

Malato, paziente...o PERSONA?!

Abbiamo deciso di rispondere a questa domanda tentando di fare appello alle nostre esperienze nel campo della patologia in cui operiamo, l'HIV/AIDS, sperando che le considerazioni che faremo possano essere condivisibili ed esportabili. I dizionari che abbiamo consultato non aiutano: paziente e malato, chiaramente sostantivi, vengono utilizzati come sinonimi.

Eppure qualche cosa non ce li fa sentire come tali. Il comune denominatore trovato tra questi termini è sempre il concetto di persona. E' chiaro che entrambe le parole si riferiscono ad una persona che ha una patologia. Una patologia, ossia una malattia, è qualche cosa che accade a qualunque essere umano. Essa può essere più o meno grave, più o meno lunga.

La cultura che abbiamo acquisito in questi anni, forse un po' anglosassone, ci ha infuso il concetto inequivocabile di persona che ha un "problema di salute": affrontare questo problema, convivere con esso, per un periodo di tempo lungo o corto, talvolta anche per tutta la vita, è la sfida della trasformazione del "problema" in "situazione" in cui una "persona" si ritrova.

PLWHA, in inglese People Living With HIV /AIDS, persone che vivono con l'HIV o l'AIDS. Questa terminologia fa sentire tutti a proprio agio.

Malato, persona che ha una malattia: l'accezione di questo termine è negativa, deriva da una concezione paternalistica della medicina, che talvolta viene utilizzata volutamente per "distinguere" una persona, il medico, da chi ha bisogno di cura, da chi necessita di cura, negando così il rapporto fiduciario curato-curante che è la base centrale della riuscita di un qualunque percorso terapeutico. Ecco perchè il termine "malato" è fortemente invalidante: questo distinguo infatti rischia di diventare la base per una discriminazione.

Paziente (dal greco pathos: sofferenza, radice della parola patologia, dunque colui che soffre o ha una patologia e non colui che è paziente). Questo termine è più funzionale e descrittivo di una condizione. Il nostro background culturale non ci fa percepire nulla di negativo ad essere considerati pazienti: dobbiamo però sottolineare che in alcuni ambienti culturali all'avanguardia anche questo termine è visto con accezione negativa.

Dunque: persone sì, pazienti forse, malati no.

Quanto detto sopra deriva dalla nostra esperienza e da impressioni che abbiamo potuto raccogliere. Talvolta sono proprio le impressioni della popolazione generale a dare il taglio giusto del percepito rispetto ad un concetto. Stupisce molto come nel 2005 si vedano pubblicazioni che parlano ancora di "associazioni di malati", come ad esempio nel recente libro "Le associazioni di malati nel web" (Il Pensiero Scientifico Editore, 2005).



7° SEMINARIO INTERNAZIONALE SULLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI E LA LIPODISTROFIA NELL'HIV

13-16 Novembre 2005 - Dublino

pag. 12



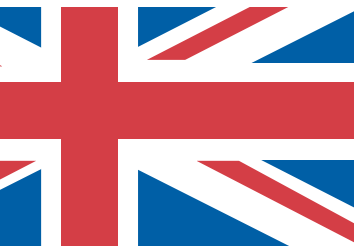
X CONFERENZA SULL'AIDS/EACS

17-20 Novembre 2005 - Dublino

pag. 14

IN QUESTO NUMERO

EDITORIALE Nadir	1	INFANZIA E HIV Osorio	6
AFFATICAMENTO E HIV Osorio	2	COSA C'È DA SAPERE SULL'EPATITE B Marcotullio	9
NON PROGRESSORS Osorio	2	MULTIPROBLEMATICITÀ NELLE CASE FAMIGLIA Motta/Arianna	10
TIPRANAVIR: APTIVUS CONTRO IL VIRUS Nadir	3	AGGIORNAMENTO SUI CCR5 Marcotullio	16
KALETRA: TANTE NOVITÀ Nadir	3	UNDETECTABLES 2005: Nadir	16
TRIGLICERIDI E COLESTEROLO Schloesser	4		



L'affaticamento nell'era HAART

David **Osorio**

Uno studio del **King's College di Londra** ha dimostrato che l'affaticamento (astenia) nelle persone con HIV è più collegata a fattori psicologici che alla terapia antiretrovirale ed al virus in sé. Questa scoperta sottolinea l'importanza della ricerca e della gestione della depressione e dell'ansia tipiche in pazienti con questo tipo di sintomo.

Obiettivi dello studio

Si tratta di uno dei primi studi che ha esaminato la prevalenza dell'affaticamento e la sua importanza sugli aspetti psicologici, biologici e della terapia nell'era della HAART. L'obiettivo principale dello studio era quello di individuare la frequenza di astenia in una popolazione HIV positiva etnicamente diversa del sud di Londra e studiare il suo collegamento con il tipo di farmaci antiretrovirali, lo stadio della malattia, le caratteristiche demografiche e i fattori psicologici, includendo lo stress psicologico e la percezione della malattia.

Risultati dello studio

Lo studio ha dimostrato che non vi è un collegamento tra affaticamento e stadi più avanzati dell'infezione da HIV secondo la quantità di CD4 o della carica virale, ma ha rivelato, in modo sorprendente, che i pazienti con astenia avevano CD4 più alti di quelli con valori più bassi. L'affaticamento non è stato neanche collegato all'uso o meno di HAART

o qualsiasi altra terapia antiretrovirale. Comunque, dato che si tratta di uno studio trasversale, i ricercatori non sono stati in grado di valutare l'impatto della HAART sui sintomi dell'astenia in modo longitudinale.

Ruolo dell'impatto psicologico

Un altro dato importante fornito dallo studio è che le persone con livelli più elevati di affaticamento erano quelle per cui la malattia aveva avuto un impatto drammatico sulla loro vita. Risulta sempre più evidente come la percezione dei sintomi influisca nella capacità di affrontare la presenza del virus e su aspetti quali l'aderenza, l'invalidità collegata ad essa ed a livelli di qualità di vita inferiori rispetto alle persone che possono affrontare l'infezione con meno coinvolgimento emotivo. La stretta associazione tra stress psicologico ed i markers della qualità della vita hanno implicazioni nella gestione clinica dell'astenia nelle persone con HIV.

Questo suggerisce che il sintomo dell'affaticamento dovrebbe implicare non soltanto una ricerca di meccanismi fisici, ma anche un approfondimento su depressione ed ansia. In secondo luogo, i livelli elevati di malessere psicologico descritti suggeriscono che l'elevata proporzione di pazienti che soffre di casi gravi di depressione e di ansia potrebbe beneficiare di interventi specifici, quali i farmaci per la depressione, che a loro volta migliorano i problemi di affaticamento. In terzo luogo, vi è la crescente evidenza che i trattamenti non farmacologici come la terapia comportamentale cognitiva e l'esercizio fisico graduale sono efficaci nel trattamento della sindrome da affaticamento cronico. Questi trattamenti cercano di aiutare a migliorare tale sindrome fornendo ai pazienti delle strategie per gestire l'astenia. Date le gravi conseguenze dell'affaticamento per le capacità funzionali e sociali delle persone con HIV, vi è bisogno di ulteriori valutazioni sull'impatto di questi interventi.

Non-progressor

I pazienti che sono in grado di mantenere una carica virale non quantificabile senza ricevere terapia antiretrovirale hanno livelli molto bassi e stabili di HIV DNA ed una forte risposta immunologica specifica all'HIV, secondo uno studio francese pubblicato nella prima edizione dello scorso ottobre di **Clinical Infectious Diseases**. Anche se il numero di pazienti che manteneva controllo sulla viremia senza ricevere terapia era al di sotto dell'1%, i ricercatori credono che questi soggetti potrebbero fornire "nuove prospettive per lo sviluppo del vaccino." È stato stabilito che un ridotto numero di pazienti HIV positivi, spesso chiamati **non progressors**, mantengono un numero alto di CD4 a lungo termine senza ricevere terapia.

I motivi per cui non vi è una progressione della malattia in questi soggetti non è ancora chiara, ma si crede che siano collegati tanto al tipo di ceppo virale coinvolto quanto al profilo del soggetto ospite.

La definizione di **non-progressor** a lungo termine non prende in considerazione la carica virale plasmatica. I ricercatori francesi, avendo trovato nella pratica clinica alcune persone con carica virale non quantificabile senza mai aver ricevuto trattamento, hanno descritto la frequenza di questo fenomeno e le caratteristiche dei soggetti che avevano un controllo spontaneo del virus. Lo studio ha esaminato 2800 pazienti. Perché potessero essere conside-

rati persone con controllo spontaneo sul virus, dovevano essere stati infettati da dieci anni o più e aver mantenuto un valore di carica virale al di sotto delle 400 copie/ml per almeno il 90% del tempo in cui non avevano ricevuto terapia antiretrovirale. "Il numero di pazienti in grado di controllare il virus", ha detto uno dei ricercatori, "era minore dell'1% di quelli esaminati".

In totale sono stati identificati soltanto 15 soggetti. Nessuno aveva sintomi di malattia da HIV. Due erano coinfezzati con epatite B cronica e sette con epatite C cronica. La media dei CD4 era di 750 cells/mm³ ed in generale era stata stabile nel tempo. Comunque, è stata osservata una diminuzione annua di 21 cells/mm³ in dieci pazienti. Cinque pazienti non hanno mai avuto carica virale al di sopra delle 50 copie/ml, ed gli altri dieci pazienti hanno avuto "blips" nella carica virale; otto di essi hanno avuto blips sopra alle 50 copie/ml e due hanno avuto fino al 10% di misurazioni di carica virale sotto le 400 copie/ml. Tutti i 15 pazienti avevano livelli molto bassi di HIV RNA nelle cellule mononucleari del sangue periferico (32 copie/ml). È stata osservata in sette pazienti una forte risposta di CD4 HIV-specifici, e in tutti i 15 pazienti (4,800 cells/mm³) è stata osservata una risposta di CD8 HIV specifici. Le mutazioni del CCR5 sembrano non aver avuto nessun ruolo nel controllo spontaneo del virus da parte di questi soggetti. I ricercatori hanno notato che i pazienti che assumevano una terapia antiretrovirale forte che avevano un buon controllo della

carica virale, avevano risposte CD8 specifiche molto più basse che quelli con controllo spontaneo del virus.

I ricercatori hanno avanzato tre possibili spiegazioni al fenomeno del controllo spontaneo del virus:

- 1) Che sia coinvolto un ceppo di HIV debole, come nel caso dei non-progressors a breve termine.
- 2) Fenotipi cellulari particolari potrebbero avere ridotta suscettibilità all'infezione da HIV per cellule CD4.
- 3) I pazienti con controllo spontaneo potrebbero avere risposte immunologiche particolarmente efficienti.

"Malgrado lo scarso numero di persone con controllo spontaneo sul virus dell'HIV, le analisi di queste persone offrono un'opportunità unica per capirne meglio la patogenesi", hanno concluso i ricercatori. Hanno aggiunto anche che questa ricerca potrebbe essere utile nello sviluppo di un vaccino contro l'HIV.

Riferimento: Lambotte O et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. Clin Infect Dis 41 (online edition), 2005.

Adattamento: David Osorio

ICAB si rivolge a Boehringer Ingelheim (BI) per chiedere chiarimenti sul prezzo del prossimo IP sul mercato [Aptivus®, tipranavir, TPV] che sembra sarà molto alto. Anche l'EATG/ECAB protesta, assieme alle altre associazioni europee.

Il dosaggio raccomandato che ha ricevuto il via libera dalla commissione europea a fine ottobre 2005 è TPV/rtv 500/200 mg, bis in die. Questo significa uno schema 4 + 4, dato che le capsule di tipranavir saranno di 250 mg l'una e quella di ritonavir è di 100 mg.

Sembra che l'azienda chieda un prezzo alto perché la registrazione è limitata ai pazienti pre-trattati con un ceppo virale di HIV resistente ad altri inibitori della proteasi e si dice disponibile ad abbassare il prezzo quando l'indicazione sarà "su tutte le linee"...ma ci chiediamo se è possibile pensare che un farmaco, visti gli studi RESIST a 24 settimane (fase III) e le raccomandazioni della Food and Drug Administration (FDA) il quale:

- **richieda un monitoraggio della funzione epatica straordinario;**
- **preoccupi per l'utilizzo nella coinfezione con epatiti;**
- **mostri livelli di rash associati non trascurabili;**
- **preoccupi per l'ipercolesterolemia e l'iperglicemia;**
- **abbia interazioni farmacologiche, alcune esplorate e tante no,**

possa facilmente essere proponibile, in un futuro, "a tutto tondo". Le linee guida americane, a complemento di ciò, raccomandano l'utilizzo di T-20 (enfuvirtide) in salvataggio con qualunque molecola nuova. Inoltre l'FDA ha chiesto all'azienda di effettuare altri studi per chiarire i punti precedenti.

ICAB (Italian Community Advisory Board) scrive a BI

Bologna, 26 ottobre 2005 [estratto della lettera]

[...] In questa fase diventa cruciale affrontare la questione sul prezzo Italiano di questo farmaco. Abbiamo quindi ritenuto opportuno contattarvi per avere informazioni sul prezzo che verrà effettivamente proposto in Europa e in Italia.

In attesa di ricevere una vostra risposta non vi nascondiamo che ci aspettiamo che in Europa il prezzo di Aptivus non potrà che fare riferimento a quello fissato per il mercato americano, dove il farmaco viene venduto a 13,000 dollari (10.821,49 euro)/anno. Si tratta di 29,6 euro al giorno, oltre il doppio rispetto a Kaletra, generalmente considerato il farmaco di riferimento nella classe degli inibitori della proteasi. Inoltre a questo prezzo supponiamo si debba aggiungere un ulteriore costo per il booster di Norvir 200 mg BID, che non è sicuramente irrilevante. [...] Non si può trattare di un problema associato alla produzione del farmaco, visto che l'azienda non ha mai segnalato problemi in tal senso.

[...] In Italia la richiesta di un prezzo così alto potrebbe creare problemi di accesso al farmaco sul territorio nazionale, in quanto molti centri potrebbero fare la scelta di non acquistarlo per motivi di bilancio.

KALETRA (Lopinavir/rtv): tante novità

Kaletra® monoterapia

Publicati i risultati a 48 settimane dell'OK Study: studio randomizzato (1:1), controllato, in aperto, multicentrico, pilota che valuta il mantenimento di una monoterapia con Kaletra versus lo standard Kaletra + 2 nucleosidici in 41 pazienti con soppressione di replicazione virale da oltre 6 mesi (HIV-RNA < 50 cp/mL) senza storia di fallimento virologico.

Risultati: dopo 48 settimane la percentuale di pazienti con HIV RNA < 50 cp/mL (ITT, M=F) era 81% nel gruppo di monoterapia (95% CI: 64% to 98%) versus 95% nel gruppo di standard triplice (95% CI: 86% to 100%); P = 0.34. Da sottolineare che i pazienti che hanno fallito nel gruppo in monoterapia avevano una peggior aderenza rispetto ai pazienti che non hanno fallito ed inoltre chi ha fallito non ha mostrato resistenze primarie al gene della proteasi e sono stati con successo reindotti con i nucleosidici della pre-randomizzazione. CD4: +70 cells/mm³ (monoterapia) e +8 (triplice), P = 0.27. Stabili i lipidi. Nessun evento avverso serio. Promettenti e positivi dunque, secondo gli autori, i risultati, che necessitano di una validazione con numeri più ampi.



Riferimento:

J R Arribas and others. Lopinavir/Ritonavir as Single-Drug Therapy for Maintenance of HIV-1 Viral Suppression: 48-Week Results of a Randomized, Controlled, Open-Label, Proof-of-Concept Pilot Clinical Trial (OK Study). Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 40(3):280-287. November 1, 2005.

USA/FDA: approvata nuova formulazione di Kaletra®

A fine ottobre la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato la tanto attesa nuova formulazione di Kaletra (prodotta con tecnologia Meltrex, melt-extrusion technology). Meno compresse, nessuna necessità della refrigerazione, possibile assunzione anche a

stomaco vuoto sono le principali innovazioni. La didanosina (Videx), ad esempio, che deve essere presa a stomaco vuoto, può ora essere assunta insieme alla nuova formulazione. Sembrano minori anche gli eventi avversi gastrointestinali.

	Vecchia formulazione (1 capsula molle: LPV/rtv 333/33.3 mg)	Nuova formulazione (1 compressa: LPV/rtv 300/30 mg)
Dosaggio negli adulti (> 12 anni)	. 3 capsule, due volte al dì (3+3) . 6 capsule una volta al dì, nei pazienti naive	. 2 compresse, due volte al dì (2+2) . 4 compresse una volta al dì, nei pazienti naive
Effetto del cibo	Da assumersi a stomaco pieno	Indifferente se a stomaco pieno o vuoto
Co-somministrazione con efavirenz, nevirapina, nelfinavir, amprenavir (capsule) o fosamprenavir senza ritonavir	. 4 capsule, 2 volte al dì (4+4)	. 2 compresse due volte al dì (2+2), nei pazienti naive . 3 compresse due volte al dì (3+3), nei pazienti pre-trattati, qualora sia sospettata una ridotta suscettibilità a LPV/rtv
Conservazione (indicazioni sintetiche)	Fuori frigo non oltre i due mesi	Temperatura ambiente (nessuna necessità della refrigerazione)
Illustrazione	Vecchie capsule di Kaletra  Dose giornaliera standard	Nuove compresse di Kaletra  Dose giornaliera standard

Delta fornirà le notizie per la disponibilità della nuova formulazione in Europa ed in Italia, attesa per il prossimo anno.



TRIGLICERIDI e COLESTEROLO: acidi, grassi e cattivi

L'AUMENTO DEI VALORI DI TRIGLICERIDI E/O DI COLESTEROLO È UN EVENTO CHE ACCADE IN MOLTE PERSONE IN TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE.

MA NON SOLO LE PERSONE CHE ASSUMONO FARMACI PER L'HIV SONO SOGGETTE A QUESTI AUMENTI.

VEDIAMO INSIEME COSA SIGNIFICA, CHI NE È SOGGETTO, COME SI CURANO E QUALI SONO I DANNI POTENZIALI CHE PRODUCONO NEL CORPO.

CHE COSA SONO?

Il colesterolo ed i trigliceridi sono grassi (in linguaggio medico si chiamano lipidi o lipoproteine) che circolano normalmente nel sangue. Ma quando la quantità di questi lipidi aumenta al di là dei valori considerati normali (analisi fatta a digiuno con prelievo del sangue), si entra in una fase di rischio che, a lungo andare, può produrre danni gravi alla salute (vedi tabella). Sia l'aumento dei valori di colesterolo (quello cattivo, cioè l'LDL, il colesterolo di bassa densità che si trova nei grassi animali e non in quelli vegetali, né nel pesce), sia quello dei valori dei trigliceridi, infatti, possono produrre aterosclerosi e/o malattie cardiovascolari che vanno dall'ischemia all'infarto del miocardio, all'ictus.

La **iperlipidemia**, ovvero il valore alto di uno o ambedue di questi grassi, nella generalità dei casi, avviene per difetti genetici che si combinano a quelli ambientali. Succede in almeno il 20% della popolazione al di sotto dei 60 anni di età.

Non appare opportuno in questa sede descrivere nel dettaglio il meccanismo che causa l'aumento di questi lipidi (deficienza di protein-lipasi enzimatica con seguente impossibilità di metabolizzare i cicломicroni), mentre è utile sottolineare che **produce malattia delle arterie coronarie, uno dei fattori chiave nella malattia detta arteriosclerosi**.

In seguito, si possono verificare episodi di angina e di infarto del miocardio.

	OTTIMALI	ELEVATI
TRIGLICERIDI	<200 mg/dl	>1000 mg/dl
COLESTEROLO TOTALE	<200 mg/dl	>240 mg/dl
COLESTEROLO HDL (buono)	>35 mg/dl	
COLESTEROLO LDL (cattivo)	<130 mg/dl	>160 mg/dl

LIPIDI, HIV E TERAPIA ARV

L'uso di alcuni farmaci antiretrovirali può aumentare i livelli di lipidi nel sangue. Alcuni farmaci in particolare, causano tale aumento in maniera evidente. **Il problema per le persone con HIV è che spesso non se ne può evitare l'assunzione in quanto sono altamente efficaci per diminuire o mantenere la carica virale al di sotto dei livelli di rischio e, di conseguenza, mantenere la situazione immunitaria in buone condizioni.**

In particolare, i farmaci che appartengono alla classe degli inibitori della proteasi sono considerati tra quelli che maggiormente causano l'aumento di trigliceridi e colesterolo, mentre uno di essi, l'atazanavir non è imputato di tale anomalia. Anche alcuni inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) possono causare la iperlipidemia (ricordiamo tra i meno critici l'abacavir, il 3TC, l'FTC, il tenofovir), mentre i non nucleosidici sono meno accusati di questo evento (il più "safe" sembra essere la nevirapina).

L'unico farmaco della classe degli inibitori della fusione, l'enfuvirtide, è escluso dal novero. Abbiamo spesso riportato su Delta i meccanismi della lipodistrofia e desideriamo a tale proposito ricordare che l'aumento dei lipidi è una delle anomalie metaboliche che fanno parte dello scenario HIV, ove in parte è imputato l'HIV stesso ed in parte l'uso indispensabile della terapia antiretrovirale a lungo termine. Vi è anche da considerare che l'aumento dell'età delle persone che sopravvivono grazie alla terapia antiretrovirale, aumenta la visibilità dei fenomeni di iperlipidemia che fino all'inizio dell'era HAART non si riscontravano per altre ovvie ragioni.

Quando gli infettivologi ritengono che l'aumento di lipidi inizia ad essere un evento di alto rischio nel paziente, e se le condizioni virologiche ed immunologiche lo permettono, spesso cambiano la terapia per sostituire nel regime farmaci che gli studi e la pratica clinica hanno riferito come meno "dislipidizzanti" proprio per prevenire o contenere la sindrome dismetabolica e per diminuire il rischio cardio-vascolare. Riteniamo utile suggerire, a tale proposito, che la persona con HIV affronti e discuta direttamente questa possibilità con il proprio medico, se il medico stesso non propone soluzioni che diminuiscono tale rischio.

LA DIETA

La dieta gioca certamente un ruolo nella diminuzione dei valori di iperlipidemia. Come abbiamo già riportato in vari articoli, è confermato da studi che vi è un legame tra gli acidi grassi saturi e le malattie coronariche. E' stata dimostrata la relazione tra acidi saturi, l'ischemia cardiaca e il tasso di mortalità. Gli acidi grassi saturi (presenti nelle carni rosse, nei formaggi stagionati, nel latte intero, nei frutti di mare), infatti, aumentano i valori di colesterolo e l'uso eccessivo di alcolici aumenta i valori dei trigliceridi (oltre ad aggravare il fegato che, viceversa, deve essere nelle sue migliori condizioni per contrastare l'HIV e aiutare l'assorbimento dei farmaci). Ovviamente la correlazione non è fissa, ma varia da individuo a individuo. Comunque, la sostituzione di diete ad alto contenuto di acidi grassi con carboidrati, fibre (tra cui si annoverano i cereali ed in particolare l'avena ed il riso integrale), vegetali, pollame e pesce, permette certamente una riduzione dei livelli di colesterolo (cfr. Delta n. 22 pag. 2 e 3), pur mantenendo livelli nutrizionali adeguati. Anche l'obesità è un fattore di rischio insieme al conseguente aumento dei valori pressori e la spesso concomitante resistenza all'insulina e al glucosio (cfr. Delta 22 pag. 8 e 9).

I SUPPLEMENTI DIETETICI

Tutti i supplementi dietetici (vitamine, minerali, antiossidanti...) aiutano nel mantenimento dei bisogni nutrizionali, soprattutto se bisogna diminuire l'assunzione di carni rosse, uova, latte o altri elementi che contengono acidi grassi saturi. In particolare è stato presentato uno studio alla CROI di quest'anno ((De Truchis, abs 39) che dimostra che l'assunzione quotidiana di Omega 3 (2 capsule da 1 gr. di olio di pesce) ha diminuito il livello di trigliceridi nel 58,6% dei 122 soggetti con HIV in studio in 16 settimane, mentre il 22% di essi ha normalizzato completamente i valori ematici.

L'ESERCIZIO FISICO

Il fatto di iniziare o riprendere l'attività fisica è di fondamentale importanza. Lo abbiamo sottolineato molte volte, sia in *Delta*, sia nel volume *Gestione a lungo termine*.

In particolare per abbassare il colesterolo LDL e i trigliceridi si consiglia l'attività aerobica (bicicletta, nuoto, ginnastica, corsa, marcia a passo veloce) in quanto accelera il battito cardiaco (senza arrivare a esaurire le risorse fisiche) ed aiuta a bruciare i grassi. Il minimo che bisogna fare per la nostra salute è camminare a passo svelto per almeno 20 minuti consecutivi al giorno, o almeno 3 volte alla settimana. Anche l'attività in palestra può essere di aiuto. Spesso vediamo persone che fanno due piani di scale a piedi credendo così di mantenersi in forma, ma quel tipo di "attività" non permette né di riscaldare né di tonificare i muscoli, tanto meno di bruciare i grassi: almeno 20 minuti consecutivi al giorno!

I FARMACI

Vi sono vari farmaci che possono essere utilizzati nella gestione della iperlipidemia. Per il colesterolo sono di uso comune le statine (simvastatina, pravastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, fluvastatina). Sono una classe di farmaci che hanno dimostrato significative diminuzioni dei valori ematici, degli eventi cardio-vascolari e dell'ictus, soprattutto di quello emorragico. E' indicato il monitoraggio delle transaminasi nelle persone sottoposte a trattamento con statine e, se si riscontrano aumenti, essi sono sempre reversibili con la diminuzione del dosaggio di farmaco. Più raramente si sono visti casi di miopatie e la diagnosi clinica è confermata dagli aumenti di creatinchenasi. Con la sospensione del farmaco, comunque, si prevencono eventuali possibili eventi di insufficienza o di blocco renale. Per la diminuzione dei trigliceridi sono di uso comune i fibrati (gemfibrozil, clofibrati) i quali hanno anche effetti di diminuzione del colesterolo. Il meccanismo di azione non è conosciuto, ma si sa che inibiscono il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo. Anche questa classe di farmaci, come le statine, ha effetti positivi sul sistema cardio-vascolare. I fibrati sono poco tossici ed i casi di leucopenia, di rash cutaneo e di anemia sono molto rari.

LE INTERAZIONI

Le interazioni meritano sempre particolare attenzione e rendono più complessa la gestione della terapia e delle patologie concomitanti quali la iperlipidemia. Le persone con HIV debbono fare uso di vari farmaci e le linee guida richiamano l'attenzione del medico nell'associazione tra alcune statine ed i fibrati, in particolare tra l'atorvastatina e il gemfibrozil e tra la cerivastatina ed il gemfibrozil. La pravastatina sembra interagire meno delle altre statine con i fibrati, ma è considerata meno efficace in caso di valori di colesterolo elevati. Mentre da un lato associare l'atorvastatina al fibrato permette una diminuzione dei valori di colesterolo del 30% e dei trigliceridi del 60% entro 6 mesi, la combinazione aumenta il rischio di miopatie (tossicità muscolare) fino a quello più grave della rabdomiolisi. Altre interazioni degne di particolare attenzione sono quelle tra atorvastatina, cerivastatina e simvastatina quando assunti in presenza di ciclosporine, acido nicotinic, eritromicina, claritromicina, gli antifungini ketoconazolo ed itraconazolo ed inoltre il sildenafil (Viagra). In presenza di azitromicina o di claritromicina non possono essere utilizzati né la lovastatina, né la simvastatina.

IRONIA DELLA SORTE

Anche alcuni inibitori della proteasi interagiscono con queste statine (in particolare il ritonavir anche a dosaggio basso, la baby dose che si usa per rafforzare l'efficacia degli altri IP). Ironia della sorte: proprio gli inibitori della proteasi che possono causare l'aumento di trigliceridi e colesterolo sono i farmaci che più interagiscono con le statine, farmaci per la prevenzione della malattia cardio-vascolare, e necessitano di particolare attenzione nella somministrazione. Infatti tutti questi farmaci elencati sono metabolizzati dal citocromo CYP3A4. L'effetto che si riscontra nell'assumere farmaci che si metabolizzano attraverso lo stesso citocromo è quello di inibizione o di aumento della biodisponibilità di uno dei farmaci che si associano, con conseguente diminuzione dell'efficacia o di aumento della tossicità. A tale proposito la lovastatina e la simvastatina non devono essere somministrate a persone in trattamento con IP. L'atorvastatina può essere utilizzata con attenzione in tali pazienti e la pravastatina necessita di un aggiustamento del dosaggio.



Delta intervista il Dr. Carlo Giaquinto e Giulio, un adolescente che affronta e combatte l'HIV. E' un argomento che non abbiamo mai trattato, delicato, che associa al problema della gestione della patologia dell'HIV anche quello dei "più piccoli" che ne sono colpiti. Ringraziamo entrambi per l'aiuto e la disponibilità.

La diagnosi, la comunicazione della diagnosi e la terapia antiretrovirale hanno un impatto drammatico per tutti, ma sono ancora più complesse quando si riferiscono a bambini o ad adolescenti. Implicano che giovani in età pediatrica affrontino l'idea di una terapia a vita, di una continua aderenza, della possibilità di

dover convivere con effetti collaterali, di un rischio imminente, proprio quando vorrebbero concentrarsi a capire il mondo e iniziare a vivere con e come "gli altri". Sappiamo di quanti sforzi sono oggetto i genitori con HIV per dare alla luce neonati sani, ma non sappiamo molto dello sforzo dei pediatri che lottano

contro l'HIV per ottenere una qualità della vita ed una terapia ottimali, né di quello dei bambini o degli adolescenti cui si richiede un impegno costante per mantenersi in buona salute ed essere accettati da una società che vive di pregiudizi e luoghi comuni.

1

DELTA INTERVISTA IL DOTTOR CARLO GIAQUINTO:

Delta: possiamo quantificare i giovani al di sotto dei 18 anni che sono in terapia antiretrovirale in Italia?

Dr. Giaquinto: il Registro italiano per l'infezione da HIV riporta che attualmente in Italia vi sono circa 900 bambini con infezione da HIV. Di questi probabilmente circa l'80% è in terapia antiretrovirale. Questi numeri rappresentano comunque una sottostima. Infatti va considerato che negli ultimi anni la maggior parte dei nuovi casi si riferiscono a bambini nati da genitori Africani o bambini provenienti dall'Est Europa (soprattutto Romania). Poiché l'accesso ai servizi sanitari da parte della popolazione immigrata è soprattutto per motivi "curativi" piuttosto che "preventivi", è possibile ipotizzare che ci siano ancora diversi bambini con infezione da HIV non diagnosticati perché asintomatici.

Delta: il dato epidemiologico, secondo te, vede un aumento o una diminuzione dei giovani al di sotto dei 18 anni con HIV?

Dr. Giaquinto: sebbene sia possibile prevenire la trasmissione verticale dell'HIV dalla madre al figlio mediante la somministrazione in gravidanza della terapia antiretrovirale, purtroppo non tutte le donne in gravidanza fanno il test per la ricerca degli anticorpi e quindi sono trattate. Molti operatori sanitari, soprattutto negli ospedali più piccoli non conoscono nulla della patologia da HIV e comunque pensano che "non sia un problema loro" o "qualcosa che gli può capitare". Soprattutto quindi le donne africane, che ormai in alcune Regioni (come nel Nord Est) rappresentano oltre il 60% delle gravide sieropositive, non vengono seguite adeguatamente e quindi troppo spesso non fanno il test per la ricerca degli anticorpi e non assumono la terapia in gravidanza. Nel nostro centro per esempio nei primi 10 mesi del 2005 abbiamo seguito oltre 40 neonati da madre HIV positiva

(fortunatamente solamente uno con infezione da HIV), di cui 70% da madre non italiana la cui sieropositività nel 15% dei casi è stata scoperta al momento del parto!

Delta: secondo la tua esperienza, sono più i bambini che hanno dovuto iniziare la terapia fin dai primi anni di vita, o quelli che hanno iniziato in seguito, in quanto, dalla fase di cosiddetta latenza, hanno avuto un aumento di viremia, una diminuzione di CD4 o patologie correlate?

Dr. Giaquinto: in Pediatria in generale si tende ora ad iniziare la ART non subito dopo la nascita, ma nel momento in cui compaiono sintomi clinici o di fronte ad un calo dei CD4. La mancanza di preparazione pediatriche e di informazioni sul dosaggio ottimale dei farmaci nei primi anni di vita ne limitano infatti molto l'impiego precoce. Diversi studi inoltre hanno dimostrato come solamente circa il 40% dei bambini che iniziano la terapia molto precocemente (nei primi mesi di vita) raggiungono un livello di carica virale al di sotto delle 50 copie per periodi prolungati di tempo.

Delta: quali sono le difficoltà maggiori che riscontri nell'individuazione della terapia ottimale?

Dr. Giaquinto: la scarsa disponibilità di formulazioni pediatriche, di studi di farmacocinetica e di efficacia delle terapie sono dei grossi limiti alla scelta della terapia nei bambini.

Delta: influisce molto la terapia antiretrovirale nella crescita del bambino?

Dr. Giaquinto: in generale la somministrazione di ART, riducendo la replicazione virale e miglio-

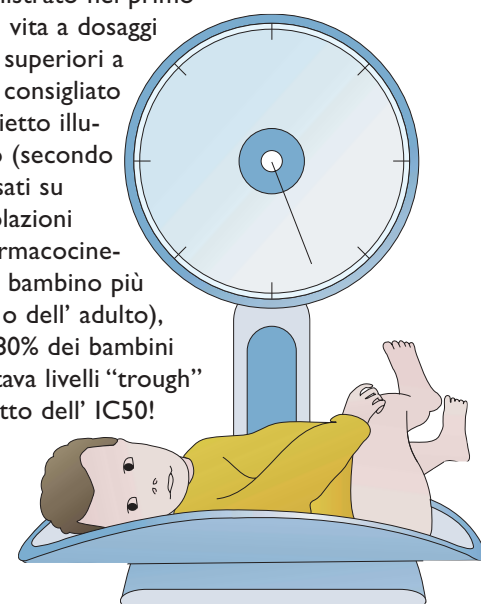
rando la situazione immunitaria, favorisce la crescita del bambino HIV positivo e infatti la crescita è uno degli endpoints principali negli studi clinici in pediatria.

Per quanto riguarda la tossicità di alcuni antiretrovirali è stata osservata in alcuni casi un danno osseo o cartilagineo, che però può essere controllato con un buon monitoraggio clinico e di laboratorio.

Delta: le scelte e i dosaggi di farmaco variano molto a seconda dell'età (o del peso) del bambino?

Dr. Giaquinto: sì, ma come dicevo prima la mancanza di formulazione pediatriche e la scarsità di dati di farmacocinetica non ci permettono di conoscere i dosaggi ottimali dei farmaci. Questo è vero soprattutto nei primi anni di vita in cui i sistemi enzimatici implicati nel metabolismo dei farmaci sono in via di sviluppo.

Un esempio. Nello studio Penta 7, sebbene il nelfinavir fosse somministrato nel primo anno di vita a dosaggi 3 volte superiori a quanto consigliato dal foglietto illustrativo (secondo dati basati su estrapolazioni della farmacocinetica del bambino più grande o dell'adulto), oltre l'80% dei bambini presentava livelli "trough" al di sotto dell'IC50!



Delta: come si comunica ad un bambino o ad un adolescente la sua sieropositività? I genitori ti aiutano?

Dr. Giaquinto: sarebbe buona prassi intendere la comunicazione della diagnosi come processo continuo, in cui sono coinvolti principalmente i genitori o chi per essi ed il personale (medico e non) che lavora presso il centro in cui l'adolescente è seguito fin da piccolo. Nel caso dell'HIV, il processo della comunicazione della diagnosi deve essere inteso come un canale comunicativo che dovrebbe essere sempre tenuto aperto con l'adolescente e attraverso cui egli viene accompagnato fin dalla giovane età e che lo aiuta a comprendere il perché delle continue visite in ospedale e dei farmaci che deve assumere. Uso il condizionale perché spesso l'adolescente viene a sapere della diagnosi verso i 15 anni senza che negli anni precedenti gli sia stata data una "verità accettabile". Non è facile infatti per i genitori trattare l'argomento con il figlio, non solo nelle famiglie in cui l'infezione è stata trasmessa dalla madre, ma anche in quelle affidatarie: sensi di colpa, paura delle reazioni del figlio o di rendergli la vita "anormale" sono i sentimenti che spesso bloccano questo processo.

Comunicazione ad un bambino non significa dire "Hai l'HIV!" ma, per esempio, che il suo sangue ha bisogno di essere rinforzato perché manca di "alcuni soldatini" e le medicine servono proprio a questo scopo. Nel tempo poi, quando il bambino raggiunge 11/12 anni si inizia ad approfondire l'argomento senza terrorismi o paure che possono far sentire l'adolescente in pericolo bensì, ponendo attenzione al messaggio, ossia che l'infezione da HIV è un'infezione cronica ossia una malattia con cui si può convivere cioè vivere.

Delta: hai difficoltà nell'ottenere una buona aderenza agli schemi terapeutici che prescrivi?

Dr. Giaquinto: L'aderenza alla terapia in pediatria è un argomento molto complesso. L'età del bambino, le sue abitudini di vita (scuola, sport), l'attitudine dei famigliari verso i farmaci (anche esperienze negative), la conoscenza o meno della diagnosi sono tutti elementi molto importanti da tenere in grande considerazione quando si deve iniziare la terapia e nella scelta dei farmaci.

In generale l'aderenza è migliore nei bambini più piccoli, mentre gli adolescenti hanno molto spesso un rifiuto alle terapie (anche se sono a conoscenza della diagnosi) come se si trattasse di un rifiuto alla malattia. Per garantire una buona aderenza è quindi necessario avere un canale di comunicazione e di "ascolto" con i pazienti (non solo i bambini, ma anche i genitori, che spesso deve essere garantito da operatori esperti e di fiducia, non sempre da medici.

Delta: hai riscontrato cambiamenti gravi nell'atteggiamento sentimentale o sociale degli adolescenti con HIV?

Dr. Giaquinto: essere a conoscenza della propria sieropositività in un momento della vita in cui già mancano molte certezze ed il senso di sé ha bisogno di essere rinforzato e a volte individuato, non aiuta certo la crescita degli adolescenti che seguiamo. Spesso la malattia aggrava delle situazioni familiari già molto pesanti che portano con sé senso di solitudine e mancanza di supporto nella crescita.

Comunicare ad altri la propria condizione diventa un problema a volte insormontabile perché porta con sé la paura di essere discriminati ed isolati dagli amici ma soprattutto dal proprio partner. E' ancora molta l'ignoranza e di conseguenza la paura che accompagnano la parola HIV anche se ad oggi alcuni dei nostri ragazzi hanno iniziato a "svelarsi" a partner ed amici. Non è possibile fare una statistica ma l'esperienza ci dice che se in alcuni casi il dirlo è stato seguito dall'abbandono e dalla divulgazione incontrollata della notizia, in altri i rapporti sono continuati e rinforzati. In tutti i casi il nostro centro offre ai ragazzi e, in un secondo momento, ai loro partner o amici, la possibilità di fare colloqui di supporto e sostegno

sia per affrontare in modo consapevole nel momento in cui decidono di comunicare sia nel dopo.

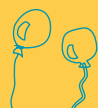
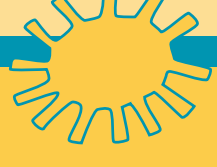
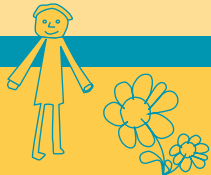
Delta: in caso di resistenze alla terapia, come fai a prescrivere farmaci nuovi che non sono stati studiati su persone al di sotto dei 18 anni?

Dr. Giaquinto: il nostro centro effettua molte sperimentazioni cliniche nei bambini (vedi progetto PENTA), per cui abbiamo a disposizione farmaci che hanno già dato buoni risultati nell'adulto. Sicuramente l'esperienza e i continui contatti con i colleghi che seguono gli adulti e con altri centri pediatrici, facilita molto il nostro lavoro.

Delta: ritieni che la ricerca dovrebbe concentrarsi maggiormente sulle esigenze di trattamento delle persone al di sotto dei 18 anni?

Dr. Giaquinto: assolutamente sì. D'altronde secondo il nuovo regolamento per i farmaci ad uso pediatrico appena approvato dal parlamento Europeo e che entrerà in vigore dal 2007, non sarà più possibile registrare nuove molecole per l'adulto se non in presenza anche di dati pediatrici.



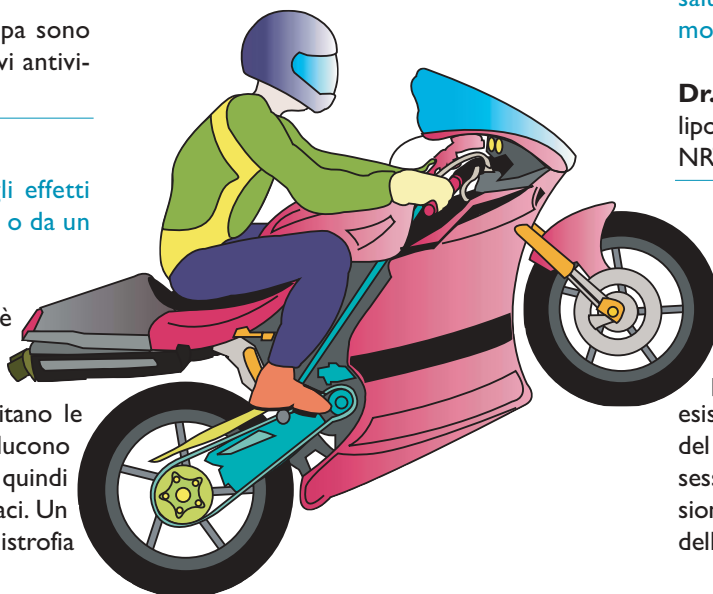


Delta: quali sono le difficoltà nella ricerca dedicata alla terapia per bambini e adolescenti?

Dr. Giaquinto: aspetti etici, metodologici e di reclutamento. Tuttavia ormai in Europa si è formata una rete di centri pediatrici (gruppo PENTA) in grado di fare ottime sperimentazioni in maniera indipendente e in collaborazione con le Aziende Farmaceutiche. Il risultato più evidente è che in Europa sono stati registrati negli ultimi anni 10 nuovi antivirali ad uso pediatrico.

Delta: in che modo sono percepiti gli effetti collaterali della terapia da un bambino o da un adolescente?

Dr. Giaquinto: la qualità della vita è senz'altro il problema principale. Quindi tutti i problemi di tipo soggettivo (vomito, stanchezza, ecc.) che limitano le attività quotidiane, sono aspetti che riducono moltissimo l'aderenza alla terapia e che quindi devono indurre a farci cambiare i farmaci. Un particolare cenno va riservato alla lipodistrofia



che, soprattutto negli adolescenti, rappresenta un problema enorme che deve essere affrontato e soprattutto prevenuto con attenzione per evitare il rischio di vedere sospesi i farmaci dal paziente in maniera unilaterale.

Delta: cosa succede nello stato generale di salute di un adolescente in terapia ARV per molti anni?

Dr. Giaquinto: circa il 30% può avere segni di lipodistrofia, soprattutto se vengono utilizzati NRTI che aumentano il rischio di tale patologia.

Delta: vi sono contagi del virus tra adolescenti? Se ve ne sono, sono frequenti?

Dr. Giaquinto: anche se per ora non ne ho personalmente visti, credo che il rischio esista, come ci insegna l'esperienza africana. L'uso del profilattico è molto poco diffuso, i primi atti sessuali sono spesso contrassegnati dalla "confusione" e certamente la comunicazione ai partner della propria positività non è molto frequente.

2

INTERVISTA A GIULIO, DI 19 ANNI CHE HA CONTRATTO L'HIV DALLA MADRE ALLA NASCITA. L'INTERVISTA È STATA SVOLTA, PER CONTO DI DELTA, DAL DR. CARLO GIAQUINTO.

Delta: quando ti hanno detto che hai l'HIV, che cosa hai pensato?

Giulio: l'ho saputo a 13 anni. Quando mi è stato detto è stata una sorpresa solo fino a un certo punto. Cominciavo già a sospettare qualcosa, e il momento in cui mi è stata comunicata la diagnosi è stata solo la conferma di ciò che avevo già cominciato a capire.

Delta: quando hai cominciato a prendere i farmaci e con quali difficoltà?

Giulio: ho cominciato a prenderli nell'autunno del 1996. Certi farmaci possono avere un gusto o un retrogusto amaro o comunque sgradevole, ho dovuto spesso cambiare il liquido con cui bevevo le pastiglie.

Delta: dimentichi a volte di prendere i farmaci o qualche volta ti rifiuti di prenderli?

Giulio: a volte mi dimentico di prenderli, specie se esco dalla mia "routine" quotidiana, ad esempio quando esco fuori casa e vado via con gli amici o mi sveglio tardi la mattina.

Delta: hai effetti collaterali dovuti alla terapia o provi particolari difficoltà che ritieni provengano dalla presenza dell'HIV nella tua vita?

Giulio: gli effetti collaterali della terapia sono molti, e sono sicuramente le difficoltà più importanti che mi trovo ora davanti. L'HIV ha influenzato la mia vita soprattutto per le cure a cui mi devo sottoporre per tenerlo sotto controllo.

Delta: i tuoi amici e compagni sanno che hai l'HIV? E quelli che lo hanno saputo, come hanno reagito? Ti aiutano?

Giulio: lo sanno solo pochi amici intimi. Le reazioni sono state diverse: stupore, preoccupazione, indifferenza, empatia. Alcuni cercano di aiutarmi, soprattutto ascoltandomi quando parlo dell'argomento HIV con loro, ma apprezzo soprattutto quelli che dopo averlo saputo mi hanno trattato esattamente come prima.

Delta: ti aiutano a scuola o nel centro clinico con le difficoltà che l'HIV implica nelle relazioni sociali?

Giulio: a scuola no, nel centro clinico ho avuto molta occasione di lavorare su di questo.

Delta: cosa diresti a un tuo amico se scoprisse che ha l'HIV? Che suggerimenti gli daresti?

Giulio: cercherei di aiutarlo, soprattutto presentandogli quelli che conosco nel mio centro clinico che sono specialisti e possono aiutarlo nell'affrontare questa nuova realtà e poi gli farei capire che non è da solo e che come noi ci sono tanti altri ragazzi/e.

Delta: parli con i tuoi amici della tua sieropositività?

Giulio: solo con quelli a cui l'ho detto.

Delta: sei stato rifiutato da qualcuno/a a causa della tua sieropositività?

Giulio: no, ma parlando con degli amici ho scoperto che avevano poche informazioni e molti pregiudizi sull'argomento.

il **Dr. Carlo Giaquinto** è responsabile del centro AIDS pediatrico del Dipartimento di Pediatria di Padova
Coordinatore Paediatric European Network Treatment AIDS (PENTA)



Cosa c'è da sapere sull'epatite B

Simone **Marcotullio**

L'infezione da HBV decorre solitamente in modo asintomatico, solo nel 10% circa dei casi si può manifestare con una epatite acuta; l'infezione può quindi evolvere verso la guarigione, con o senza immunizzazione (cioè con o senza la formazione degli anticorpi protettivi, l'HBsAb), quando il virus viene eliminato dall'organismo, oppure può

evolvere verso la forma cronica (circa il 10% dei casi nell'adulto sano), quando il virus permane nell'organismo.

Non è facile portare ad esempio delle strategie terapeutiche per le persone HIV/HBV coinfecte suffragate da studi clinici ampi, e non è nemmeno l'obiettivo di questo breve articolo: possiamo dire che le persone HIV-

positive tendono a cronicizzare l'HBV in misura maggiore che le persone HIV-negative, da qui il consiglio assoluto di vaccinarsi in caso di non presente immunizzazione. Un qualunque reparto di malattie infettive oppure l'igiene pubblica della propria città darà indicazioni in proposito: la vaccinazione per l'epatite B in Italia è gratuita.

Modalità di trasmissione

SONO PRINCIPALMENTE TRE:

- 1) PARENTERALE, SCAMBIO DI SIRINGHE INFETTE, CONTATTI CON SANGUE E LIQUIDI INFETTI, TRASFUSIONI DI SANGUE O EMOderivati INFETTI;
- 2) SESSUALE, SIA ETEROSESSUALE CHE OMOSESSUALE;
- 3) PERINATALE, DEL NEONATO DA PARTE DI MADRE INFETTA.

L'infezione viene diffusa, oltre che dai malati con infezione acuta, da un serbatoio di portatori cronici del virus (nel mondo sono circa 300 milioni). I portatori cronici sono le persone che nel sangue hanno l'antigene di superficie del virus (HBsAg) per un periodo superiore ai sei mesi. Il 3% della popolazione italiana è portatore cronico dell'infezione, mentre il 40% ha nell'organismo gli anticorpi anti-epatite B, indicatore del fatto che è stato infettato, anche in tempi passati, dal virus.

Diagnosi

La diagnosi di infezione da HBV viene posta mediante la ricerca nel sangue del paziente dei marcatori virali, costituiti da antigeni (Ag) e da anticorpi (Ab):

- **HBsAg**: è l'antigene di superficie del virus. La sua presenza indica lo stato di infezione, e tutte le persone che risultano HBsAg+ sono da considerarsi potenzialmente infettanti.
- **HBsAb**: è l'anticorpo contro l'antigene di superficie. La sua presenza indica **protezione dall'infezione** (immunizzazione). Si riscontra dopo guarigione da una infezione, oppure dopo la vaccinazione.
- **HBcAg**: è un antigene della parte centrale del virus (core), ed è l'unico marcatore che non si riscontra mai nel sangue, ma solo nelle cellule del fegato.
- **HBcAb-IgM**: questo anticorpo si riscontra solo nelle fasi di attiva replicazione del virus, per cui risulta positivo nelle forme acute e nelle forme croniche riacutizzate.
- **HBcAb-IgG**: dopo un contatto con il virus, indipendentemente dall'esito dell'infezione, questo anticorpo rimane positivo per tutta la vita, per cui la sua presenza indica l'avvenuto contatto con il virus.
- **HBcAg**: è l'antigene del nucleocapside del virus (core), e la sua presenza indica attiva replicazione virale. Lo si riscontra nella fase iniziale delle epatiti acute e in alcune forme di epatite cronica.
- **HBcAb**: è l'anticorpo diretto contro l'HBcAg; la sua presenza non impedisce tuttavia l'evoluzione verso la forma cronica.
- **HBV-DNA**: è il genoma del virus, ed è l'indi-

catore più sensibile della replicazione virale.

La sua presenza indica sempre attività dell'infezione. Per definizione il portatore sano sarà sempre HBV-DNA negativo.

In base all'assetto di tali marcatori, unitamente allo studio degli indici di infiammazione epatica (transaminasi), è quindi possibile stabilire con esattezza lo stato dell'infezione.

Attuale terapia in Europa

L'epatite B acuta non richiede nessun trattamento, se non un attento monitoraggio della funzione epatica mediante misurazione dei livelli plasmatici delle transaminasi e del tempo di protrombina. L'obiettivo del trattamento dell'epatite B cronica invece consiste nel ridurre l'infiammazione, i sintomi, e l'infettività. Le opzioni di trattamento comprendono, in Europa, l'interferone alfa 2b, il Peg-interferone alfa-2a, la lamivudina, l'adefovir dipivoxil. Recentemente l'Unione Europea ha approvato il Peg-interferone alfa-2a (Pegasys®) nel trattamento dell'epatite B, forma cronica. Ci si aspetta a breve anche l'approvazione di entecavir (Baraclud®), farmaco già in commercio negli USA.

Studi su Pegasys®

Pegasys trova indicazione in entrambe le forme della malattia, epatite B cronica HBeAg-positiva e HBeAg-negativa. E' il solo interferone PEG con questa indicazione. Il trattamento con Pegasys della durata di 48 settimane permette di raggiungere una remissione sostenuta in un significativo numero di pazienti. Citiamo solo un recente studio che ha meritato le pagine di una delle riviste scientifiche più prestigiose.

Maggiore efficacia del peg-interferone alfa-2a rispetto alla lamivudina nell'epatite B cronica HBeAg-positiva

Un gruppo di ricercatori ha confrontato l'efficacia e la sicurezza dell'interferone peghilato alfa-2a (Pegasys®) associato alla lamivudina, del peg-interferone alfa-2a senza lamivudina, e della lamivudina da sola per il trattamento dell'epatite B e dell'epatite B cronica positiva per l'antigene e (HBeAg). Un totale di 814 pazienti con epatite B cronica HBeAg+ ha ricevuto peg-interferone alfa-2a (180 microg una volta a settimana) + placebo, peg-interferone alfa-2a + lamivudina (100 mg/die) o solamente lamivudina. L'87% dei partecipanti allo studio erano asiatici e per la maggior parte erano infettati con il genotipo B o C del virus dell'epatite B. I pazienti sono stati trattati per 48 settimane,

e sono stati seguiti per altre 24 settimane. Dopo 24 settimane di follow-up, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con peg-interferone alfa-2a in monoterapia oppure associato alla lamivudina ha presentato sierconversione HbeAg, rispetto a coloro che hanno ricevuto lamivudina in monoterapia, (32% versus 19%; $p < 0,001$; 27% versus 19%; $p = 0,02$) o livelli di HBV-DNA al di sotto di 100.000 copie/ml (32% versus 22%; $p = 0,01$; 34% versus 22%; $p = 0,003$): 16 pazienti che hanno ricevuto peg-interferone alfa-2a (solo o in combinazione) hanno presentato sierconversione rispetto a nessun paziente nel gruppo trattato con la sola lamivudina ($p = 0,001$).

I più comuni effetti indesiderati sono stati quelli che comunemente si hanno durante terapia con interferone-alfa. Gravi effetti indesiderati si sono presentati nel 5%, 6% e 2% dei pazienti trattati con peg-interferone alfa-2a in monoterapia, terapia di combinazione, e lamivudina in monoterapia, rispettivamente. I risultati di questo studio hanno mostrato che nei pazienti con epatite B cronica HBeAg+, il peg-interferone-alfa-2a ha un'efficacia superiore alla lamivudina. [Lau GKK et al. *Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HbeAg-positive chronic hepatitis B*. N Engl J Med 352: 2682-2695, 2005].

Nuovi farmaci contro l'HBV cronica

Il già citato entecavir, ma anche la telbivudina, la clevudina, il pradefovir...e tanti altri. Una scheda completa può essere visionata all'indirizzo internet: http://www.hivandhepatitis.com/hep_b/treatment_chart.html. Sottolineiamo, purtroppo, come molti di questi nuovi farmaci in sperimentazione non hanno studi accompagnatori nelle persone HIV/HBV+.

Accorgimenti terapeutici per le persone HIV/HBV+

In Europa sono della fine di aprile del 2005 le raccomandazioni di un pannello di esperti in merito alla gestione della coinfezione HIV/HBV, pubblicate su Journal of Hepatology 42(5): 615 - 624. Maggio 2005. Alcuni farmaci degli schemi terapeutici per contrastare la replicazione virale dell'HIV sono attivi anche contro l'HBV: ecco perché oggi nelle persone HIV/HBV+ spesso vengono prescritti farmaci per l'HIV che hanno anche azione anti-virale contro l'HBV: la lamivudina è il "primo storico" di questi. Anche tenofovir ed emtricitabina fanno parte della categoria: essi sono attualmente in stato avanzato di sperimentazione (fase III) nelle persone HIV/HBV+.

La gestione della **Multiproblematicità** nelle **Casa Famiglia**

Il "Consortio ROMA Solidarietà" (CRS), promosso dalla Caritas Diocesana di Roma, dal 1987 opera nell'ambito dell'assistenza socio-sanitaria alla persona con AIDS (PHA); in questi 15 anni di attività ci si è presi cura di più di 200 persone con HIV/AIDS nelle case famiglia, e di circa 100 persone/anno grazie al Servizio di Assistenza Domiciliare, nato nel 1990 con l'obiettivo di facilitare la permanenza dei malati nella propria abitazione e nel proprio contesto sociale.

Attualmente gestisce, oltre al Servizio di Assistenza Domiciliare, tre case alloggio per PHA che hanno in carico 25 ospiti, in collegamento sia con le altre case alloggio che con il Centro di Coordinamento per i Trattamenti a Domicilio di Roma (CCTAD), che coordina le forme di assistenza extra-ospedaliera nell'area metropolitana di Roma. Il CRS partecipa al Gruppo di lavoro regionale per lo studio dei criteri di accreditamento delle strutture per il trattamento a domicilio delle persone con AIDS, di cui alla DGR 183 del 6.2.2001, ed ha aderito alla sperimentazione del nuovo modello organizzativo per il trattamento a domicilio delle persone con AIDS nella Regione Lazio, di cui alla DGR 2031 del 21.12.2001.



Casa alloggio

La Multiproblematicità e la Presa in Carico

Fulvia Motta
e Patrizia Arianna

Le caratteristiche dell'accoglienza presso le nostre strutture, rivolta soprattutto a coloro che oltre ad essere affetti dalla patologia specifica, soffrivano di problemi legati all'emarginazione ed alla povertà, ci ha portati sin dall'inizio a prestare attenzione alla problematichità sociale che li accompagnava.

Nel corso degli anni, grazie all'aumento della sopravvivenza legato all'avvento della terapia HAART, i problemi degli ospiti sono diventati più complessi e variegati.

Paradossalmente, man mano che la sopravvivenza aumentava e lo spettro del decesso si allontanava, diminuiva l'autosufficienza psicologico/relazionale e cronicizzava la dipendenza di tipo fisico, trasformando i nostri ospiti da persone con un prevalente problema sanitario in soggetti con problemi sociali multipli, aggravati spesso da disturbi psichici.

Fra i possibili indicatori della multiproblematicità, quelli che più influenzano la presa in carico sono:

> Presenza di patologie psichiatriche, oltre che deficit cerebrali conseguenti ad encefalopatie.

> Cittadinanza straniera, spesso in assenza di Permesso di Soggiorno.

> Pregressa vita di strada: anche se solo 2 ospiti appartengono alla categoria dei Senza Fissa Dimora, in realtà quasi tutti hanno sperimentato questa situazione, con il conseguente impatto sulla salute e sul comportamento sociale.

> Età superiore ai 61 anni oltre alla "storica" dipendenza da sostanze.

Riportiamo alcuni dati di 142 degli ospiti transitati nei nostri servizi residenziali dal 1987 ad oggi, ricordando che spesso le problematiche si associano, dando quadri molto complessi.

Il tipo di assistenza si è ugualmente trasformata da prevalentemente sanitaria e di cura della persona, ad un supporto di tipo sociale, psicologico, relazionale.

Per "presa in carico" intendiamo la modalità operativa di definizione e pianificazione di interventi integrati di assistenza sanitaria e "promozione socio-educativa", rivolti a persone multiproblematiche, all'interno di uno spazio fisico e relazionale, nel nostro caso la casa famiglia.

Questa presuppone abilità multiprofessionali e competenze interdisciplinari che permettano un utilizzo appropriato di strumenti e metodi di approccio alle differenti problematiche di natura sociale e sanitaria:

- le figure del medico e dell'infermiere attuano un servizio di cura del paziente, garantendo attenzione all'evoluzione della sua malattia e alla continuità del trattamento;

- l'equipe socio-educativa (assistente sociale, assistenti domiciliari, educatori professionali) svolge:

a) segretariato sociale: ricostruzione della situazione sociale di provenienza, capillare lavoro di collegamento con servizi psico-socio-sanitari territoriali, disbrigo di pratiche per l'accesso ai benefici previsti dalla legge (riconoscimento dello stato di invalidità, sussidi, etc.);

b) interventi di accudimento della persona, di accompagnamento ai centri di terapia;

c) avvio di un processo di reintegrazione sociale, sostegno del paziente nel difficile recupero delle relazioni affettive e familiari compromesse;

d) "pattuizione" di un contratto, con la strutturazione di compiti e impegni precisi, che attiva le risorse dell'ospite e modifica le modalità di percezione delle difficoltà e dei problemi, motivando il cambiamento.

Profilo degli utenti dei servizi residenziali Caritas per persone con hiv-aids per problematica associata

Problematica associata	1988-1994	1995-1999	2000-2004	Totale
Anziani > 61a.	2	3	8	13
Stranieri	0	1	8	9
Dipendenti da sost. stupefacenti	6	11	8	25
Psichiatrici	2	4	1	7
Encefalopatie HIV correlate/ADC	5	15	14	34

SIS - Caritas Diocesana di Roma

La nostra esperienza ci suggerisce che non si tratta di formulare singole risposte a singoli bisogni, occorre pianificare una risposta sistemica, creativa, integrata a pattern di bisogni multi-formi, risultati dalla combinazione di problemi, esigenze e background individuali diversi.

La proposta non si sviluppa esclusivamente secondo una dimensione spaziale, ma anche secondo una dimensione temporale, assumendo necessariamente il carattere della flessibilità.

In conclusione: la presa in carico olistica e creativa della persona malata si realizza grazie alle competenze interdisciplinari e multiprofessionali che permettono l'acquisizione di strumenti conoscitivi della multiproblematicità e complessità del paziente ed alla formulazione di un percorso di vita personalizzato e flessibile.

Le sfide per i nostri servizi

L'assistenza nei nostri servizi si è venuta trasformando ed adattando ai bisogni cui eravamo chiamati a rispondere, anch'essi in continua evoluzione, ma nel far questo ci siamo scontrati, e continuiamo a scontrarci, con una serie di difficoltà.

La sperimentazione del nuovo modello organizzativo per il trattamento a domicilio delle persone con AIDS nella Regione Lazio (DGR 2031/01) prevede la definizione precisa delle professionalità necessarie in una casa alloggio. Oltre al personale sanitario, medico ed infermieri, incaricato dell'assistenza sanitaria, il supporto di tipo sociale/relazionale è assegnato agli operatori socio-sanitari (OSS), con la supervisione di uno psicologo ed un assistente sociale, entrambi a metà tempo. Fra i compiti degli OSS, definiti nel DGR 1501 del 15.11.2002, gli interventi di carattere sociale, che vogliamo qui approfondire, consistono nel supporto all'attuazione di interventi assistenziali, senza includere la competenza proget-

tuale degli stessi. In pratica sono degli intelligenti e capaci "esecutori" di piani assistenziali stabiliti da altri. Le figure dello psicologo e dell'assistente sociale, pur rivestendo un ruolo importante nella presa in carico globale dell'assistito, coprono bisogni specifici all'interno di un progetto più ampio. Mancano le figure responsabili della presa in carico "creativa" di cui abbiamo parlato in precedenza, con competenze progettuali/educative. La rigidità dei criteri stabiliti per l'autorizzazione delle strutture lascia poco spazio alla ridefinizione delle professionalità delle equipe, ostacolando la flessibilità che permetta di adattarsi all'evolversi dei bisogni.

Sempre nel DGR 2031/01 si insiste molto sulla collaborazione con le strutture sanitarie territoriali sia nella definizione del piano assistenziale, come nel fornire la risposta assistenziale adeguata. Questa collaborazione è sempre più indispensabile quanto più i bisogni dei nostri ospiti diventano variegati e complessi, con il cronicizzarsi della patologia da HIV. È esperienza diffusa quanto sia difficile instaurare collaborazioni fattive con i servizi sanitari competenti per le patologie specifiche sofferte dagli ospiti: la casistica va dal rifiuto della prestazione (mai esplicito, bensì attuato nella pratica), all'erogazione della prestazione puntuale, senza reale presa in carico, alla collaborazione con professionisti sensibili e disponibili che, senza il supporto della struttura nella quale operano, offrono il loro contributo. Troppo spesso i nostri ospiti devono ricorrere alle cure di un libero professionista per ricevere l'adeguata continuità terapeutica, con conseguente discriminazione per chi non ha il necessario supporto economico. La situazione si complica, quando i servizi territoriali sono quelli sociali. La condizione "privilegiata" di ospiti in una casa alloggio relega i nostri assistiti ad "ultimi della lista" nell'usufruire di sovvenzioni o servizi, con scarso interesse degli operatori sociali a farsene carico. Senza questi supporti, il possibile reinserimento per alcuni nostri ospiti nel tessuto sociale e

lavorativo oltre ad essere ostacolato, resta responsabilità dell'equipe della casa alloggio che, oltre a non includere le professionalità adeguate, si trova a svolgere un compito molto complesso e non riconosciuto. Lasciare questi aspetti alla "buona volontà" ed al volontariato addizionale all'orario di lavoro toglie incisività all'intervento, limitando le possibilità progettuali, con conseguente rischio di cronicizzare ancora di più l'istituzionalizzazione dei nostri ospiti. Allo stesso modo la collaborazione con il variegato mondo del Terzo Settore, che in Italia conosce un'importante vitalità, è lasciato all'iniziativa, le conoscenze, la "creatività" delle equipe delle case alloggio. In questi anni all'associazionismo è stato richiesto un contributo per gli interventi di prevenzione dell'infezione da HIV, oltre all'assistenza per i malati di AIDS, ma non esistono proposte strutturate di progettualità per affrontare le comorbilità. Non esistono bandi per finanziamenti pubblici che considerino questo aspetto e lì dove sorgono proposte di intervento è difficile individuare possibili finanziatori. Anche la collaborazione con altri settori del privato quali le associazioni di sieropositivi, le associazioni di lotta all'AIDS, ecc., non trova un luogo definito fra le attività della casa alloggio, non considerando la ricchezza in conoscenze, stimoli, proposte che ne potrebbe derivare. Manca una rete di collegamento e collaborazione fra le varie istanze che si occupano di AIDS, direttamente o come comorbilità a disagi psichici o sociali, che renda possibile una messa in comune di risorse e un intrecciarsi di differenti tipi di intervento, così da poter offrire la necessaria molteplicità di proposte assistenziali.

Tale rete permetterebbe anche di ovviare all'ultima delle difficoltà che vogliamo presentare: la rigidità delle strutture che dobbiamo gestire, strette fra requisiti richiesti per l'accreditamento, personale strutturato, finanziamento legato a prestazioni predefinite.

Ciò spesso non combacia con i bisogni dei nostri ospiti, che sono in continua evoluzione. È necessario costruire un modello più complesso nel quale alle case alloggio sia affidata una fase del progetto assistenziale, con compiti ben precisi e si possa contare su un'altra serie di istanze, pubbliche e private, che coprano gli altri aspetti. L'affidare pazienti così complessi, con problematiche sia sanitarie che sociali a strutture che per definizione sono limitate nel dare tutte le risposte, rischia di aumentare l'istituzionalizzazione e la ghettizzazione. E questa è l'ultima cosa che vogliamo per i nostri ospiti.

Fulvia Motta e Patrizia Arianna

"SOLIDARIETA' PER L'UGUAGLIANZA" O.N.L.U.S.

Aderente al "CONSORZIO ROMA SOLIDARIETA'"

Caritas Diocesana di Roma - Area A.I.D.S.

Viale di Villa Glori, 27 - 00197 Roma





7° Seminario internazionale SULLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI E LA LIPODISTROFIA NELL'HIV

13-16 Novembre 2005 - Dublino

Sean Hosein

La HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace) ha comportato un enorme impatto nella salute delle persone con HIV/AIDS, sopprimendo la replicazione virale plasmatica, permettendo così un aumento delle cellule CD4 e riducendo drasticamente le infezioni opportunistiche AIDS-correlate.

Ma la HAART presenta anche aspetti negativi dati da effetti collaterali: "sindrome dismetabolica", "lipodistrofia", sono parole che ricorrono molto spesso. In questo numero di Delta proponiamo alcune novità presentate al convegno di Dublino.

EFFETTI COLLATERALI

I cambiamenti fisici possono includere:

- > perdita di grasso sotto la pelle, in particolare agli arti e al volto;
- > aumento della larghezza dell'addome;
- > aumento del petto nelle donne;
- > accumuli di grasso dietro il collo o in altre parti del corpo.

Le alterazioni degli esami del sangue, che possono aumentare il rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare (CVD), possono includere:

- > aumento dei livelli del colesterolo "cattivo" (LDL);
- > aumento dei livelli dei trigliceridi;
- > aumento dei livelli di zucchero (glucosio) dell'insulina;
- > diminuzione dei livelli del colesterolo "buono" (HDL).

Alcuni di questi cambiamenti possono essere prevenuti o ridotti tramite azioni specifiche:

- > modificare la HAART in modo che la terapia risulti meno dannosa, pur mantenendo l'efficacia;
- > seguire consigli specifici nell'alimentazione, incorporando nella dieta supplementi che includono l'olio di pesce e la vitamina B;
- > seguire un programma di attività fisica;
- > eliminare il fumo da sigaretta;
- > eventualmente, se necessario, usare farmaci per abbassare i lipidi come le statine.

SOSTITUIRE IL d4T AIUTA CONTRO LA PERDITA DI GRASSO SUL VOLTO? [ABS 8 e 40]

Gli analoghi nucleosidici sono stati i primi farmaci sviluppati per trattare l'HIV e sono ancora una parte importante della terapia di combinazione: AZT (zidovudina, Retrovir), d4T (stavudina, Zerit), ddI (didanosina, Videx), 3TC (lamivudina, Epivir), ABC (abacavir, Ziagen), FTC (emtricitabina, Emtriva). Il tenofovir (TDF, Viread) appartiene al gruppo degli analoghi nucleotidici: la maggior parte dei medici usano il tenofovir come un altro nucleosidico.

Due nucleosidici in particolare (AZT e d4T) hanno una "T" alla fine dei loro nomi. La "T" sta per timidina e questi farmaci sono chiamati analoghi timidinici. I ricercatori australiani ed europei hanno scoperto che l'uso del d4T può avere effetti drammatici sul grasso corporeo, in quanto fortemente implicato nella perdita degli strati di grasso sottocutaneo, un effetto chiamato lipoatrofia. In minore misura, l'uso a lungo termine dell'AZT può avere un effetto simile. Sostituire il d4T con TDF o ABC ha contribuito ad una lenta restituzione del grasso perso, almeno nelle braccia e nelle gambe. Ma questa sostituzione aiuta a migliorare l'effetto delle guance svuotate delle persone in terapia? I ricercatori di Londra hanno condotto uno studio utilizzando una scansione laser del volto per valutare i cambiamenti di grasso, riscontrando che utilizzare

tenofovir o abacavir aiuta ad aumentare lentamente gli strati di grasso sottocutaneo.

DETTAGLI DELLO STUDIO: I tecnici hanno usato una scansione laser del volto in persone lipoatrofiche per creare modelli tridimensionali al computer ed analizzare il livello di grasso nella faccia dei pazienti. L'obiettivo era confrontare il dato al basale (mentre le persone erano in terapia con d4T) e un anno dopo la sostituzione del d4T.

Queste scansioni sono molto accurate e sono state svolte sulla fronte e su entrambe le guance. Il profilo dei partecipanti al momento dell'inizio dello studio era:

- > **46** uomini, 1 donna;
- > **Età** media: 42 anni;
- > **Tempo** medio in terapia HAART: circa 4 anni;
- > **Circa** il 75% dei partecipanti avevano usato d4T ed il 25% AZT.

RISULTATI: il grasso sottocutaneo nelle guance delle persone che usavano tenofovir e abacavir è aumentato, ma il grasso sotto la fronte è diminuito leggermente. Il grasso sottocutaneo nelle braccia e gambe è aumentato anche significativamente.

DOMANDE APERTE: Per quanto tempo dopo il cambiamento degli NRTIs continuerà l'aumento di grasso? E poi, gli strati di grasso guadagnati saranno paragonabili nello spessore a quelli prima della HAART? Purtroppo, ancora, le risposte a queste domande non sono chiare. Un altro studio della Grecia, su 10 pazienti, ha suggerito che il grasso aumenta il primo anno dopo la sostituzione del d4T con il tenofovir, ma nel secondo anno dello studio gli strati di grasso non sono più aumentati. E' possibile che vi siano altri fattori che giocano un ruolo nel ricupero del grasso perduto, ad esempio: la quantità di tempo alla quale la persona è stata sottoposta ai farmaci antiretrovirali, l'età e forse l'infezione da HIV in sé. Questi sono fattori da considerare mentre aspettiamo i risultati a lungo termine della sostituzione del d4T nella terapia antiretrovirale.





LA CREATINA FALLISCE NELLA PROVA [ABS 6]

La creatina è un supplemento popolare tra alcuni body-builders e atleti perché potrebbe aumentare la massa muscolare e ridurre la stanchezza correlata all'attività fisica. Comunque, i rapporti degli esperti della ricerca su questo supplemento nelle persone HIV negative sono contraddittori, quindi i ricercatori di Atene, Grecia, hanno deciso di condurre uno studio clinico in uomini con HIV/AIDS per determinare se la creatina può:

- > **aumentare** la massa muscolare;
- > **aumentare** la forza muscolare;
- > **aumentare** l'energia generata dai muscoli.

I ricercatori hanno arruolato 40 uomini HIV-positivi che non facevano esercizi regolarmente in modo randomizzato, assegnando loro creatina o placebo. I partecipanti a cui è stata assegnata la creatina hanno cominciato ad assumerla ad una dose alta di 20 mg/giorno per i primi cinque giorni dello studio, seguita da una dose di mantenimento di 4.8 grammi/giorno per i seguenti tre mesi.

Per controllare la composizione muscolare e grassa e qualsiasi cambiamento in essi, i ricercatori hanno realizzato speciali scansioni del corpo: DEXA, CAT e RMN.

Visti i danni renali legati al consumo di creatina, i ricercatori hanno anche effettuato valutazioni sulla sicurezza renale dei partecipanti durante lo studio.

Il profilo dei partecipanti era:

- > **età** media: 44 anni;
- > **percentuale** di grasso corporeo: 17%;
- > **anni** di sieropositività: 10;
- > **media** dei CD4: 455 cells/mm³;
- > **solo** il 25% dei partecipanti non prendeva farmaci contro l'HIV.

Una volta entrati nello studio, i partecipanti sono stati sottoposti ad un programma regolare di esercizi di resistenza per sviluppare la massa muscolare.

RISULTATI: la forza muscolare è aumentata tra tutti i partecipanti di circa il 43% e non vi è stata nessuna differenza tra gli uomini che hanno ricevuto creatina e quelli che non l'hanno ricevuta.

La quantità di massa muscolare sviluppata dai consumatori di creatina era leggermente più elevata (circa un chilogrammo).

Questa differenza era statisticamente significativa. Sorprendentemente, i consumatori di creatina hanno avuto un aumento statisticamente significativo del livello di colesterolo e di trigliceridi in confronto al placebo. Le cause non sono chiare.

Gli esercizi regolari di resistenza sono stati efficaci in entrambi i gruppi. Inoltre, non assumere supplementi di creatina sembra essere più sicuro: i test renali hanno suggerito che i reni di quelli che assumevano la creatina erano circa quattro volte meno efficienti di quelli che non l'hanno assunta.

L'URIDINA È FINALMENTE STUDIATA NELLE PERSONE [Abs 7]

Alcuni nucleosidici sono stati associati ad alcuni effetti collaterali quali:

- > **danno** ai nervi dei piedi e mani (neuropatia periferica);
- > **infiammazione** dolorosa delle ghiandole del pancreas (pancreatite);
- > **fegato** grasso;
- > **perdita** di grasso sottocutaneo nelle arti, la faccia e le natiche;
- > **livelli** più alti del normale di acido lattico nel sangue;
- > **danno** nelle ghiandole del pancreas (che produce l'ormone dell'insulina).

La causa che questi danni siano associati ai nucleosidici, almeno negli studi in provetta, potrebbe essere perché queste molecole possono danneggiare una parte della cellula che produce l'energia, chiamata mitocondrio. Quando il mitocondrio è danneggiato, non produce sufficiente energia, quindi le cellule potrebbero non funzionare correttamente e morire. I trattamenti contro il danno mitocondriale possono prevedere il semplice cambiamento di terapia. Alcuni medici hanno riportato anche che alcuni nutrienti possono essere utili: antiossidanti, L-carnitene o acetil-L-carnitene, co-enzima Q10, vitamina C, vitamine del complesso B. Tuttavia studi ampi e controllati per determinare la loro efficacia sulla tossicità mitocondriale farmaco-indotta non esistono.

RAZIONALE: alcuni farmaci usati per il trattamento del cancro possono danneggiare anche i mitocondri. Negli anni '80 e '90, negli studi clinici con pazienti con cancro, i ricercatori hanno trovato che l'uridina nucleosidica naturale può

ridurre la tossicità di alcune forme di chemioterapia. In altri studi di laboratorio con le cellule, i ricercatori hanno riscontrato che l'uridina proteggeva le cellule dalla tossicità del ddC, d4T, AZT e del 3TC, ma non del ddI. Ricercatori tedeschi hanno riportato la loro esperienza su una persona con HIV/AIDS e l'uso di un supplemento chiamato NucleomaxX, composto di un estratto dalla canna da zucchero e contenente, tra le altre sostanze, livelli elevati di uridina. Questo supplemento si presenta in una formulazione in polvere e può essere assunto in forma orale. Nel caso di questa persona, sembra che il supplemento di uridina l'abbia aiutata a guarire dalla tossicità provocata dal regime antiretrovirale. Attualmente i ricercatori in Finlandia hanno riportato i risultati di un piccolo studio controllato (ossia versus placebo) sull'uso dell'uridina in persone con HIV con esperienza di perdita di grasso sottocutaneo. L'uridina, paragonata al placebo, sembrava aumentare gli strati di grasso. Comunque, molti aspetti rimangono ancora poco chiari e l'efficacia e sicurezza a lungo termine dell'uridina deve essere ancora studiata.

DETTAGLI DELLO STUDIO: i ricercatori hanno arruolato 20 persone con HIV ed hanno dato loro o placebo o NucleomaxX (uridina) ad una dose di 36 grammi, tre volte al giorno per 10 giorni consecutivi ogni mese, per 3 mesi. Tutti i partecipanti assumevano analoghi timidinici, d4T o AZT, ma nessuno prendeva ddI. Sono stati usati diverse metodologie di scansioni includendo DEXA, MRI e spettroscopia protonica, quest'ultima per studiare il livello di grasso nel fegato. I partecipanti avevano una media di 500 CD4.



RISULTATI: un partecipante che ha ricevuto uridina ha lasciato lo studio a causa del sapore del supplemento. Un partecipante che aveva ricevuto placebo è morto di infarto. 18 partecipanti (3 donne, 15 uomini) hanno completato lo studio. La proporzione di grasso tra i partecipanti che hanno ricevuto NucleomaxX è aumentata significativamente (dal 19% al 25%) a livello dei fianchi così come nell'addome.

Tra i partecipanti che hanno ricevuto placebo i livelli di grasso sono rimasti uguali. Tra quelli che hanno assunto NucleomaxX, i livelli di colesterolo "buono" è diminuito significativamente in paragone a quelli che hanno ricevuto placebo. Questo supplemento non ha avuto nessun impatto sull'accumulo di grasso nel fegato.

Adattamento: **David Osorio**



X CONFERENZA SULL'AIDS/EACS

17-20 Novembre 2005 - Dublino

È la prima volta che ad una conferenza scientifica abbiamo ascoltato varie presentazioni e visto poster di buona qualità che confermano l'attenzione dei ricercatori e dei clinici ai problemi dell'aderenza al trattamento ed agli stili di vita delle persone che assumono la terapia antiretrovirale (Giola PS3/2, Murri PE7.5/2, Moya PE7.5/11, Moya PE7.5/12). Erano molti anni che la comunità delle persone con HIV e gli advocates sollecitavano la comunità scientifica a considerare questi problemi come fattori chiave per il successo a lungo termine di una strategia complessa e di includerli quindi tra gli studi clinici.

Non si può pensare di poter somministrare farmaci difficili, tossici per fegato, ossa, reni, muscolatura, apparato gastroenterinale, senza considerare, al di là della potenza di un farmaco

Simone Marcotullio
e Filippo Schloesser

o di una combinazione, l'elemento centrale della terapia: **l'essere umano come utilizzatore finale e non solo un contenitore di farmaci.** Anche nel simposio satellite sulla coinfezione (vedi capitolo sotto) i ricercatori hanno centrato la presentazione sulle barriere che impediscono le persone con coinfezione ad assumere la terapia per l'epatite C.

Molti sono gli studi presentati alla conferenza, alcuni non hanno aggiunto nulla a quanto già di dominio comune (ci siamo molto meravigliati della presentazione di Cooper sugli effetti collaterali dei farmaci, povera e ripetitiva), mentre altri aprono la strada a nuovi farmaci con minor rischio di resistenze crociate e a nuove combinazioni potenzialmente meno tossiche e di più

NUOVI FARMACI

TPV (IP, APTIVUS): presentati gli studi RESIST di fase III a 48 settimane su 1483 persone in terapia (Cahn, LBPS3/8). Il Tipranavir/r garantisce una risposta antiretrovirale potente e superiore ad altri inibitori delle proteasi boosterati (PI/r) dei bracci di comparazione. Risposta al trattamento: TPV/r=33.6% vs IP/r=15.3%; $p < 0.0001$, riduzione media carica virale: TPV/r=-1.14 vs IP/r=-0.54; $p < 0.0001$, pazienti con carica virale <400 copie/ml: TPV/r=30.4% vs IP/r=13.8%; $p < 0.0001$, pazienti con carica virale <50 copie/ml: TPV/r=22.8% vs IP/r=10.2%; $p < 0.0001$. La frequenza degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi, rispettivamente, 23.9 e 27.8/100 persone/anno. I decessi sono stati 2.4/100 persone/anno nel gruppo TPV/r e 2.8/100 persone/anno nel gruppo PI/r. Il TPV presenta un numero maggiore di tossicità epatiche e livelli lipidici più alti degli altri bracci. Si configura sempre di più come un farmaco per persone pre-trattate dato l'interessante profilo di resistenze.

TMC 125 (NNRTI): presentati gli studi di fase II (C203 e C223) a 24 settimane su una popolazione resistente agli NNRTI attualmente in commercio (nevirapina ed efavirenz) e fortemente pre-trattata sulle 3 classi (Montaner, LBPS3/7B), con almeno 3 mutazioni sul gene della proteasi. Il farmaco ha dimostrato una riduzione di carica virale media di 1.18 log nel dosaggio 800 mg BID. Da sottolineare come la popolazione fosse fortemente pre-trattata.

A tale proposito Montaner ha affermato che è la prima volta che si ottiene un risultato virologico così potente in persone pre-trattate ai livelli di quelle incluse nello studio. Buoni i risultati di sicurezza e tollerabilità: un po' più di rash cutaneo moderato (17% versus 11%) segnalato nel gruppo che assumeva il farmaco rispetto al gruppo di controllo. Un caso di pancreatite. Nessun evento di carattere neuropsichiatrico significativo associabile al farmaco, ma l'em-



crania si è riscontrata nel 18% delle persone in studio. I trigliceridi si sono elevati nel 12% dei pazienti contro il 6% del gruppo con placebo. Sulla base di questi dati Tibotec, in accordo con le autorità regolatorie americane ed europee, ha annunciato l'avvio degli studi di fase III su 600 pazienti in 18 paesi, utilizzando come IP di background il TMC 114.

MK-0518 (II): presentati gli studi in monoterapia per 10 giorni su 28 pazienti pre-trattati (di cui 7 hanno ricevuto il placebo) del nuovo inibitore dell'integrasi a somministrazione orale BID della Merck (Morales-Ramirez LBPS1/6). Importanti le riduzioni di carica virale [VL] (da 1.7 a 2.2 log) per le varie dosi prese in considerazione. Il 50-57% dei pazienti che ha ricevuto il farmaco ha raggiunto VL < 400 cp/mL ed il 13-29% < 50 cp/mL. Il farmaco appare sicuro e sulla base di questo studio è stato impostato un nuovo studio a 48 settimane a vari dosaggi che confronterà il farmaco versus efavirenz su pazienti naive.

MARAVIROC (CCR5): un comunicato della Pfizer riporta un caso di epatotossicità grave

negli studi di fase III avvenuto ai primi di novembre 2005. Da sottolineare che circa 1300 pazienti hanno già assunto la molecola e questo è il primo caso segnalato in questo senso. La DSMB si riunisce a partire dal 21 novembre per valutarne l'eventuale correlazione con il farmaco, in quanto il paziente stava assumendo diversi medicinali oltre l'anti-CCR5.

TMC 114 (IP): l'ICAAC di Washington di metà dicembre vedrà la divulgazione dei risultati dello studio di fase II POWER 2 (24 settimane). Il prossimo CROI probabilmente ci presenterà qualche dato a 48 settimane. Interessantissimo il simposio satellite organizzato dalla Tibotec sul farmaco. Segnaliamo l'ottima relatrice Cristina Mussini (Modena) che ha presentato i dati di tollerabilità del farmaco. L'azienda prevede di sottoporre alle autorità regolatorie i dossier per l'approvazione entro dicembre di quest'anno.

Nel frattempo sta partendo il programma di accesso allargato anche nel nostro paese. Delta ne darà notizia dettagliata sul prossimo numero.



STUDI CLINICI

STUDIO SWAN (PSI/1): a 48 settimane, di fase IIIb, multicentrico, in aperto, randomizzato (2:1), prospettico analizzava lo switch verso atazanavir su 407 pazienti pre-trattati non in fallimento che assumevano già IP/r. I pazienti viro-immunologicamente compensati al basale che hanno switchato ad ATV hanno mostrato di mantenere meglio la non rilevabilità di carica virale rispetto al gruppo che continuava l'IP boosterato (rebound virale: 7% versus 16%). Miglioramenti nei lipidi e negli effetti collaterali gastro-intestinali. Da notare che coloro che avevano come backbone TDF e ddl hanno switchato ad ATV/r come da linee guida.

STUDIO HIPPOCAMPE (ANRS 121): su 117 pazienti naive che hanno iniziato la terapia antiretrovirale con regimi NRTI-sparing (ossia senza NRTI). I risultati deludenti hanno portato alla conclusione che come terapia iniziale non sia possibile prescindere dall'utilizzo dei analoghi nucleosidici.

STUDIO COMET: studio della Gilead di switch da Combivir verso Truvada, in associazione con efavirenz, su 411 pazienti pre-trattati. Risultati a 24 settimane su 198 pazienti. Il 76% dei pazienti mantiene carica virale < 50 cp/mL versus il 59% nel braccio con Combivir. Buona la soddisfazione dei pazienti nel regime QD con Truvada rispetto a quelli nel regime BID con Combivir. Segnalato un significativo incremento di emoglobina nel braccio QD.

STUDIO E-184V: studio sull'utilizzo della lamivudina (3TC, Epivir) in monoterapia a 72 settimane in persone con la mutazione M184V con CD4 >500. Lo studio, a due bracci (3TC o sospensione di terapia) ha mostrato che nei pazienti con interruzione di trattamento la probabilità di fallimento immunologico è stata superiore (Danise PE7.6/2). Solo il 45% dei pazienti sottoposti a 3TC ha avuto fallimento immunologico a 36 settimane dall'interruzione della HAART, mentre una percentuale più elevata di quelli con sospensione sono stati esclusi dallo studio ed hanno iniziato nuovamente la terapia standard in un periodo medio di 20 settimane.

EFFETTI COLLATERALI

URIDINA (PS5/6): questo farmaco è già in commercio. È stato sperimentato per il trattamento della lipodistrofia in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 20 pazienti, risultati a 3 mesi. Il farmaco ha aumentato la quantità di grasso sottocutaneo e viscerale. Nessun cambiamento nel grasso epatico o nei markers dell'insulino-resistenza.

ABACAIVIR (PS6/2): sperimentato un patch epicutaneo per identificare la reazione da HSR da abacavir prima dell'assunzione del farmaco. Sembra che l'utilizzo di questa metodologia, basata sulla rilevazione dell'allele HLA-B*5701, possa permettere di predire se una persona sarà o meno ipersensibile alla molecola, riducendo il rischio del possibile sviluppo della reazione da ipersensibilità a percentuali tra l'1% ed il 2%, invece che alle attuali stimate dell'8%.

COINFEZIONE HIV/HCV

Il simposio satellite sulla coinfezione da epatite C (tavola rotonda con i clinici Opravil, Rockstroh, Benamou, con Schloesser come advocate e Fernandez come infermiere) ha fornito alcuni dati ed alcuni spunti di riflessione utili per la comunità scientifica e per le persone coinfette.

Opravil (Zurigo) ha ricordato che 170 milioni di persone nel mondo hanno l'infezione da HCV: il 3% dell'umanità. Il 33% delle persone con HIV ha anche infezione da HCV, ma l'incidenza è più elevata nei paesi mediterranei. In Italia si ipotizza che il 40% delle persone con HIV abbia la coinfezione. Il 20% dei 170 milioni risolve l'infezione, mentre l'80% sviluppa l'epatite cronica. L'80% di questi rimane stabile, ma il 20% raggiunge lo stadio di cirrosi. Tra l'1 e il 4% sviluppa epatocarcinoma entro 20 anni. L'HIV accelera gli eventi clinici dell'HCV. Nonostante la terapia per l'epatite C oggi offra ottime possibilità di eradicazione del virus, secondo Opravil solo il 30% delle persone che potrebbero essere in terapia ne usufruisce.

Rockstroh (Bonn) ha confermato che dell'82% delle persone con coinfezione, solo l'8-9% accetta il trattamento per l'HCV.

I ricercatori si sono chiesti la ragione del rifiuto ed hanno concluso che le principali sono legate alla depressione, alle malattie psichiatriche, alla mancata aderenza che il prescrittore prevede ed infine a ragioni di malattia avanzata.

Anche **Benamou** (Parigi) ha confermato che la terapia richiede aderenza, senza la quale il trattamento non porta i risultati necessari e pertanto trattare una persona che non è aderente comporta l'insuccesso terapeutico.

I ricercatori hanno concluso che le interazioni, gli effetti collaterali, i fattori psicosociali, la tossicodipendenza e la mancanza di un'adeguata informazione sulla possibilità di eradicazione del virus, sono elementi che limitano l'accesso alla terapia. In questo contesto **Schloesser** (Roma) ha richiamato l'attenzione della sala sul fatto che la terapia per l'HCV è estremamente complessa e ha sollecitato la comunità scientifica e le industrie farmaceutiche a concentrare i propri sforzi sulla ricerca di farmaci meno tossici e di più facile aderenza, in quanto il successo terapeutico dipende proprio da questi elementi. Molti sono i farmaci in studio, forse meno tossici, ma tutti da assumersi in associazione con l'interferone peghilato. Inoltre, se le persone con epatite C sono un numero così elevato, i governi dei paesi europei dovrebbero pensare a campagne di prevenzione e di informazione. Inoltre Schloesser ha osservato che sono pochi i centri clinici in Europa che effettuano analisi preventiva dell'HCV nelle persone con HIV in modo da contenere l'espandersi dell'infezione e monitorare costantemente la possibile presenza di questo virus. La depressione è spesso un fattore che impedisce una buona terapia, ma un approccio multidisciplinare ed il supporto delle associazioni può essere un valore aggiunto per diminuire il delta delle persone che non accettano di curare l'HCV.



Aggiornamento sulle molecole ANTI - CCR5: inibitori di ingresso

Autunno "caldo" per questa nuova classe di inibitori di ingresso: si sono susseguite numerose notizie che segnano una battuta d'arresto per 2 delle 3 molecole della classe in fase di sperimentazione.

.: **GlaxoSmithKline** annuncia il blocco completo degli studi (fase II e III) sull'anti-CCR5 *aplaviroc* a causa di riscontrata tossicità epatica su pazienti naive e pre-trattati;

.: **Schering-Plough** annuncia il blocco degli studi sui pazienti naive (fase II) sull'anti-CCR5 *vicriviroc*, vista la raccomandazione della DSMB (Data Safety Monitoring Board, organismo indipendente), in quanto è stato riscontrato fallimento virologico in alcuni pazienti naive in confronto al braccio di controllo (AZT+3TC+EFV). Continuano invece gli studi sui pazienti pre-trattati;

.: Al contrario, la DSMB degli studi di fase IIb/3 di *maraviroc*, l'anti-CCR5 sviluppato dalla **Pfizer**, raccomanda la continuazione degli studi in corso su pazienti naive e pre-trattati senza variazioni. Il prossimo DSMB si riunirà in dicembre.

Il numero 26 di Delta è dedicato alla memoria di

GUIDO ZANETTI
Dirigente industriale

Pau 5 aprile 1939 - Roma 25 ottobre 2002

Caro Guido, quando ti ho conosciuto avevo 20 anni. Tu giravi il mondo per il tuo lavoro. Mi hai raccontato l'America Latina dove andavi spesso, me la hai descritta in modo che negli anni seguenti, quando toccò a



me lavorarci, ogni parola tua mi sarebbe tornata alla mente.

La tua chiarezza intellettuale e la tua etica nel lavoro sono state per me un modello di come affrontare la vita non facile delle aziende. Ma quello che non dimenticherò mai di te è il tuo stile, quello con cui hai sempre affrontato la vita stessa. Nessun mistero, ma nessuna ostentazione: eri come avevi deciso di essere per tutti e per questo la gente ti ha voluto bene, ti ha rispettato e oggi ti ricorda con nostalgia.
Filippo

UNDETECTABLES 2005

Seminario annuale di Nadir

Roma, 9-10 Settembre 2005

"... e soprattutto per avermi fatto vivere una bellissima e importante esperienza.... grazie per avermi mostrato la strada da seguire."
Gina

"Grazie ancora per l'invito al seminario... un evento personalmente molto istruttivo ed interessante."
Gabriele

"Il seminario ancora una volta si è dimostrato di qualità, per la modalità con la quale sono stati scelti ed esposti gli argomenti. Molto bravi i relatori (favoloso il Dr. Guaraldi) che hanno saputo esporre tematiche difficili con semplicità, rendendo gradevoli argomenti altresì incomprensibili. Importante la presenza dei medici, che nonostante il loro quasi silenzio, credo abbiamo compreso un po' di più quali siano desideri e le aspettative delle persone, viste come persone e non solo come pazienti. Un primo passo, per migliorare il famoso rapporto Medico-Paziente. Non dovrebbero mai mancare in occasioni come queste, mi auguro di vederli ancora i prossimi anni...."
Lina

E' stato il secondo Seminario di Nadir a cui ho preso parte. Piacevole, istruttivo, interessante, utile. Ringrazio Nadir per avermi dato questa possibilità che cercherò, nel mio piccolo, di mettere a frutto.
Francesco

All'edizione 2005 del seminario dell'associazione hanno partecipato circa 70 persone: oltre 15 associazioni di pazienti, medici, industrie in qualità di osservatori, amici. Il seminario ha erogato 8 crediti ECM, la prima volta per un evento promosso da un'associazione di pazienti. Queste le tematiche affrontate:

Presentazione dell'Associazione Nadir Onlus e della Fondazione Nadir Onlus.
Dr. Filippo von Schloesser, Presidente Nadir Onlus



Problemi del metabolismo, lipodistrofia, effetti collaterali della ARV: strategie terapeutiche gestionali ed interventi chirurgici specifici.
Dr. Giovanni Guaraldi

La comunicazione medico paziente (dal primo incontro alla gestione a lungotermine), obiettivi ed ostacoli. Individuazione e gestione degli aspetti psicologici e psichiatrici dell'infezione da HIV.
Prof. Fabrizio Starace

Profilassi post-esposizione non occupazionale, la percezione del comportamento a rischio, le malattie a trasmissione sessuale.
Dr.ssa Nicoletta Orchi

Orizzonti della ARV: nuovi farmaci e nuove strategie.
Dr. Simone Marcotullio

I testi di riferimento alle tematiche sono stati distribuiti durante il seminario e a tutti gli operatori del settore (centri clinici ed associazioni). In particolare "HIV: MANUALE DI GESTIONE DELLA LIPODISTROFIA" e "HIV: ASPETTI PSICOLOGICI E PSICHIATRICI DELL'INFEZIONE" sono anche disponibili in formato PDF sul sito di Nadir (www.nadironlus.org), assieme alle slides di ogni intervento. Ringraziamo tutti i partecipanti che hanno reso queste giornate interattive e formative.

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

Delta RIVISTA DI INFORMAZIONE SULL'HIV
N. 26 - Dicembre 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 - www.naivstudio.com

Stampa: Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore: NADIR ONLUS via Panama 88 - 00198 Roma

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 Abbott S.P.A. per il contributo per la stampa e la grafica del n. 26 di Delta

L'associazione NADIR onlus ringrazia chi ha seguito le sue attività nel 2005 e coloro che hanno confermato il proprio apprezzamento anche con una donazione.

AUGURIAMO BUONE FESTE A TUTTI I NOSTRI LETTORI.