

LUCI ED OMBRE

"I terribili errori del papa" è il titolo di un editoriale apparso su The Lancet il 12 marzo 2005 (vol 365) prima della sua scomparsa. Sottolinea come la fede, quando interpretata, possa diventare ostacolo insuperabile alle campagne di prevenzione. Nonostante la presa di coscienza della terribile pandemia che l'AIDS rappresenta, le posizioni reazionarie di Giovanni Paolo II hanno contribuito ad uccidere persone, avvallando una cultura dell'assistenzialismo, non prendendo atto delle abitudini culturali della popolazione mondiale, non distinguendo il mezzo scientifico della prevenzione (il profilattico) dal mezzo morale della contraccezione. La posizione intransigente sul tema della prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale e tutte le conseguenze di cui la Chiesa si è resa responsabile in questi anni, hanno guidato l'Accademia di Svezia a rifiutare al pontefice il premio Nobel per la pace. L'editoriale di Lancet conclude dicendo che il suo successore dovrà sostituire questo errore ecclesiastico con la compassione clericale.

L'amore per l'umanità e per la giustizia proclamati da Giovanni Paolo II sono forse passati in secondo piano quando era il momento di riflettere sui 18 milioni di bambini orfani in Africa e sull'unico metodo per preve-

nire la scomparsa di milioni di esseri umani (9000 al giorno) e di tanta sofferenza. Che futuro avranno le popolazioni dei paesi a risorse limitate ove non si applica la cultura della prevenzione? Lo scenario che mostra l'OMS è apocalittico e non lascia spazio a interpretazioni.

Non neghiamo il travaglio e l'attenta strategia di Giovanni Paolo II nei primi anni di pontificato in nome della giustizia e delle libertà, ma la Chiesa cattolica degli anni 90 e 2000 si è mostrata più attenta alla ritualità, antepo- nendo la tradizione ecclesiale alla compassione e all'aiuto per il prossimo. Che senso ha una leadership religiosa cristiana se non tiene in conto che anche la difesa del diritto alla salute di se stessi e degli altri è la prima forma di amore?

Il proclama d'amore della religione cattolica degli ultimi anni c'è, ma non riusciamo a comprendere perché l'azione in difesa dei più bisognosi, esposti a malattie ad esito mortale, debba essere limitata, inquadrata e ostacoli l'intenzione di alcune categorie sociali, ritenute indegne per comportamento, quando si tratta di mettere in pratica quei concetti di amore che la Chiesa si limita a proclamare, ma non a mettere in atto.



David Osorio

IN QUESTO NUMERO

EDITORIALE Nadir	1
QUALITÀ DELLA VITA: ETÀ, ATTIVITÀ FISICA, FUMO Osorio	2
ENTECAVIR, DDI E TDF, VACCINI Marcotullio	4
IL GIOCO DELLE MUTAZIONI Schloesser	5
SIFILIDE E COINFEZIONE CON HIV Mezzaroma e Marziali	6
IL CONGRESSO MONDIALE SULLA TOSSICITÀ MITOCONDRIALE Marcotullio e Schloesser	8
SOSPENDERE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE: UNA NECESSITÀ O UNA MODA? Mussini	10
LETTERA DI ALLERTA I-CAB	12
XII CROI BOSTON 2005 Schloesser, Osorio, Marcotullio	13
EPIDEMIOLOGIA MONDIALE Nadir	16



Al di là degli aspetti terapeutici e farmacologici, sottolineiamo nuovamente alcuni temi che possono contribuire a migliorare la convivenza con l'HIV.

COLPA DELL'AIDS O DELL'ETÀ?

Quali i problemi di una persona oltre i 50 anni con HIV?

Quali sono le raccomandazioni più vantaggiose per questa categoria di persone, e come facciamo ?

	ABITUDINI NEGLI ANNI	INVECCHIAMENTO	HIV/AIDS
Massa magra e perdita di massa muscolare	Sei stato sedentario o atletico? Più massa magra hai, meglio starai.	Invecchiando tendiamo ad essere meno attivi, perdere muscoli ed aumentare il grasso. Il testosterone diminuisce e la menopausa aumenta i problemi.	Il virus consuma tessuto e grasso. Si recupera più grasso che massa magra in rapporto alle persone HIV negative.
Interazioni e reazioni tra farmaci	Hai preso farmaci senza prescrizione o droghe? Alcool? Metadone? Quali droghe ricreative? Come hanno interagito con la terapia? Ne hai parlato con il medico?	Con l'età, tendiamo a prendere più farmaci. A che punto iniziano le interazioni negative? Vi è qualcuno che si prende cura di seguirti?	Lipodistrofia, ingrossamento del seno, diabete, osteoporosi, malattie cardiache. Vi è soluzione?
Abitudini alimentari	Quali vegetali hai assunto? Quanta vitamina C hai preso? Hai fatto la dieta mediterranea? Sei stitico? Hai problemi con il latte? Assumi cibi in scatola? La cattiva nutrizione peggiora lo stato immunologico.	Frutta e vegetali sono necessari. Gli acidi nello stomaco diminuiscono con l'età, rendendo la digestione più difficile e riducendo la vitamina B12. Aggiungi questo alla perdita di tono muscolare e avremo problemi gravi.	L'HIV ama l'intestino. L'impatto sulla digestione è negativo. I CD4 bassi promuovono la crescita di parassiti. Aggiungi questo alla diminuzione dell'acidità gastrica e ci saranno problemi per la produzione di vitamina B12.
Vitamine, minerali e chimici	Hai assunto frutta, vegetali, grani integrali e vitamine? Hai mangiato solo cibi poveri di nutrienti?	Con l'età assorbiamo meno vitamina A, B2, D, E, selenio, folati, proteine, calorie, calcio? Salti i pasti per un tramezzino?	Con l'HIV hai maggiore bisogno di A, B12, C, E, folati, selenio, proteine, calorie, zinco e ferro. Riesci a cucinare in casa?
Malattie	Hai avuto molte malattie? Hai malattie croniche? Sei obeso? Ti senti colpevole di essere HIV+?	Malattie cardiovascolari, tumori, ipertensione, problemi di vista, ossa e pelle, diabete e KS aumentano con l'età.	Non confondere la demenza da HIV con l'Alzheimer. Le infezioni opportunistiche sono legate all'età, all'HIV o ad una combinazione dei due? La malattia epatica è uno dei peggiori nemici.
Problemi medici	Controlli regolarmente: colesterolo, trigliceridi, PSA, mammografia, livelli di zucchero, enzimi epatici, funzione renale, densità ossea, pressione arteriosa, occhi, denti? Sei vaccinato?	Qual'è stato il risultato di questi esami lungo gli anni? Sai cosa è la degenerazione maculare? Ne hai mai fatto misurazioni di baseline? Hai pensato che questi esami non erano necessari o che erano troppo costosi?	Come altera l'HIV, questi risultati? Hai mai avuto un esame per il diabete? Per la densità ossea? Per la retinite da Citomegalovirus? Epatite? Genotipo e fenotipo dell'HIV? Test ultra sensitivo per la viremia dell'HIV?
Problemi psicosociali e stress	Classe sociale, razza, religione, orientamento sessuale, sesso educazione, lavoro e anche la zona dove abiti hanno un impatto nel modo come ti relazioni con il mondo ed il modo come questo tratta te. Ti piace la città dove abiti? Ami te stesso? Hai sufficienti soldi per vivere?	Invecchiare risulta meno pesante quando sei ricco e salutare. Lo stress e l'ipertensione sono esacerbati nelle persone di colore. Sentirsi "vecchio" ha più a che fare con gli atteggiamenti sociali ed i sentimenti personali che con soldi per vivere?	Sei depresso? Ti senti smarrito e inutile rispetto alla società? Eviti altre persone? Ti senti desiderabile?
Energia sessuale	Hai sempre rapporti sicuri? Paragoni te stesso o il tuo partner con le false immagini della pubblicità? Ti senti colpevole dei tuoi desideri sessuali? Ti senti imperfetto? L'intera umanità si sente imperfetta.	Non descriviamo gli anziani come sexy. "Vecchio porco" oppure "vecchietta" è il modo come li chiamiamo. I livelli ormonali diminuiscono con l'età. Altri problemi possono essere la causa dell'impotenza o della perdita dell'energia sessuale negli uomini. Ti senti vitale e attraente?	I livelli ormonali diminuiscono. Le secrezioni vaginali diminuiscono. Anemia, "wasting syndrome" e malattia epatica possono influenzare la mancanza di energia sessuale. Il sesso sicuro non è importante soltanto per le persone giovani o HIV negative.
Fumo	Più fumi a lungo, peggiori sono i danni. Fumo e alcool insieme peggiorano gli effetti dannosi in ognuno di noi.	Il fumo è un veleno sistemico. L'elenco di malattie peggiora con l'abitudine di fumare tutti i giorni. Smetti di fumare completamente o almeno diminuisci la frequenza con cui lo fai.	Fumare è un modo stupendo di aiutare il virus a indebolire il sistema immunitario. Smetti di fumare subito o almeno diminuisci la frequenza con cui lo fai.

Edwin Krales, M.S., C.D./N. - Educatore di nutrizione e salute del Momentum AIDS Project

Adattamento - David Osorio

ATTIVITÀ FISICA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

I ricercatori della Harvard Medical School hanno dimostrato che l'esercizio fisico regolare diminuisce il rischio di patologia coronarica. Nel 2003 sono stati presentati i dati su 2.833 uomini e donne arruolati nello studio PRINCE (Pravastatin Inflammation CRP Evaluation). Solamente il 41% delle persone arruolate aveva storia di coronaropatie.

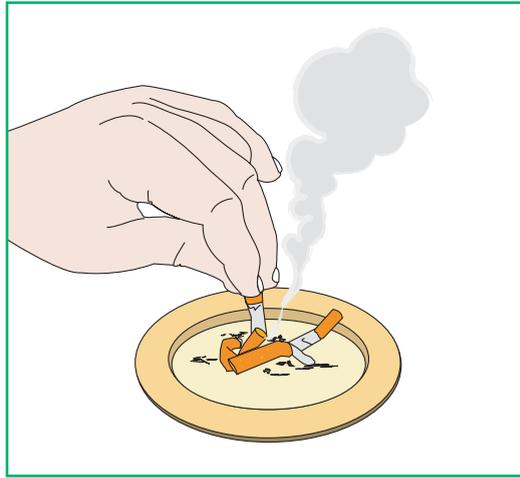
La coorte è stata suddivisa in 4 gruppi: quelli che praticavano attività fisica meno di una volta alla settimana, quelli che si esercitavano una volta alla settimana, quelli che si esercitavano 2 o 3 volte e quelli che lo facevano 4 o più volte alla settimana. I ricercatori hanno riscontrato che i livelli medi di PCR (Proteina C Reattiva, marker infiammatorio associato a rischio di patologia coronarica) erano 0,26 mg nel primo gruppo, 0,20 nel secondo gruppo, 0,18 nel terzo e 0,17 nel quarto.

La diminuzione dei livelli di PCR è stata osservata in tutti i gruppi che facevano esercizio, inclusi i fumatori. La maggiore diminuzione di tale livelli è stata osservata negli uomini piuttosto che nelle donne, forse perché l'attività fisica era meno intensa. I ricercatori hanno concluso che l'attività fisica può attenuare l'infiammazione e modificare il rischio cardiovascolare senza terapia farmacologica.



FUMO E HIV

Sembra che le persone con HIV fumano più di quelle sane. Il fumo può interferire con il normale funzionamento dei polmoni nelle persone sane, ma il fumo è più pericoloso per le persone con HIV in quanto può rendere più difficile la lotta contro le infezioni gravi. Attualmente, le persone con HIV vivono più a lungo, ma il fumo ed i suoi effetti sulla salute interferiscono con la qualità della vita a lungo termine.



I rischi del fumo

Il fumo indebolisce il sistema immunitario. Può rendere anche più difficile la lotta contro le infezioni correlate all'HIV. Questo è particolarmente certo per le infezioni polmonari. Il rischio è lo stesso per chi fuma marijuana o tabacco. L'HIV aumenta il rischio di malattia polmonare cronica. Fumare può interferire con l'assorbimento dei farmaci da parte del fegato e può peggiorare anche i problemi epatici come l'epatite.

Fumo ed effetti collaterali

Le persone con HIV che fumano hanno più probabilità di avere più problemi con la terapia antiretrovirale che quelle che non fumano. Il fumo aumenta il rischio di alcuni effetti collaterali dell'HIV a lungo termine, come l'osteoporosi, debolezza delle ossa che può comportare fratture). La terapia contro l'HIV può aumentare anche il rischio di attacco cardiaco, ma il fumo è il maggior fattore di rischio controllabile per gli attacchi di cuore o infarti.

Fumo e malattie opportunistiche

Le persone HIV positive che fumano hanno più probabilità di sviluppare malattie opportunistiche correlate al virus. Le più comuni sono:

- candidiasi
- leucoplachia
- polmonite batterica
- polmonite pneumocistica (PCP)

Le donne che fumano hanno più probabilità di aumentare il rischio o la gravità dell'infezione del virus del papilloma umano (HPV). Questo virus aumenta a sua volta il rischio di malattia cervicale. Recentemente, il battero responsabile del Mycobacterium avium complex (MAC) è stato trovato nel tabacco, nelle carte da sigarette e nei filtri anche dopo essere stati bruciati.

Come smettere di fumare?

La nicotina è altamente adittiva, motivo per cui diventa molto difficile smettere di fumare. Non vi è un modo solo per smettere di fumare. Diversi metodi funzionano meglio per diverse persone ed il tuo medico può

disegnare una combinazione di approcci che funzionano meglio per te. Alcune persone smettono di fumare ad un tratto. Altre, invece, hanno bisogno di qualche supporto, quali i farmaci che controllano i sintomi fisici dell'astinenza. Vi sono anche terapie che controllano l'addizione psicologica al fumo.

Alcuni di questi farmaci sono disponibili senza ricetta, altri invece hanno bisogno di ricetta medica. Gomme e caramelle che ridu-

cono il desiderio di nicotina sono spesso disponibili senza prescrizione in farmacia, mentre i farmaci che hanno bisogno di ricetta sono venduti sotto forma di pillole, inalatori e spray nasali. Tutti trattano i sintomi psicologici e chimici dell'astinenza. Alcune persone provano a smettere di fumare alterando la routine che le stimola a voler fumare; altre, invece, cercano supporto per ridurre i fattori esterni quali lo stress. Alcune persone hanno successo con terapie alternative come l'agopuntura, l'ipnosi o la partecipazione a gruppi di sostegno.

In sintesi...

Il fumo può ridurre le capacità del sistema immunitario delle persone HIV+ per combattere le infezioni.

Vi sono molti modi per smettere di fumare. Puoi discutere con il tuo medico i modi che funzionano meglio per te.

SINTOMI DI ASTINENZA DEL FUMO

Psicologiche

- . Irritabilità/Frustrazione/Collera
- . Ansia
- . Depressione
- . Ostilità
- . Impazienza

Fisiologiche

- . Sonnolenza
- . Fatica
- . Inquietudine
- . Difficoltà di concentrazione
- . Diminuzione della vigilanza
- . Testa vuota
- . Mal di testa
- . Difficoltà di respiro
- . Sofferenze e dolori diffusi
- . Formicolio agli arti
- . Mal di stomaco
- . Fame
- . Impulso di fumare

Segni fisiologici

- . Aumento di peso
- . Diminuzione della frequenza cardiaca
- . Aumento della circolazione periferica
- . Diminuzione dei livelli urinari di adrenalina, noradrenalina e cortisolo
- . Variazioni delle funzioni endocrine
- . Variazioni dei neurotrasmettitori
- . Deficit di performance
- . Turbe del sonno
- . Costipazione
- . Sudorazione
- . Ulcere del cavo orale
- . Aumento della tosse

DIPENDENZA FISICA

E' causata dalla continua assunzione di una determinata sostanza (o sostanze); nel momento in cui vengono a mancare, si innesca una crisi di astinenza che ha come conseguenze degli attacchi d'ansia ed irritabilità, difficoltà di concentrazione e sonnolenza, depressione, aumento della fame. La nicotina è una sostanza molto tossica: 50 mg (il contenuto di 2 pacchetti di sigarette), se assunta in un solo momento, sarebbe una dose mortale.

DIPENDENZA PSICOLOGICA

La ritualità e la gestualità del fumare, specialmente se l'abitudine è radicata nel tempo, sono lo scoglio più duro da superare; modificare e sostituire queste abitudini possono portare a sensi di vuoto ed inadeguatezza. Nell'ambito della dipendenza psicologica, possiamo inserire altri fattori:

Sociali: adattamento alle mode, ricerca di atteggiamenti per darsi contegno e ricerca di aiuti/stimoli per superare le pressioni dell'ambiente.

Psicologici personali: ricerca di un piacere, di un calmante, di uno stimolante, di una protezione.

Psicologici profondi: portare qualcosa alla bocca come gesto dalla forte componente inconscia (fase orale).



Nota informativa importante sulla terapia combinata con didanosina e tenofovir

Nuove raccomandazioni a livello europeo relative al trattamento combinato con didanosina (Videx®, Bristol-Myers Squibb) e tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF, Viread®, Gilead).

Si è osservata un'alta percentuale di fallimenti virologici precoci e di comparsa di resistenze in alcuni studi clinici in cui didanosina (Videx®) e tenofovir DF (tenofovir DF, Viread®) sono stati somministrati in combinazione con un inibitore non-nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI) in pazienti adulti con infezione da HIV, non precedentemente trattati (naive), con alta carica virale e bassa conta di cellule CD4 al basale.

Casi analoghi sono stati riferiti precedentemente nel corso di terapie con triplice combinazione costituita da didanosina e tenofovir DF ed un altro inibitore nucleosidico della transcriptasi inversa (NRTI).

Pertanto, la terapia combinata con didanosina e tenofovir DF non è raccomandata in nessun regime di trattamento antiretrovirale a meno che non si consideri strettamente necessaria.

Per una completa informazione è disponibile on line la Dear Doctor Letter:
http://www.agenziafarmaco.it/documenti/dear-doctor_01032005.pdf



U.S. Food and Drug Administration

Approvato entecavir (Baraclude®) per l'epatite B cronica

La Food and Drug Administration, agenzia regolatoria americana, ha approvato il 30 Marzo un nuovo farmaco per il trattamento dell'epatite B cronica: l'entecavir (nome commerciale Baraclude®), prodotto dalla Bristol-Myers Squibb. Il farmaco era stato raccomandato all'unanimità 15 giorni prima da un pannello di esperti chiamati a darne un giudizio. Il rischio potenziale di tumore riscontrato negli studi non è stato giudicato significativo per impedirne l'approvazione. Il farmaco si aggiunge ad altre molecole (interferone alfa-2b, Peg-interferone alfa-2a, lamivudina, adefovir) già approvate per il trattamento della patologia.

VACCINAZIONI PER ADULTI IMMUNOCOMPROMESSI

Le persone immunocompromesse, tra cui anche le persone HIV-positive, dovrebbero porre particolare attenzione a compiere percorsi vaccinali specifici per prevenire che il loro sistema immunitario possa essere ulteriormente indebolito: la vaccinazione infatti è la modalità per eccellenza atta a prevenire possibili infezioni causate da batteri o virus.

Di seguito un elenco di raccomandazioni il cui scopo è sensibilizzare le persone HIV-positive ed auspicare, nel contempo, una corretta azione di counselling da parte dei medici ed operatori sanitari, spesso deficitari su questi aspetti.

CHE COSA SONO I VACCINI ?

I vaccini sono composti concepiti per la prevenzione delle malattie infettive. La somministrazione di un vaccino induce una risposta immunitaria dell'organismo che determina la protezione del soggetto vaccinato nei confronti di una o più malattie (nel caso dei vaccini combinati) di origine batterica o virale. I vaccini possono essere costituiti da batteri o virus interi vivi inattivati (uccisi) oppure da frammenti del microrganismo specifico. Questi vaccini cosiddetti inattivati stimolano la risposta anticorpale, ma non causano la malattia. Esiste un terzo tipo di vaccini prodotto con microrganismi vivi attenuati in grado di indurre una forma asintomatica della malattia e quindi la formazione degli anticorpi specifici. Una caratteristica peculiare della vaccinazione consiste nel fatto di non produrre solo effetti sulla persona che riceve il vaccino, ma su tutta la popolazione riducendo la circolazione dell'agente responsabile di quella malattia.

I VACCINI DEGLI ADULTI

Le vaccinazioni dell'adulto ottemperano allo scopo del mantenimento dell'immunità precedentemente conferitagli in età pediatrica (come quella contro il tetano, la difterite, e la polio) e della protezione nei confronti di malattie che in età adulta potrebbero avere complicanze anche fatali (ad esempio l'epatite B). Le vaccinazioni nell'adulto hanno generalmente come target categorie professionali e non, particolarmente esposte al rischio di contrarre e trasmettere patologie infettive (operatori sanitari ecc.). Gli anziani traggono ampio beneficio dalle

vaccinazioni in quanto possiedono un sistema immunitario meno efficiente ed in quanto soggetti a perdere la memoria immunitaria nei confronti delle malattie contro le quali avevano effettuato un tempo la vaccinazione. Così anche per i soggetti immunocompromessi. È importante quindi enfatizzare l'importanza della vaccinazione contro malattie frequenti e pericolose come l'influenza e le infezioni da pneumococco.

I VACCINI HANNO EFFETTI COLLATERALI?

I vaccini moderni consentono ampi margini di sicurezza e tollerabilità oltre ad essere immunogeni. I vantaggi della vaccinazione superano di gran lunga il rischio di effetti collaterali peraltro generalmente circoscritti a reazioni locali di lieve e transitoria entità.

Vaccinazione per prevenire:

Tetano e Difterite: raccomandata per tutti gli adulti immunocompromessi. Dopo le prime tre inoculazioni, è necessario un richiamo dopo 10 anni.

Morbillo: non raccomandata per gli adulti immunocompromessi (ad esempio in caso di presenza leucemia o linfoma oppure se si è in terapia con corticosteroidi) ad eccezione delle persone HIV-positive, per le quali non sussistono veti a meno di una forte compromissione del sistema immunitario. È necessaria almeno una inoculazione, seguita preferibilmente da una seconda a distanza di 4 settimane.

Varicella: non raccomandata per gli adulti immunocompromessi.

Epatite B: altamente raccomandata per tutti gli adulti, in particolare per chi ha insufficienza renale. Dopo le prime 3 inoculazioni in sei mesi, è probabile la necessità di un richiamo dopo 10 anni. Previste anche posologie differenti.

Epatite A: altamente raccomandata per tutti gli adulti, in particolare per chi ha altre malattie epatiche. Dopo le prime 2 inoculazioni a distanza di sei mesi, è probabile la necessità di un richiamo dopo 10 anni.

Haemophilus influenzae b (Hib): raccomandata per gli adulti che assumono farmaci per sopprimere il sistema immunitario a seguito di un trapianto d'organo, oppure per chi non ha la milza funzionante oppure per chi ha l'anemia falciforme. Necessaria una sola dose di vaccino.

Pneumococco: raccomandata per gli adulti a rischi di infezione polmonare. Necessaria una sola dose di vaccino con richiamo dopo cinque anni.

Meningococco: raccomandata per gli adulti che non hanno la milza funzionante o per coloro che hanno problemi al sistema immunitario tali per cui siano a rischio di meningite da meningococco. Necessaria una sola dose di vaccino con richiamo dopo tre-cinque anni in caso di necessità.

Influenza: raccomandata per tutti gli adulti immunocompromessi. Ogni anno è necessaria la vaccinazione.

Il tema delle resistenze agli antiretrovirali è uno dei più delicati in quanto può mettere a rischio il successo della terapia farmacologica. Le mutazioni genetiche che producono resistenze ai farmaci sono oggetto di particolare attenzione da parte dei ricercatori e dei medici che devono supervisionare la delicata e complessa terapia. Ogni scoperta ed innovazione in questo settore può cambiare l'approccio terapeutico e guidare a nuovi traguardi o produrre nuovi ostacoli. Alla CROI (febbraio 2005, abs 98, Parikh, USA) è stato presentato uno studio interessante in questo settore:

Il cambiamento di aminoacido al codone 65 (da lisina ad arginina) diminuisce la sensibilità a tutti i nucleosidici, eccetto all'AZT (zidovudina, Retrovir®). La presenza della mutazione alla posizione 65, viceversa, riduce la sensibilità al TDF (tenofovir, Viread®). La mutazione alla posizione 215 diminuisce la sensibilità all'AZT. Visto tale antagonismo, i virologi hanno ipotizzato che le due mutazioni non possono coesistere nello stesso genoma virale.

I ricercatori hanno confermato che dei 94 genomi studiati con mutazioni alle due posizioni, nessuno di essi presentava le due mutazioni nello stesso genoma virale.

Dato l'estremo interesse di tale osservazione, Delta ha intervistato il Prof. Carlo Federico Perno Professore Ordinario di Virologia, per chiedere qualche spiegazione e qualche conferma di alcuni aspetti che possono emergere dallo studio.

Delta: Prof. Perno, ritiene che lo studio citato abbia validità anche nella pratica clinica?

Prof. Perno: Direi proprio di sì. Gran parte delle osservazioni sulle resistenze ai farmaci antiretrovirali ha avuto riscontro nella pratica clinica. In questo caso, poi, il riscontro potrebbe essere particolarmente rilevante, soprattutto in vista della necessità di ottimizzare le scelte terapeutiche associando farmaci in modo razionale, per garantire il risultato (virologico e clinico) migliore possibile, per un lasso di tempo il più lungo possibile. La notevole disponibilità di farmaci antivirali rende infatti necessaria una rivisitazione dell'approccio terapeutico, impostando l'associazione farmacologica nel modo più razionale possibile, utilizzando le conoscenze disponibili in modo intelligente.

Delta: Prof. Perno, ritiene che sia utile approfondire tale studio per poter arrivare a certezze da applicare nella pratica clinica?

Prof. Perno: Esistono già studi in corso che sperimentano l'associazione di analoghi timidinici con tenofovir, partendo da due presupposti, entrambi logici. Il primo è legato all'effettiva incompatibilità delle mutazioni associate a resistenza ai timidinici (le famose TAMs) e la K65R indotta da tenofovir. Il virus è costretto a scegliere tra queste due strade, se posto sotto la contemporanea pressione di questi farmaci. Ciò può sicuramente ritardare, e anche di molto, lo sviluppo di resi-

stenza e il conseguente fallimento terapeutico. Il secondo presupposto è legato alle nuove linee guida, che tendono a spostare nella seconda linea terapeutica gli analoghi timidinici. Nel caso in cui il primo schema terapeutico non comprendesse tenofovir, ecco che l'associazione di un timidinico con tenofovir diventa una scelta particolarmente interessante.



Arianna Amato - Metamorfosi

Delta: Prof. Perno, tale scoperta potrebbe cambiare il disegno di una terapia antiretrovirale?

Prof. Perno: Più che di una terapia antiretrovirale, tali scoperte possono modificare proprio i razionali di impostazione terapeu-

tica. La malattia da HIV è divenuta una patologia cronica, la lunga sopravvivenza con buona qualità di vita è divenuta la regola per i pazienti aderenti alla terapia e trattati con schemi appropriati. Per questa ragione, la terapia deve essere pensata a lungo termine, non con obiettivi minimalistici di successo a 24 o 48 settimane. In quest'ottica, impostare l'attuale schema terapeutico già pensando alla successiva terapia (ossia, lasciando aperti spazi all'efficacia della terapia che verrà) è sicuramente il modo più intelligente e innovativo tra quelli disponibili.

Delta: Prof. Perno, ritiene che vi siano altre mutazioni non ancora segnalate che possano giocare in modo così "esclusivo" e debbano essere approfondite per ottimizzare la risposta virologica e immunologica delle persone in terapia?

Prof. Perno: Sicuramente sì, per questa ragione esistono numerosi studi, sparsi per il mondo (alcuni anche qui in Italia) volti a capire a fondo i meccanismi di associazione di mutazioni. Il virus non fa nulla per caso, e la sua selezione di un certo gruppo di mutazioni per sfuggire alla terapia antivirale rappresenta un meccanismo per lui obbligato per ottenere il suo scopo. Capire fino in fondo queste strade, significa prevenire il virus stesso, e permettere il disegno di terapie sequenziali in grado di impedire al virus queste vie di fuga. Questo è il futuro della terapia antivirale, questa è la strada verso cui indirizzarsi con decisione.

La sifilide (o lue) è un'infezione a trasmissione sessuale diffusa in tutto il mondo. Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un aumento delle nuove diagnosi di questa malattia parallelamente ad una recrudescenza, dopo anni di assestamento, del numero di casi di malattie sessualmente trasmesse. Questo andamento epidemiologico è confermato anche da dati italiani.

EPIDEMIOLOGIA DELLA COINFEZIONE

Numerosi casi riscontrati di coinfezione con la malattia da HIV-1, hanno fatto ipotizzare un andamento parallelo delle due infezioni i cui agenti patogeni rispettivi sembrano avere un'azione sinergica nei meccanismi di trasmissione, nella patogenesi e nel decorso clinico. Uno studio effettuato su donatori americani ha messo in evidenza che chi era positivo per i test della sifilide, aveva una possibilità 12 volte superiore di essere anche HIV-1 positivo. Altri studi hanno confermato questo dato e soprattutto appare ormai chiaro che la diffusione della malattia sta aumentando e le due malattie nell'ambito della coinfezione trovano un ausilio per la stessa diffusione. Nel paziente con infezione da HIV-1, bisogna quindi considerare la possibilità della coinfezione e soprattutto occorre tener presente l'eventualità di una presentazione clinica diversa della sifilide rispetto ai soggetti HIV-1 negativi. Inoltre va valutata un' eventuale esito atipico di alcuni test diagnostici sierologici per la lue e va presa in considerazione una possibile diversa risposta alla terapia.

LA "STORIA" DELLA LUE

L'agente eziologico della sifilide è il *Treponema pallidum*, una spirocheta dalla caratteristica forma di bastoncino ricurvo elicoidale (a forma di spirale, di qui il nome) la cui sequenza genica è stata recentemente completata.

Le lesioni ricche di *Treponemi* nel periodo primario e secondario sono responsabili del contagio che avviene principalmente per via sessuale. Rara sembra essere la trasmissione transplacentare (sifilide congenita). Sicuramente sono fonte di possibile contagio il sangue, lo sperma ed il latte materno. Sono descritte trasmissioni accidentali nel personale sanitario. Nell'ambito della storia naturale della malattia si possono individuare una fase recente (periodo primario e secondario), una fase di latenza (durata variabile) ed una fase tardiva. Le tre fasi presentano diversi correlati clinici, istopatologici e sierologici.

FASE RECENTE

Periodo primario - Dopo l'avvenuta infezione, nel periodo di incubazione si assiste alla moltiplicazione delle spirochete in situ ed ad una loro diffusione nel circolo ematico. L'esordio dei sintomi è spesso dato dalla comparsa del sifiloma nel punto di inoculazione. Le sedi tipiche nel maschio sono il

glande, il meato uretrale, il solco balano-prepuziale. Si tratta in genere di una lesione unica, papulosa nodulare, tonda o ovalare di colorito roseo. A livello dello scroto può assumere un aspetto ulcero crostoso. Nella donna la lesione si può osservare a livello delle piccole e grandi labbra e a livello della cervice. Oggi più frequenti rispetto al passato le localizzazioni a livello anale ed orale. Reperto molto importante per la diagnosi è una adenopatia periferica satellite di varia entità e durata. In genere è presente un linfonodo principale notevolmente ingrossato, raramente dolente, mobile, di consistenza teso-elastica, accompagnato da altri piccoli elementi.

Periodo secondario - Dopo 4-8 settimane si assiste alla regressione spontanea dei sintomi ed inizia un periodo di latenza di durata variabile. In questo periodo i *treponemi* raggiungono il circolo sanguigno tramite la via linfatica e questo può essere la causa di una sintomatologia di tipo pseudo-influenzale seguita da poliadenopatia. In questa fase si può assistere alla comparsa di manifestazioni cutanee e mucose molto variabili che spesso inducono il sospetto diagnostico.

Il sifiloderma roseolico sotto forma di esantema spesso si localizza a livello delle superfici estensorie degli arti superiori ed inferiori, può evolvere in una forma papulosa, o psoriasiforme con localizzazione al volto (solchi naso genieri e zona periorale). Nella fase papulosa è frequente l'interessamento mucoso a livello del cavo orale e del fornice gengivale con placche rosse che possono assumere un aspetto erosivo, generalmente indolori. Indicativo, quando presente, il coinvolgimento del palmo delle mani e della pianta dei piedi. Inoltre possono essere riscontrate in questa fase aree di alopecia a carattere transitorio che interessano la zona temporale e periauricolare e/o gli annessi cutanei. Da ricordare infine le forme atipiche nelle quali le lesioni assumono carattere seborroico o crostoso o ulcerativo. In questa fase le lesioni sono altamente contagiose. Si può assistere anche a forme paucisintomatiche. Eccezionalmente in questa fase vi può essere un interessamento sistemico con febbre, linfadenopatia, astenia profonda. In corso di lue secondaria si può anche avere un coinvolgimento viscerale con epatopatie aspecifiche, quadri transitori di sindrome nefrosica, interessamento osteoscheletrico.

FASE DI LATENZA

La seconda fase di latenza (latenza clinica) corrisponde al periodo che separa la fine della fase primaria (periodo secondario) e l'inizio delle manifestazioni d'organo tipiche della fase tardiva.

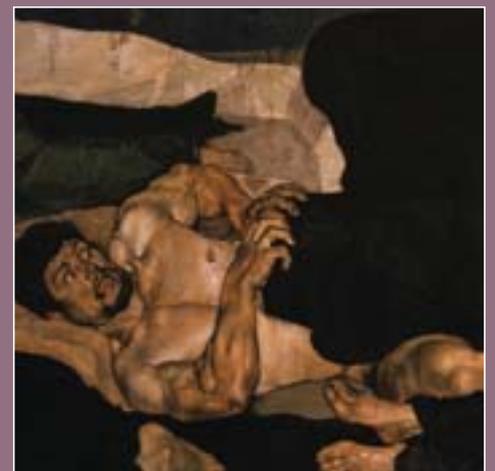
La regressione delle manifestazioni cliniche del periodo secondario, anche in assenza di terapia, recedono spontaneamente e la malattia diventa silente anche fino a 20 anni dall'inizio delle prime manifestazioni cliniche. Nei soggetti coinfecti con HIV-1 la durata della fase di latenza può invece essere anche molto breve (da pochi anni a pochi mesi, anche solo 4, dalla diagnosi della fase recente).

FASE TARDIVA

Periodo terziario - Il periodo terziario è preceduto da un tempo variabile di latenza clinica. Si assiste quindi al viraggio della malattia da forma sistemica a malattia d'organo. Le manifestazioni cutanee in questa fase sono il sifiloderma nodulare, quello gommoso, e l'eritema circinnato terziario.

Si distinguono nell'ambito dell'interessamento d'organo lesioni a carico dei parenchimi e lesioni conseguenti ad alterazione dell'apparato vascolare (arterite luetica). In genere l'arterite luetica predilige i piccoli vasi con proliferazione dell'intima e obliterazione del lume. Tipica la localizzazione all'arco aortico con sfiancamento della parete arteriosa e formazione di aneurismi. Vi può essere inoltre un interessamento valvolare con conseguente insufficienza o stenosi della valvola aortica, ostruzione delle coronarie (angina e/o infarto) e compromissione della funzionalità cardiaca.

Il quadro di neuro-lue (interessamento del sistema nervoso centrale), oggi più raro, è caratterizzato dalla sindrome meningo-vascolare, dalla meningoencefalite diffusa, e dalla sindrome cordonale posteriore. I primi quadri sono alla base della demenza associata alla neuro-lue, oggi molto rara, mentre la localizzazione a livello del midollo spinale (tabe dorsale) è causa di sindromi dolorose addominali (e non solo) e di tipiche alterazioni della sensibilità.



F. Hodler - La notte

TEST DIAGNOSTICI

La diagnostica sierologica si basa su test che possono essere suddivisi in :

■ Test diagnostici non treponemici aspecifici

(VDRL, USR, RPR, TRUST)

■ Test immunologici treponemici specifici

(FTA-ABS, FTA-ABS/double staining, TPHA, MHA-TP)

La diagnosi si basa sulla positività contemporanea di un test aspecifico e di uno specifico. L'utilizzo di questi test è raccomandato in donne in gravidanza, persone con promiscuità sessuale, pazienti affetti da altre malattie sessualmente trasmesse, pazienti con infezione da HIV-1, partners sessuali di pazienti con sifilide attiva.

TEST NON TREPONEMICI

VDRL (*Venereal Diseases Research Laboratory*): la sensibilità di questo test varia a seconda del livello di anticorpi raggiunto nelle varie fasi della malattia. Il test può essere negativo nelle fasi precoci della malattia. La sensibilità del test si avvicina al 100% nella fase secondaria. Il titolo diminuisce nel periodo terziario e dopo terapia. URS (*Unheated Serum Reagin*): è un test che presenta il vantaggio di una maggiore velocità di esecuzione, ma più costoso.

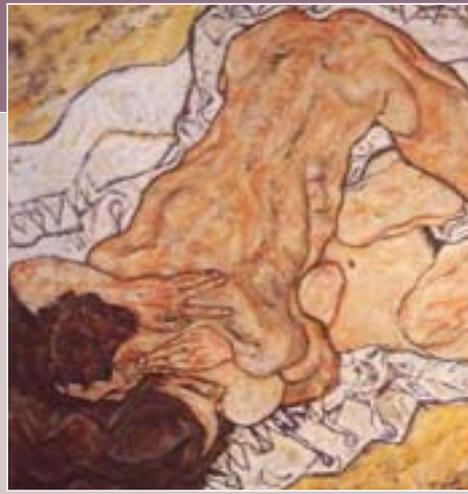
RPR (*Rapid Plasma Reagin*) Si basa sull'utilizzo di un sistema di microparticelle o di pigmenti (TRUST) per la rilevazione della reazione antigene anticorpo.

TEST IMMUNOLOGICI (TREPONEMICI)

Il test FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody absorption test*) ha una sensibilità dell'84% nella sifilide primaria e si avvicina al 100% negli altri stadi della malattia, tuttavia il test *Treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA) è meno costoso e più facile da effettuare. I test immunologici in combinazione con i test non treponemici hanno un valore predittivo alto e risultano utili anche nei pazienti in cui si sospetta una sifilide tardiva; vanno tuttavia sempre correlati all'anamnesi ed alla storia clinica del soggetto.

DIAGNOSI DI SIFILIDE NEL PAZIENTE CON HIV-1

Come ricordato all'inizio, in questi ultimi anni in tutto il mondo occidentale si è assistito ad una recrudescenza della diffusione delle malattie a trasmissione sessuale, sifilide ed HIV-1 inclusi. Spesso queste infezioni presentano analoghe vie di trasmissione, ed anche la presenza dell'una favorisce l'acquisizione dell'altra. Dal punto di vista epidemiologico è stata ampiamente documentata una aumentata prevalenza dell'infezione



E. Schiele - L'abbraccio

luetica nei soggetti con infezione da HIV-1, verosimilmente legata sia alla presenza di comportamenti sessuali a rischio in questa popolazione come pure all'azione favorente delle infezioni acute sessualmente trasmesse (presenza di ulcere e soluzioni di continuo delle mucose) per l'acquisizione dell'infezione da HIV-1. Nel paziente HIV-1 positivo in genere il quadro sintomatologico non differisce molto da quanto si riscontra nei soggetti HIV-1 negativi, tuttavia, come ricordavamo all'inizio, la presentazione clinica può essere atipica e, soprattutto, si può verificare una progressione più rapida dei diversi stadi della malattia, con comparsa di manifestazioni tipiche della fase terziaria già dopo pochi mesi dalla manifestazione acuta, e con un'incidenza di neurosifilide molto più elevata rispetto alla popolazione non coinfectata con HIV-1. Le lesioni della sifilide primaria possono presentarsi più frequentemente con un'evoluzione ulcerativa e gangrenosa, per sovrapposizione di flora batterica nei pazienti con AIDS conclamato. L'azione sinergica del virus e del *Treponema* sicuramente favorisce un incremento del processo infiammatorio a carico delle meningi con un maggiore coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Questa azione sinergica può almeno in parte giustificare una maggiore tendenza allo sviluppo della neurosifilide che si osserva nel paziente HIV-1 positivo. Per quanto riguarda i test sierologici, nei pazienti HIV-1 positivi con avanzato stato di immunocompromissione si possono riscontrare con maggiore frequenza esiti falsi negativi. Falsi positivi possono essere riscontrati in seguito alla stimolazione policlonale delle cellule B. Spesso, in caso di forte sospetto diagnostico e di negatività dei test sierologici, per una diagnostica accurata è necessario integrare questi ultimi con i dati clinici, l'istologia e la ricerca diretta dei treponemi nelle lesioni cutanee. È verosimile che la presenza delle due infezioni (lue e HIV-1) con i rispettivi specifici ed in parte interconnessi meccanismi di danno immunologico, possa rappresentare dal punto di vista patogenetico, un elemento che giustifica una più rapida progressione delle due patologie. È inoltre importante ricordare come la risposta alla terapia specifica della lue nei suoi vari stadi in corso d'infezione da HIV-1 possa non essere ottimale, avendo anche come elemento confondente l'alterazione delle risposte sierologiche spesso osservata nei soggetti sieropositivi. Ciò comporta, più spesso rispetto ai soggetti sieronegativi, la necessità di ricorrere a schemi di terapia

CENNI DI TERAPIA

Il farmaco d'elezione per il trattamento della sifilide in tutti gli stadi è la penicillina G per via parenterale (in genere per somministrazione intramuscolare).

I regimi di trattamento raccomandati dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta (USA) nei diversi stadi della malattia sono:

■ Sifilide primaria, secondaria e infezione latente di recente insorgenza:

2.4 milioni di unità IM in singola somministrazione di benzatina penicillina (per i bambini 50.000 unità/kg IM in singola somministrazione).

■ Sifilide terziaria e infezione latente di lunga o sconosciuta durata:

2.4 milioni di unità IM di benzatina penicillina alla settimana, in singola somministrazione, per 3 settimane.

■ Neurosifilide:

18-24 milioni di unità di penicillina al giorno, per via endovenosa in infusione continua o 3-4 milioni di unità ogni 4 ore, per 10-14 giorni oppure procaina penicillina 2.4 milioni di unità al giorno IM più probenecid 500mg per os 4 volte al giorno per 10-14 giorni.

Le persone che hanno avuto rapporti sessuali con partner infetti a qualunque stadio devono essere valutate attentamente, in particolare le persone che hanno avuto rapporti nei 90 giorni precedenti la diagnosi di sifilide primaria, secondaria o latente recente nel partner, potrebbero essere infettate, e devono essere trattate farmacologicamente in modo presuntivo, anche se sierologicamente negative.

Nell'impossibilità di effettuare un test sierologico o di poter attuare un follow up, la stessa raccomandazione si applica in caso di rapporti antecedenti i 90 giorni; in caso di partner con infezione latente di durata sconosciuta e titoli anticorpali alti, ci si comporta come nella infezione latente recente; in caso di partner con infezione latente di vecchia data, le persone a rischio devono essere valutate clinicamente e sierologicamente ed eventualmente, in base ai risultati, trattate.

Come ricordavamo sopra, **nei pazienti con infezione da HIV-1** il trattamento standard con benzatina penicillina può non essere efficace, per cui alcuni autori consigliano di praticare in ogni caso tre dosi settimanali di 2.4 milioni di unità e di monitorare sierologicamente e clinicamente il paziente a 3, 6, 9, 12 e 24 mesi, ripetendo se necessario più volte lo stesso ciclo e/o ricorrendo a farmaci alternativi alla benzatina penicillina.

TOSSICITÀ MITOCONDRIALE ED INFEZIONE DA HIV: capire la patogenesi per un approccio terapeutico

Simone Marcotullio e Filippo Schloesser

Dal 19 al 21 Maggio 2005, Modena ha ospitato il primo congresso al mondo su un tema che già abbiamo affrontato sul n. 21 di Delta: come la tossicità mitocondriale da ARV (terapia antiretrovirale) possa essere compresa e quindi utilizzata per proporre nuovi approcci terapeutici nelle persone HIV-positive. Sotto la presidenza del **Prof. Andrea Cossarizza** e del **Prof. Roberto Esposito**, il congresso ha visto numerose personalità di calibro internazionale confrontarsi su questo tema. Delta propone una sintesi delle presentazioni principali, anticipando ai lettori che un allegato speciale di Antiviral Therapy sarà dedicato agli atti di questo congresso.

INTRODUZIONE

Il congresso è stato diviso in **tre sessioni** di lavoro:

- . DALL'ORGANELLO ALLA CLINICA;
- . EVIDENZA CLINICA DELLA TOSSICITÀ MITOCONDRIALE;
- . LA SFIDA DELLA RICOSTITUZIONE DEL DANNO MITOCONDRIALE.

La presidenza delle sessioni ha visto in campo Roberto Esposito, Fernando Aiuti, Gianni di Perri, Adriano Lazzarin, Roberto Cauda, Francesco Chiodo, Mauro Moroni e Giampiero Carosi.

Onestamente uno degli autori che vi scrive è orgoglioso di poter affermare che la sua città ospiti un congresso di così alto prestigio, premiando un lavoro pluriennale di Modena nel campo dell'HIV/AIDS, che vede protagonista non soltanto il reparto di Malattie Infettive del Policlinico di Modena, con medici conosciuti sia dal punto di vista scientifico, per le numerose pubblicazioni che li vedono protagonisti (mi riferisco per esempio a Cristina Mussini e a Giovanni Guaraldi), sia per la particolare attenzione al paziente e per servizi che sono stati messi in campo all'ombra della Ghirlandina, ma anche la Cattedra di Immunologia (del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Modena e Reggio Emilia), che vede il Prof. Andrea Cossarizza (membro dell'Editorial Board di AIDS) impegnatissimo su numerosi fronti, coniugando una sinergia straordinaria tra problemi di pratica clinica e ricerca di base.

Sussistono numerosi eventi clinici in persone HIV-positive che possono essere ascritti alla disfunzione mitocondriale. Molte persone

potrebbero avere una predisposizione genetica per questo, che potrebbe essere esplicitata dalla sola presenza dell'HIV o dalla introduzione della ARV con NRTIs (analoghi nucleosidici). Se la pura infezione potrebbe essere responsabile di una riduzione del DNA mitocondriale e del conseguente cambiamento della funzionalità e della morfologia dell'organello, portando ad eventi clinici quali miopatia o neuropatia simmetrica distale, gli NRTIs potrebbero aggiuntivamente infierire tramite numerosi meccanismi. Lamivudina, emtricitabina, abacavir e tenofovir sembrerebbero meno responsabili di questo danno alla polimerasi-gamma del DNA. Delta auspica che siano presto disponibili nella pratica clinica test semplici, economici, non invasivi per la verifica della funzionalità mitocondriale, non solamente a livello di sangue periferico, ma anche per i tessuti più direttamente colpiti (es.: tessuto adiposo).

> **sessione I**

DALL'ORGANELLO ALLA CLINICA

• **William Lewis** (*Atlanta, Georgia, USA*): analizza il bilancio cellulare complesso derivante dal danno mitocondriale a livello di causa ossidativa, replicazione aberrante e/o trascrizione alterata dell'RNA. Se da un lato il beneficio clinico degli NRTIs è indiscutibile, lo è altrettanto il grado di tossicità cronico e cumulativo di questi agenti. La relazione stabilita tra la tossicità mitocondriale in vari tessuti e gli analoghi nucleosidici nel trattamento a lungo termine è innegabile, sebbene evidente non in tutta la popolazione HIV-positiva. L'aspetto clinico di questa tossicità, assieme alla storia naturale del singolo individuo, è un problema realmente emergente della pratica clinica. Da qui la necessità di ricerca degli esatti meccanismi del danno e dei conseguenti interventi nella pratica terapeutica di tutti i giorni.

• **Patrick W.G. Mallon** (*Sydney, Australia*): sottolinea come esistono molti fattori confondenti gli studi riguardanti il metabolismo lipidico in persone HIV-positive con lipodistrofia, i quali influenzano l'espressione genica specifica dell'HIV: il peso, l'età, le comorbidità, la risposta glucocorticoide e la sensibilità all'insulina. Da qui la necessità di disegnare studi che abbiano criteri di inclusione il più omogenei possibili per distinguere bene le differenti problematiche sia geniche che ARV-derivate. Egli sottolinea anche il limite clinico nell'attuazione di questi studi in vivo, vista la oggettiva difficoltà della diagnostica comunque invasiva a volte necessaria (biopsie). Tuttavia gli studi genetici sulla lipodistrofia sono i candidati ideali per trovare strategie per prevenirla. Da qui la comunicazione fondamentale tra gli scienziati di base ed il mondo clinico quale chiave per la comprensione del problema.



Gabriele Marcotullio

• **Andrea Cossarizza** (Modena, Italia): vengono presentati in anteprima mondiale i primi dati sulla funzionalità del DNA mitocondriale, in termini di trascrizione dell'mRNA (l'RNA messaggero, la molecola che serve per portare il segnale dal nucleo al citoplasma, ovvero per far produrre le varie proteine intracellulari), ottenuti utilizzando un originale e nuovissimo metodo molecolare di grande interesse per le sue possibili applicazioni nella pratica clinica. È stato analizzato il tessuto adiposo di pazienti con lipodistrofia, ed è stato riscontrato un drammatico calo della produzione dell'mRNA, che riguardava allo stesso modo tutti i principali geni mitocondriali.

• **Jordi Casademont** (Barcelona, Spagna): prende in considerazione una serie di ipotetici test, non ancora validati, per misurare il danno mitocondriale a vari livelli. Il test dell'analisi del respiro del paziente (misurazione della CO₂ esalata dal paziente, dopo la somministrazione di metionina marcata) consentirebbe una valutazione della funzione mitocondriale epatica, sebbene abbia il limite di non poter discriminare con rigore eventuali altri danni del fegato (ad esempio coinfezioni con epatiti). Simili limiti riscontrati anche con l'analisi del respiro durante l'esercizio aerobico, variabile probabilmente non facilmente interpretabile. Interessante l'analisi proposta del tempo di eliminazione dei lattati in una fase di post esercizio fisico, parametro correlabile a miopatie mitocondriali. Proposte anche la risonanza magnetica spettroscopica o a protoni. Tutte tecniche comunque molto recenti e non standardizzate, da qui la difficoltà alla correlazione univoca con il danno mitocondriale.

> sessione 2

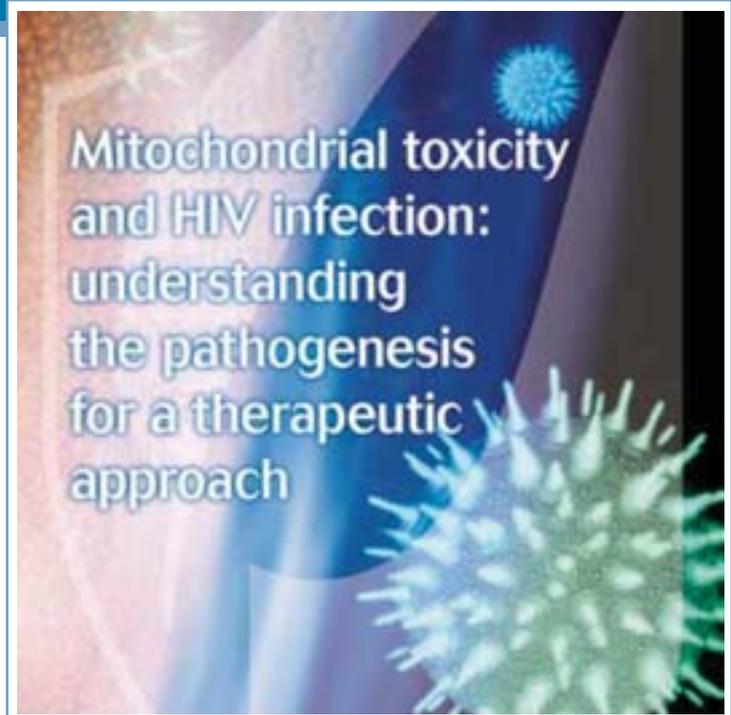
EVIDENZA CLINICA DELLA TOSSICITÀ MITOCONDRIALE

• **Òscar Miró** (Barcelona, Spagna): propone come innegabile il danno mitocondriale ARV-derivato, la cui evidenza clinica si manifesta in miopatia, cardiomiopatia, anemia, iperlattatemia, pancreatite, polinevrite e lipodistrofia. Ne ascrive agli NRTIs, in particolare al d4T, la responsabilità principale, sebbene sottolinei che se da un lato il danno è molto evidente sui pazienti che iniziano la terapia antiretrovirale, non è proprio invece automatica un'analoga conclusione, dagli studi longitudinali, sui pazienti pre-trattati.

• **Mariana Gerschenson** (Honolulu, Hawaii, USA): indica, in base ad uno studio da lei condotto, il tessuto adiposo come il "luogo principe" ove misurare la diminuzione del DNA mitocondriale, che si è dimostrata evidente in pazienti lipoatrofici, rispetto ad invece nessuna variazione nei controlli HIV-positivi non lipoatrofici, nei pazienti che avevano iniziato la ARV da due settimane e nei controlli HIV-negativi. Perplesso sulle analisi del DNA mitocondriale ricavato dal sangue periferico.

• **Alessandra Viganò** (Milano, Italia): allerta sul fatto che l'esposizione alla terapia antiretrovirale per lunghi periodi nei bambini, causa concomitante crescita dell'organismo, possa portare a tossicità ed effetti collaterali potenzialmente preoccupanti. Alessandra conclude che, causa scarsità degli studi pediatrici, non è possibile fare un quadro chiaro delle conseguenze del danno mitocondriale NRTIs-relazionato su questo tipo di popolazione.

• **Vincent Soriano** (Madrid, Spagna): parla di stress ossidativi che sembra legato all'infezione da HCV (epatite C), da qui l'aumento legato del danno mitocondriale in persone HIV/HCV coinfezite. La somministrazione di didanosina e ribavirina è visto come un mix particolarmente tossico e possibile portatore di pancreatite. Da qui la necessità di scrupolo nella prescrizione di regimi terapeutici per l'HIV in pazienti HIV/HCV+.



> sessione 3

LA SFIDA DELLA RICOSTITUZIONE DEL DANNO MITOCONDRIALE

• **Hélène C.F. Côté** (Vancouver, Canada): compie una analisi delle varie possibili cause di danno mitocondriale: coinvolti il DNA, l'RNA, la fosforilazione nucleotidica e tutta la catena respiratoria dell'organello. Sottolinea come l'età sia un evento che va a sommarsi come "peso" al danno provocato dagli NRTIs.

• **Giovanni Guaraldi** (Modena, Italia): propone uno studio osservazionale retrospettivo a 48 settimane in 79 pazienti che si sono rivolti alla clinica metabolica di Modena. Un intervento multidisciplinare comprendente switch terapeutico, sospensione terapeutica, esercizio fisico, cambio della dieta, approccio chirurgico risulta un sistema efficace e sicuro per la gestione della lipodistrofia.

• **Ana Milinkovic** (Barcelona, Spagna): pone l'accento sul fatto che, se i meccanismi di danno mitocondriale diventano sempre più chiari, non è così per l'applicazione clinica delle scoperte, le quali invece andrebbero di pari passo convertite in test diagnostici che consentano la prevenzione del danno e delle sue manifestazioni, sia cliniche che morfologiche.

• **Cristina Mussini** (Modena, Italia): mostra risultati interessanti ottenuti durante le sospensioni terapeutiche in merito al guadagno di DNA mitocondriale nelle cellule CD8, a sei mesi dall'interruzione: le quantità sembrano ristabilirsi. Non è così invece a livello dei CD4.

CONCLUSIONI

È risultato evidente come, visto l'aspetto di cronicità dell'infezione da HIV e viste le molecole disponibili sul mercato per il contenimento dei suoi aspetti degenerativi, sia necessario porsi il problema di una gestione precisa e lungimirante delle tossicità ARV-derivate. La comprensione dei complessi meccanismi che sono alla base di queste problematiche, siano essi genetici oppure stimolati dai farmaci, implica anche uno sforzo globale per la realizzazione di tecniche e modelli standardizzati per la diagnosi precoce e la conseguente gestione. La strada percorribile sembra quella di studi randomizzati e controllati che prendano in considerazione ogni possibile dettaglio nell'ottica di gestione a lungo termine della persona HIV-positiva.

SOSPENDERE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE: una necessità o una moda?

Cristina **Mussini**

Delta riporta un editoriale, apparso sul Giornale Italiano di Malattie Infettive, su un tema che da tempo anima la letteratura sull'HIV/AIDS: le interruzioni di terapia. Ringraziamo l'autrice, la **Dr.ssa Cristina Mussini**, e l'editor del giornale, il **Prof. Roberto Esposito**, entrambi della Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali, Università di Modena e Reggio Emilia, per la gentile concessione per la pubblicazione.

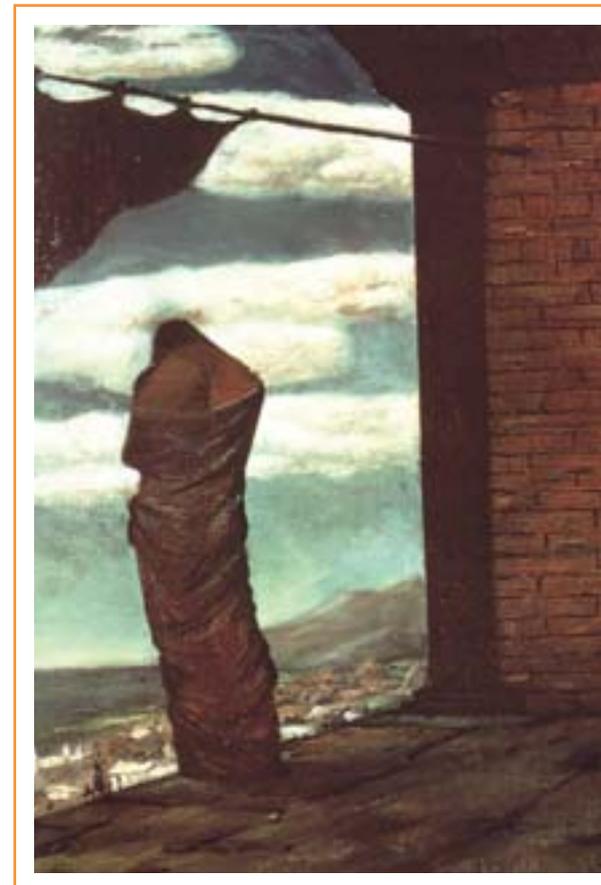
COME COLPIRE IL VIRUS Dall'avvento dell'infezione da HIV abbiamo visto emergere e scomparire diverse tendenze, direi persino mode. Come non ricordare, solo per fare un esempio, i dati di Fisci et al. sui vantaggi prognostici dell'iniziare la terapia con zidovudina, allora l'unico farmaco a disposizione, in presenza di linfociti T CD4+ inferiori a 500 cellule/ μ L¹, poi clamorosamente smentiti dallo studio Concorde²? L'idea di cominciare il trattamento precocemente nel tentativo di bloccare la distruzione dei linfociti T CD4+, è stata poi ripresa quando si è avuta la disponibilità di farmaci potenti da David Ho³, che ci esortava a colpire presto e duramente³, e un po' da tutti gli opinion leader dopo la pubblicazione dei risultati di Mellors et al. sul valore prognostico della carica plasmatica di HIV⁴. Le linee guida di trattamento sono state via via modificate sulla base di questi pareri autorevoli e ci hanno portato, nel tempo, a somministrare farmaci a pazienti che non avremmo trattato così precocemente, alla luce delle convinzioni più recenti.

GENESI DELLA SOSPENSIONE L'introduzione della HAART, con i suoi risultati clamorosi sulla morbosità e letalità dei pazienti, aveva determinato un clima di euforia che aveva persino portato a postulare l'ipotesi della possibile eradicazione dell'infezione da HIV⁵. A quasi dieci anni da quello storico momento ci troviamo, da una parte, a trattare una malattia ormai resa quasi cronica - ma certamente non sconfitta nemmeno dalle associazioni di farmaci più potenti - dall'altra a dover fronteggiare effetti collaterali quali la lipodistrofia o l'aumentato rischio cardiovascolare collegato alla durata del trattamento antiretrovirale, per citarne solo alcuni⁶. Questi due fatti, la provvisorietà delle mode che ha portato a nutrire un certo scetticismo nei confronti dei dogmi terapeutici, l'esigenza di affrontare quotidianamente effetti collaterali importanti anche solo da un punto di vista estetico e problemi di aderenza, hanno stimolato pazienti e ricercatori a intraprendere la strada dell'interruzione terapeutica. Sono stati proprio i pazienti, per primi, a decidere di concedersi vacanze terapeutiche, concordate o meno con i curanti, e, non dobbiamo dimenticarlo, essi continuano e continueranno ancora ad attuarle. I ricercatori e i clinici, invece, sono stati guidati

dapprima dalla volontà di valutare la sicurezza di un approccio terapeutico che comprendesse anche periodi senza terapia per poter dare informazioni più precise ai malati sui rischi di tale strategia. In seguito, li ha assaliti il dubbio di aver iniziato troppo presto la somministrazione della HAART in un certo numero di pazienti che, forse, avrebbero potuto procrastinare il trattamento evitando l'insorgenza di effetti collaterali. Inizialmente l'approccio ha privilegiato la sicurezza, e quindi sono stati programmati periodi di interruzione strutturata della terapia che consentissero una minore esposizione ai farmaci, ma senza determinare una perdita dei linfociti T CD4+. Purtroppo tali studi - pianificati a tavolino, basandosi solo su dati immunologici, senza tener conto dell'impatto sulla qualità della vita del paziente - sono falliti. Se è vero, infatti, che il fallimento principale dei protocolli che comprendevano periodi pre-fissati di sospensione terapeutica intervallati a periodi di terapia è consistito nell'incapacità di ottenere un'autovaccinazione, è risultata altresì evidente l'estrema difficoltà con la quale i pazienti osservavano correttamente i periodi con e senza terapia: conseguenza ne è stata l'aumento del numero dei fallimenti virologici⁷⁻⁸. Inoltre, a decretare definitivamente la fine di tale strategia terapeutica, sono venuti i dati sulla comparsa di resistenze, soprattutto nei soggetti che erano stati trattati precedentemente con mono- e duplice terapia, evidenziata dallo studio italiano PART coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità⁹.

QUALI RISCHI Proprio sulla base delle perplessità riguardanti la possibile aderenza dei pazienti a schemi rigidamente prefissati di terapia e di interruzione della stessa, il nostro gruppo ha iniziato, insieme ad altri in Italia e nel mondo¹⁰⁻¹³, a esaminare l'effetto delle interruzioni guidate dai linfociti T CD4+ in presenza di una carica plasmatica di HIV sia inferiore alle 50 copie/mL, sia superiore a tale valore. Il fatto che siano stati inclusi anche individui in fallimento virologico era legato alla difficoltà da parte nostra di iniziare una terapia antiretrovirale complessa, che comprendesse ad esempio un inibitore della proteasi rafforzato da ritonavir, in pazienti con una conta di linfociti T CD4+ ampiamente superiore a 500 cellule/mL. Alcuni studi sono stati randomizzati come il BASTA di Maggiolo et al.¹², altri prospettivi

monocentrici come quelli di Boschi et al.¹¹ e di Tarwater et al.¹³ e multicentrici come quello internazionale coordinato dal nostro gruppo¹⁰. Tutte le indagini sono state concordi nel sottolineare la relativa sicurezza di questa condotta terapeutica, suffragata dall'assenza di eventi AIDS o comunque clinicamente significativi, se si eccettua il possibile sviluppo di una sindrome antiretrovirale acuta. Tale condizione clinica, come è noto, è causata dal sistema immunitario che risponde all'interruzione della terapia quasi si trovasse in presenza di un'infezione acuta. Quanto ciò possa risultare utile o meno nel corso di interruzioni plurime, rimane da valutare. Inoltre, riguardo alla relativa sicurezza, ci si riferisce unicamente agli eventi HIV-correlati; è opportuno, però, ricordare (anche ai pazienti), come le interruzioni terapeutiche siano seguite da un aumento della carica plasmatica di HIV, che determina una maggiore infettività dei soggetti e, quindi, una frequente possibilità di trasmissione sessuale. Altri effetti indesiderati descritti sono la ricomparsa della piastrinopenia, la ripresa dell'epatite B, il peggioramento di patologie dermatologiche quali la psoriasi e la rosacea.



Un ulteriore possibile rischio, che andrà valutato e in merito al quale non esiste alcuna certezza, concerne lo sviluppo di resistenze legato alla diversa emivita plasmatica dei farmaci antiretrovirali. Nello studio BASTA, tutti i pazienti arruolati nel braccio interruzione al termine di questa riprendevano la medesima terapia e raggiungevano rapidamente una carica plasmatica di HIV inferiore a 50 copie/mL: pertanto, anche se non sono state esaminate le resistenze genotipiche, sembra che non ne siano insorte in misura tale da inficiare il successo virologico del trattamento. Al contrario, i dati presentati recentemente da Ruiz et al. hanno mostrato che in corso di interruzioni CD4+ guidate in 8 pazienti su 19 (42%) comparivano resistenze agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, farmaci che in tale studio venivano interrotti contemporaneamente agli altri¹⁴.

QUALI DOMANDE Il fattore predittivo del periodo più o meno lungo che i pazienti riescono a trascorrere in assenza di terapia è apparso il valore nadir dei linfociti T CD4+. Nel nostro studio, ad esempio, i pazienti che avevano presentato un livello nadir di linfociti T CD4+ pari a quello suggerito dalle attuali linee guida internazionali per l'inizio della terapia antiretrovirale, e cioè compreso tra 200 e 350 linfociti T CD4+/mL,

hanno potuto rimanere in assenza di terapia per un periodo mediano di 61 settimane. Inoltre, a differenza di altre, questa ricerca ha evidenziato, come fattore predittivo significativamente associato da un punto di vista statistico a una più prolungata interruzione, il ruolo di una carica plasmatica di HIV inferiore a 50 copie/mL, durante il trattamento, per un periodo superiore a 12 mesi. Tutti questi risultati, proprio perché concordi, se da una parte hanno rassicurato i clinici sulla relativa sicurezza della strategia di interruzione terapeutica guidata dal valore dei linfociti T CD4+, dall'altra hanno generato anche diversi interrogativi, di tipo sia immunologico, sia clinico. Infatti, il ruolo predominante del valore nadir dei linfociti T CD4+ ha fatto intravedere un livello immunologico in qualche modo non recuperabile dalla terapia, anche se potente e prolungata. Come conseguenza, se tale situazione immunologica esiste, sembra essere giunto il momento per chiedersi se sia il caso o meno di iniziare la terapia antiretrovirale più precocemente, per poi eventualmente interromperla.

NON È PER TUTTI Per quanto riguarda l'effetto sulla tossicità mitocondriale indotta da farmaci, abbiamo esaminato il contenuto di DNA mitocondriale prima dell'interruzione terapeutica e ogni 2 mesi dopo la stessa. Lo studio, effettuato su 30 pazienti, ha dimostrato che il contenuto di DNA mitocondriale per singola cellula aumenta progressivamente dal 6° mese dopo l'interruzione del trattamento. Questo dato ci fa ritornare al problema del momento di inizio della terapia, poiché per poter rimanere più di 6 mesi in assenza di terapia occorre avere un valore nadir di linfociti T CD4+ certamente superiore alle 200-250 cellule/μL. Considerando il fatto che circa la metà dei pazienti che iniziano ogni anno il trattamento antiretrovirale giunge alla nostra attenzione in una fase avanzata di malattia, se non in stato di AIDS conclamata, questa strategia di trattamento "intermittente" riguarderebbe comunque un numero limitato di individui.

MALINTESI Ritornando alle mode, esiste - a mio parere - il rischio che le interruzioni vengano sempre più in voga; i pazienti, in definitiva, potrebbero supporre che siano medici "buoni" quelli che interrompono le terapie e siano invece influenzati dagli interessi economici delle case farmaceutiche quelli che non lo fanno. Infatti, credo vada anche rispettato il parere di quei

collegi, che, in assenza di dati certi sulla sicurezza a lungo termine di una terapia che contempli periodi di sospensione e non avendo a disposizione strumenti per compiere studi immuno-virologici, decidono di non far correre alcun rischio ai pazienti, sia esso di progressione clinica o di possibile trasmissione dell'infezione.

CONCLUSIONE Le interruzioni terapeutiche CD4-guidate, se effettuate nell'ambito di studi clinici e biologici che richiedano uno stretto monitoraggio dei pazienti, possono incrementare le nostre conoscenze tanto in campo immunologico, quanto nell'ambito degli effetti collaterali. Tuttavia, non va dimenticato che la sospensione della terapia antiretrovirale può rappresentare un rischio non quantificabile a lungo termine; deve essere chiaro a tutti, medici e pazienti, che non tutti i soggetti possono interrompere la terapia antiretrovirale, poiché vanno rispettati i criteri emersi da tutti gli studi clinici, cioè una conta di linfociti T CD4+ all'interruzione superiore a 500 cellule/μL e un valore nadir superiore a 250 cellule/μL.

Bibliografia

1. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. *Ann Intern Med* 1990;112:727-737.
2. Concorde MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet* 1994;343:871-881.
3. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995;333:450-451.
4. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-954.
5. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-1730.
6. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
7. Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV Type-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:594-600.
8. Fagard C, Oxenius A, Günthard H, et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2002, 163: 1220-1226.
9. Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, et al. Emergence of resistance mutations during intermittent HAART. Rate, predicting factors and effect on virological response. Eleventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004 [abstract 552].
10. Mussini C, Cozzi Lepri A, Bedini A, et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count >500 cells/uL. *AIDS* 2005;19:287-294.
11. Boschi A, Tinelli C, Ortolani P, Moscatelli G, Morigi G, Arlotti M. CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:2381-2389.
12. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 2004, 18: 439-446.
13. Tarwater PM, Parish M, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 1541-1548.
14. Ruiz L, Romeu J, Martinez-Picado J, Bellido R, et al. Selection of drug-resistance mutations in chronic HIV-infected patients during therapy interruptions guided by CD4 T cell counts and viral load levels: the TIBET study. Twelfth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 2004 [abstract 679].



G. De Chirico - L'enigma dell'oracolo

Carissime/i amiche/ci,

chi vi scrive è una coalizione di associazioni di persone HIV-positive denominata Italian Community Advisory Board (I-CAB), che da anni svolge un ruolo di monitoraggio e controllo nei confronti dei protocolli di ricerca che ci riguardano direttamente, ossia sui farmaci antiretrovirali e sulle strategie terapeutiche per il trattamento dell'infezione da HIV-1.

Abbiamo sentito l'esigenza di scrivervi direttamente per chiedervi di porre attenzione in merito a protocolli sperimentali, in particolare a quelli che contengono medicinali non ancora approvati, che i vostri centri clinici e i vostri medici potrebbero proporvi, qualora voi dobbiate iniziare un regime terapeutico per arginare l'infezione da HIV-1, o anche qualora voi non dobbiate necessariamente iniziarlo (quindi se avete, in generale, un numero di CD4 maggiore di 350 cells/mm³). Cercheremo, per punti, di trasmettervi consapevolezza in merito ad alcuni aspetti che dovete sempre tenere presente, ogniqualvolta che dovete prendere delle decisioni:

1. Fortunatamente, oggi come oggi, esistono schemi terapeutici semplici e validati per il contenimento dell'infezione da HIV-1 ed il ripristino delle funzioni immunologiche (ossia buoni valori di CD4) e l'azzeramento della carica virale, parametri che indicano chiaramente il successo della terapia che si sta assumendo; Per schemi validati intendiamo schemi che comprendano farmaci che hanno superato positivamente le prove di efficacia e tollerabilità, che sono stati approvati dalle autorità europee, e registrati dalle autorità sanitarie nazionali;

2. Nel momento in cui i vostri CD4 si stanno avvicinando, dopo ripetuti controlli, a valori vicino ai 200 cells/mm³, è opportuno per il vostro benessere, che voi iniziate una terapia antiretrovirale. In questo caso la scelta di un determinato regime terapeutico dovrà basarsi soprattutto sulla provata efficacia della combinazione;

3. Un altro parametro abbastanza indicativo, che vi deve aiutare ad entrare nell'ottica di iniziare la terapia, è la carica virale: qualora vi venissero riscontrati livelli elevati (> 120.000-150.000 cp/mL), usualmente accompagnati da un declino di CD4 verso i valori sopra esposti (vicino cioè ai 200 cells/mm³), è opportuno iniziare una terapia. Anche in questo caso la combinazione scelta dovrà essere in grado di abbattere valori così alti di carica virale;

Potrebbe capitare che il vostro medico e/o il vostro centro clinico, vi offra di entrare in un protocollo di ricerca che implichi l'assunzione di farmaci non ancora approvati o strategie terapeutiche non ancora validate: la vostra condizione (quella di paziente naive, ossia nuovo alle terapie) è infatti molto "ricercata" dagli sperimentatori e dalle case farmaceutiche che propongono protocolli di ricerca: ne consegue la vostra condizione di vulnerabilità. E' opportuno che teniate presente, nelle vostre scelte, visto anche l'assessamento fisico e psicologico di iniziare per la prima volta un regime terapeutico quotidiano, sempre fonte di disagio e quindi di cambiamento necessario della vostra routine quotidiana, che entrare in protocolli di ricerca, specialmente quelli con farmaci sperimentali, potrebbe esporvi ai seguenti rischi:

1. L'assunzione di farmaci, e conseguenti associazioni di farmaci, non ancora approvati perché sperimentali, potrebbe implicare effetti collaterali non conosciuti. Inoltre considerate sempre, nelle vostre scelte, che:

a) avere più di 350 CD4, significa che, se non in circostanze particolari, potete non assumere regimi terapeutici, condizione che spesso nei protocolli di ricerca viene trascurata e non considerata, facendo sì che il paziente inizi una terapia, per giunta sperimentale, anche se non ne avrebbe bisogno;

b) essere vicini alla soglia dei 200 CD4 richiede la necessità rapida di iniziare una terapia, validata e sicura: spesso i protocolli di ricerca comprendenti farmaci sperimentali implicano l'attesa di tempi troppo lunghi per l'inizio di una terapia (ripetiamo sperimentale, quindi ignota per efficacia ed effetti collaterali), da qui il possibile improvviso peggioramento delle vostre condizioni cliniche causa tempi di attesa;

c) rifiutare di entrare a far parte di un protocollo di ricerca non significa avere delle possibilità in meno: nella vostra condizione esistono regimi terapeutici validati e sicuri, che non vi espongono a rischi e non vi costringono a controlli e stress troppo intensi, vista anche la novità dell'assumere una terapia tutti i giorni, a cui andate incontro per la prima volta nella vostra vita.

2. E' nostra intenzione richiamare la vostra attenzione soprattutto su alcune specifiche sperimentazioni di fase II su pazienti naive che stanno iniziando nel nostro paese (**vedi le considerazioni aggiuntive alla fine della lettera**). Siamo certi che, nonostante il rapporto di fiducia che certamente avete instaurato con il vostro medico, porrete tuttavia attenzione a questi aspetti, diventando consapevoli ed artefici delle scelte di salute che vi riguardano. Ricordate che un colloquio franco e diretto con il vostro medico è per voi sempre vantaggioso e tutelante. Piuttosto che essere dubbiosi e non reattivi nei confronti di proposte sulla salute che vi riguardano, **prendete tempo** e consultate le associazioni di pazienti che vi scrivono questa lettera, associazioni sempre al servizio delle persone HIV-positive.

VI VOGLIAMO DUNQUE, IN SINTESI, ALLERTARE SULLE SEGUENTI QUESTIONI:

• **Non iniziare una terapia se non ne avete necessità, ossia chi usualmente ha più di 350 CD4 può tranquillamente attendere l'inizio;**

• **Se decidente di entrare in un protocollo di ricerca, ponete attenzione ai tempi, in particolare se avete CD4 troppo vicino alla soglia minima di AIDS (200 cells/mm³) ed avete alta carica virale (> 120.000-150.000 cp/mL): in questo caso dovete iniziare subito un regime terapeutico standard, approvato e non potenzialmente rischioso per voi, come potrebbe invece essere quello del protocollo di ricerca;**

• **Ricordate sempre che il primo regime terapeutico è quello che vi darà un'assessamento importante delle funzioni immunologiche, e che quindi, probabilmente, dalle conoscenze scientifiche oggi in nostro possesso, segnerà il decorso della vostra malattia.**

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE:

Se vi propongono di entrare in una qualsiasi sperimentazione di fase I e II, è bene che voi sappiate che dopo i primi esperimenti condotti in laboratorio e sugli animali iniziano le fasi di ricerca sull'uomo, che prevedono, in generale, 3 fasi di sperimentazione:

FASE I: condotta su poche persone, spesso volontari sani, talvolta persone HIV-positive, per testare la sicurezza di vari dosaggi del farmaco (da molto bassi a molto alti). Molto ravvicinata alla fase I vi è la fase Ib, condotta su un ristretto numero persone HIV-positive;

FASE II: condotta su un ristretto numero di persone HIV-positive per definire il dosaggio ottimale del farmaco, in questa fase le persone assumono differenti posologie di farmaco alcune delle quali potrebbero essere insufficienti per controllare la replicazione virale;

FASE III: allargata ad un numero più vasto di persone HIV-positive. Questa fase solitamente confronta il nuovo farmaco verso farmaci già approvati. La dose somministrata in questa fase è quella stabilita dalla fase II in termini di sicurezza e di efficacia;

Quindi una persona alla quale viene proposto di entrare in una fase II di sperimentazione, deve essere consapevole che il farmaco da sperimentare è un farmaco del quale non si conosce ancora il dosaggio ottimale, e del quale si deve ancora comprovare l'efficacia. Ancor più critica la fase I. Dalla fine del 2004 (da qui l'esigenza di scrivere direttamente questa lettera) sono presenti in Italia studi di fase II di una nuova classe di farmaci anti-HIV-1: gli inibitori di ingresso anti-CCR5. Questi studi condotti sui pazienti naive (ossia che non hanno ancora assunto farmaci antiretrovirali) hanno sollevato preoccupazioni tra le associazioni di pazienti europee che si occupano di trattamenti.

Le aziende attualmente coinvolte in questi protocolli di ricerca di fase II in Italia sono:

- **Pfizer**, farmaco UK-427,58 studio A4001026
- **GlaxoSmithKline**, farmaco GW 873140 studio EPIC CCR100136 - studio ASCENT CCR102881
- **Schering-Plough**, farmaco SCH690 studio PO3802

Questi 4 differenti protocolli oltre ad essere in una fase precoce di sperimentazione (fase II) riguardano una nuova classe di farmaci della quale si sa ancora molto poco, e che agisce, in generale, inibendo dei co-recettori, portando potenzialmente a conseguenze che nessuno è in grado di valutare. Inoltre, questi protocolli, per ragioni tecniche, hanno dei tempi molto lunghi di screening (tempi di arruolamento) Sappiamo che sono necessarie in media 4/6 settimane, tempo di attesa lungo in certe situazioni. Se avete meno di 200 CD4 questa attesa potrebbe implicare un peggioramento delle vostre condizioni cliniche. Altri aspetti legati a questi farmaci ed alla loro attività sui co-recettori CCR5 non sono da sottovalutare, per questo vi invitiamo a consultare il nostro sito <http://icab.bravepages.com>, dove potrete trovare i report dei nostri incontri con le aziende in questione ed i nostri commenti.

Informazioni su I-CAB:

Italian Community Advisory Board (I-CAB), una coalizione comprendente alcune della maggiore associazione di lotta all'AIDS Italiane, ha tra i propri obiettivi la raccolta e la diffusione di informazioni sui trattamenti nell'ambito dell'infezione da HIV e patologie correlate, ma, soprattutto, la tutela dei pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche. I-CAB, interagisce con lo European AIDS Treatment Group (EATG) e con numerosi CAB nazionali europei.

Coordinate di I-CAB:

Italian Community Advisory Board i.cab@libero.it
Italian Community Advisory Board
website <http://icab.bravepages.com>

Bologna, 04/04/2005

XII CROI

Boston, 22-25 Febbraio 2005

--- La redazione di Delta propone, in questo numero, altri spunti.

Filippo von Schloesser, David Osorio, Simone Marcotullio

Vaccini per HIV: non sono emerse grosse novità sul tema. Durante un simposio appositamente dedicato **Peter Kwong** (National Institutes of Health Vaccine Research Center, USA) ha riferito rispetto a studi su anticorpi neutralizzanti utilizzando, su volontari, la tecnica prime-boost. Come "primer" utilizzando un vaccino DNA seguito (come "boost") da un Adenovirus type 5 (Ad5) ricombinante. In particolare la tecnica focalizzava su sequenze di superficie dei sottotipi (clades) virali A, B, C, assieme a geni gag, pol e nef. La maggior parte degli anticorpi neutralizzanti stimolati erano diretti contro il V3 loop, regione della superficie gp 120. Da sottolineare, secondo il ricercatore, la stimolazione di un anticorpo neutralizzante chiamato 2F5, particolarmente conservato, tuttavia non molto potente. Da qui la questione aperta sulle quantità stimolate: come incrementarle? Per quanto riguarda la stimolazione delle cellule T, **Juliana McElrath** (Fred Hutchinson Cancer Research Center and University di Washington, Seattle) ha fatto una panoramica sulla strategia. La speranza è che i linfociti T citotossici (CTLs), conosciuti anche come CD8+ o killer T-cells e CD4+ T cells o T-helper), inneschino meccanismi abortivi dell'infezione o, almeno, contenitivi. Il problema di questa tecnica è che la risposta, ossia la stimolazione di cellule che esprimono sulla superficie peptici specifici anti-HIV, non è sostenuta nel tempo. Sono molti gli studi in corso con questa tecnica.

Vaccino terapeutico e IL-2: **Levy Y** (Abstract 133LB) ha comunicato i risultati dello studio ANRS 093, che combinava un vaccino terapeutico con l'interlukina-2. Lo studio randomizzato, controllato da placebo, iniziò somministrando, a distanza di una settimana l'una dall'altra, a volontari 4 iniezioni di vaccino ALVAC 1433 (costituito da un vettore canarypox codificante proteine gag ed env + lipopeptidi gag) o placebo. In seguito ai soggetti, sempre a distanza di 4 settimane, sono stati somministrati 3 cicli di IL-2 (due iniezioni al dì, per 5 giorni) o placebo. 8 settimane dopo l'ultima iniezione di IL-2 (40 settimane di studio), ai soggetti è stata sospesa la HAART e la carica virale misurata ogni 4 settimane. Essi non riprendevano la terapia a meno che la carica virale non fosse > 50.000 cp/mL in una misurazione oppure non fosse >

10.000 cp/mL in due successive misurazioni. Alla fine della 100-esima settimana dello studio dei 36 soggetti (solo 1 drop out), si è riscontrato che i volontari vaccinati sono stati di più senza terapia (42.8% del tempo versus 26.5% dei soggetti con placebo). Il tempo in HAART dei soggetti vaccinati è stato ridotto del 45% versus solo il 23% dei soggetti con placebo. Minore anche, in valore assoluto, il picco della carica virale e la caduta dei CD4 dei soggetti vaccinati.

Microbicidi: **Marla Keller** (Mount Sinai School of Medicine, New York City), durante un simposio, ha riportato di aver trattato 10 donne HIV-positive con un microbicida topico vaginale chiamato PRO 2000 e ha somministrato placebo topico ad altre 10 donne. Dopo un'ora i ricercatori hanno analizzato le secrezioni vaginali di entrambi i gruppi. Il microbicida sembra ridurre significativamente i livelli virali senza causare alcuna risposta infiammatoria. Sono tutt'ora in corso studi per verificare i possibili effetti collaterali causati da pluri-somministrazioni.

Ribavirina e risposta terapeutica in soggetti HIV/HCV+: ricercatori francesi [**D Breilh**, Abstract 928] hanno esaminato la relazione tra la concentrazione plasmatica di ribavirina (RBV) e la risposta virologica sostenuta (SVR) in 30 pazienti coinfecti con HIV/HCV trattati per 48 settimane con peg-IFN alfa-2a (Pegasys®) + RBV. Il livello stabilizzato minimo di concentrazione plasmatica (minimum steady state) era di 1.8 microgrammi/mL. In un'analisi multivariata, la SVR era prevedibile sia del genotipo di HCV che dai livelli minimi plasmatici di RBV. La soglia identificata come predittiva dell'SVR è di 1 microgrammo/mL. Ricercatori spagnoli [**A Rendón**, Abstract 929] hanno invece esaminato 98 pazienti, misurando la concentrazione di RBV alla settimana 4 e 12, in terapia sempre con peg-IFN alfa-2a (Pegasys®) + RBV. I livelli medi di RBV erano rispettivamente di 2.71 microgrammi/mL e 2.72 microgrammi/mL. La risposta virologica precoce (EVR), definita come diminuzione di > 2 log dei livelli di HCV RNA, si correla con i livelli ematici di RBV. I ricercatori hanno inoltre scoperto che una concentrazione di RBV > 2.7 microgrammi/mL è predittiva della risposta viro-

logica precoce. [OR 2.3 (95%CI 1.0-5.2); p=0.04]. Sostanzialmente entrambi gli studi suggeriscono che il monitoraggio, nelle fasi iniziali, dei livelli di RBV, potrebbe essere una chiave per aumentare la risposta al trattamento nei soggetti coinfecti HIV/HCV.

LPV/r (Kaletra®) riduce la replicazione virale nel fluido cerebrospinale e nel cervello: la demenza HIV associata è un problema emergente anche nell'era HAART, in quanto gli inibitori della proteasi non penetrano sufficientemente nel cervello e nel fluido cerebrospinale (CSF). **G van den Brande** [Abstract 403] propone uno studio per scoprire se LPV/r indipendentemente riesca a ridurre i livelli di HIV RNA nel sistema nervoso. 16 soggetti naive sono stati arruolati nello studio e 12 hanno iniziato LPV/r monoterapia per 3 settimane. Tutti i soggetti, in seguito, hanno aggiunto almeno due farmaci antiretrovirali per completare le 24 settimane di studio. Si è ottenuto il CSF al basale, alla settimana 3, 12, 24. Ad oggi 9 pazienti hanno completato la settimana 3 dello studio.



David Osorio



In coloro che hanno completato le 12 settimane (ad oggi n=6), l'HIV RNA è al di sotto dei livelli di rilevabilità in 5 soggetti nel CSF (di questi, in 4 anche nel plasma). Alla settimana 24 (ad oggi n=3), in entrambi i fluidi di tutti i pazienti l'HIV RNA era al disotto della rilevabilità.

Terapia genica in persone HIV+: la trasfusione di cellule T CD4+, geneticamente modificate, potrebbe essere una strategia percorribile in persone con HIV avanzato. La strategia è aggiungere un peptide che blocca l'ingresso del virus intervenendo sulla superficie virale gp41. **Van Lunzen J.** [Abstract 520] ha proposto uno studio di fase I, in aperto, non controllato, su 10 soggetti. Il gene antivirale in questione, l'M87o, è stato clonato in un vettore anti-

virale, in modo da inibire l'ingresso al virus nelle cellule. Il tutto è avvenuto tramite trasfusione di cellule del paziente, precedentemente estratte e modificate geneticamente. E' previsto un follow-up di 52 settimane, tuttavia i risultati interinali a 12 settimane dopo la trasfusione hanno mostrato che l'M87o inibisce l'ingresso cellulare: il 20% delle cellule in vivo dei pazienti contengono il gene modificato, il 50% dei pazienti ha mostrato un aumento dei CD4, senza alcun significativo cambiamento della carica virale. Osservati effetti collaterali dovuti al trattamento, anche se non gravi.

Reservoirs virali di HIV: **Bob Siliciano** (Abstract 179) ha discusso le riserve virali latenti in relazione alla terapia antiretrovirale attualmente dispo-

nibile. Egli concorda sul fatto che in pazienti in cui la HAART sopprime i livelli di viremia, vi è sempre un pur basso livello di viremia che rappresenta la somma di una replicazione residua e di virus rilasciato dalle riserve, compreso quelle nelle cellule memoria T, a riposo, e quelle di una cosiddetta "seconda riserva", la cui localizzazione è tutt'ora da scoprire. Quello che si può ambire dalla attuale HAART è la soppressione virale fino ad uno stadio, chiamato "release point", che rappresenta il livello di virus rilasciato dalle riserve stabili, quando nuovi cicli di replicazione virale vengono fermati. Per molti pazienti questo livello è al di sotto delle 50 cp/mL. I cosiddetti "blips", ossia episodi virali al di sopra delle 50 cp/mL, a suo giudizio non rappresentano pericolo di emersione di mutazioni.

NUOVE MOLECOLE

Sul numero 22 di Delta abbiamo riportato gli studi su nuovi farmaci che saranno sottoposti alle procedure approvative in tempi brevi. In questo numero proseguiamo l'elenco delle molecole presentate al CROI, attualmente in fase preliminare di studio. Vi è da notare che tutte queste molecole, non presentano inutili sovrapposizioni (quali le resistenze crociate, certamente in vitro, alcune di esse anche in vivo) con i farmaci in commercio e pertanto, se e quando raggiungeranno le fasi di accesso allargato e di approvazione in Europa, saranno particolarmente interessanti per il futuro del trattamento dell'infezione da HIV:

BMS-488043 si tratta di una molecola di una nuova classe, gli inibitori di adesione, citata in Delta 15 nel febbraio 2004, che blocca l'ingresso del virus legando l'involucro della proteina gp120 ai recettori della cellula CD4. Lo studio presentato da Lin (abs 544) conferma il meccanismo di inibizione dell'adesione e l'alterazione della conformazione dell'involucro. Tale inibitore dell'adesione può pertanto causare alterazioni nella conformazione della gp120 ed altre funzioni collegate alla conformazione dell'involucro.

BILR 335BS Bonneau (abs 558) ha mostrato i primi dati su questa molecola in sviluppo presso la Boehringer Ingelheim, nuovo non nucleosidico inibitore della trascrittasi inversa. La molecola che in vitro ha mostrato di essere attiva sui ceppi resistenti agli altri NNRTI è stata sperimentata su volontari sani per la determinazione della farmacocinetica e della tollerabilità. La fase di induzione può durare fino a 5-6 giorni. L'emivita del farmaco si aggira tra le 16 e 17 se somministrato con la dose ridotta di ritonavir e inizia ora lo studio dei dosaggi ottimali. Nel breve studio non si sono riscontrate anomalie di laboratorio su possibili tossicità indotte dalla molecola.



TAK-652 L'attività di questa molecola era stata riportata tempo addietro, ma vi erano problemi di biodisponibilità che di recente sono stati risolti. In sviluppo presso la Takeda Pharma, giapponese (abs 541 e 542). Appartiene alla classe degli anti CCR5 sperimentata in vivo, mostra una buona concentrazione plasmatica nelle 24 ore ed una potente azione antivirale. Sembra possa essere somministrata QD. Ne sono state valutate le interazioni con altri antiretrovirali in vitro, che appaiono promettenti, e sono attualmente in corso gli studi clinici sull'uomo.

FZ41 Oltre all'inibitore di integrasi in sviluppo presso la Merck, merita di essere menzionato l'FZ41 della BioAlliance Pharma, francese (Leh, abs 547), che agisce nella fase di pre-integrazione del ciclo virale e pertanto ha un meccanismo diverso rispetto agli altri della stessa classe. La molecola appare sinergistica in

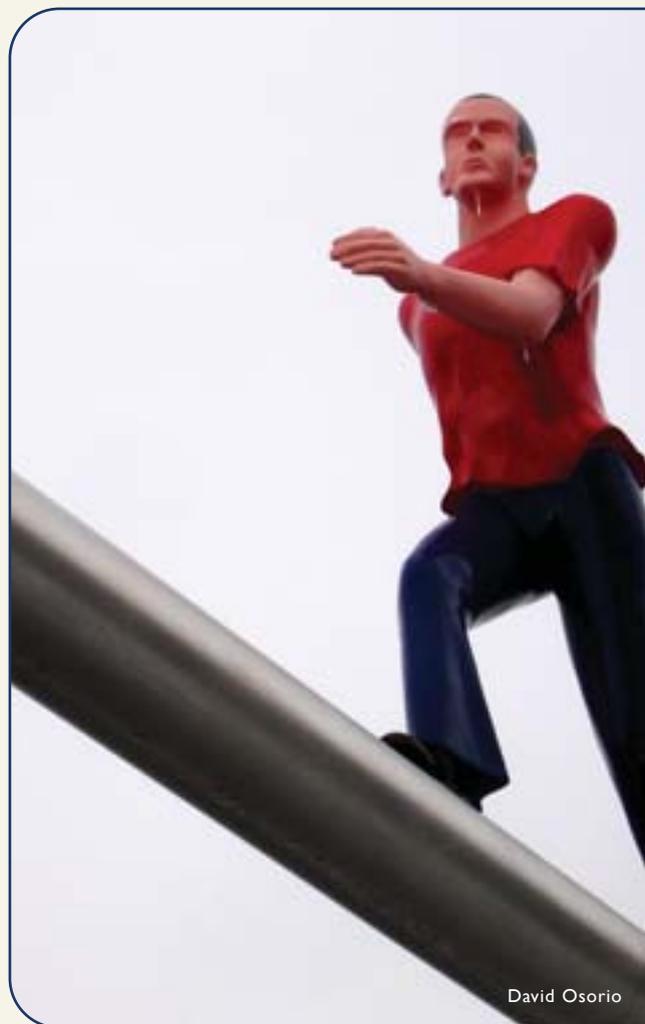


vitro sia con altri inibitori di integrasi, sia con gli inibitori della trascrittasi inversa. Pertanto tale molecola prosegue la fase di studio in quanto potrebbe essere particolarmente interessante.

AMDOXOVIR Questo nuovo analogo nucleosidico (300 mg 2 volte al giorno) ha mostrato tollerabilità ed efficacia in uno studio (AACTG 5118) in doppio cieco con ENF o senza + OB. A 24 settimane il braccio con Amdoxovir aveva avuto la maggior diminuzione di viremia plasmatica (-1,1 log) in persone pretrattate e gli unici effetti collaterali erano quelli legati alla reazione sul sito della sottocutanea da ENF (Gripshower, abs 553). Sono iniziati studi più ampi per la valutazione dell'efficacia dello schema terapeutico in persone fortemente pretrattate e resistenti.

GSK 640385 Un nuovo inibitore della proteasi di GSK che è stato studiato in persone HIV negative, ha mostrato buona farmacocinetica e discreta tollerabilità (Ford, abs 563). Ha confermato anche effetto sui ceppi multiresistenti in vitro. Il dosaggio in studio (con aggiunta di RTV 100 mg) va dai 100 mg una volta al giorno con RTV a 800 mg due volte al giorno. Sono iniziati gli studi su persone con HIV e su quelle pretrattate.

AG-001859 Questo nuovo inibitore della proteasi in studio presso Pfizer, è quello più indietro nello sviluppo (Hammond, abs 561). Attualmente ha mostrato in vitro una notevole attività antivirale sui ceppi resistenti agli altri IP. La potente attività antivirale è data dalla particolarità della molecola che incorpora il ciclopentaniltetraidrofurano che conferisce potenza ad un'ampia gamma di isolati resistenti. Si tratta solo di studi in laboratorio e quindi non si possono prevedere i tempi di sviluppo e di studio. Se Pfizer da una parte ha fretta di entrare nel mercato dell'HIV, dall'altra studierà probabilmente con cautela se entrarvi in un momento in cui altri IP possono diminuire la risposta di mercato di questo suo nuovo farmaco, a meno che siano confermate le caratteristiche uniche di non resistenza crociata con gli altri IP. Ma tutto ciò è ancora da vedere.



David Osorio



David Osorio

PAPILLOMA E CONDILOMA

La sessione 156 dei poster è stata dedicata interamente ad una patologia che con il tempo diventa sempre più prorompente nelle persone con HIV: **il virus del papilloma umano (HPV) e le sue manifestazioni maligne:**

Ci teniamo a riportare lo studio 898 (Duval, Francia). Il ricercatore afferma che le persone con HIV hanno un rischio maggiore di sviluppare carcinoma ano-genitale. I condilomi sono presumibilmente i precursori delle lesioni cancerose. Ciononostante i dati disponibili su tale patologia e su questi pazienti sono scarsi.

Al centro clinico Bichat sono state effettuate analisi perianali ed endoanali per 516 volte a 473 pazienti (200 omosessuali, 123 eterosessuali, 150 donne). Il 76% era in trattamento antiretrovirale con viremia <50 copie e Nadir medio di 484 CD4. Il 23% di essi (108) aveva condiloma anale confermato da analisi istologica ed il 47% di essi lo aveva a livello endoanale. Si è riscontrata neoplasia di grado I in 59 pazienti, di grado II in 10 pazienti, di grado III in 2 pazienti. La eventuale rottura di preservativo era non influente. Tra gli eterosessuali il fattore di rischio era legato maggiormente a precedenti episodi di condiloma e a rapporti sessuali non protetti. Tra le donne il fattore di rischio era dato da un conteggio di CD4 <200, rapporti anali e precedenti episodi di condiloma.

Lo studio conclude che nonostante l'era HAART, la presenza del condiloma è estremamente alta in tutte le classi di persone analizzate e soprattutto tale presenza è collegata al comportamento sessuale, ad una storia pregressa di condiloma e a specifici fattori di immunodepressione.

"Pronto?, Sì, di AIDS si muore ancora...."

Nel caso qualcuno se ne fosse dimenticato, l'AIDS c'è ancora... esponiamo semplici fatti.

EPIDEMIOLOGIA MONDIALE

Nel 2003, circa 5 milioni di persone hanno contratto il virus dell'HIV: il numero più alto sin dall'inizio dell'epidemia. Sempre nel 2003, il numero di persone sieropositive stimato nel mondo è 38 milioni. Sempre nel 2003, circa 3 milioni di persone sono morte di AIDS, portando a quota 20 milioni la quota totale di decessi stimata da quando nel 1981 il primo caso di AIDS è stato identificato. In Asia vivono 7.4 milioni di HIV-positivi, di cui 1.1 milioni di infezioni avvenute nel 2003. In Africa: 25 milioni di persone. In Europa dell'Est e Asia Centrale: 1.3 milioni di persone. In America Latina: 1.6 milioni di persone. Nei Caraibi: 430.000 persone. Nei paesi sviluppati: 1.6 milioni di persone: 950.000 negli USA, 580.000 in Europa occidentale. Tutti trend in aumento dovuti a tutte le possibili fonti di infezioni: sesso (eterosessuale ed omosessuale) e tossicodipendenza (meno le trasfusioni). [Fonte: UNAIDS 2004 Report on the Global AIDS Epidemic].

EPIDEMIOLOGIA ITALIANA

Una nota del ministero della Salute, che riassume i dati sulla diffusione della malattia raccolti dall'Istituto superiore di Sanità, riferisce che i casi di Aids dovuti a contagio sessuale sono aumentati in Italia nel 2004, e la popolazione sessualmente attiva è "poco consapevole" del pericolo di contrarre la malattia. I dati mostrano un "aumento della percentuale dei casi di Aids attribuibili a contagio sessuale (gli eterosessuali rappresentano il 40,3%) e la diminuzione, invece, dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione (tossicodipendenza e trasfusioni)", si legge nella nota. "Tutta la popolazione sessualmente attiva - continua la nota - diventa perciò fascia potenzial-

mente più a rischio, perché poco consapevole del pericolo derivante da rapporti occasionali e non protetti. E' emerso, infatti, che nel 2004 più della metà dei malati di Aids non era mai stata a conoscenza di essere sieropositiva".

Secondo i dati dell'Istituto, nei primi sei mesi del 2004 si sono registrati 848 nuovi casi, mentre 321 sono stati i decessi. Lombardia, Lazio, Liguria ed Emilia Romagna sono tra le regioni più colpite. L'età media della popolazione affetta da Aids è aumentata, continua la nota, raggiungendo i 41 anni per gli uomini e i 38 per le donne (nel 1985 le età medie erano rispettivamente 29 e 24 anni). "La percentuale di immigrati colpiti da Aids aumenta, passando da 8,6% nel 2003 a 9,8% nel 2004", si legge ancora nel comunicato. Per quanto riguarda infine le nuove infezioni da HIV, vale a dire il numero di nuovi soggetti sieropositivi, secondo i dati "sembra delinearsi un quadro di ripresa dell'epidemia nel nostro Paese, dopo un periodo caratterizzato da una diminuzione".

L'ITALIA? UN ASSURDO TEATRO DEL COMPROMESSO

Campagne informative ambigue, poco chiare, e che non tengono conto della realtà e degli stili di vita. In uno stato che si professa laico, non si è in grado di fare un distinguo tra "problemi oggettivi" a cui rispondere e "moralità". Ebbene...non ci interessa andare ad indagare il perché o il per come "morale" le persone abbiano, per esempio, rapporti sessuali...ci interessa comunicare semplicemente, in qualunque circostanza, quali siano le modalità per proteggersi dall'HIV e dalle MST: l'utilizzo del profilattico in primis! Questo semplice concetto, dal nostro stato, non è compreso.

I primi responsabili sono certamente il Ministero della Salute i gli organi consultivi preposti: la Commissione Nazionale AIDS, sostanzialmente invariata dal suo insediamento, che non è stata in grado di imporsi con "evidenze scientifiche" alle esigenze di oltre Tevere. Tutti i singoli membri sono responsabili. Un'aggravante: singolarmente sono tutti d'accordo che il profilattico è l'unico mezzo per prevenire le infezioni sessualmente trasmesse (vedi le interviste sugli organi di stampa), ma in tanti anni, collegialmente, non sono riusciti a coordinare nessuna campagna seria di prevenzione. Un'altra aggravante: la rappresentanza perpetua delle persone HIV-positive nella commissione, che nulla è riuscita a concludere in proposito. Da qui la non rappresentanza.

Oggi come oggi non affermare e non divulgare il fatto che l'unico mezzo di protezione efficace per l'HIV è il profilattico è come dire che i farmaci antiretrovirali non sono efficaci nell'arginare l'infezione. E' opportuno riflettere su questo parallelismo antagonista: i farmaci contengono l'infezione (tutti lo dicono), il profilattico previene l'infezione (non lo si può dire).

Che nel 2005 le istituzioni non siano in grado di differenziare tra "il giudizio morale dell'azione", che sembra guidare l'informazione nel nostro paese, e la "valutazione delle cose oggettive" - differenza che dovrebbe portare a campagne informative chiare ed inequivocabili - è estremamente rammaricante.

Non stupiamoci dunque se i casi di AIDS aumentano.

Delta

RIVISTA DI INFORMAZIONE SULL'HIV
N. 23 - Maggio 2005

Direttore Responsabile: Filippo Schloesser

Redazione: Simone Marcotullio, David Osorio

Comitato scientifico: Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli,

Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin Markowitz (USA),

Dr. Simone Marcotullio, Dr. Filippo Schloesser, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella

Collaboratori di redazione: Roberto Biondi, Valentina Biagini, Simone Marchi

Grafica a cura di: Stefano Marchitello

Stampa: Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore: NADIR ONLUS via Panama 88 - 00198 Roma

Per ricevere una copia della rivista ritagliare il riquadro, compilarlo in ogni voce e spedirlo al seguente indirizzo: **Nadir Onlus, via Panama 88 - 00198 Roma**

Nome _____
Cognome _____
Indirizzo _____
Città _____ Pr. CAP
Desidero ricevere copia del n. _____ del

Poste Italiane SPA - Spedizione in Abbonamento Postale D. L. 353/2003
(conv. in L. 27/02/04 n. 46) art.1, comma 2 - DCB - Roma



Il numero 23 di Delta
è dedicato alla memoria di

DARIO BELLEZZA
POETA

Roma 5 settembre 1944 - 31 marzo 1996

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

La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali dell'associazione Nadir ONLUS, attività di utilità sociale non a fini di lucro, il cui scopo primo è l'informazione/formazione a favore delle persone sieropositive.

Le opinioni espresse all'interno della presente pubblicazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei relativi articoli e sono comunque soggette all'approvazione del comitato scientifico e redazionale della rivista.

E' possibile iscriversi alla mailing list inviando una e-mail a:
nadirnotizie-subscribe@egroups.com

E' inoltre possibile inviare qualsiasi notizia alla redazione utilizzando l'indirizzo e-mail:
nadironlus@libero.it WorldWideWeb **www.nadironlus.org**

Ringraziamo Gilead S.r.l. per il contributo per la stampa e la grafica del n. 23 di Delta