno essere disponibili sul mercato entro due o tre anni (molti dei quali però sono già disponibili tramite studi clinici e/o accessi allargati).

Sono numerose le riformulazioni (ossia nuove formulazioni) di farmaci già approvati che saranno proposte agli enti regolatori per la riapprovazione: queste contengono lo stesso principio attivo di medicinali già in commercio, ma con migliori performance dal punto di vista degli effetti collaterali, della posologia e della biodisponibilità.

Prima classe: NRTI (analoghi nucleosidici - inibitori della trascrittasi inversa)

Abacavir (ABC), stessa formulazione, chiesta approvazione per posologia OD

Emtriva® (emtricitabina, FTC), OD

Stavudina (d4T XR), OD - nuova formulazione

Farmaci in formulazione combinata della prima classe:

Kivexa® (ABC+3TC), OD

Truvada® (TDF+FTC), OD

Seconda classe: NNRTI (analoghi non nucleosidici - inibitori della trascrittasi inversa, differiscono nella struttura chimica rispetto alla prima classe)

Capravirina

TMC 125

Terza classe: IP (inibitori della proteasi)

Di seguito un elenco dei farmaci IP presto in commercio, tutti sostanzialmente potenziati con ritonavir baby-dose:

Kaletra® (LPV/r) - stessa formulazione, chiesta approvazione per posologia OD

Nelfinavir (NFV) - nuova formulazione, potenziato con rtv ha posologia BID

Reyataz® (atazanavir, ATV), potenziato con rtv ha posologia OD

Saquinavir (SQV), capsule hard gel - nuova formulazione, potenziato con rtv ha posologia BID

Telzir® (fosamprenavir, 908, f-APV), potenziato con rtv ha posologia BID

Tipranavir (TPV), potenziato con rtv ha posologia BID

TMC 114 probabilmente sarà potenziato con rtv

Quarta classe: inibitori di ingresso

Di questa classe, ed in particolare della sottoclasse 'inibitori dei co-recettori CCR5', sono in studio:

SCH-417690

UK-427,857

Chiunque voglia avere dettagli sui numerosi farmaci in studio può collegarsi:

✓ al sito di Nadir Onlus facendo riferimento alle opportune pubblicazioni: <http://www.nadironlus.org>;

✓ al sito dell'AmfAR, The American Foundation for AIDS Research, che fornisce un elenco dettagliato di molecole e strategie terapeutiche in sperimentazione: <http://www.amfar.org>.

LE DIREZIONI DELLA RICERCA

A cura di

Simone Marcotullio
Nadir Onlus

Se nel capitolo precedente abbiamo preso in considerazione farmaci del presente e del prossimo futuro, in questo capitolo tenteremo, per sommi capi, di esplorare altre strade che la ricerca scientifica sta percorrendo. Tali ricerche necessitano ancora di tempo per la sperimentazione e che auspicabilmente vedranno, forse in un decennio, l'inaugurazione, ma sulle quali, nonostante l'entusiasmo, sarebbe azzardato ed improprio indicare precisi tempi di attuazione.

Farmacologia: colpire direttamente il virus

La farmacologia vede l'avventurarsi di industria e ricercatori principalmente su due livelli.

Il primo è quello delle classi tradizionali di farmaci, nel tentativo di trovare molecole che abbiano meno effetti collaterali rispetto a quelle attualmente in commercio e che siano in grado di ridurre al minimo il problema delle resistenze. Un'altra linea ispiratrice è il disegno di farmaci con posologia più semplice, di modo che la persona possa meglio aderire agli schemi terapeutici.

Il secondo livello è quello di individuare nuove classi di farmaci che interferiscano in differenti fasi del processo di replicazio-

ne virale. I criteri che si cercano di seguire per lo sviluppo di nuove molecole sono, tra gli altri, l'efficacia, la poca tossicità, la semplice posologia. Di seguito un elenco sintetico.

Inibitori dell'integrasi: L'integrasi è un enzima che incorpora il codice genetico del virus nei cromosomi della cellula ospite. Una volta qui integrato, il codice genetico dell'HIV imprime l'assemblaggio delle nuove particelle virali. L'integrazione avviene dunque in due fasi: l'assemblaggio di DNA virale in preparazione per l'integrazione e il trasferimento di parti virali. Sono allo studio farmaci che agiscono su entrambi i processi.

Inibitori della gemmazione e dell'assemblaggio: farmaci che intervengono nello stadio finale del processo di maturazione dell'HIV, sempre all'interno della cellula ospite. In questo modo il virus che viene rilasciato dalla cellula infetta risulta difettivo.

Inibitori di ingresso: macro-classe di farmaci il cui scopo è bloccare il virus prima che penetri nelle cellule CD4+. Questa classe, a seconda del meccanismo di azione, si può dividere in tre sotto-classi: *gli inibitori di attacco o dell'adesione, gli inibitori dei co-recettori, gli inibitori della fusione.*

Il sistema immunitario: tante strade, tutte complicate

L'HIV colpisce le cellule CD4+, protagoniste del funzionamento del sistema immunitario, responsabile della difesa del nostro corpo da agenti esterni. Parallelamente allo studio delle modalità di interferenza con i meccanismi di replicazione virale, gli immunologi cercano di scoprire i segreti del sistema immunitario, di modo da poterli gestire attraverso il controllo e la modulazione dei suoi elementi. Il terreno più "battuto", ma non il solo, è quello delle citochine, che sono proteine di piccole

dimensioni, prodotte dalle cellule del sistema immunitario, che trasmettono messaggi in grado di attivare funzioni specializzate. Ne esistono di vari tipi, alcune con funzioni (sembra) sovrapponibili: le interleuchine, gli interferoni, i TNF (Tumor Necrosis Factors), i fattori di crescita, i fattori di trasformazione. Individuarne le funzioni (spesso infatti ognuna di esse è polifunzionale), le conseguenze delle alterazioni nelle loro quantità, i meccanismi ad esse correlati (cause ed effetti) e le reazioni del virus sono le sfide veramente ardue di questo campo.

Vaccini terapeutici e preventivi

Le basi teoriche secondo cui si dovrebbe sviluppare un composto in grado di prevenire un'infezione sono certamente differenti da quelle dello sviluppo di una sostanza curativa o contenitiva della stessa. Il mondo dell'HIV/AIDS è riuscito a stravolgere anche il concetto di vaccinazione. Spesso ci troviamo di fronte a identici composti sviluppati e sperimentati sia su persone HIV-positive sia HIV-negative.

Contenere la naturale esplosione della carica virale, stimolando il sistema immunitario alla produzione di proteine specifiche contro parti virali altrettanto specifiche, è la definizione di vaccino terapeutico. L'obiettivo è dunque interferire nei processi di assemblaggio virologico.

Impedire che una persona acquisisca un'infezione virale grazie all'induzione della formazione di anticorpi specifici è invece 'il compito' del vaccino preventivo, storicamente "vaccino".

Non vogliamo in questa sede entrare nel dettaglio scientifico di un tema molto specifico, ci preme però evidenziare la complessità del campo, mettendone in luce sia le ragioni scientifico-

operative sia quelle prospettico-attuative. Per ulteriori dettagli sul tema fare riferimento a vari numeri di Delta, bimestrale di informazione sull'HIV edito da Nadir Onlus, ed al nostro sito web <http://www.nadironlus.org>.

L'HIV è estremamente variabile e mutante: molti i sottotipi, molte le variazioni virali nel momento in cui esso si trova nell'organismo. Lo studio del modello animale, per quanto importante, si è rivelato differente dal modello umano, quindi non facilmente trasportabile e utilizzabile. Le difficoltà nel trovare parti conservate e comuni del virus, dunque sufficientemente solide sulle quali poter progettare un vaccino, sono moltissime. L'approccio classico detto "degli anticorpi neutralizzanti" appare una strada molto difficile, mentre l'indagine diretta sul DNA virale non ha dato risultati incoraggianti. Se si riscontrano risposte positive, non sono però spesso durature o di grandezza tale da poter essere prese in considerazione per la protezione dell'individuo.

La "macchina studio" di un candidato vaccinale è estremamente complessa e coinvolge aspetti scientifici, etici e sociali. Sono vari gli ostacoli per verificare l'efficacia dei vaccini, ad esempio il numero di soggetti necessari è considerevole (migliaia di persone) ed i tempi di realizzazione della ricerca sono lunghi, ne consegue che i costi e la gestione risultano ingenti. Ultimamente i ricercatori, per ovviare a questi problemi, tentano di provare i prodotti su centinaia di persone, con l'idea di passare a fasi successive solamente in caso di alta probabilità di successo. E' preoccupante inoltre lo sviluppo di un composto solo parzialmente efficace in campo preventivo. Un prodotto che proteggebbe dall'ipotetico contagio non al 100%, porterebbe a rischi ed implicazioni sanitarie pesantissimi.

Oggi giorno non è possibile fare delle previsioni su tempi di realizzazione: la ricerca continua ed è certamente necessario uno sforzo politico e di accantonamento di egoismi scientifici

ed economici per tentare di progredire su questo fronte. Ricordiamo che l'unico modo conosciuto per debellare un'epidemia è un vaccino che prevenga l'infezione. Per definizione esso deve essere oltre che efficace, poco costoso, duraturo, di ampio spettro, di facile trasporto e di facile somministrazione.

Microbici

I microbici sono sostanze che, quando applicate topicamente (eventualmente incorporate in lubrificanti o anelli a lento rilascio), permetterebbero la non trasmissione dell'infezione, bloccandola proprio nella potenziale zona di ingresso. Uno dei ruoli teorici dei microbici è quello di migliorare la capacità delle donne di auto-protegersi dall'HIV: alcuni prodotti si sono dimostrati incoraggianti in ambito pre-clinico (cioè su animali o in laboratorio) proprio nel campo dei microbici vaginali, di conseguenza ora si sta valutando cosa accade nell'uomo (ambito clinico).

Il mondo dei microbici anali è più complesso ed in genere orientato verso strategie che utilizzano farmaci antiretrovirali in modo preventivo. Le persone che operano nel settore si aspettano che questi prodotti si rivelino "un po' efficaci". Molti sono anche i problemi di valutazione dell'efficacia stessa. Infatti da un punto di vista dell'analisi, gli studi sui vaccini godono dell'utilizzo di markers surrogati (parametri di valutazione), quindi il ricercatore è in condizione di valutare, pur con i limiti del caso, il candidato vaccinale.

Tutto questo non è applicabile al mondo dei microbici: solamente l'incidenza dell'HIV in una popolazione selezionata è il parametro riscontrabile. Per questa ragione gli studi con microbici devono essere necessariamente su grandi numeri. Difficoltosa la valutazione anche sull'aderenza e sulla posologia.

PREP: profilassi pre-esposizione

Se i microbicidi si orientano soprattutto alla prevenzione della trasmissione del virus da uomo a donna, vi sono anche ricerche sull'uso della chemioprophilassi come strategia di prevenzione: a questo scopo sono studiati alcuni agenti antiretrovirali. Le caratteristiche particolari dei farmaci candidati sono la prevenzione dell'infezione delle cellule o almeno della integrazione virale nel nucleo, la facilità di somministrazione, la poca tossicità. Un farmaco ideale in questo senso dovrebbe anche avere livelli ematici elevati e mantenerli per un lungo tempo. Sono ancora timidi gli studi in proposito (su nevirapina e tenofovir, ad esempio), ma comunque presenti nello scenario delle tecnologie preventive. Il modello culturale a cui si ispirano i ricercatori è quello della profilassi per la malaria.

PEP: profilassi post-esposizione

Nei casi di esposizione al virus di tipo professionale (contatto dell'operatore sanitario con il sangue della persona HIV-positiva) è prassi non validata quella di sottoporre il soggetto ad un trattamento antiretrovirale a due o tre farmaci, usualmente per un periodo di quattro settimane, da iniziare entro le 72 ore dal presunto contagio. L'incidenza di sieropositività riscontrata dopo tale tipo di intervento è quasi nulla, ma non sono stati effettuati studi registrativi per questo tipo di prassi. E' auspicabile che tali studi vengano effettuati in tempi brevi, con consapevolezza della complessità, in quanto la PEP potrebbe essere uno strumento preventivo dell'infezione sistemica in alcuni casi specifici, ad esempio per le coppie sierodiscordanti.

Conclusioni

Abbiamo preso in esame quelle che riteniamo le direzioni di ricerca principali nello scenario attuale dell'HIV. Certamente non le abbiamo esaurite tutte: numerosissimi sono infatti i gruppi di ricerca, pubblici e privati, che lavorano su altrettanti aspetti. Tra gli altri, per citare un filone particolarmente caro all'autore di questo appendice, lo studio dei meccanismi di RNA-interferenza, ossia basati sull'inibizione genica virale e cellulare.

E' importante però che il lettore abbia ben presente che ogni percorso di ricerca necessita non solamente di un supporto teorico, ossia di un razionale scientifico (verosimilmente valido e da dimostrarsi tale), ma soprattutto di adeguati fondi e stanziamenti, spesso a lungo termine, per la sua realizzazione.

Per motivi politici, economici e di convenienza in generale, molte strade potenzialmente valide possono purtroppo rimanere orfane.

L'ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS

Nadir Onlus - HIV Treatment Group - è una organizzazione non lucrativa di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive. Nadir Onlus segue l'evoluzione costante del panorama scientifico in merito all'HIV/AIDS e patologie correlate. Ti invitiamo a rimanere aggiornato su tutte le informazioni attraverso i servizi integrati ed i progetti che la nostra associazione propone. Per saperne di più, ed accedere gratuitamente ai servizi, collegati al nostro sito <http://www.nadironlus.org>.

Proponiamo:

- ✓ Delta - Bimestrale di informazione sull'HIV;
- ✓ NadirNotizie - mailing list giornaliera che ti tiene aggiornato sulle novità scientifiche, sociali, culturali nel campo dell'HIV e patologie correlate;
- ✓ NadirPoint - monografie in formato elettronico su temi specifici nel campo dell'HIV e patologie correlate;
- ✓ Pubblicazioni specifiche/opuscoli/guide su argomenti ritenuti utili per l'informazione e la formazione nel campo dell'HIV e patologie correlate.

Sul nostro sito sono presenti le versioni PDF delle seguenti pubblicazioni:

- ✓ Versioni PDF di tutti i numeri di Delta;
- ✓ Introduzione alla terapia di combinazione;
- ✓ Guida al cambiamento di terapia;
- ✓ Come evitare e gestire gli effetti collaterali;
- ✓ Virus dell'epatite C e coinfezione con l'HCV (Lila);
- ✓ Manuale sulla cura nutrizionale in contesto di HIV/AIDS;
- ✓ La scienza dei Vaccini contro l'HIV/AIDS;
- ✓ HIV e Gravidanza;
- ✓ I farmaci antiretrovirali;
- ✓ Esito Positivo, che fare? (Lila).

Sei invitato a diffondere gratuitamente il nostro materiale a chiunque ritieni possa averne necessità.

nadir


<http://www.nadironlus.org>

Questa pubblicazione è stata interamente curata da Nadir Onlus - HIV Treatment Group, associazione non lucrativa di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive.

Per contribuire al sostentamento dell'associazione Nadir Onlus, puoi effettuare un bonifico sulle seguenti coordinate bancarie: Banca della RETE - ABI 3174 - CAB 01600 - CIN: Y - C/C N. 6000044 - intestato a Nadir Onlus, causale: pro-sostegno attività dell'associazione.

NADIR Onlus

Via Panama n. 88 - 00198 Roma

Tel 06-8419591 - Fax 02-700401187

C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002

Sito Web: <http://www.nadironlus.org>

E-mail: nadironlus@libero.it

Grafica a cura di Stefano Marchitello

Tipografia Messere Giordana - Roma

Stampato nel mese di Ottobre 2004

nadir