

## La contraddizione

E' con soddisfazione che comunichiamo che l'edizione del Seminario annuale dell'Associazione Nadir (Undetectables 2006, 24-25 Marzo) ha visto la presenza di 35 persone appartenenti a 16 associazioni di lotta all'HIV/AIDS di tutto il territorio nazionale. Presenti anche alcuni infermieri e due medici. Ringraziamo tutti i partecipanti per un momento vero di scambio di idee ed opinioni e in particolare gli amici medici relatori Ivano Mezzaroma, Cristina Mussini e Rita Murri che, con le loro osservazioni, hanno contribuito ad animare dibattiti e discussioni tra i partecipanti. In un'atmosfera attenta ed interattiva, abbiamo notato notevole interesse sui nuovi farmaci in sviluppo e su quelli

che presentano difficoltà di assunzione, sulle numerose criticità in merito alle terapie assunte e sulle strategie terapeutiche. Abbiamo riscontrato, però, un fatto allarmante: Nadir aveva invitato con ampio anticipo tutte le industrie farmaceutiche che producono e sviluppano farmaci per questa patologia, ma l'unica azienda presente, in qualità di osservatore, è stata Abbott.

Molto spesso le industrie ci chiedono quali siano i problemi e le difficoltà che Nadir registra dalle persone e dalle altre associazioni che lottano con questa patologia. Quale occasione migliore del seminario annuale "Undetectables" per informarsi di queste problematiche,

sentendo direttamente dai partecipanti le difficoltà che affrontano coloro che assumono farmaci e di chi convive con essi nel quotidiano? Mentre la comunità scientifica si mostra sempre più attenta a partecipare alla vita ed alle difficoltà delle persone con questa patologia, le industrie che sviluppano e commercializzano i farmaci tendono a partecipare, ascoltare e confrontarsi sempre di meno.

Invitiamo nuovamente i diversi settori dell'industria (marketing, medica o quelli di interfaccia) ad ascoltare la voce dei pazienti e delle associazioni di riferimento per una migliore comprensione delle esigenze e dei problemi delle rispettive realtà.



David Osorio

### in questo numero:

	<b>01 Editoriale</b> Nadir		<b>08 Responsabilità penale del contagio</b> Cichetti		<b>14 CROI 2006, Il parte</b> Osorio e Schlösser
	<b>02 Carica virale, Il parte</b> Osorio		<b>10 Interruzioni di terapia</b> Mussini		<b>16 Notizie dall'AIFA</b>
	<b>03 La percentuale dei CD4</b> Osorio		<b>12 Indagine sull'uso di terapie concomitanti</b> Nadir		<b>16 Sostieni Nadir</b>
	<b>04 Valutazione psicologica della lipodistrofia</b> Guaraldi		<b>13 Inibitori dell'integrasi</b> Marcotullio		<b>16 Lettera a Delta</b>

# Concetti di base sulla carica virale

## Il parte

David Osorio

Continuiamo anche in questo numero con qualche concetto di base sulla carica virale, utile a quanti si avvicinano al tema dell'infezione da HIV. Un approccio semplificato per sapere qualche elemento fondamentale per parlarne e comunicare con il proprio medico.

### LA CARICA VIRALE

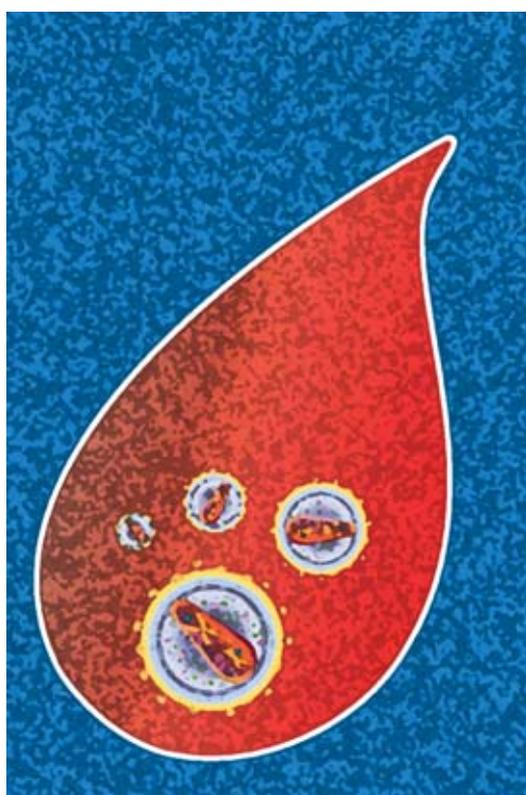
Oltre all'uso che si fa dei valori di carica virale (VL) per definire l'avanzamento dell'infezione di una persona che non è ancora in terapia, la VL è diventata il marker più ampiamente usato per monitorare l'efficacia dei farmaci contro l'HIV. Gli studi hanno valutato due interrogativi:

> Se la misurazione della VL delle persone in terapia antiretrovirale può predire il rischio della progressione della malattia.

> Se i cambiamenti della VL dopo aver iniziato un regime terapeutico contro l'HIV può predire gli effetti a lungo termine dei farmaci in termini di progressione e sopravvivenza.

Rispetto al primo interrogativo, gli studi hanno generato risultati contraddittori. I ricercatori dello studio ACTG 116 hanno trovato che il livello iniziale della VL era un buon predittore per persone non pre-trattate, ma il concetto non era valido per i partecipanti che avevano già assunto AZT: hanno suggerito che il valore predittivo della VL potrebbe essere inefficace se la persona ha assunto farmaci contro l'HIV, anche se per poco tempo.

Un altro gruppo di ricercatori, invece, ha studiato 620 persone in due ampi studi americani che paragonavano la monoterapia con AZT a una terapia di combinazione che includeva AZT + ddC o 3TC. L'obiettivo di questo famoso studio era sapere se la misurazione più recente della VL dei partecipanti prediceva il rischio di progressione della malattia. I risultati, infatti, hanno suggerito che le persone con VL più elevata avevano un rischio maggiore di progressione. I ricercatori hanno scoperto anche che la misurazione dei CD4 era utile e che il modo migliore per predire il rischio individuale di sviluppare AIDS era monitorare ambedue i valori.



### CAMBIAMENTI NELLA VL COME RISPOSTA ALLA TERAPIA

I cambiamenti della VL è un fattore indicativo dell'efficacia della terapia antiretrovirale a lungo termine. Questo concetto deriva da sottostudi virologici di studi che hanno dimostrato benefici clinici della terapia antiretrovirale nei quali si paragonava la monoterapia con AZT contro la combinazione di AZT con ddI o ddC.

In ognuno di questi studi, il regime che ha dimostrato il miglior beneficio clinico in un follow-up a lungo termine aveva anche il miglior effetto di diminuzione della VL a breve termine. Tra le persone non pre-trattate nello studio Delta, primo studio di associazione tra farmaci antiretrovirali, il regime con AZT + ddI è stato il più efficace per ritardare la progressione della malattia e la morte ed è stato quello che ha dimostrato la riduzione maggiore di VL dopo 8 settimane di trattamento (Brun-Vezinet). La riduzione di un log nella VL dopo 8 settimane di trattamento è stata associata ad una riduzione del 50% dei rischi di sviluppare AIDS per 96 settimane di follow-up, e un grado simile di riduzione di questo rischio è stato osservato nello studio ACTG 241. Le conclusioni che i ricercatori hanno esposto alla Food and Drug Administration sono state:

> La quantità di tempo che la VL rimane sotto le 5.000 copie è correlata alla quantità di tempo con la quale la progressione della malattia può essere ritardata.

> La soppressione della VL al di sotto delle 400 copie comporta un rischio ridotto di progressione della malattia in paragone ad una VL tra 400 e 5.000 copie e la riduzione stessa diminuisce il rischio di progressione della malattia in paragone ad una riduzione al di sopra delle 5.000 copie.

> La VL iniziale (prima di iniziare la terapia) poteva quindi predire in modo molto efficace il rischio di progressione della malattia, a prescindere della risposta al trattamento.

### MONITORAGGIO PRECOCE

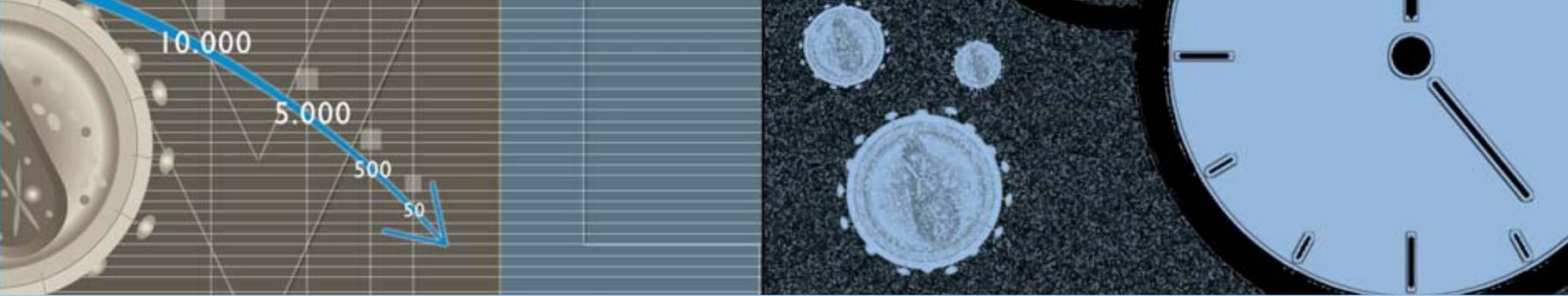
Monitorare la VL durante i primi mesi dopo l'inizio della terapia serve per valutare l'efficacia e l'aderenza del paziente. Comunque, una risposta troppo precoce non è necessariamente attendibile quanto una risposta a medio o a lungo termine. Le linee guida attuali definiscono una risposta al trattamento quando la carica virale scende entro 4 settimane di circa due log. La VL però può essere ancora quantificabile nella maggioranza dei pazienti alla settimana 4. Ciononostante, alla settimana 8, il 70% dei pazienti raggiunge valori non quantificabili ed alla settimana 16, vi riesce l'80% (Cozzi-Lepri). Uno studio dell'Università di Francoforte ha suggerito che la VL è una guida più attendibile per ulteriori risposte. Per le persone con carica virale sotto le 10.000 copie, ma ancora quantificabile alla settimana 8, diminuiscono le probabilità di

avere una carica virale non quantificabile alla settimana 16: solo il 38% dei soggetti rimasti sotto le 10.000 copie riesce ad avere una carica virale non quantificabile. La VL iniziale è un fattore importante per determinarne il valore predittivo durante i primi risultati. Il 14 di 14 persone con VL tra 10.000 copie ed un milione hanno raggiunto un valore non quantificabile alla settimana 16, malgrado non abbiano raggiunto una diminuzione di 2 log entro 4 settimane dopo l'inizio del trattamento.



### IL NADIR DELLA VL

Molti studi hanno suggerito che uno dei fattori predittivi più importante per capire quanto possano durare i benefici del regime ARV è il nadir della risposta, ad esempio, quanto a lungo la VL rimane soppressa dalla terapia. Un'analisi virologica di 1.280 partecipanti allo studio Delta ha dimostrato che quelli che raggiungevano una carica virale sotto le 800 copie avevano un rischio minore di 3.1 volte di morte paragonati con quelli che non avevano raggiunto carica virale sotto le 5.000 copie (Aboukher). Comunque, il rischio di progressione della malattia è stato meno evidente tra quelli la cui VL è scesa tra 800 e 5.000 copie (2.2 fold) in rapporto a quelli che sono scesi solo tra 5.000 e 10.000 (3.1 fold). Uno studio francese ha provato che le persone in trattamento antiretrovirale che non erano riuscite ad abbassare la carica virale sotto le 5.000 copie erano quasi due volte e mezza più propensi a ammalarsi o morire entro i 12 mesi rispetto a coloro che mantenevano la carica virale sotto le 5.000 copie. Mantenere la carica virale sotto le 5.000 copie - ma sopra le 500 copie - non aumentava sostanzialmente il rischio di ammalarsi. Ogni riduzione di 1 log della VL dopo un mese di terapia è stata associata ad una diminuzione del 50% del rischio di malattia, secondo i ricercatori del centro di ricercatori dell'INSERM di Bordeaux. D'altro canto, una riduzione della VL di meno di 0.5 log a prescindere della VL iniziale alla settimana 4 è stata strettamente collegata ad una risposta insufficiente a lungo termine (Thiebaut). Uno studio su persone che ricevevano terapia con inibitori della proteasi (in monoterapia, in associazione con analoghi nucleosidici o due inibitori della proteasi) ha scoperto che la durata della



soppressione della VL (definita come il tempo trascorso dall'inizio della terapia fino al punto in cui vi è un rimbalzo della VL di almeno 0.6 log rispetto al valore più basso raggiunto) poteva essere previsto dal nadir raggiunto dalla VL durante il trattamento (Kempf). Tra le persone la cui VL è stata soppressa sotto le 200 copie, la media della durata della risposta è stata di 199 giorni. Per quelli la cui VL più bassa era tra 200 e 1000 copie, la durata della risposta è stata di 128 giorni, e per quelli la cui VL non era riuscita a diminuire sotto le 1000 copie la risposta è durata per una media di 60 giorni. Quindi, se la VL non diminuisce al di sotto le 200 copie, il rischio di fallimento virologico tra il breve e il medio termine è molto maggiore.

### QUANTO PIÙ BASSA, TANTO MEGLIO

La soppressione della VL sotto le 50 o le 25 copie potrebbe essere necessaria per bloccare la replicazione virale e l'eventuale comparsa di resistenze. Gli studi in persone con VL sotto le 50 copie per almeno due anni hanno dimostrato che non vi è evidenza di evoluzione virale tale da suggerire la replicazione di nuove generazioni di HIV. Le persone con VL sopra le 50 copie hanno mostrato, invece, evidenza di evoluzione virale che potrebbe preparare la strada all'emergere di resistenze. Il rischio di fallimento virologico (definito come VL sopra le 500 copie, o aumento di 0.5 log, o il ripristino del valore di prima dell'inizio del trattamento) è stato di quasi 10 volte minore per quelli che avevano VL sotto le 20 copie (Raboud).

### LA VELOCITÀ DI DISCESA DELLA VL

La velocità con cui la terapia di combinazione elimina il virus dal sangue è stato proposto anche come un fattore potenzialmente predittivo della durata del regime. L'ipotesi è che la velocità con cui diminuisce la VL sia funzione della potenza del regime, e che è molto probabile che una rapida diminuzione della VL rallenti l'apparizione di resistenza/e. È stata osservata anche la differenza di sesso nella velocità della risposta alla ART. Un controllo su 378 pazienti nell'ospedale Royal Free di Londra ha provato che le donne raggiungevano VL non quantificabile (sotto le 500 copie) entro le 16 settimane dopo l'inizio della terapia (Moore).

### FUTURE MISURE PER VALUTARE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA

Attualmente i ricercatori descrivono gli effetti dei farmaci dalla proporzione di persone trattate in cui la VL diminuisce sotto i limiti dei valori quantificabili del test. Il significato di questo dipende dal livello della VL prima di iniziare la terapia: se la persona comincia con una VL bassa, non deve diminuire troppo per diventare non quantificabile. Dato che il livello di risposta dei diversi tipi di test può variare, deve essere usato lo stesso test per monitorare la VL nel tempo. Gli studi sperimentali hanno cominciato ad analizzare la curva della diminuzione della VL durante la prima settimana di terapia per valutare i nuovi farmaci dati in monoterapia. Uno studio ha trovato che la diminuzione della VL al giorno 6 di terapia prediceva la probabilità

della VL sotto le 50 copie e una riduzione di -1.5 log alle settimane 4, 8 o 12; viceversa una riduzione di meno di 0.75 log a questo punto prevedeva la non risposta alla terapia (Polis 2001). I ricercatori hanno anche cominciato a studiare i livelli del virus nei linfonodi e anche i livelli di DNA provirale come indicatori della proporzione di CD4 che rimangono infetti nel plasma e nel tessuto linfonodale. Queste misure sono rilevanti quando si ha l'obiettivo di sradicare l'HIV e quando l'HIV RNA non è quantificabile nel plasma. Un gruppo di ricercatori svizzeri ha riferito di recente sull'uso di un test modificato per la carica virale per misurare la trascrizione dell'HIV nella cellula, invece che nella carica virale plasmatica. Dei 16 pazienti che sono stati seguiti tra 48 e 96 settimane, 10 avevano carica virale plasmatica sotto le 50 copie ma avevano ancora cellule quantificabili associate alla trascrizione (Fischer). Questa scoperta è stata confermata da un gruppo dell'Aaron Diamond Centre di New York (Lewin). Il test 'LTR circle' PCR è una tecnica sperimentale che è stata applicata nello studio di persone la cui carica virale plasmatica risulta non quantificabile secondo i test ultrasensibili. Questo nuovo test (attualmente usato solamente nel campo della ricerca) è utile per confermare se vi è replicazione virale anche in presenza di livelli di HIV RNA bassi. Usando questa tecnica, un gruppo dell'ospedale Hammersmith di Londra ha riscontrato che il 76% delle persone con carica virale sotto le 50 copie aveva evidenza di replicazione virale in corso, malgrado avesse HIV non quantificabile secondo i test ultrasensibili attualmente in uso (Sharkey).

## Vi è più di un modo di misurare il funzionamento del sistema immunitario

Tutti sanno che la quantità di CD4 serve per misurare quanto funziona il sistema immunologico in presenza del virus dell'HIV, ma esiste un altro modo da considerare: la percentuale di CD4. Questo numero descrive la percentuale di cellule CD4 (le infezioni ed il cancro distruggono i globuli bianchi) che hanno i linfociti. La percentuale tende ad essere più stabile della quantità di CD4 —la quale può scendere durante eventi a breve termine quali un'infezione, lo stress o un semplice raffreddore. Questi abbassamenti non dovrebbero avere importanza quando la percentuale si mantiene stabile. Di seguito elenchiamo i momenti in cui la percentuale di CD4 può influire sulle decisioni del medico:

**INIZIO DELLA TERAPIA:** la percentuale, la quantità di CD4 e la carica virale devono essere presi in considerazione al momento di decidere l'inizio della terapia. Molti medici suggeriscono di iniziare quando i CD4 scendono al di sotto dei 350. Uno studio recente suggerisce che le persone con HIV sono a rischio di ammalarsi se la percentuale di CD4 scende sotto il 17%.

“Se questo dato si registra in due o tre prelievi di seguito, consiglio fermamente di iniziare la terapia a prescindere dalla quantità di CD4”, dice il dr. Lloyd Bailey, di New York.

Il dr. Antonio Urbina, anche lui di New York, e la d.ssa Beverly Sha, di Chicago, iniziano quando la percentuale è del 14%. La d.ssa Lisa Serman, di San Francisco, non ricerca la quantità o la percentuale di CD4 in quanto trova che ogni paziente ha un'ampia quantità di numeri e caratteristiche da considerare. “Ma per le donne, che tendono ad avere una quantità minore di CD4”, ha detto la Serman, “le percentuali sono più importanti.”

**CAMBIAMENTO DELLA TERAPIA:** Per la Sha e la Serman, sono i cambiamenti della carica virale, e non dei CD4, quelli che suggeriscono un cambiamento tempestivo del regime terapeutico. Il dr. Urbina aggiunge inoltre: “Se la quantità e la percentuale dei CD4 diminuiscono, cerco un'infezione nascosta come TBC o sifilide per giustificare la diminuzione invece di cambiare la terapia”.

**COMINCIARE CON I FARMACI PREVENTIVI:** Dato che il sistema immunologico si indebolisce, le persone con HIV diventano vulnerabili alle infezioni opportunistiche quali la polmonite (PCP). I trattamenti preventivi sono disponibili. Le linee guida e la maggior parte dei medici suggeriscono la profilassi per la PCP quando la quantità di CD4 è al di sotto dei 200 o la percentuale è minore di 14. I trattamenti preventivi per altre infezioni sono raccomandati solo a quantità più basse di CD4.

# Nuove frontiere per la valutazione psicologica della LIPODISTROFIA

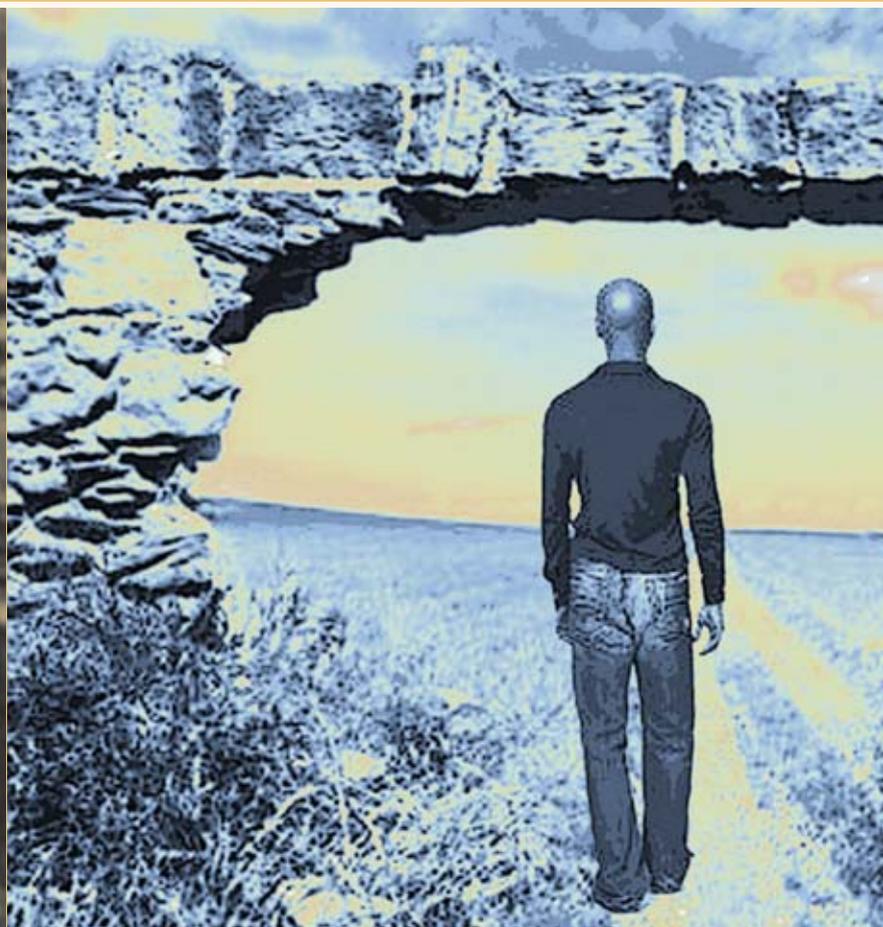
Giovanni Guaraldi

*Negli ultimi decenni i concetti di "salute" e "malattia" hanno conosciuto notevoli cambiamenti di significato. Si è progressivamente imposta la necessità di una revisione dell'approccio biomedico, tradizionalmente fondato su un modello di intervento centrato sulla malattia, sul sintomo, sulla ricerca dell'agente infettivo e/o del danno fisico e biologico verso un approccio biopsico-sociale che esplori le connessioni esistenti tra i sistemi biologici e fattori che, come il comportamento o l'ambiente relazionale, possono influenzare tali sistemi (sia in modo funzionale che disfunzionale). Questa premessa è cruciale soprattutto in una patologia come l'HIV/AIDS.*

Molti progressi di conoscenza sono stati realizzati dalla virologia e dell'immunologia rendendo disponibili trattamenti in grado di arrestare la progressione naturale di HIV, rendendo la malattia una condizione morbosa potenzialmente cronica. Pertanto l'attenzione che il movimento delle persone con HIV era riuscita a dirigere verso gli aspetti psicologici, sociali, economico-politici legati alla malattia sembra ritornare al classico paradigma di tipo medico-biologico, ponendo nuovamente attenzione al paradigma biologico/organicistico.

Il pericolo attualmente presente potrebbe essere quello di una "medicalizzazione di ritorno" facilitata dall'enfasi posta negli ultimi anni sull'efficacia dei farmaci e sul fatto che essi danno la possibilità alle persone di vivere più a lungo e meglio.

La lotta alla malattia è però tutt'altro che terminata e, sempre di più, la malattia da HIV si connota di una dimensione di sofferenza psicologica e di stigma sociale evidenziato in maniera paradigmatica dalla lipodistrofia HIV correlata.



## IMPATTO SOCIALE DELLA LIPODISTROFIA

L'elemento più peculiare della lipodistrofia è la perdita di grasso che riguarda generalmente gli arti, i glutei ed il viso. Nelle gambe e nelle braccia la perdita del grasso sottocutaneo fa emergere le vene, mentre il viso è generalmente scavato nella regione delle guance e delle tempie, sino a mutare la stessa espressione del volto.

Avere a che fare con la lipodistrofia significa adattarsi ad una nuova percezione di sé e della malattia. Sebbene esistano molti fattori in grado di incidere sull'esperienza che ognuno ha di sé, le alterazioni morfologiche hanno un impatto oggettivo sul senso di benessere, sull'autostima, sull'auto-percezione e sulla vita di tutti i giorni delle persone sieropositive. Paradossalmente chi è più aderente alle terapie, chi risponde meglio al trattamento è più esposto a questo effetto collaterale e non è raro incontrare persone che - dopo avere combattuto per anni contro lo stigma associato all'Aids - sono ora costrette a fare i conti con una condizione che sta ormai diventando una delle rappresentazioni visive della malattia. Se ciò non bastasse, la nostra società è satura di immagini di corpi giovani e sani, e sempre meno disponibile a tollerare corpi 'strani' e 'poco attraenti'. Alcune persone sieropositive riferiscono di non essere più in grado di condurre una vita normale. Molti temono che la lipodistrofia renda evidente a tutti il proprio stato sierologico: si sentono 'traditi' dal proprio corpo e ritengono di non avere più alcun controllo sulla comunicazione dello stato sierologico in famiglia, tra gli amici, o sul posto di lavoro. La lipodistrofia (ed in particolare la lipodistrofia facciale) rappresenta perciò una barriera che limita significativamente la vita sociale delle persone sieropositive o un eventuale rientro al lavoro. In questo contesto l'approccio infettivologico non può limitarsi alla valutazione viro-immunologica della malattia da HIV. La malattia epatica terminale o gli eventi cardiovascolari, potenzialmente corre-

lati alla lipodistrofia, rappresentano oggi una causa di mortalità delle persone con infezione da HIV non inferiore alle infezioni opportunistiche, pertanto la conta dei CD4 o la carica virale di HIV, tradizionali marcatori di outcome clinico, non appaiono più sufficienti nel predire la salute della persona con infezione da HIV.

## QUALITÀ DELLA VITA = PRESENZA DI SALUTE

Nel corso del novecento è mutato il concetto di salute, concepito un tempo in termini monodimensionali come lo stato fisico dell'organismo quando ha piena funzionalità senza evidenza di malattie. A partire dal 1948 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ne ha riconosciuto la natura multidimensionale e vi ha integrato, in misura via via sempre più marcata, le dimensioni sociali, culturali e soggettive. Da tempo la definizione di salute non è più quella di "assenza di malattia", ma quella di "completo stato di benessere fisiologico, psicologico e sociale". Un tale cambiamento del quadro concettuale determina un cambiamento parallelo di alcuni importanti valori che riguardano tanto i singoli individui quanto le istituzioni, gli ordinamenti e le politiche delle nazioni. Il diritto alla salute è uno dei diritti fondamentali e inalienabili dell'essere umano: la sua attuazione configura una delle grandi frontiere di civiltà e progresso che sono davanti a noi. Le misure della salute vengono conseguentemente a modificarsi e ad arricchirsi. Non sono più sufficienti gli indicatori tradizionali: morbilità, mortalità e mortalità infantile, durata della vita. Nasce l'esigenza di indicatori di costrutti in positivo: misure non dell'assenza di malattia, ma della presenza di salute. Emerge così l'esigenza di andare oltre gli indici epidemiologici e biomedici e di fare ricorso a misurazioni psicologiche e misurazioni di carattere soggettivo.



Da quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha modificato la definizione di salute (Constitution of the World Health Association, 1952, citato in Testa e Simonson, 1996), il concetto di qualità di vita ha trascorso l'idea di un indicatore sintetico degli esiti delle malattie ed è diventato un parametro fondamentale della salute individuale e collettiva da cui non si può prescindere per ogni valutazione sanitaria. C'è stato un aumento quasi esponenziale dell'interesse per questo aspetto della valutazione medica: in particolare nei paesi economicamente avanzati si è sviluppata l'attenzione alla qualità di vita e alla sua misurazione.

La definizione oggi condivisa di "qualità di vita" si riferisce al concetto di "qualità di vita correlata alla salute" (Health related quality of life - HRQOL) perché meglio descrive ciò che collettivamente percepiamo della salute in rapporto ad uno stato morboso. Secondo la definizione di Marcia A. Testa con la HRQOL, qualità di vita correlata alla salute, ci riferiamo "all'insieme della dimensione fisica, psicologica e sociale della salute, viste come aree distinte, influenzate da esperienze, convinzioni, aspettative e sensazioni del soggetto" (Testa e Simonson, 1996). Ciascuna di queste dimensioni può essere misurata in due prospettive: la valutazione oggettiva dello stato di salute (corrispondente all'asse delle ordinate nella figura 1a) e la percezione soggettiva della salute (corrispondente all'asse delle ascisse nella figura 1a) (Bergner, 1989, citato in Testa e Simonson, 1996). Dal momento che le percezioni e la capacità di affrontare le difficoltà differiscono molto da un individuo a un altro, si capisce bene come due persone con la stessa valutazione oggettiva della salute possano avere qualità di vita molto diverse.

L'OMS precisa che la qualità della vita è la "percezione che ciascuna persona ha della propria posizione nella vita, nel contesto della cultura o del sistema dei valori in cui è inserito, in relazione ai propri obiettivi, aspettative, priorità, preoccupazioni".

Non si tratta dello stare bene o male a seconda della presenza di sintomi di una malattia o degli effetti collaterali di terapie, ma di dimensioni più ampie. Ovviamente i sintomi influenzano, a volte in maniera significativa, queste dimensioni, ma esse hanno caratteristiche a sé stanti, che molte volte prescindono dal sintomo stesso. I sintomi, come pure gli effetti collaterali, non comprendono tutte le informazioni che il costrutto di qualità della vita raccoglie: si tratta, quindi, di un concetto complesso, costituito da componenti tra loro collegate (Gill, Griffith, Jacobson e Gobach, 2002). La qualità della vita ha le proprie coordinate nel contesto della cultura e del sistema di valori in cui una persona vive, ma anche nell'insieme di obiettivi, aspettative, interessi e criteri propri dello specifico individuo.

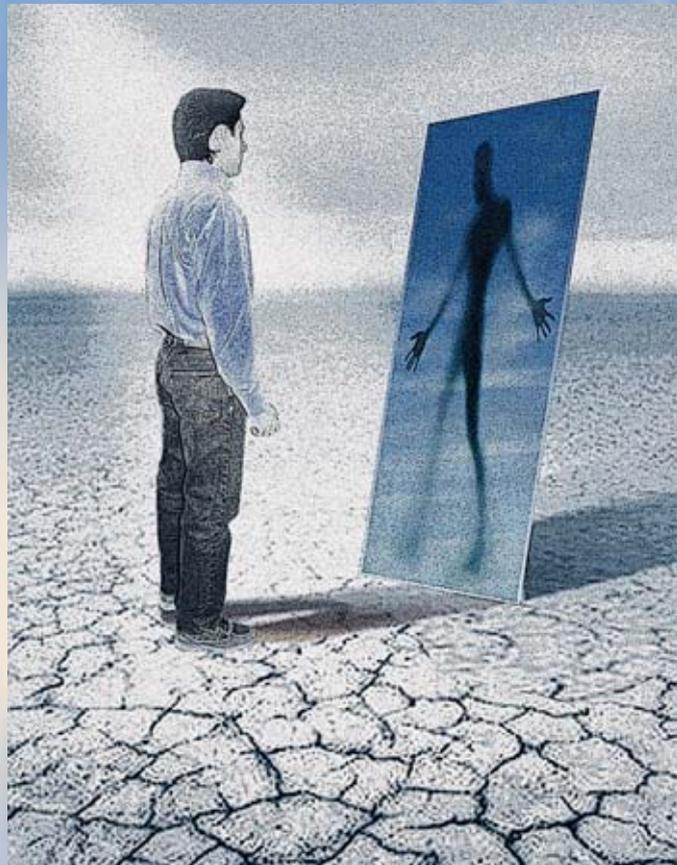
## QUALITÀ DI VITA E LIPODISTROFIA

La sindrome lipodistrofica esercita un pesante ruolo sulla qualità di vita delle persone che convivono con l'infezione da HIV. Tuttavia non è facile distinguere il bandolo della lipodistrofia in questa intricata matassa che racchiude gli aspetti multidimensionali della qualità di vita.

Nelle persone HIV+ la paura di ciò che potrebbe comportare l'andare a rivelare la propria malattia fa spesso tenere nascosta la propria sieropositività ma questo "segreto" è più difficile da mantenere quando cominciano ad emergere i primi segni di lipodistrofia, in particolare di lipoatrofia al volto. È importante non trascurare la percezione soggettiva che ciascuno ha del proprio corpo, considerando che questa è parte integrante della valutazione di sé (Lawrence e Oliver, 1997; Mancini, 2001). Lipodistrofie gravi, ad esempio possono essere percepite come ancora accettabili e non ancora causa di limitazioni nelle normali attività sociali; al tempo stesso lipodistrofie lievi possono provocare una profonda sofferenza e un disagio tale da aumentare le preoccupazioni rispetto al proprio stato di salute e da influenzare i pensieri, le credenze e, di conseguenza, lo stato psicologico e il benessere soggettivo della persona stessa. Ne consegue che, per paura che la gente possa scoprire il proprio stato di sieropositività, spesso all'emergere delle modificazioni dell'aspetto corporeo le persone tendono a riorganizzare la propria vita quotidiana limitando i contatti interpersonali per evitare situazioni imbarazzanti e per non dover rispondere ad eventuali domande riguardo al proprio stato di salute. Vengono così influenzate pesantemente le relazioni sociali e la normalità quotidiana fino a quel momento vissuta.

Per misurare le variazioni in quest'ambito occorre necessariamente utilizzare delle misure che richiedono la collaborazione del paziente stesso o, più specificamente, che il paziente misuri la sua salute mediante strumenti che gli vengono forniti, ma che originariamente sono stati preparati anche con la sua collaborazione. La misura della qualità della vita è caratterizzata dalla soggettività (valutazione centrata sulla percezione del paziente) affiancata ad un rigore metodologico, mediante l'elaborazione di appositi questionari con tecniche che consentono la ripetitività dell'osservazione e dei risultati ottenuti nella forma di dati numerici che siano confrontabili ed applicabili.

Per misurare e migliorare lo stato di salute nella malattia da HIV sono stati costruiti, o adattati, numerosi strumenti, tra i quali uno dei più usati ed affidabili è il MOS-HIV, Medical Outcomes Study- HIV (Revicki, Sorensen e Wu, 1998). Le misure di qualità della vita aggiungono o supportano le informazioni tradizionali rilevate in maniera oggettiva (CD4+, viremia) per meglio definire lo stato di salute del paziente e l'efficacia di nuovi trattamenti e acquisiranno un valore importante anche nell'individuazione delle modalità di allocazione delle spese sanitarie e nella valutazione della qualità dell'assistenza. Accanto a misure come la sopravvivenza, l'efficacia e la tossicità dei trattamenti, la valutazione della qualità della vita, come risultato di un intervento centrato sul paziente, può avere un largo impiego nello scenario futuro dell'infezione da HIV. Partendo da una più esatta e completa conoscenza delle condizioni della persona costretta a convivere con il virus HIV e con le eventuali manifestazioni di lipodistrofia, si contribuirà a determinare un effettivo miglioramento della sua qualità di vita. Sorprende l'esiguità degli studi che hanno valutato la qualità della vita nelle persone con lipodistrofia. Personalmente ritengo che questa esiguità di dati dipenda dalla sostanziale difficoltà di generare risultati significativi.



**L'immagine corporea è "l'immagine che abbiamo nella nostra mente della forma, della dimensione e della taglia del nostro corpo e i sentimenti che proviamo rispetto a queste caratteristiche e rispetto alle singole parti del corpo"**

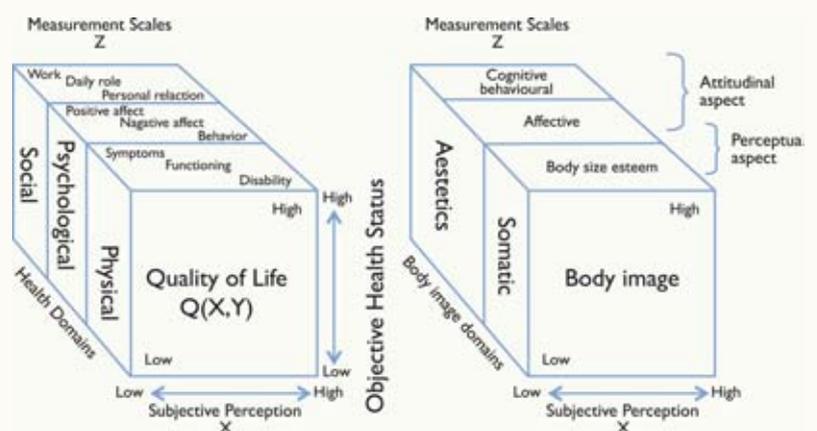
## IMMAGINE CORPorea

In generale possiamo dire che negli studi pubblicati i risultati sono spesso contraddittori, emergendo l'incapacità di cogliere una variazione significativa dei punteggi di valutazione complessiva di HRQoL. Molti ricercatori allora ritengono necessario individuare nelle sole dimensioni di Mental Health un possibile impatto della lipodistrofia, altri invece preferiscono selezionare sottogruppi di popolazione che possono essere maggiormente colpite da un impatto negativo delle alterazioni morfologiche connesse con la lipodistrofia. [Colins 2000; Martinez E 2001; Dukers N 2001; Orlando G 2002. Blanch J 2002.; Guaraldi G 2003].

Un dato però è evidente: occorre valutare una dimensione particolare della qualità di vita. Un concetto che si riferisca più dettagliatamente alle dimensioni estetica, affettiva e cognitiva, che riguarda il grado di coinvolgimento psicologico nel proprio aspetto fisico. Tale concetto psicologico prende il nome di Immagine Corporea (IC). L'immagine corporea (IC) si riferisce alle esperienze psicologiche multidimensionali riguardo all'aspetto e al funzionamento del proprio corpo. L'attenzione all'investimento e all'importanza che il singolo attribuisce alla propria apparenza fisica e alla discrepanza tra corpo percepito e corpo ideale sembra accomunare i più recenti studi sull'IC (Thompson et Al., 1990).

L'immagine corporea è "l'immagine che noi abbiamo nella nostra mente della forma, della dimensione e della taglia del nostro corpo e i sentimenti che noi proviamo rispetto a queste caratteristiche e rispetto alle singole parti del corpo" (Slade, 1994). Ciò rende difficilmente separabili percezioni, sentimenti ed atteggiamenti rispetto al corpo percepito, aspetti che sono a loro volta in relazione con fattori sociali che condizionano i modelli del corpo ideale (Thompson et al., 1990). Oggi si riconosce la necessità di distinguere fra una modalità percettiva e una attitudinale, relativamente indipendenti tra di loro. La modalità percettiva (stima della propria taglia corporea) riguarda l'accuratezza o distorsione della percezione dimensionale del proprio corpo. La modalità attitudinale va a sua volta considerata da una prospettiva multidimensionale perché include sia una dimensione cognitivo-comportamentale sia elementi affettivi. La dimensione affettiva comprende le valutazioni, i sentimenti, le emozioni e la soddisfazione nei confronti del proprio corpo in generale e dei suoi attributi specifici; quella cognitivo-comportamentale riguarda il grado di coinvolgimento psicologico nel proprio aspetto in termini di pensieri, credenze, importanza, centralità, azioni e attività di cura. L'esperienza corporea, infine, non riguarda solo l'aspetto fisico (estetica), ma anche altri domini somatici: l'integrità fisica (salute/malattia) e la forma fisica.

La figura 1 mette in rapporto le dimensioni concettuali di HR-QoL e dell'immagine corporea. L'IC è quindi un costrutto multidimensionale che comprende percezioni, pensieri e azioni nei confronti del proprio corpo.



**A: QUALITÀ DELLA VITA**

**B: IMMAGINE CORPorea**

## LA DIFFICOLTÀ DELL'ANALISI

Dati questi presupposti appare intuitivo che esistano ragioni metodologiche e non di merito, relative all'incapacità di cogliere un impatto significativo della lipodistrofia nella qualità di vita delle persone con HIV.

Innanzitutto gli strumenti (questionari) usati abitualmente per la valutazione della QoL nelle persone con infezione da HIV sono stati costruiti e validati nella era pre-HAART e nessuno di questi comprende items specifici che si riferiscono alla lipodistrofia valutando in dettaglio gli elementi multidimensionali dell'immagine corporea. Pertanto il problema esiste, ma lo strumento non appare in grado di coglierlo. La seconda spiegazione è che il costrutto di qualità della vita è molto più ampio di quello di immagine corporea pertanto l'impatto degli elementi dimensionali di immagine corporea si "diluisce" in questo ampio contesto. Abbiamo pertanto ritenuto di utilizzare e validare uno strumento autocompilativo in grado di valutare l'immagine corporea nelle persone con lipodistrofia (Guaraldi et al. Quality of Life Research 2006 15: 173-178).

Tale questionario denominato "Assessment of Body Change and Distress (ABCD) è stato proposto da A. Wu nell'ambito degli studi ACTG, ma non ne esiste ancora una valutazione in inglese, quindi dell'originale. Comprende 27 items ed è diviso in tre sezioni. I primi 6 items con risposta si/no indagano la presenza di segni fisici di lipodistrofia nei vari distretti corporei. Le persone che rispondono in maniera affermativa ad almeno una di queste domande accedono all'item 7 che esplora il grado di soddisfazione soggettiva sull'immagine del proprio corpo. Le opzioni di risposta variano in una scala a 5 punti che attribuisce a 1 la massima soddisfazione e a 5 la minima soddisfazione. La terza parte del questionario esplora 20 domande (8a 8v) che si riferiscono alle conseguenze psicologiche dei cambiamenti del corpo nelle ultime 4 settimane. Queste domande valutano l'impatto della lipodistrofia sulla vita di tutti i giorni, sull'aderenza ai farmaci antiretrovirali, sulle relazioni interpersonali. Le opzioni di risposta variano in una scala a 5 punti da 1 (massimo impatto negativo della lipodistrofia, LD) a 5 (nessun impatto della LD). La consistenza interna del questionario sulle conseguenze psicologiche della lipodistrofia (8a 8v) appare appropriata essendo stimata nella nostra validazione italiana con Alpha di Cronbach = 0.943.

La validità del questionario è stata evidenziata attraverso la dimostrazione di una forte correlazione con dimensioni sociali psicologiche del MOS-HIV (health distress e social dimensions  $r > 0.6$ ) e una attesa correlazione debole con variabili immunovirologiche non correlate alla lipodistrofia. Riteniamo pertanto che il questionario ABCD esplori efficacemente le dimensioni cognitivo-comportamentali ed affettive dell'immagine corporea nella LD e rappresenti un utile strumento nella valutazione della relazione esistente tra immagine corporea e HR-QoL. Questo strumento può essere applicabile sia in ambito di ricerca che in ambito clinico. Può essere pertanto considerato come outcome di interventi clinici ovvero per identificare le persone che appaiono soffrire maggiormente dalla LD permettendo anche di individuare le persone a maggior rischio di non aderenza o che necessitino di interventi specialistici quali ad esempio la chirurgia plastico-ricostruttiva del volto.

In conclusione riteniamo che sia necessario affiancare agli strumenti psicometrici di valutazione della qualità della vita quelli più specialistici della valutazione dell'immagine corporea per valutare l'impatto della lipodistrofia sulla salute complessiva del paziente con infezione da HIV.

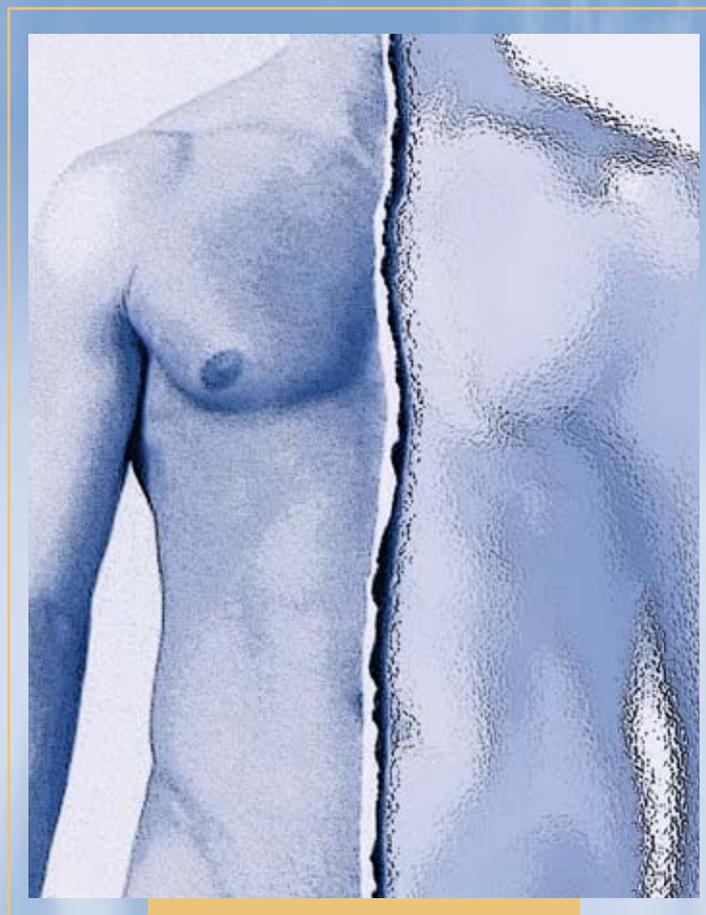
*Articolo scritto in collaborazione con gli esperti della Clinica Metabolica presso la Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali - Policlinico di Modena - Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. In particolare, oltre all'autore:*

**Gabriella Orlando**, infettivologo

**Nicola Squillace**, infettivologo

**Maria de Paola**, psicologo

**Marcella Vandelli**, psicologo



**È importante non  
trascurare la  
percezione soggettiva  
che ciascuno ha del  
proprio corpo,  
considerando  
che questa  
è parte  
integrante della  
valutazione  
di sé**

# RAPPORTI SESSUALI E RESPONSABILITÀ PENALE DEI SOGGETTI SIEROPOSITIVI nell'ordinamento giuridico italiano

Paolo Cichetti

Riceviamo spesso telefonate di persone che scoprono di essere HIV positive e che, nel periodo che segue l'angoscia di questa notizia, ci dicono di sapere con certezza chi li ha contagiati. Poi, nella conversazione, apprendiamo spesso che la persona aveva rapporti occasionali con persone di cui non conosceva lo stato sierologico o che le analisi fatte in precedenza, seppure ne avesse fatte, non erano recenti. Altre volte invece, ci dicono di aver avuto rapporti ripetuti e non protetti con una sola persona che sapeva di esserlo e non li aveva avvertiti. Molte volte ci siamo chiesti quale sia l'orientamento della giurisprudenza in materia di contagio e abbiamo chiesto all'Avv. Paolo Cichetti di fornirci informazioni adeguate.

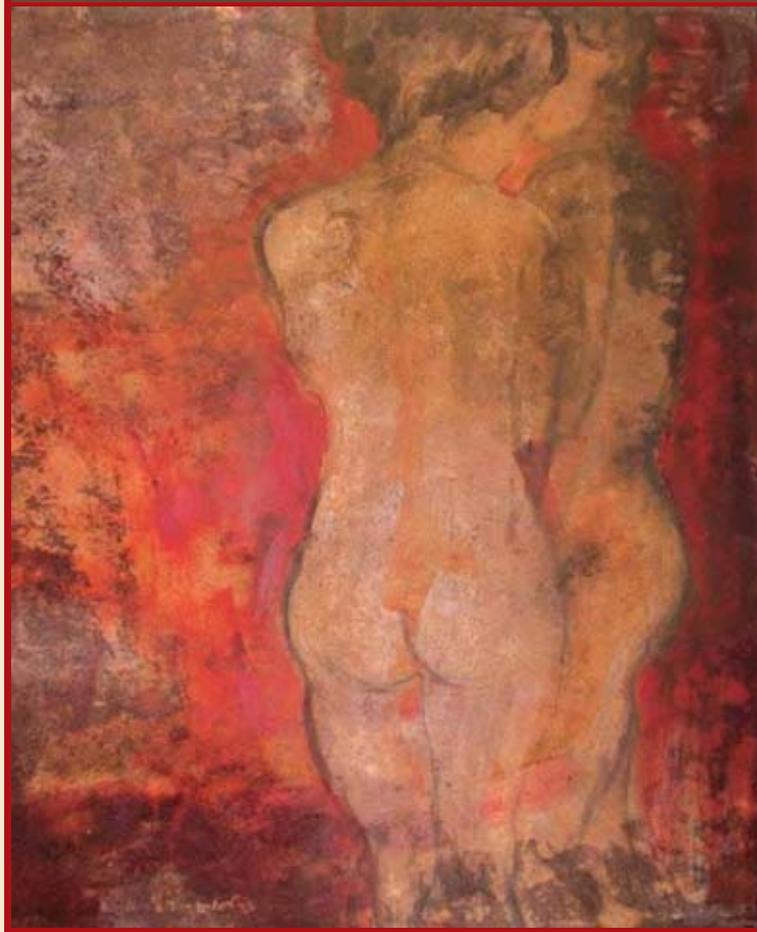
**Avv. Cichetti:** "Il nostro ordinamento non ha optato, per prevenire e reprimere i reati che possono configurarsi nel caso di contagio, o rischio di contagio da HIV, con l'adozione di norme incriminatrici speciali, ma ha scelto, a differenza di altri paesi, di utilizzare le fattispecie già codificate. A parte il delitto, doloso (art. 438 c.p.) o colposo (art. 452 c.p.), di epidemia provocata mediante la diffusione di germi patogeni, fattispecie per la quale risulta praticamente impossibile dimostrare il rapporto di causalità tra il comportamento dell'agente e la diffusione epidemica, le figure delittuose più attinenti al tema in questione sono i delitti di omicidio e di lesione personale."

## Lesione personale se si causa sieropositività, tentato omicidio se si causa uno sviluppo precoce della malattia, cioè dell'AIDS

**Avv. Cichetti:** "Presupposto il riconoscimento, a norma del codice penale, della sieropositività come malattia, più precisamente come malattia a trasmissione sessuale, quale sarà la fattispecie applicabile, qualora al rapporto sessuale a rischio faccia seguito il contagio di una persona, visto che l'evoluzione della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) conduce alla morte? Quella del tentato omicidio o quella, pacificamente ammessa, delle lesioni personali aggravate? Una pronuncia del Tribunale di Roma esclude l'esistenza di un nesso causale necessario tra la contrazione della sieropositività e quella dell'AIDS conclamata, pertanto, nel caso in cui la vittima del contagio si trovi nella fase di latenza clinica che caratterizza lo stato di sieropositività, la fattispecie delittuosa sarà quella della lesione personale aggravata ex art. 582 c.p., e non quella del tentato omicidio, non potendo essere ravvisata nel comportamento del colpevole una condotta idonea a cagionare la morte della vittima; il tentato omicidio, tuttavia, potrà trovare riscontro qualora la vittima del contagio abbia precocemente sviluppato la fase conclamata della malattia dalla quale discende, in modo sostanzialmente inevitabile, la morte."

## Nella maggior parte dei casi si configura il reato di colpa aggravata e non di dolo per la persona con HIV

**Avv. Cichetti:** "Nell'ambito dei delitti consumati è opinione prevalente, a proposito dell'elemento psicologico del reato, che il contagio per via sessuale debba essere ascritto all'agente, (colui che agisce, ossia la persona con HIV, n.d.r.) almeno nella grande maggioranza dei casi, a titolo di colpa aggravata dalla previsione dell'evento, perché l'agente, pur rappresentandosi l'evento come possibile risultato della sua condotta, agisce nella ragionevole speranza che esso non si verifichi. In questi casi l'agente agisce nella convinzione, giusta o sbagliata che sia, che l'evento, cioè il contagio, non si verificherà."



G. Klimt

## In caso di morte del soggetto infettato, all'interno di relazioni sessuali ripetute nel tempo, si parla di omicidio doloso se il soggetto infettante era consapevole del proprio stato sierologico e non lo ha comunicato

**Avv. Cichetti:** "Tuttavia, nelle relazioni sessuali protratte nel tempo connotate sia dall'assenza di precauzioni tese a ridurre il rischio, sia dalla mancata comunicazione al partner sessuale dello stato di sieropositività, in caso di morte di quest'ultimo l'ipotesi delittuosa sarà molto probabilmente caratterizzata dal dolo eventuale, cioè dall'accettazione del rischio, per cui risponderà a titolo di dolo l'agente che, pur non volendo l'evento, accetta il rischio che esso si verifichi come risultato della sua condotta, comportandosi anche a costo di determinarlo. Nonostante questo orientamento giurisprudenziale una importante sentenza della Corte di Cassazione, relativa a un caso di contagio - dal marito alla moglie, successivamente deceduta - ha invece individuato la fattispecie delittuosa nell'omicidio colposo aggravato dalla previsione dell'evento, artt. 589 e 61 n. 3 c.p., modificando l'imputazione originaria che riteneva l'agente colpevole del reato di omicidio volontario aggravato con dolo eventuale, art. 575 c.p. La Cassazione, con la sua interpretazione fondata su una diversa valutazione dell'elemento psicologico, ha condannato l'imputato alla pena di 4 anni di reclusione, modificando sensibilmente la pena indicata dal tribunale che ne prevedeva 14."

## Sanzionato anche il rapporto ripetuto nel tempo, senza protezione, che non contagia: tentate lesioni personali

**Avv. Cichetti:** "Passiamo ora all'ambito del delitto tentato, che si ha quando al rapporto sessuale a rischio, trascorso un adeguato lasso di tempo (periodo-finestra), non segue la trasmissione dell'infezione da HIV. Data l'incompatibilità tra la struttura normativa del dolo eventuale e quella del tentativo, si potrà parlare di tentativo punibile, e quindi di dolo diretto, solo quando il rapporto potenzialmente contagiante non sia occasionale, ma integri una vera e propria relazione sessuale cosicché il rischio di contagio diventa probabile. L'agente accettando il rischio accetta - proprio a causa della probabilità del suo verificarsi - l'evento e, quindi lo vuole. Quando il rapporto sessuale non protetto si trasforma da "azione isolata" ad "attività" acquisisce l'efficienza causale a trasmettere l'infezione da HIV. Nel primo caso, visto che il rischio di contagio è solo possibile o addirittura raro, saremo nell'ambito del delitto impossibile per inidoneità della condotta, nel secondo caso invece, le fattispecie criminose, connotate dal dolo, saranno quelle delle lesioni personali aggravate dolose, consumate o tentate a seconda del verificarsi o meno del contagio.

## In caso di rapporti occasionali sarà più complesso individuare l'identità dell'autore del contagio visto che la persona infettata potrebbe aver avuto altri rapporti a rischio anche con differenti partners

**Avv. Cichetti:** "La dimostrazione del nesso di causalità è un tema particolarmente complesso tanto più se si tratta di un singolo contatto sessuale, non potendosi infatti escludere che la vittima abbia contratto altrimenti la patologia. Nel caso contrario, cioè quando il contatto sessuale si concretizza in una relazione protratta nel tempo, risulterà sicuramente più facile individuare l'autore del contagio. Infine, ha valore discriminante sulla punibilità del reo il consenso della persona offesa, cioè della vittima del contagio? No, perché l'art. 5 c.c. vieta gli atti di disposizione del proprio corpo produttivi di una diminuzione permanente dell'integrità fisica."

## In sintesi, la responsabilità del contagio è esclusivamente di coloro che sono già infettati, se sanno di esserlo. E ciò può comportare una volta in più un incentivo a non fare il test per non sapere

**Avv. Cichetti:** "In conclusione, c'è da osservare che l'uso delle sanzioni penali e la criminalizzazione dei rapporti sessuali non protetti, finisce con il porre l'intera responsabilità della prevenzione del contagio su coloro che sono già stati infettati, il che contrasta con il prevalente orientamento in tema di sanità pubblica per cui ogni persona, indipendentemente dalla propria condizione sierologica, deve adoperarsi per proteggere se stesso e il prossimo dal contagio (a tale proposito la giurisprudenza non definisce esplicitamente il concetto di rapporti sessuali protetti e non protetti, affidandosi al cosiddetto senso comune e ciò implicitamente ammette che l'uso del preservativo rappresenta un modo di avere un rapporto sessuale protetto n.d.r.). Va inoltre sottolineato che, poiché la responsabilità penale deriva dalla consapevolezza del proprio status da parte della persona con HIV/AIDS, potrebbe profilarsi come vantaggioso, a questo riguardo, non acquisire, attraverso il relativo test, tale consapevolezza, con ciò inficiando diffusione ed efficacia dei programmi di prevenzione basati sull'accertamento sierologico".

<sup>1</sup> Trib. Roma, 13-11-1992, in Riv. pen., 1993, pp. 737-739.

<sup>2</sup> Ibid.

<sup>3</sup> Cass. Pen., sez. I, 03-08-2001 (14-06-2001), n. 30425.

<sup>4</sup> Sez. V, sent. n. 13274 del 17-10-1986.

<sup>5</sup> Cass. Pen. cit.

<sup>6</sup> B. Magliona, Contagio da HIV/AIDS per via sessuale e intervento penale: alcuni spunti di riflessione medico legale, in Diritto penale e processo, n. 11/2000, pp. 1525-1533.



R. Magritte - Gli amanti

*In generale, il quadro che ne emerge è quello di una giurisprudenza orientata a colpevolizzare la persona già infetta, visto che anche il consenso del partner ad avere rapporti sessuali non protetti non diminuisce la responsabilità della persona che contagia, pur essendo tutti consapevoli dell'esistenza di malattie a trasmissione sessuale e dei rischi che ne derivano.*



# INTERRUZIONI DI TERAPIA: mito o realtà?

Cristina **Mussini**

Il recente CROI 2006 ha dedicato un'intera sessione di presentazioni orali alle interruzioni terapeutiche e questo l'ha certamente differenziato da quello dello scorso anno nel quale gli organizzatori avevano accettato soltanto alcuni poster e nell'ambito di quelli relativi alla terapia antiretrovirale. Come mai? Quali dati sconvolgenti erano emersi nel frattempo? Su Delta n. 27 è riportata una descrizione degli studi presentati, per questo riprendo solo le conclusioni.

Fotografie di **David Osorio**

## CROI 2006: le conclusioni degli studi presentati

### // Studio americano del gruppo ACTG 5170

In un'analisi multivariata soltanto il valore nadir dei linfociti CD4+ era predittivo della discesa dei linfociti CD4+ e quindi della ripresa della terapia. Le conclusioni degli autori sono state che questa strategia si è dimostrata sicura e che bisogna valutare il valore nadir dei linfociti CD4+ prima di proporla.

### // Studio thailandese-svizzero-australiano STACCATO

Questa volta, dopo che era stato dimostrato e pubblicato il fallimento della strategia "una settimana sì e una settimana no" (1), sono stati mostrati i dati relativi a 24 mesi di osservazione e all'emergenza di resistenze genotipiche nel braccio in interruzione di terapia CD4-guidata rispetto a quello che continuava sempre la terapia. All'analisi genotipica soltanto 7 pazienti avevano evidenza di qualche mutazione nel gene della trascrittasi inversa o della proteasi, pertanto gli autori concludevano per la sicurezza della strategia sia dal punto di vista clinico sia da quello delle resistenze genotipiche. Riguardo questo ultimo punto bisogna sottolineare che tutti i pazienti assumevano al momento della ripresa della terapia un inibitore della proteasi rafforzato da ritonavir, mentre il problema dell'emergenza delle resistenze sembra essere più rilevante nei regimi contenenti NNRTI in virtù della lunga emivita plasmatica (2).

### // Studio PART dell'Istituto Superiore di Sanità

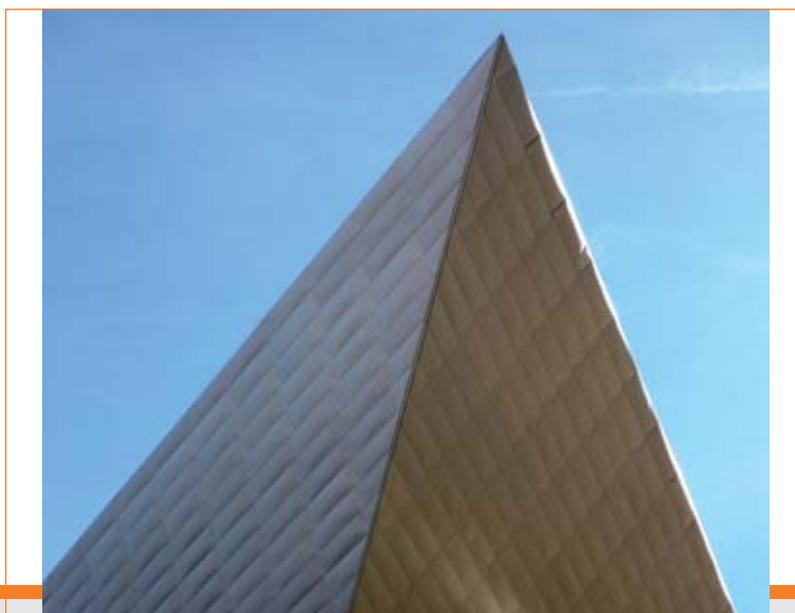
Sono stati arruolati 273 soggetti e benché sia stata evidenziata una simile percentuale di pazienti con fallimento virologico tra quelli che continuavano la terapia (24%) e quelli che erano andati incontro a interruzioni strutturate (26%), in questi ultimi si è riscontrata una maggiore incidenza di mutazioni genotipiche che erano presenti al basale, ma archiviate nel DNA provirale. Nel braccio che interrompeva il valore dei linfociti CD4+ prima della terapia e il sesso maschile erano associati ad una più precoce ripresa della terapia.

// L'ANRS 106, studio francese, presentava una strategia di 8 settimane in terapia alternate a 8 settimane in sospensione confrontata con la terapia continua. I pochissimi pazienti che hanno avuto un fallimento immunologico in entrambi i bracci (6 vs 1) avevano un valore nadir di linfociti CD4+ <300 cellule/mm<sup>3</sup>.

// Il TRIVACAN, studio francese, confrontava la terapia continua con 2 strategie d'interruzione, una guidata dal valore dei linfociti CD4+ (250 per riprendere e 350 per interrompere) e l'altra di 2 mesi in terapia seguiti da 4 mesi in sospensione. Anche in questo studio non era stato considerato il nadir dei linfociti CD4+ all'arruolamento.

### // Lo studio SMART

Gli arruolamenti sono stati interrotti da un comitato esterno che valutava la sicurezza dello studio nel gennaio 2006 quando erano stati arruolati 5472 pazienti. Alla base di questa decisione è stato il riscontro di un numero doppio di pazienti nel braccio che interrompeva rispetto a quello che continuava la terapia che aveva progredito clinicamente o era morto (3.1% vs 1.4%). Abbiamo in seguito appreso in modo sorprendente che soltanto lo 0.5% dei pazienti che avevano interrotto erano andati incontro ad un evento AIDS rispetto allo 0.1% di quelli che avevano continuato la terapia. La maggior parte degli eventi clinici fatali e non fatali erano costituiti da infarti del miocardio, eventi cerebrovascolari, angina pectoris, malattie renali ed epatiche. Questo ultimo punto merita sicuramente un approfondimento, visto che parte di questi eventi potrebbe avere un'eziologia infiammatoria legata alla ripresa della replicazione virale piuttosto che al deficit immunologico.





## Analisi delle conclusioni

A mente fredda c'è da dire che i risultati dello studio SMART non sono stati una sorpresa per chi come me si occupa da tempo di interruzioni terapeutiche guidate dal valore dei CD4. Infatti, se da una parte è indubbiamente vero che gli studi iniziano molto tempo dopo la loro programmazione a causa della difficoltà nel reperire i fondi e nel caso specifico anche di coordinare centri di tutto il mondo, è altresì vero che numerose evidenze erano già emerse da tutti gli studi effettuati in precedenza e bisognava tenerne conto nel disegnare questo studio. Le principali lezioni che abbiamo imparato dagli studi sia randomizzati come il BASTA di Franco Maggiolo, i cui dati a 4 anni sono estremamente incoraggianti e non sono stati accettati al CROI (come mai?) (3), sia osservazionali (4-5) sono fondamentalmente due:

1) le interruzioni terapeutiche guidate dal valore dei linfociti CD4+ costituiscono il rovescio della medaglia dell'immunoricostruzione. Pazienti che avevano sperimentato valori molto bassi di linfociti CD4+ e/o un'infezione opportunistica sono quelli che dopo l'interruzione della terapia rimangono in sospensione per un tempo nettamente più breve e questo indipendentemente dal livello di linfociti CD4+ alla sospensione, a significare un sistema immunitario non completamente ristabilito. Questi pazienti sono anche quelli che sono maggiormente a rischio di sviluppare un evento AIDS o comunque un evento HIV correlato come polmoniti batteriche o candidosi.

2) I pazienti devono essere monitorati con attenzione e in modo più ravvicinato rispetto ai normali controlli tri-quadrimestrali, proprio per il rischio di brusche discese del valore dei linfociti CD4+ che potrebbero esporre il paziente a una rapida progressione clinica. Analizzando lo studio SMART ci si accorge subito di come queste due lezioni non siano state minimamente considerate. Infatti, il valore nadir mediano dei linfociti CD4+ era di 253 cellule/mm<sup>3</sup>, quindi è presumibile che quasi metà dei pazienti avesse un valore nadir < 200 cellule/mm<sup>3</sup> (valore emerso come il limite per proporre una strategia di interruzione terapeutica CD4 guidata). Come ulteriore aggravante vi era che il 24% dei pazienti aveva avuto un evento AIDS in precedenza. Vi è però un dato ancora più importante e cioè quello che i pazienti hanno trascorso il 10% del periodo dello studio con un valore di linfociti CD4+ < 200 cellule/mm<sup>3</sup>, un livello che negli Stati Uniti costituisce una diagnosi di AIDS. Come è potuto succedere?

## L'opinione dell'esperto

Il dubbio che sorge è che studi imponenti non costituiscano il modello ideale per studiare questa strategia. Infatti un'estrema rigidità nei controlli potrebbe determinare un tardivo riscontro di una rapida discesa dei linfociti CD4+ e costituire quindi un rischio per una possibile progressione clinica. Alla luce di tutti questi dati, come ci dobbiamo comportare? Non va mai dimenticato che le interruzioni terapeutiche CD4 guidate rappresentano uno dei rari casi nei quali la ricerca clinica è stata forzata dalla pratica dei pazienti. Nonostante il benessere fortunatamente acquisito negli ultimi anni dai pazienti HIV positivi, a lungo andare subentra la voglia di non essere diversi, che da una parte porta a ridurre le precauzioni nei rapporti sessuali (a Modena tutte le nuove infezioni sono in giovani ragazzi omosessuali che hanno smesso in modo inspiegabile di usare regolarmente il profilattico nei rapporti occasionali) e dall'altra a smettere le terapie. Del resto è prevedibile che i pazienti continuino a smettere per periodi più o meno lunghi le terapie antiretrovirali.

## Conclusioni

Le interruzioni terapeutiche devono rimanere un terreno di studio e non entrare direttamente nella pratica clinica, le nostre conoscenze al riguardo sono ancora insufficienti. A mio parere, anche per le interruzioni come per le terapie, credo si debba parlare di strategie ritagliate su ogni singolo paziente. Infatti il numero di linfociti CD4+ all'interruzione non significa nulla se non si considerano il valore nadir, lo stadio clinico e anche il tempo dell'immunoricostruzione. Non va mai dimenticato che le interruzioni terapeutiche dovrebbero essere un modo per ridurre l'insorgenza di effetti collaterali non certo esponendo il paziente ad un rischio di progressione clinica, pertanto vanno valutate paziente per paziente ed, una volta intrapresa questa strategia, i controlli devono essere ravvicinati, proprio per ovviare a quanto accaduto nello studio SMART e cioè che i linfociti CD4+ scendano al di sotto delle 200 cellule/mm<sup>3</sup>.

### BIBLIOGRAFIA EXTRA CROI 2006

1. Ananworanich J, Nuesch R, Le Braz M, et al. Failures of 1 week on, 1 week off antiretroviral therapies in a randomized trial. *AIDS*. 2003 Oct 17;17(15):F33-7.
2. Ruiz L, Romeu J, Martinez-Picado J, et al. Selection of drug resistance mutations in chronic HIV-infected patients during therapy interruptions guided by CD4 T-cell counts and viral load levels: the TIBET study. In Program and Abstracts, 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. February 2005, Boston, USA. Abstract 679.
3. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Suter F. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 2004, 18: 439-446.
4. Mussini C, Bedini A, Borghi V, et al. International Study Group on CD4-monitored Treatment Interruptions. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count >500 x 10<sup>6</sup> cells/L. *AIDS*, 19: 287-294, 2005.
5. Tarwater PM, Parish M, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 1541-1548.

### La Dottoressa Cristina Mussini

è medico infettivologo presso il Policlinico di Modena, Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

# Fondazione Nadir/Edge: terapie antiretrovirali & concomitanti

Nadir

La Fondazione Nadir, in collaborazione con Edge, ha svolto una ricerca direttamente sulle persone con HIV per verificare l'utilizzo dell'assunzione di terapie concomitanti assieme ai farmaci antiretrovirali. I risultati ottenuti sono in controtendenza rispetto al credo comune secondo cui l'infettivologo è informato di tutto rispetto al proprio paziente.

## PROBLEMA: LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'utilizzo di farmaci antiretrovirali richiede un'attenzione particolare: tante infatti sono le interazioni tra la terapia per combattere l'HIV e farmaci comunemente utilizzati per qualunque problema (ad esempio gli antiacidi). Ci siamo banalmente chiesti la conoscenza e l'attenzione su questo tema da parte dei pazienti. Semplici domande: i pazienti informano l'infettivologo? Si rivolgono solo a loro o esistono anche altri canali? Siamo andati a verificare direttamente con loro quali sono le abitudini. Ricordiamo che spesso le interazioni tra i farmaci antiretrovirali ed altre terapie assunte possono portare a diversi livelli ematici dei farmaci anti-HIV, ponendo a serio rischio il successo della terapia: infatti le associazioni dei pazienti (tra cui la nostra) da anni chiedono con insistenza a tutte le aziende di effettuare studi di interazione. Ricordiamo anche, a titolo di esempio, le disposizioni dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco, dicembre 2004) che indicano chiaramente che Reyataz (atazanavir solfato) con Norvir (ritonavir) non deve essere somministrati contemporaneamente ad inibitori della pompa protonica (omeprazolo).

## ESTREMI DELLA RICERCA

Indagine direttamente sulle persone HIV+ per misurare l'uso concomitante di varie terapie e gli antiretrovirali. Sono state completate 243 interviste faccia a faccia in 7 grandi centri di infettivologia che hanno in cura persone con HIV: il San Raffaele di Milano, il Sacco di Milano (2 reparti), Ospedali Civili di Brescia, Policlinico di Roma, Policlinico di Bari, Amedeo di Savoia di Torino.

### Cenni demografici:

Uomini: 63%  
Donne: 33%  
Transgender: 3%  
Persone intervistate in terapia: 83%  
Coinfezione con epatite C: 35%  
Coinfezione con epatite B: 13%

### Età:

Fino a 30 anni: 7%  
Tra i 30 ed i 40 anni: 44%  
Oltre i 40 anni: 49%

### Terapia antiretrovirale:

Dell'83% degli intervistati in terapia, la media temporale è risultata essere di 78 mesi (6 anni e mezzo). In particolare:  
< di 1 anno: 13%  
Da 1 a 5 anni: 35%  
Da 6 a 10 anni: 30%  
Oltre: il rimanente.  
In media le persone assumo 6 compresse al giorno.  
Somministrazione prevalente: la bis in die (80%).

### Quale terapia?

Dell'83% in terapia...  
tra i nucleosidici emergono Combivir (35%), Epivir (39%), Viread (25%);  
tra i non nucleosidici risultano equivalenti Sustiva e Viramune (20%);  
tra gli IP padroneggia Kaletra (26%), seguito da Reyataz (11%).

E' risultato abbastanza distribuito il campione per linea terapeutica: prima terapia il 33%, seconda terapia il 28%, terza terapia il 15%, oltre la terza il 24% degli intervistati in terapia.

## INFORMAZIONI SUI FARMACI

Le persone hanno dichiarato (tra il 75% e l'80%) di essere sensibili al problema dei farmaci, cercando informazioni sulle terapie. Il medico risulta essere la fonte principale (oltre l'80%), tuttavia internet, le associazioni ed i giornali risultano fonti non trascurabili (attorno al 30%).

## TERAPIE CONCOMITANTI

Dell'83% in terapia...:

Ben il 24 % utilizza farmaci antiacidi, ossia Malox, Ranidil, Citrosidina (di questi sono in terapia con Kaletra il 40%, Reyataz il 17%, NNRTIs il 15%). L'utilizzo dichiarato degli antiacidi, per oltre il 55% dei casi, non è al bisogno, ma "regolare" oppure "a cicli". Quasi la metà non badano a distanziare eventualmente la terapia antiretrovirale da quella antiacida. Prescrizione: sorprendentemente, solo la metà si rivolgono agli infettivologi, l'altra metà si rivolge a medici di base, farmacisti, amici, ecc.. L'informazione all'infettivologo viene spesso data, ma oltre il 70% degli infettivologi, secondo i pazienti, non ha dato attenzione al problema.

Dell'83% in terapia...:

il 6% assume antipertensivi;  
il 14% ansiolitici o antidepressivi;  
il 7% antidiabetici;  
il 16% analgesici;  
il 13% antinfiammatori;  
il 15% ipnotici.

## COMMENTO DI DELTA

Questo studio evidenzia la necessità di implementare la comunicazione medico-paziente su un tema così importante. Spesso i pazienti non hanno conoscenza del fatto che alcune interazioni farmacologiche possono essere potenzialmente dannose alla loro salute: si invitano dunque tutte le persone HIV+ in terapia che assumono anche terapie concomitanti ad informare sempre l'infettivologo. E' inoltre opportuno fare molta attenzione ai canali alternativi utilizzati per la prescrizione di farmaci concomitanti: il medico di base ha le competenze per prescrivere terapie concomitanti alla terapia antiretrovirale? Il medico di base è informato rispetto al fatto che il suo paziente assume una terapia antiretrovirale? E il farmacista? Ancora una volta il colloquio infettivologo-paziente deve essere ritenuto centrale in questo senso, altrimenti si rischia di compromettere regimi terapeutici efficaci in nome, soprattutto, della non comunicazione.

## COMMENTO DI ANTONELLA D'ARMINIO MONFORTE

Questo studio sottolinea un problema emergente di grande importanza: l'utilizzo di farmaci di uso comune come gli antiacidi può rendere problematica l'efficacia dei regimi antiretrovirali. E' evidente da questi dati che esistono problemi di comunicazione medico-paziente. Da una parte dovrebbe essere implementata la comunicazione del paziente al medico infettivologo: il paziente dovrebbe confrontarsi con lo specialista in ogni caso, prima dell'assunzione di ogni farmaco, anche quelli più comuni, in modo da verificare l'esistenza di interazioni con gli antiretrovirali. Dal canto suo, l'infettivologo dovrebbe chiedere al paziente, nel corso di ogni visita, se questi assume terapie concomitanti e dovrebbe inoltre sottolineare l'importanza della necessità di conoscere tutti i farmaci assunti dal paziente e le relative motivazioni. Dai dati emerge anche che gli infettivologi danno poca importanza alle terapie aggiuntive prese di iniziativa del paziente. Occorre in conclusione una sensibilizzazione delle due componenti, paziente e medico, sull'importanza del problema al fine di impedire che l'efficacia a lungo termine della terapia antiretrovirale possa essere ridotta.

**Antonella d'Arminio Monforte** è professoressa associata del Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria Clinica di Malattie Infettive e Tropicali Azienda Ospedaliera-Polo Universitario San Paolo



# Inibitori dell'integrasi: due aziende farmaceutiche in campo

Simone **Marcotullio**

*Sembra proprio che ci siamo: è tanti anni che sentiamo parlare di questa classe di farmaci, ma non si era mai concluso nulla per ragioni, principalmente, di tossicità.*

*Ora sono ben due le aziende farmaceutiche in campo: **Merck MSD e Gilead Sciences**.*

*Le nuove molecole presentate al CROI di quest'anno sembrano molto promettenti: Merck ha già iniziato gli studi di fase III, mentre invece Gilead sta iniziando gli studi di fase II.*

## COSA SONO GLI INIBITORI DELL'INTEGRASI?

L'enzima "integrasi" è essenziale per l'integrazione dell'HIV DNA nel nucleo dei CD4.

L'integrasi è un enzima che incorpora il codice genetico del virus nei cromosomi della cellula ospite. Una volta integrato, il codice genetico dell'HIV imprime l'assemblaggio delle nuove particelle virali.

L'integrazione avviene in due fasi: l'assemblaggio di DNA virale in preparazione per l'integrazione e il trasferimento di parti virali. Sono allo studio farmaci che agiscono su entrambi i processi.

È importante specificare che parliamo quindi di farmaci che agiscono nella cellula CD4 e si interpongono tra il processo di trascrittasi (prima che il virus entri nel nucleo) e quello di proteasi, che invece agisce dopo che il virus è uscito dal nucleo della cellula. Gli inibitori dell'integrasi dunque impediscono la contaminazione del genoma.

## MERCK

### propone l' MK-0518...ma non concede informazioni ai pazienti

Il nuovo inibitore di integrasi in sviluppo presso la Merck aveva mostrato una diminuzione da 1,7 a 2,2 log di HIV RNA in vitro e non è inibito né indotto dal CYP3A4 (quindi, in pratica, non è necessario il booster di ritonavir e le interazioni con altri farmaci antiretrovirali, sulla carta, sembrano da escludersi o minime). Il farmaco è comunque metabolizzato dal fegato attraverso un processo chiamato di glucuronidazione.

Nello studio presentato al CROI, di fase II, sono stati randomizzati 127 pazienti (43 con placebo) in doppio cieco con una media di 4,75 log basali a ricevere 200, 400 o 600 mg BID, con OBT. In 16 settimane oltre il 60% dei pazienti sottoposti a MK-0518 hanno raggiunto HIV RNA < di 400 copie ed oltre il 50% di essi HIV RNA < 50 copie. Si sono osservati 2 log di diminuzione della viremia alla seconda settimana sostenuti nel tempo dello studio. Tutti gli effetti collaterali sono stati di carattere leggero ed il farmaco è stato giudicato ben tollerato. Da notare che l'atazanavir aumenta lievemente l'AUC del farmaco. È ora in corso lo studio di fase III a 48 settimane (018) extra USA [gli Stati Uniti infatti hanno uno studio analogo, lo 019], multicentrico, randomizzato con placebo (2:1), in doppio cieco su 345 pazienti, con OBT. I candidati devono avere una documentata resistenza ad almeno 1 delle tre classi tradizionali (NRTI, NNRTI, IP), HIV RNA > 1000 cp/ml. Prevista una stratificazione alla randomizzazione per i pazienti che utilizzeranno enfuvirtide nello schema terapeutico. Il farmaco non necessita di cibo, il dosaggio selezionato è 400 mg BID, le compresse sono da 400 mg e quindi lo schema è 1+1.

Nel protocollo è permesso anche l'utilizzo di TMC 114.

In Italia, per il protocollo 018, sono previsti 10 centri, su un totale di 90 centri in 16 paesi: Brescia, Milano (Sacco e S. Raffaele), Pavia, Roma (Policlinico (2) e Gemelli), Bologna, Torino, Udine.

Le associazioni che partecipano alla coalizione ICAB hanno protestato con l'azienda che non ha programmato con loro quali centri interpellare, discriminando fortemente il sud Italia e non ottemperando al criterio etico di distribuzione geografica.

Troppi centri su Roma (ben 3), non coinvolti altri centri all'avanguardia in Italia per le terapie innovative (ad esempio Modena e Firenze). Esclusa Bari per il Sud, Palermo per la Sicilia, Napoli per la Campania. Riteniamo importante denunciare che l'azienda ha proceduto autonomamente sulla base di criteri puramente politici e di convenienza, ottemperando così ad una politica di non collaborazione con le associazioni di pazienti. Nessun dettaglio fornito sul protocollo: non siamo quindi in grado di dire, seppur la molecola sia interessante, se sono stati garantiti i criteri etici minimi che i pazienti da anni integrano nelle fasi sperimentali della ricerca. Seppur la Merck abbia sviluppato Indinavir (Crixivan) nel 1996, uno dei primi 3 inibitori della proteasi della storia dell'HIV, purtroppo sembra proprio non aver imparato nulla del mondo HIV/AIDS. Nessun programma annunciato per un accesso precoce alla molecola.

## GILEAD

### propone il GS 9137, ma non in Europa

L'inibitore dell'integrasi in sviluppo presso Gilead Science è di diverso meccanismo (diidrochinolone carboxilico), con potente attività antiretrovirale in vitro. Induttore, ma non inibitore della CYP3A, raggiunge la massima concentrazione plasmatica nelle 3 ore successive alla somministrazione. Nello studio presentato al CROI, di fase Ib, sono stati arruolati 40 pazienti con 4,75 log medi di HIV-RNA e sono stati randomizzati a 200 mg BID, 400 mg BID, 800 mg QD e 50 mg + 100 mg RTV QD. La massima concentrazione di farmaco è stata raggiunta al giorno 11 ove si è vista una diminuzione >1 log e >2 log su 3/6 pazienti nei bracci con 800 mg BID e 50 + 100 mg di RTV QD. I ricercatori si stanno concentrando sul dosaggio con RTV per iniziare la fase II in pazienti pre-trattati e naive. Moderati o leggeri gli effetti collaterali.

Sembra confermato che il dosaggio che verrà prescelto per le fasi successive sia 50 mg + 100 mg di RTV. Saranno testati anche dosaggi simili nella prossima fase II che partirà negli USA. Gli studi saranno su pazienti pre-trattati e su pazienti naive. Seppur la molecola sia ancora in fase II, riteniamo, anche per ragioni di convenienza dell'azienda, che sarà accelerata il più possibile. Dispiace che l'Europa sia esclusa dagli studi di fase II, tuttavia siamo fiduciosi di essere coinvolti attivamente nelle successive fasi della molecola. Importante: Gilead ha nella sua pipeline altre molecole di backup (ossia pronte ad essere sperimentate) appartenenti alla stessa classe.

## COMMENTI GENERALI

🔴🔴 Invitiamo le case farmaceutiche, indipendentemente da quello che si può ipotizzare sulla carta, ad effettuare i principali studi di interazione con gli altri farmaci antiretrovirali, con le co-terapie in uso nelle persone con HIV/AIDS (ad esempio gli antiacidi), con metadone e terapie sostitutive per sostanze stupefacenti, e con farmaci per la cura di patologie importanti

quali epatite C ed epatite B: troppe volte abbiamo visto "imprevisti" in fasi avanzate di sperimentazione. La Merck non ha pubblicato nulla di tutto questo, andando in fase III dopo pochissimi pazienti negli studi di fase II.

🔴🔴 Lo studio di fase III della Merck ha anche il placebo: è importante che i pazienti, nel momento in cui decidessero di essere arruolati in questo studio, siano al corrente che possono

incorrere nel braccio con placebo, non usufruendo così della molecola.

🔴🔴 Riteniamo grave che la Merck non abbia previsto un programma di accesso precoce alla molecola, visto la costruzione dello studio di fase III con placebo: questo atteggiamento difensivo della molecola danneggia fortemente i pazienti, non consentendo a coloro che ne hanno necessità di poter usufruire dell'innovazione della classe.

### 13° Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections

5 – 8 Febbraio 2006

...seconda parte

David Osorio  
e Filippo Schlösser

Nel numero precedente, abbiamo riportato alcuni degli studi presentati al CROI. Proponiamo in questo numero altri spunti interessanti che contribuiscono a fornire un quadro più dettagliato della complessità e dei molteplici temi affrontati alla Conferenza. Dato che la lista degli studi, tra presentazioni orali e poster si aggira intorno a 920, non ci è stato possibile soffermarci sugli studi di patogenesi, di epidemiologia o sulla terapia genica, dovendo limitarci, quindi, su quelli più strettamente collegati alle tematiche tradizionalmente affrontate nella nostra rivista.

Fotografie di David Osorio

#### STUDI SULLE RESISTENZE

**// Reverset:** Studio RVT-203. La molecola, inizialmente chiamata reverset, ora definita dexelvucitabina (DFC) è stata studiata a 24 settimane a 50, 100 e 200 mg una volta al giorno, con braccio di controllo, in 199 pazienti pre-trattati con NRTI (poster 632), senza l'uso contemporaneo di 3TC o FTC. Il 58% delle persone in trattamento avevano mutazioni TAM e 11 pazienti avevano la K65R. 5 pazienti avevano la Q151M che, come si sa, conferisce resistenze a tutti gli NRTI. La M184V era presente in 129 pazienti. Obiettivo dello studio era quello di analizzare la risposta virologica e la comparsa eventuale di nuove mutazioni. Il 71% dei pazienti del braccio che aveva assunto 200 mg di DFC a 16 settimane, nonostante le mutazioni al basale, aveva una diminuzione della viremia plasmatica > 1 log. Non si sono riscontrate nuove mutazioni, né l'emergenza di K65R. Unico fattore limitante si è avuto nei pazienti che al basale presentavano la Q151M.

**// Tenofovir (Viread)** Sono stati presentati vari studi sul tenofovir. Ne citiamo due in particolare in quanto chiariscono il posizionamento di questo farmaco nella strategia terapeutica: uno italiano (poster 636) sulla risposta virologica in presenza della mutazione K65R, possibile in fallimento con il tenofovir. Questo studio, che ha osservato 145 pazienti in trattamento con 3TC o stavudina o lamivudina o didanosina o tenofovir con mutazioni tipiche degli NRTI, ha permesso di affermare che la presenza della mutazione K65R non preclude l'efficacia di terapia di salvataggio potendosi utilizzare analoghi timidinici. La presenza della M184V può anche avere un effetto favorevole sui risultati virologici. L'altro studio (poster 633) ha dimostrato che i pazienti con mutazioni TAM basali (M41L, L210W, T215Y), con l'introduzione di tenofovir, hanno avuto una risposta virologica minore dei pazienti che non avevano TAMs o avevano solo la M184V. I ricercatori hanno concluso che oltre alla K65R, poco frequente, 3 mutazioni TAM implicano una risposta ridotta al tenofovir, mentre la M184V ne migliora la risposta virologica.

evitando l'uso di ritonavir, ma non ci è sfuggito che uno dei backbone contiene il d4T in pazienti naive del Sud Africa. Ogni commento è superfluo.

**// ACTG 5201** Studio pilota di semplificazione ideato per diminuire gli effetti di lungo termine della terapia e quelli di aderenza (abs 108LB). Sono stati randomizzati 36 soggetti con soppressione virologica per almeno 48 settimane in terapia con 2 NRTI e un IP. Sono stati tutti portati a atazanavir/r all'arruolamento. Dopo 6 settimane è stata interrotta la somministrazione di NRTI, mantenendo la somministrazione del solo atazanavir/r. A 24 settimane solo 3 dei 34 soggetti che hanno continuato lo studio hanno avuto fallimento virologico. Non si sono riscontrate resistenze agli IP al momento del fallimento. Pertanto sono stati programmati studi più ampi per verificare l'efficacia di questa strategia.

Molti gli studi presentati sulle strategie di terapia, riportati nel n. 27 di febbraio. Sugeriamo, per completezza, la lettura dell'articolo della D.ssa Mussini a pag. 10 e 11 di questo numero.

#### CROI 2006 PEP E PREP

La profilassi post esposizione, ovvero l'uso di farmaci antiretrovirali per prevenire l'infezione da HIV in caso di incidenti professionali e non professionali (cioè per operatori sanitari e per persone che sono state esposte al virus o al rischio di contatto con il virus in seguito a rottura del preservativo, violenza sessuale ecc.), è poco conosciuta, pur essendo inclusa nel documento di linee guida di terapia.

#### CROI 2006 TERAPIA

**// AI424-089** L'obiettivo di questo studio (abs 107LB), randomizzato in aperto, è stato quello di paragonare su 200 persone a 96 settimane l'efficacia e la tollerabilità di atazanavir/ritonavir (300/100mg) con atazanavir 400mg senza ritonavir, ambedue in associazione con lamivudina (3TC) e stavudina (d4T) in una singola somministrazione giornaliera in soggetti naive. L'end-point primario era l'HIV RNA <400 copie a 48 settimane. I risultati preliminari a 48 settimane hanno dimostrato che la differenza tra i due bracci è stata di solo l'1,5% e che la media di CD4 è aumentata nel braccio con ritonavir di 189 copie, e nel braccio con atazanavir da solo di 224 copie. Il braccio con ritonavir ha mostrato un'incidenza maggiore di bilirubinemia. Lodevole l'obiettivo di studiare come diminuire l'impatto dei farmaci



Una presentazione (abs 54) ha annunciato l'inizio di uno studio pilota che ha per obiettivo quello di studiare l'uso di farmaci a livello profilattico della trasmissione dell'HIV partendo dal razionale che la ART potenzialmente previene la trasmissione sessuale dell'HIV, come dimostrato negli studi sulla trasmissione verticale e a seguito di due recenti studi epidemiologici retrospettivi effettuati su coppie sierodiscordanti. La presentazione ha anche affrontato gli aspetti etici e biologici che possono derivare dall'uso di farmaci antiretrovirali come profilassi pre-esposizione, pratica non validata e molto opinabile sotto molti aspetti: ad esempio, la cosiddetta PREP infatti, se usata impropriamente, potrebbe addirittura facilitare il contagio di infezioni a trasmissione sessuale in quanto non sono coperte dalla ART.

E' stato presentato un altro studio (poster 569), di farmacocinetica, su 9 persone HIV positive, sottoposte a 14 giorni di monoterapia per valutare gli effetti della presenza di tenofovir nel tratto genito-uretrale (uomo e donna). Dal giorno 1 al 14° si è riscontrata una notevole presenza di tenofovir a livello genitale intra e extra cellulare nell'uomo e extracellulare nella donna. Tale presenza è la più elevata tra quelle dei farmaci ART e la monoterapia con tenofovir ha ridotto significativamente la presenza di HIV-RNA sia nel sangue che nel tratto genitale. La velocità con cui questo farmaco raggiunge i livelli di concentrazione ottimale suggerisce che potrebbe essere un buon candidato per gli studi di PEP e di PREP.

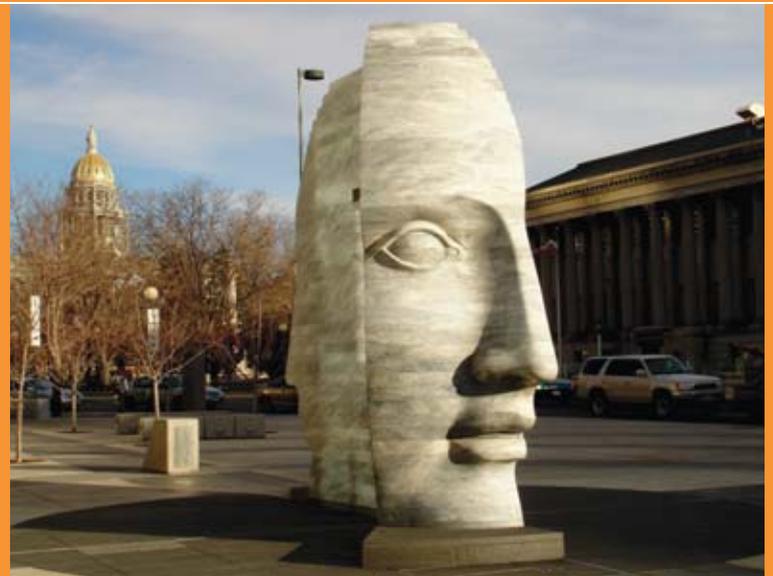
**CROI 2006**

## SUGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA

**// Studio D:A:D** Lo studio aveva mostrato in passato il possibile aumento di casi di infarto del miocardio dovuto a lunga esposizione alla ART. Si è ora studiato se tale aumento è associabile a una classe di farmaci e quale sia il meccanismo (abs 144). Lo studio, osservazionale, prende in considerazione 23.400 persone in terapia di 11 coorti europee e americane. Lo studio, troppo ampio per una valutazione precisa dei rischi e dei meccanismi, su persone molto eterogenee tra di loro, conclude che l'esposizione agli IP aumenta il rischio di infarto e che l'evento è in parte, ma non completamente, associabile alla dislipidemia. Pur essendovi un relativo aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari in persone che assumono NNRTI, non vi è evidenza che l'esposizione a questa classe possa essere associata a rischio di infarto. Lo studio, comunque, non è in grado di stratificare i soggetti esposti a NVP o a EFV.

**// ACTG A5186** Lo studio, in aperto, ha esaminato l'efficacia dell'uso di olio di pesce (3 g due volte al giorno) in associazione con 160 mg di fenofibrati una volta al giorno vs. fenofibrati da soli in soggetti con una diminuzione dei trigliceridi insufficiente (abs 146). L'obiettivo era quello di raggiungere un valore di trigliceridi <200 mg/dL. Sono stati randomizzati 100 pazienti con valori medi di 662 mg/dL in ART. Al braccio che non ha raggiunto con soli fenofibrati valori <200 in 8 settimane è stato aggiunto olio di pesce dalla settimana 10 alla 18. Il 65% dei soggetti cui è stato aggiunto l'olio di pesce ha avuto un'ulteriore abbassamento dei valori dei trigliceridi. Non sono stati riscontrati cambiamenti né alle concentrazioni trough di lopinavir, né alla risposta linfoproliferativa, né sul conteggio dei CD4. I ricercatori hanno concluso che, nonostante non siano stati raggiunti in 18 settimane valori di trigliceridi <200 mg/dL, l'olio di pesce in associazione con i fenofibrati è efficace nella diminuzione di tali valori, oltre ad essere tollerabile.

**// ACTG 5079** L'obesità è un elemento frequente negli uomini con HIV sottoposti a ART. Nella popolazione generale l'aumento di grasso addominale nel tessuto adiposo viscerale è stato associato anche all'aumento di rischio cardiovascolare. Il testosterone è noto per diminuire il grasso viscerale, migliorare i livelli di insulina, migliorare i livelli di lipidi a livello di ipogonadi nelle persone di mezza età con HIV. Lo studio, multicentrico con placebo in doppio cieco, è stato disegnato per determinare gli effetti del testosterone sulla massa grassa e nel corpo (abs 149). Le analisi sono state effettuate con DEXA e TAC. Sono stati somministrati 10 g di testosterone in gel (Androgel, non presente ancora in Italia) una volta al giorno per 24 settimane, a 88 persone con HIV. Dopo 24 settimane lo studio è proseguito in aperto. I risultati hanno dimostrato che in 75 persone dopo 24 settimane non vi erano cambiamenti nel grasso viscerale mentre vi era



una sostanziale diminuzione di grasso sottocutaneo e totale. La massa magra è aumentata notevolmente anche alle valutazioni DEXA. Sono necessari ulteriori studi per studiare gli effetti del testosterone sulla sensibilità all'insulina, sui valori lipidici e sulla progressione ad aterosclerosi.

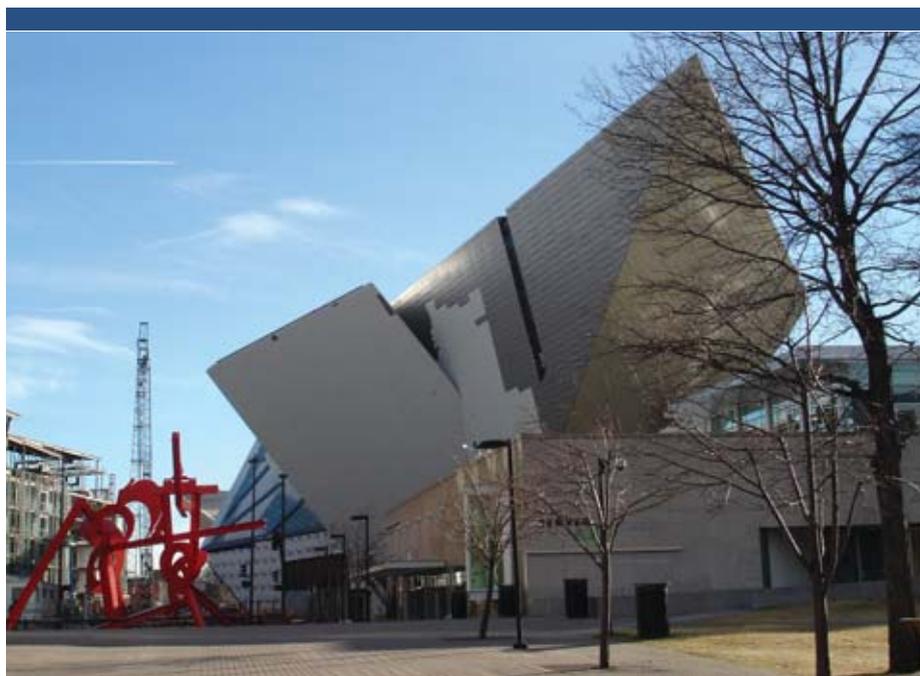
### // ANRS I13

Il pioglitazone è stato studiato in 130 persone con lipoatrofia (30 mg una volta al giorno per 48 settimane) e lo studio (abs 151 LB) ha dimostrato di migliorare il grasso periferico solo nei pazienti che non assumevano d4T migliorando anche i valori di colesterolo HDL. Non si sono riscontrati cambiamenti a livello di grasso viscerale.

**CROI 2006**

## COINFEZIONI

E' stato presentato uno studio italiano (R. Bruno, poster 873) sulla coinfezione: la storia naturale della cirrosi compensata (ovvero solo istologica, senza manifestazioni tipiche della cirrosi) è stata poco definita. L'analisi, retrospettiva, monocentrica, è stata condotta su soggetti italiani tra il 1999 e il 2004. Sono state seguite 392 persone per 6 mesi. 69 avevano cirrosi compensata (7 HBV, 59 HCV, 3 HBV + HCV). Durante il follow up il numero di scompensazioni (ovvero con presenza di manifestazioni tipiche) è andato da 6 nel 1999 a 57 nel 2003 e 44 nel 2004. Riscontrate ascite, encefalopatia con ittero, sindrome epatorenale, carcinoma, varici esofagee e sanguinamento gastrointestinale. Il trattamento con HAART dopo il primo evento di scompensazione ha migliorato la sopravvivenza nell'analisi univariata e in quella multivariata. Si è avuta la morte per malattia epatica in 22 dei 69 casi scompensati, con la conferma della significativa morbilità e mortalità nei primi 5 anni dalla diagnosi. Il ricercatore conclude che, dopo il primo evento di scompensazione, i pazienti peggiorano e il tasso di sopravvivenza è di 18,1% a tre anni, la HAART migliora la sopravvivenza dei pazienti scompensati e raccomanda pertanto il trattamento precoce di epatite C cronica per prevenire la progressione a cirrosi.



## 1 - NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU TENOFOVIR (VIREAD E TRUVADA):

Nelle discussioni con il comitato scientifico dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), a cui prendono parte rappresentanti dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ha deciso di ricordare le importanti raccomandazioni e informazioni sulla sicurezza a livello renale contenute nell'attuale Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), autorizzato a livello europeo, di specialità medicinali contenenti tenofovir (Gilead Sciences). Raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale (clearance della creatinina e fosforemia) prima dell'inizio della terapia con tenofovir, ogni 4 settimane nel primo anno di terapia e successivamente ogni 3 mesi. Raccomandati particolari aggiustamenti di dosaggio in pazienti con compromissione renale.

## 2 - INTERFERONI PEG DELLA ROCHE E DELLA SCHERING PLOUGH: SEPARATE LE CONDIZIONI DI IMPIEGO DELLA NOTA 32

**Condizioni d'impiego dell'interferone alfa-2a peghilato (Pegasys, Roche):** epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con ipertransaminasemia; in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, in pazienti mai trattati in precedenza con interferone o trattati con risposta solo temporanea e successiva recidiva; in combinazione con ribavirina in pazienti senza risposta sostenuta a monoterapia con Interferone con malattia avanzata (presenza di ponti porto-centrali alla biopsia epatica e/o diagnosi clinica di cirrosi epatica) o infezione da genotipo HCV 2 o 3; in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C in pazienti con infezione da HIV.

**Condizioni d'impiego dell'interferone alfa-2b peghilato (PEG-Intron, Schering Plough):** in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia in pazienti mai trattati in precedenza con interferone o trattati con risposta solo temporanea e successiva recidiva; in combinazione con ribavirina in pazienti senza risposta sostenuta a monoterapia con Interferone con malattia avanzata (presenza di ponti porto-centrali alla biopsia epatica e/o diagnosi clinica di cirrosi epatica) o infezione da genotipo HCV 2 o 3.

## Vuoi aiutare Nadir? Destinaci il 5 per mille...

Il contribuente può destinare la quota del 5 per mille della sua imposta sul reddito delle persone fisiche, relativa al periodo di imposta 2005, apponendo la firma in uno dei quattro appositi riquadri che figurano sui modelli di dichiarazione (CUD 2006; 730/1- bis redditi 2005; UNICO persone fisiche 2006). È consentita una sola scelta di destinazione. *Prendi nota degli estremi per aiutare Nadir*



### 5 per mille per l'Associazione Nadir Onlus

Informazione e formazione per le persone con HIV/AIDS

L'Associazione Nadir Onlus opera per informare e sensibilizzare le persone con HIV/AIDS sulle terapie attualmente disponibili, lottando per la discriminazione terapeutica presente nel nostro paese: non tutti infatti hanno accesso alle stesse cure!

**CREDI NEL LAVORO DELL'ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS? BARRA LA PRIMA DELLE CASELLE PER IL SOSTEGNO DELLE ORGANIZZAZIONI NON LUCRATIVE DI UTILITA' SOCIALE E INSERISCI IL CODICE FISCALE DELL'ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS, V. PANAMA 88, 00198 ROMA, CF: 96361480583**



### 5 per mille per la Fondazione Nadir Onlus

Sostieni la ricerca indipendente per le persone con HIV/AIDS

La Fondazione Nadir Onlus promuove studi clinici affinché le terapie oggi disponibili per l'HIV/AIDS e le epatiti siano più controllate e studiate per la salvaguardia delle persone con HIV/AIDS. Una ricerca indipendente è la base per rispondere ai reali problemi delle persone con HIV/AIDS.

**CREDI NEL LAVORO DELLA FONDAZIONE NADIR ONLUS? BARRA LA PRIMA DELLE CASELLE PER IL SOSTEGNO DELLE ORGANIZZAZIONI NON LUCRATIVE DI UTILITA' SOCIALE E INSERISCI IL CODICE FISCALE DELLA FONDAZIONE NADIR ONLUS, V. PANAMA 88, 00198 ROMA, CF: 08338241006**

## Lettera a Delta

### Riceviamo e pubblichiamo:

"...da due anni prendo Combivir e Sustiva come prima terapia. A parte il primo periodo, dove avevo seri problemi di concentrazione e sbandamento, specialmente la mattina, ora i mi sono abituato a Sustiva. Nell'ultimo controllo però il colesterolo era molto più alto del solito. Dovrei cambiare terapia con Combivir + Viramune come mi ha consigliato il medico?"  
Lettera firmata.

**Gli studi su Sustiva (efavirenz) mostrano l'incidenza dell'aumento del colesterolo. L'FDA, nella parte "precauzioni generali" scrive: "Your health care provider may want to check your cholesterol levels regularly while you are taking Sustiva." Ovvero, il medico può volerti controllare i livelli di colesterolo regolarmente mentre sei in terapia con Sustiva. Partendo dal presupposto che la tua alimentazione sia corretta (auspichiamo che il medico ti abbia parlato di ciò), il consiglio del tuo medico ci pare appropriato. E' importante però che tu sappia che tutti i farmaci hanno "un lato oscuro", ossia un effetto collaterale. Parlane con il medico in modo da esserne informato.**



**Direttore Responsabile:** Filippo Schlösser  
**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 von Schlösser, Dr.ssa Cristina Mussini, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella

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

**Grafica a cura di:** Stefano Marchitello e Arianna Amato  
[www.naivstudio.com](http://www.naivstudio.com)

**Stampa:** Tipografia Messere Giordana - Roma  
**Editore:** ASSOCIAZIONE NADIR ONLUS  
via Panama 88 00198 Roma  
C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002

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

E' possibile abbonarsi gratuitamente a Delta collegandosi al nostro sito e compilando l'apposito modulo o scrivendo all'indirizzo della nostra Associazione, riportato qui sopra.

E' possibile scrivere alla redazione di Delta, per qualunque segnalazione, utilizzando la seguente e-mail: [redazione@nadironlus.org](mailto:redazione@nadironlus.org)

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

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

Ringraziamo **Gilead Sciences SRL** per il contributo per la stampa e la grafica del n. 28 di Delta