

in questo numero



- 2 **Semplificare la terapia: lo studio "snodo"**
S. Marcotullio, M. Brandolini, R. Gulminetti, R. Maserati



- 4 **Accessi allargati: TMC 114 e TMC 125**
S. Marcotullio



- 5 **Nuovi studi sul Tipranavir anche in Italia**
F. Schlösser



- 6 **Buonumore a rischio**
Nadir, N. Squillace e G. Orlando



- 8 **Spettri in famiglia**
R. Biondi



- 15 **L.Spallanzani: lipodistrofia HIV correlata**
J. Ivanovic e R. Bellagamba



- 16 **Consulta e Commissione: prime riunioni**
F. Schlösser, S. Marcotullio, R. Biondi

IMPRESSIONI DA UNA CONFERENZA

Per la prima volta nella storia dell'HIV, sono stati presentati studi che confermano la validità preannunciata a varie riprese nei mesi scorsi di ben due nuove classi di farmaci. Il primo degli inibitori dell'integrasi sarà in fase di accesso allargato anche in Italia entro il mese di giugno. Il primo degli anti CCR5 sarà in fase di accesso allargato a partire dal prossimo aprile. Le attese non sono state tradite: le presentazioni degli studi hanno confermato l'attesa efficacia dei farmaci di queste nuove classi, la tossicità inferiore ai bracci di controllo e la facile associabilità dell'inibitore dell'integrasi.

Un poco più complessa la somministrabilità dell'anti CCR5 che prevede, almeno fino a che si troveranno i marker surrogate, uno studio sul tropismo cellulare. Sale gremite alle presentazioni di queste nuove classi e un pubblico attento e soddisfatto dopo anni di aspettative. Occorrerà però il "coraggio scientifico" di disegni pionieristici per inquadrare correttamente le nuove classi sia nei pazienti naive che in quelli pre-trattati. È auspicabile che i nuovi farmaci, forse meno tossici (ma i dati sono ancora preliminari), permettano di considerare l'inizio della terapia con livelli di CD4 più elevati, preservando dunque importanti caratteristiche del sistema immunitario.

Dunque, nuove molecole, studi di lungo termine su farmaci approvati, approfondimenti sugli effetti collaterali. Questi gli aspetti principali a cui abbiamo assistito in una conferenza con 1.000 presentazioni. La risposta fondamentale al "quando iniziare" non è ancora validata da studi clinici ad hoc (D. Cooper, abs 110). L'introduzione di nuovi farmaci di nuove classi nell'armamentario permette ora di accostarsi al tema della terapia in modo meno obbligato: il futuro richiederà studi specifici sul "come iniziare" e, ancora, sul "quando iniziare".

Semplificare la terapia: LO STUDIO "SNODO"

LA FONDAZIONE NADIR SCENDE IN CAMPO CON UNO STUDIO "DI SEMPLIFICAZIONE": QUANDO POSSIBILE, CAMBIARE LA TERAPIA VERSO REGIMI PIÙ SEMPLICI PERMETTE UN MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DELLA VITA. ECCO PERCHÉ UNA FONDAZIONE PATIENT-BASED HA DECISO DI APPROFONDIRE LE CARATTERISTICHE DI UN FARMACO (VIRAMUNE, NEVIRAPINA, NVP) IN MERITO ALLA SUA SOMMINISTRAZIONE:

DUE VOLTE AL DI (POSOLOGIA STANDARD) OPPURE UNA VOLTA AL DI?

RITENIAMO CHE DEBBA ESSERE UN CONTESTO CONTROLLATO DI UNO STUDIO CLINICO A RISPONDERE A QUESTA DOMANDA.

Simone **Marcotullio**, Micaela **Brandolini**, Roberto **Gulminetti**, Renato **Maserati**

A CHI È VENUTA L'IDEA?

Questo studio è nato da una interazione tra la Fondazione Nadir Onlus ed un gruppo di medici infettivologi.

PERCHÉ NEVIRAPINA?

Nevirapina è un analogo non nucleosidico molto utilizzato grazie anche al suo *favorevole profilo lipidico*. Ecco perché si è ritenuto necessario esplorare, tramite uno studio, una possibile maggior elasticità (non solo due volte al dì, ma anche una volta al dì) della posologia della molecola. Dato che il fine ultimo dello studio è il miglioramento



della qualità della vita della persona con HIV, consentendo una miglior gestione del farmaco, la Fondazione Nadir Onlus ha sposato il desiderio dei clinici coinvolti di promuovere lo studio.

CHI PUÒ PARTECIPARE?

Persone HIV-positive in trattamento con IP (inibitore della proteasi) e che siano virologicamente soppressi (carica virale < 50 cp/mL) da almeno 6 mesi. I due gruppi di pazienti potranno ricevere qualunque coppia di NRTI (analoghi nucleosidici) assieme a nevirapina (o una volta al dì o due volte al dì) ed effettuare qualsiasi variazione degli NRTI in qualunque momento dello studio, a discrezione del medico sperimentatore.

Si potrà entrare a far parte dello studio fino all'estate 2007.

I CENTRI COINVOLTI

Al momento, sono attivi ed operanti 8 CENTRI



● **Biella** | Dr. Massimo ANDREONI
U.O. Malattie Infettive Ospedale degli Infermi
Via Caraccio 5 - 13900 BIELLA
(massimo.andreoni@asl12.piemonte.it
Tel. 015 3503466)

● **Bologna** | Prof. Francesco CHIODO
Dr. Marco BORDERI
U. O. di Malattie Infettive - Policlinico S.Orsola
Via Massarenti 11 - 40138 BOLOGNA
(Tel 051 6363355)
Ospedale Maggiore
Largo Negrisoni 2 - 40133 BOLOGNA
(borderim@med.unibo.it - Tel. 051 647811)

● **Ferrara** | Dr. Florio GHINELLI
Dr.ssa Laura SIGHINOLFI
Azienda Ospedaliera "Arcispedale S. Anna"
Reparto Malattie Infettive
Corso Giovecca 203 - 44100 FERRARA
(laurasighi@libero.it - Tel. amb. 0532 236594)

● **Lecco** | Prof.ssa Anna Maria ORANI
Clinica di Malattie Infettive Ospedale "A. Manzoni"
Presidio Azienda Ospedaliera Lecco
Via dell'Eremo 9/11 - 23900 LECCO
(m.infettive@ospedale.lecco.it
Tel. 0341 489885-882)

● **Mantova** | Prof. Alfredo SCALZINI
Dr. NICCOLIS
Divisione Malattie Infettive Azienda Ospedaliera
Carlo Poma
Viale Albertoni 1 - 46100 MANTOVA
(malinfmantova@mynet.it - Tel. 0376 201539-40)

● **Modena** | Prof. Roberto ESPOSITO
Dr.ssa Cristina MUSSINI, Dr. Giovanni GUARALDI
Azienda Ospedaliera di Modena
Clinica Malattie Infettive e Tropicali
Via Dal Pozzo 71 - 41100 MODENA
(INFO: Dr.ssa Nardini e Dr.ssa Beghetto:
nb.protocolli@unimore.it - Tel. 059 4223673)

● **Pavia** | Centro coordinatore
Dr. Renato MASERATI, Dr. Roberto GULMINETTI,
Dr.ssa Micaela BRANDOLINI
Ambulatorio HIV/AIDS Clinica delle Malattie
Infettive, Fondazione "IRCCS Policlinico SanMatteo"
Via Taramelli 5 - 27100 PAVIA
(rmaserati@smatteo.pv.it - Tel. 0382 502959)

● **Trento** | Dr.ssa Nicoletta DORIGONI
Ospedale "Villa Igea"
Unità Operativa di Malattie Infettive
Via Crosina Sartori 6 - 38100 TRENTO
(Nicoletta.Dorigoni@apss.tn.it Tel. 0461 7904355)

Altri 3 CENTRI hanno ricevuto già parere positivo dal locale Comitato di Bioetica e sono pronti, previo alcune verifiche con l'amministrazione, per arruolare pazienti:

● **Cagliari** | Prof. Paolo Emilio MANCONI
Dipartimento di Scienze Mediche
Anestesiologiche e Immunoinfettivologiche
Policlinico Universitario-Presidio di Monserrato
Strada Statale 554 bivio per Sestu - CAGLIARI
(manconip@pacs.unica.it - Tel. 070 51096128)

● **Firenze** | Prof. Francesco LEONCINI
Dr.ssa Katia STERRANTINO
U.O. Malattie Infettive Azienda Ospedaliera Careggi
Viale Morgagni 85 - 50139 FIRENZE
(leoncini@ao-careggi.toscana.it
Tel. 055 7949293)

● **Milano S. Paolo** | Prof.ssa Antonella D'ARMINIO MONFORTE
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Clinica di Malattie Infettive e Tropicali Azienda Ospedaliera-Polo Universitario San Paolo, Via Di Rudinì 8 - 20142 MILANO
(antonella.darminio@unimi.it - Tel. 02 81843046)

Un quarto CENTRO è in via di sotto-missione al locale Comitato di Bioetica

● **Rovigo** | Dr.ssa Anna Maria CATTELAN
Divisione Malattie Infettive Azienda ULSS 18
Via Tre Martiri - 45100 ROVIGO
(amcattelan@libero.it - Tel. (0) 425 393066)

ASPETTI TECNICI DEL PROTOCOLLO

Obiettivi e disegno dello studio

L'obiettivo principale dello studio NADIR-02 è quello di determinare se una terapia HAART di semplificazione basata sulla somministrazione di NVP possa avere degli esiti differenti a seconda che NVP sia somministrata secondo una posologia BID (due volte al dì) rispetto ad una posologia QD (una volta al dì), posta in essere dopo 8 settimane di somministrazione BID. Effettuare uno "switch" al regime QD dopo una fase di "induzione" BID di 2 mesi potrebbe limitare, se questo è il meccanismo coinvolto, gli effetti avversi della posologia QD, sulla cui incidenza esistono comunque dati assai diffusi.

I soggetti arruolabili verranno reclutati tra coloro che, trattati con una HAART basata su IP, siano virologicamente soppressi da almeno 6 mesi. I due gruppi di pazienti potranno ricevere gli stessi NRTI di baseline o effettuare qualsiasi variazione degli stessi, in qualunque momento dello studio, a discrezione dello Sperimentatore. Obiettivo primario sarà verificare che vi sia una differenza nell'incidenza del fallimento virologico dopo 12 mesi nei due gruppi di pazienti randomizzati nel braccio trattato con NVP QD o in quello sottoposto a NVP BID, entrambi più due NRTI. L'obiettivo primario consisterà nella proporzione di pazienti con HIV-RNA (pVL) al di sotto del limite di detezione (< 50 cp/ml), nei due gruppi di pazienti a 12 mesi. Secondariamente verranno valutate, sempre a 12 mesi, la frequenza di eventi avversi nei due gruppi, la variazione delle cellule T CD4+ e CD8+ sia in termini assoluti sia percentuali, la frequenza degli eventi avversi clinici di grado 3-4 e quella di anomalie di laboratorio dello stesso grado.

Il protocollo è stato disegnato come studio di fase IIIb, multicentrico, prospettico, randomizzato, in aperto. Verranno inclusi 200 pazienti randomizzati in due gruppi secondo un rapporto 1:1.

Ggruppo A: NVP 200 mg BID più due NRTI. La somministrazione di NVP sarà di 200 mg una sola volta al giorno per le prime 2 settimane di trattamento (lead-in dose) e successivamente si passerà al dosaggio pieno.

Gruppo B: NVP 400 mg QD più due NRTI. Anche in questo gruppo, la somministrazione di NVP sarà per le prime 2 settimane di trattamento di 200 mg una volta al giorno (lead-in dose) e di 200 mg bid nelle successive 6 settimane. Dunque, all'inizio del terzo mese di trattamento, (dopo 8 settimane), si passerà alla terapia con NVP 400 mg QD mantenendo i due NRTI.

LO STUDIO SNODO

DENOMINATO TECNICAMENTE **NADIR 02**, È IL PRIMO STUDIO MULTICENTRICO IN ITALIA DOVE LO SPONSOR È UNA FONDAZIONE DI RICERCA ONLUS PATIENT-BASED E CHE UTILIZZA LA LEGGE SULLA NORMATIVA NO PROFIT DELLA RICERCA CLINICA.

Decreto del Ministero della Salute 17 dicembre 2004 (GU 43 del 22/2/2005).



Lo studio prevede, inoltre, una randomizzazione centralizzata ed effettuata via internet dalla CRO che si occuperà degli aspetti gestionali dello studio (GB Pharma Services and Consulting S.r.l., Pavia, www.gbpharma.it).

I pazienti randomizzati dovranno iniziare il trattamento di "switch" entro 15 giorni dalla comunicazione del gruppo di randomizzazione. Si effettueranno visite di controllo pianificate ai mesi 1, 2, 3, 6, 9 e 12, valutando le condizioni cliniche del paziente, la compliance alla terapia antiretrovirale, eventuale aggiunta di trattamenti per patologie concomitanti ed esami ematochimici, con particolare riguardo alla funzionalità epatica e alla situazione viroimmunologica.

Criteri di inclusione

I pazienti arruolati dovranno rispettare i seguenti criteri di inclusione: età compresa tra i 18 e i 65 anni, infezione da HIV-1 accertata, con qualsiasi livello di cellule T CD4+ e HIV-RNA inferiore alle 50 copie/ml da almeno sei mesi al momento della richiesta di randomizzazione, condizioni cliniche stabili e trattamento antiretrovirale costituito da un PI (più o meno "boosterato" con ritonavir) più due NRTI. Dovranno, invece, essere esclusi coloro che presentano infezioni opportunistiche attive, neoplasie, epatiti virali acute, tossicodipendenze e alcolismo, puntualizzando che non costituisce un criterio di esclusione una condizione di epatopatia cronica da HBV o HCV.

Non potranno partecipare le pazienti donne con livello di cellule T CD4+ superiore a 250, ovviamente, coloro che siano incapaci di fornire e/o mantenere un consenso informato. Non potranno essere inclusi i soggetti già trattati con NNRTI e che abbiano dovuto interrompere la terapia per fallimento virologico o

che abbiano assunto NVP, poi sospesa per intolleranza e/o tossicità. Il paziente dovrà considerarsi ritirato dallo studio nel caso sviluppi una tossicità di grado 4 con o senza ricovero ospedaliero ad essa relativo oppure una tossicità di grado 3 sintomatica. Per quanto riguarda le tossicità di grado 3 non sintomatiche la scelta se mantenere o meno il paziente nello studio spetterà allo Sperimentatore. Anche chi andrà incontro ad un fallimento virologico definito come due determinazioni della viremia, eseguite ad almeno una settimana di distanza l'una dall'altra, con una carica superiore alle 500 copie/mL.

È previsto l'allontanamento dallo studio anche per quei soggetti che sviluppino una patologia AIDS-definente o decidano, o ancora non si presentino più alle visite prefissate, (perso al follow-up), o decidano di sospendere o modificare la terapia con NVP nella quale era stato allocato. È previsto un gruppo esterno allo studio, che controlli come i criteri di arruolamento siano rispettati, che i fenomeni di fallimento virologico non si discostino in modo significativo dall'atteso e che non si verifichino tossicità inattese nei pazienti arruolati.

Il DSMB (Data Safety and Monitoring Board) è composto:

dal **Dr. Stefano Rusconi** (Dipartimento di Scienze Cliniche, Sezione di Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale "Sacco", Università di Milano);

dal **Dr. Ivano Mezzaroma** (III Clinica Medica, Policlinico Umberto I°, Università La Sapienza, Roma);

e dalla **Sig.ra Alessandra Cerioli** (membro LILA - Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS - e membro ICAB - Italian Community Advisory Board).

Per informazioni o contatti relativi al protocollo sono disponibili i seguenti riferimenti:

Renato Maserati
Roberto Gulminetti
Micaela Brandolini
email: rmaserati@smatteo.pv.it
tel: 0382 502959,
fax: 0382 423320)

Elena Zanaria
GB Pharma Services and Consulting S.r.l.
Via Ferreri, 11 - 27100 Pavia
email: ezanaria@gbpharmaservices.it
tel: 0382 530676
fax: 0382 302619

ACCESSI ALLARGATI

Aggiornamenti sul **TMC 114 (IP)** e **TMC 125 (NNRTI)**

Simone Marcotullio

DARUNAVIR (TMC 114)

Nome commerciale Prezista™, al dosaggio DRV/rtv 600/100 mg, su pazienti con infezione da HIV-1 pre-trattati e che abbiano già provato, fallendo, almeno due inibitori della proteasi ed un analogo non nucleosidico in commercio, sarà disponibile nel nostro paese al di fuori di studi clinici a partire da dopo l'estate 2007. Tuttavia la molecola è disponibile in Italia in numerosi studi clinici, anche su pazienti naive, all'interno di vari studi. Ci concentriamo nel dare notizia dello studio di fase IIIB C-226, il cosiddetto "accesso allargato al farmaco", che sostanzialmente consente ai pazienti in necessità di usufruire del beneficio clinico della molecola.

Ecco un elenco delle città dove è possibile reperire il farmaco, regione per regione:

Piemonte: Asti, Biella, Cuneo, Torino, Verbania, Vercelli.

Lombardia: Bergamo, Brescia, Cuggiono (MI), Lecco, S. Angelo Lodigiano (LO), Mantova, Milano, Monza, Pavia, Busto Arsizio (VA), Varese.

Veneto: Padova, Treviso, Venezia, Venezia Mestre (VE), Verona, Vicenza.

Friuli Venezia Giulia: Aviano (PN).

Liguria: Genova, Savona, San Remo.

Emilia Romagna: Bologna, Ferrara, Cesena-Forlì, Modena, Parma, Piacenza, Reggio Emilia, Rimini.

Toscana: Firenze, Firenze (Bagno a Ripoli), Grosseto, Lucca, Pisa.

Marche: Ancona, Pesaro.

Lazio: Roma.

Abruzzo: Pescara.

Campania: Napoli.

Puglia: Bisceglie, Taranto.

Calabria: Catanzaro.

Sicilia: Catania, Palermo.

Sardegna: Cagliari, Sassari.



ETRAVIRINA (TMC 125)

Al dosaggio di 200 mg due volte al giorno, per un totale di 4 compresse, è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa in fase III di sviluppo che ha dimostrato efficacia nel trattamento di pazienti anche con virus resistente ad altri antiretrovirali. Attualmente anche in Italia è in corso uno studio registrativo sull'utilizzo di etravirina in pazienti pluritrattati, in associazione con darunavir ed altri antiretrovirali decisi sulla base del test di resistenza per ogni paziente. I risultati di questo studio saranno resi pubblici nella seconda parte di quest'anno, una volta analizzati i dati di tutti i pazienti che hanno raggiunto le 24 settimane di trattamento. Questi dati saranno utilizzati per sottoporre la domanda di registrazione alle autorità regolatorie sia europee (EMA) che americana (FDA).

L'ACCESSO ALLARGATO

Attraverso questo studio si intende fornire l'accesso immediato al trattamento con TMC125 a pazienti portatori di infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana di tipo 1 (HIV-1), che hanno fallito precedenti regimi antiretrovirali multipli (ARV) e che hanno limitate opzioni terapeutiche con gli ARV attualmente approvati. I pazienti dovrebbero essere stati esposti ad almeno 3 classi di ARV o a 2 classi se hanno virus con resistenza primaria agli NNRTI. Essi dovrebbero inoltre aver precedentemente ricevuto due diversi regimi basati su IP (ritonavir a basso dosaggio non è considerato come regime IP), essere in un periodo di interruzione del trattamento o non essere virologicamente soppressi con il loro attuale regime ARV. Inoltre dovrebbero essere nelle condizioni di non poter usare gli NNRTI attualmente approvati a causa di resistenza (primaria o acquisita) e/o intolleranza.

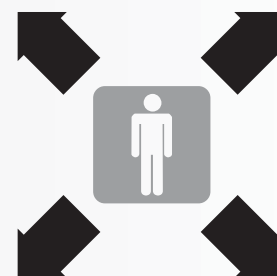
Principali criteri di inclusione nello studio:

1. Soggetti maschi o femmine oltre i 18 anni di età.
2. Soggetti con limitate opzioni di trattamento a causa di fallimento virologico o intolleranza a regimi ARV multipli.
3. Soggetti che siano stati esposti ad almeno 3 classi di farmaci ARV orali approvati: N[t]RTI, IP, NNRTI.
4. Soggetti che abbiano precedentemente ricevuto 2 diversi regimi basati su IP.
5. Soggetti che non possano assumere gli NNRTI attualmente approvati a causa di resistenza (primaria o acquisita) e/o intolleranza.
6. Soggetti che attualmente assumono un regime ARV e non raggiungono un'adeguata soppressione virologica (definita in base ad una confermata carica virale plasmatica rilevabile durante il trattamento in corso).

CENTRI SUL TERRITORIO ITALIANO

Questo l'elenco preliminare dei centri sul territorio italiano che verosimilmente saranno in grado di fornire la molecola tramite l'EAP, salvo approvazione dei comitati etici locali e/o dell'amministrazione dei singoli centri. I centri saranno gradualmente attivati nel 2007.

Altri centri italiani che dovessero avere la necessità di trattare pazienti con etravirina potranno chiederne l'utilizzo per uso compassionevole purché i pazienti abbiano le caratteristiche descritte per il programma di accesso allargato.



- Ospedale Spallanzani IRCCS **Roma**
- Policlinico Umberto I **Roma**
- Policlinico Gemelli **Roma**
- Ospedale S. Maria della Misericordia **Perugia**
- Policlinico Sant'Orsola Malpighi **Bologna**
- Ospedale Maggiore Pizzardi **Bologna**
- Ospedale Amedeo Di Savoia **Torino**
- Ospedale Luigi Sacco **Milano**
- Ospedale di Legnano **Milano**
- Ospedale S. Raffaele **Milano**
- Ospedali Civili **Brescia**
- Policlinico Universitario **Modena**
- Policlinico San Matteo **Pavia**
- Arcispedale S. Anna **Ferrara**
- Policlinico Paolo Giaccone **Palermo**
- Ospedale Careggi **Firenze**
- Ospedale S. Maria Annunziata **Antella-Firenze**
- Ospedale A. Manzoni **Lecco**
- Ospedale Galliera **Genova**
- Ospedale San Martino **Genova**
- Ospedale Castelli **Verbania**
- Ospedale di Circolo **Busto Arsizio**
- Ospedali Riuniti **Bergamo**
- Ospedale Misericordia **Grosseto**



NUOVI STUDI SUL TIPRANAVIR ANCHE IN ITALIA

Filippo Schlösser

Il tipranavir (nome commerciale Aptivus) è un inibitore della proteasi di seconda generazione somministrato sempre con ritonavir al dosaggio 500/200 mg BID (due volte al dì) su pazienti pre-trattati, che in particolare abbiano già fallito regimi antiretrovirale contenenti altri inibitori della proteasi e analoghi non nucleosidici attualmente in commercio. E' una molecola certamente d'aiuto in situazioni non d'esordio: è importante conoscerla meglio soprattutto attraverso studi clinici specifici. Riportiamo ciò che l'Italia offre a riguardo.

lo studio **SPRING**

SPRING o **I 182.98** è coordinato a livello internazionale da Kathleen Squires di Filadelfia, inizierà a breve ed arruolerà pazienti pre-trattati, fino a dicembre 2007, anche in Italia. Lo studio, multicentrico, in aperto, durerà 48 settimane e ha come obiettivi **l'analisi dell'efficacia e della tollerabilità del tipranavir (OBR+TPV/r 500/200 mg BID) utilizzando la metodica TDM per determinarne l'utilità potenziale.**

I pazienti previsti sono 400, categorizzati per razza e sesso. In particolare saranno arruolati 200 uomini (100 bianchi e 100 di colore) e 200 donne (100 bianche e 100 di colore). L'utilizzo del TDM (alle settimane 2, 4, 8, 12, 24 per tutti) implica la possibilità di un aggiustamento del dosaggio in caso di necessità. Il TDM sarà rilevato anche sulle concentrazioni trough del ritonavir. In caso di aggiustamento del dosaggio questo sarà possibile alle settimane 4, 6, 10, 14, 18, 22, 26 e 30. I bracci previsti sono 2: uno prevede l'utilizzo di TDM e l'altro secondo le linee guida.

I pazienti devono avere almeno 50 CD4 e HIV RNA di oltre 1000 copie al basale. Tra i criteri di esclusione vi sono: l'uso di sostanze d'abuso e di estrogeni, la candidiasi, l'herpes simplex, il MAC, la polmonite nelle ultime due settimane precedenti lo screening. Il protocollo definisce modalità e dosaggi di aggiustamento della terapia a seconda dei risultati del TDM.

I centri che arruoleranno in Italia sono:

Istituto S. Raffaele - Milano - Prof. Lazzarin
INMI Spallanzani - Roma - Dr. Antinori e Dr. Narciso
Ospedale di Verona - Prof. Concia
Amedeo di Savoia - Torino - Prof. Di Perri
Ospedale di Modena - Modena - Prof. Esposito
Ospedale Civile - Rimini - Dr. Ortolani

lo studio **TICINO**

TICINO o **I 182.99** è coordinato da Yves Benhamou e Christine Katlama del Pitié Salpêtrière di Parigi, inizierà in parallelo allo SPRING ed arruolerà fino a dicembre 2007 anche in Italia. Anche questo studio è multicentrico, in aperto e durerà 48 settimane arruolando 200 pazienti. Gli obiettivi sono: **studio di tollerabilità ed efficacia del TPV in pazienti pre-trattati, con coinfezione da HCV o da HBV, con valutazione TDM.**

La randomizzazione prevede due bracci: un braccio TDM con 100 pazienti (OBR+TPV/r 500/200 mg BID) con aggiustamento del dosaggio di TPV o di ritonavir se il TDM lo richiede alle settimane 4, 6, 10, 18, 22, 26 e 30 sulla base del quoziente inibitorio o della carica virale. L'altro braccio con 100 pazienti non avrà il controllo TDM. Non è previsto aggiustamento del dosaggio. I pazienti ammessi allo studio devono avere assunto tre classi di farmaci (NRTI, NNRTI, IP) per un minimo di 3 mesi per classe e devono dimostrare resistenza a più di un IP. I CD4 devono essere oltre 50, l'HIV-RNA oltre mille copie al basale, transaminasi minore del grado 3. Tra i criteri di esclusione vi sono la candidiasi, l'herpes simplex il MAC e la polmonite diagnosticati nelle due settimane precedenti allo screening. Il protocollo definisce i criteri di aggiustamento della terapia per i pazienti nel braccio TDM.

I centri che arruoleranno in Italia sono:

Ospedale Sacco - Milano - Prof. Galli
Istituto S. Raffaele - Milano - Prof. Lazzarin
IRCCS S. Matteo - Pavia - Prof. Minoli e Prof. Filice
INMI Spallanzani - Roma - Dr. Antinori e Dr. Narciso
Spedali Civili - Brescia - Prof. Carosi
Ospedale Civile - Padova - Dr.ssa Cattelan
Ospedale di Verona - Prof. Concia
Ospedale di Modena - Modena - Prof. Esposito
Ospedale di Bari - Bari - Prof. Pastore
Università Federico II di Napoli - Napoli - Dr. Nappa
Ospedale Civile - Rimini - Dr. Ortolani

COMMENTO DI DELTA

I due studi sono innovativi in quanto prevedono l'utilizzo del monitoraggio terapeutico dei livelli ematici dei farmaci IP (TDM) per prevenirne le tossicità e correggerne il dosaggio di conseguenza. Il braccio di controllo confermerà la validità della metodica TDM. Inoltre è utile sapere se il TPV può essere utilizzato in pazienti con coinfezione in modo da mettere in campo un'ulteriore alternativa terapeutica per i pazienti pre-trattati.

Comunque, data l'azione del tipranavir sugli enzimi epatici, riscontrata in alcuni pazienti degli studi registrativi, abbiamo qualche perplessità nell'accettare incondizionatamente il TICINO. Ci auguriamo che il DSMB effettui un monitoraggio costante e critico per prevenire problemi epatici ulteriori nei pazienti già colpiti da coinfezione. E, viceversa, speriamo che questo studio possa dimostrare che la tossicità epatica del farmaco sia stata sovrastimata e quindi che vi sia spazio per un'ulteriore strategia terapeutica per pazienti coinfecti.



Rivista di informazione sull'HIV
N. 34 - Aprile 2007

Direttore Responsabile: Filippo von Schlösser

Redazione: Simone Marcotullio, David Osorio, Roberto Biondi

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: Valentina Biagini, Simone Marchi

Grafica a cura di: Stefano Marchitello e Arianna Amato - 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

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

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. 34 di Delta

BUONUMORE a RISCHIO

Esiste un legame tra depressione e resistenza insulinica?

Nadir

Diversi lavori hanno ipotizzato in passato una relazione tra eccesso di carboidrati nella dieta e alterazioni dell'umore. È recentissimo lo studio di Timonen et al. pubblicato sul **BMJ** (January 1, 2005; 330:17-18) che stabilisce una **correlazione tra depressione e resistenza all'insulina**. Il lavoro è stato svolto nella città finlandese di Oulu, monitorando con un test molto preciso la situazione depressiva e la resistenza insulinica all'interno di un ampio gruppo omogeneo di coetanei della stessa città. Non solo la correlazione è risultata essere statisticamente significativa, **ma la gravità dei sintomi depressivi aumentava con la resistenza all'insulina**.

La resistenza all'insulina

La **resistenza insulinica** (o insulinoresistenza) è una particolare **caratteristica del metabolismo degli zuccheri** che indica come, per ottenere gli stessi effetti metabolici, occorra una maggiore quantità di insulina. Questo ormone prodotto dal pancreas è indispensabile per fare entrare lo zucchero nelle cellule e farle funzionare.

Quando nel sangue è presente più zucchero di quanto serva (come avviene appunto dopo aver mangiato carboidrati e dolci) l'insulina viene immessa in circolo in gran quantità, e fa il suo dovere: **prende lo zucchero circolante e lo trasforma in grasso** facendolo entrare rapidamente nelle cellule grasse e negli strati adiposi.

Quando non lo fa, il livello degli zuccheri nel sangue rimane più alto della norma (iperglicemia). Paradossalmente tuttavia, anche le persone ipoglicemiche sono spesso anche resistenti all'insulina. I forti mangiatori di carboidrati tendono però a sviluppare una resistenza insulinica, e a questo punto, il quantitativo di insulina necessario a ridurre lo zucchero in circolo sarà maggiore.

Le conseguenze di questa alterazione sono di vario tipo, ma in particolare si osserverà un maggiore accumulo del grasso e una voglia di dolci più elevata (tipica del circolo vizioso del "craving"). C'è una **profonda diversità tra un episodio acuto di tensione** (uno stress improvviso, una paura, una delusione d'amore) che tendiamo a sopire temporaneamente con l'aiuto di qualche alimento di velocissimo assorbimento (zucchero, dolce, alcol) e una **situazione continua di malessere emotivo** accompagnata dall'assunzione di questo stesso tipo di alimenti.

Se infatti la reazione temporanea tende ad autolimitarsi, l'uso continuo di zuccheri per dar sollievo a tristezza, noia o malessere tende a perpetuarsi nel tempo, anche perché **in questo caso l'organismo mette in**



moto particolari processi biochimici, strettamente legati all'azione dell'insulina, **che possono provocare veri e propri stati di depressione**. Tanto che il modo in cui recepiamo certi avvenimenti può dipendere proprio dal tipo di cibi che mangiamo e dalle nostre abitudini alimentari (e di movimento).

Più elevata è l'insulinoresistenza, più grave è la depressione

Il dato più interessante verificato dallo studio finlandese è che **le persone con la più alta resistenza insulinica presentavano anche i sintomi depressivi più gravi**. Inoltre, il confronto con i soggetti normali, era fortemente significativo.

Teniamo presente che **la resistenza insulinica porta frequentemente a malattie** come il diabete e la policistosi ovarica, ma che proprio per questo, dal lavoro sono stati esclusi tutti i soggetti con un diabete già diagnosticato (alcuni studi precedenti avevano infatti già verificato come livelli di depressione più elevati della norma siano più frequenti in pazienti con una diagnosi di diabete).

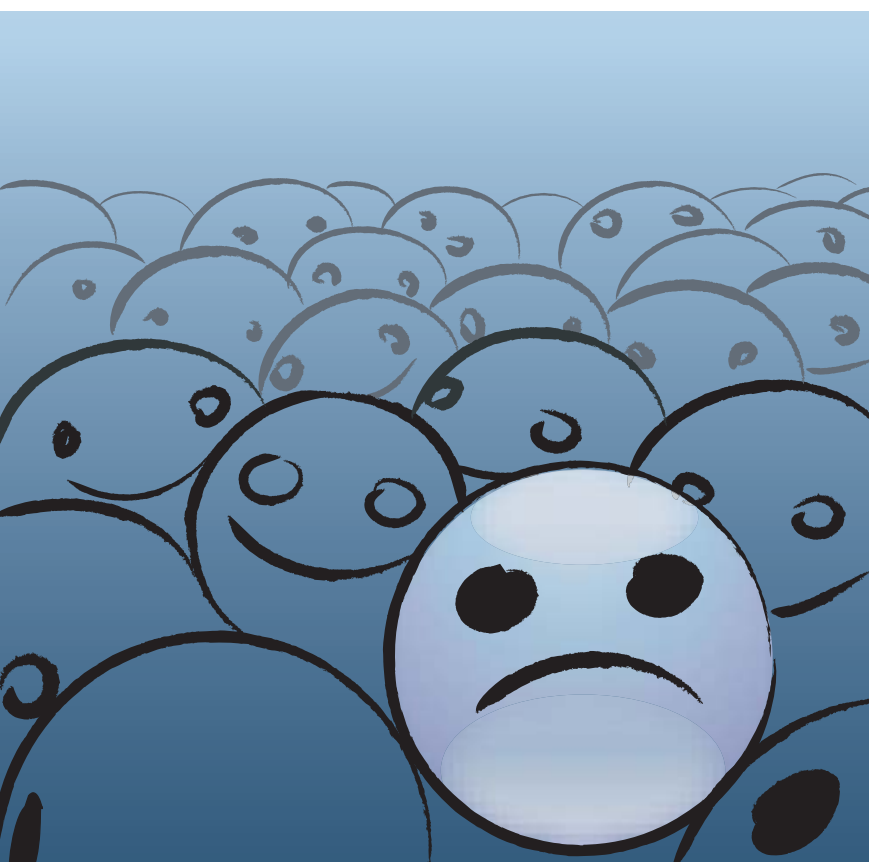
I soggetti che hanno preso parte al lavoro erano quindi tutte persone sostanzialmente normali, rese però diverse dal loro metabolismo nascosto, come può accadere ad ognuno di noi che mangi in modo costantemente squilibrato.

E infatti **la connessione tra resistenza all'insulina e gravità dei sintomi depressivi nei soggetti con alterazione della tolleranza al glucosio, si è manifestata prima ancora dell'eventuale sviluppo del diabete**, come si è potuto verificare appunto grazie all'esclusione dallo studio di tutti i soggetti con un diabete già diagnosticato al momento dell'inizio della ricerca.

Soluzioni pratiche

Le soluzioni a questo problema sono le stesse che portano alla prevenzione del diabete e alle tante malattie connesse con l'obesità e con la resistenza all'insulina. **Si tratta di soluzioni che ognuno può mettere in pratica nella propria quotidianità** in modo molto semplice.

La **dieta GIFT** per esempio, è stata creata specificamente per aiutare le persone a riportare in equilibrio la propria resistenza insulinica, dimagrire e stare in salute. Una integrazione minerale di importante utilità nella regolazione della sensibilità insulinica è ottenibile sia con il Cromo sia con il Magnesio.



Nicola Squillace e Gabriella Orlando

Commento degli esperti della Clinica Metabolica Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Lo studio di Timonen (1) non è certamente l'unica voce riguardo al tema dell'associazione tra insulino-resistenza e sintomi depressivi. In effetti in letteratura sono presenti diversi studi sia a favore (2-4) che contro (5,6) tale ipotesi, mentre una recente metanalisi sancisce che la depressione rappresenta un fattore di rischio per insorgenza di diabete di tipo 2 (7).

E' interessante notare come Lawlor abbia pubblicato sul BMJ due lavori a nove mesi di distanza che hanno dato risultati abbastanza contraddittori: in una prima coorte (3) composta da 2512 soggetti di sesso maschile risultava che l'insulino-resistenza non fosse associata a riduzione dei sintomi depressivi, nella seconda coorte (5) composta invece da 4286 donne si evidenziava una riduzione della frequenza di sintomi

depressivi all'aumentare dell'insulino-resistenza. Lo studio di Adriaanse(4) condotto su una coorte olandese di 541 pazienti della città di Hoorn concorda con i dati di Timonen per quanto riguarda insulino-resistenza e depressione, ma la correlazione era molto debole.

Riguardo allo studio di Timonen in particolare già Smith DJ (BMJ 2005;330:965) puntualizzava che le differenze tra i controlli ed i pazienti con intolleranza glucidica per quanto riguarda il punteggio del Beck Depression Inventory (BDI) erano davvero minime e di discutibile rilevanza sul piano clinico. In particolare i controlli mostravano una mediana di 5 ed i pazienti solo una mediana di 6 al punteggio del BDI.

Considerando che un punteggio <10 corrisponde al range di normalità al BDI e che tale punteggio considera significativi per depressione di grado medio solo valori >19, Smith contesta che una differenza di 1 punto possa essere considerata significativa e che potrebbe essere spiegata semplicemente da fattori come la concomitanza di altri disturbi psichiatrici o da trattamento con psicofarmaci in atto non valutati nell'analisi di Timonen.

Il punto fondamentale a nostro avviso è che gli studi a riguardo non sono paragonabili soprattutto perché sono stati utilizzati metodi diversi per porre diagnosi di depressione e/o per rilevare sintomi associati ad alterazioni morfologiche che spinge i pazienti a recarsi presso il nostro servizio; la possibilità di accedere ad un trattamento chirurgico spesso migliora lo stato depressivo.

La presenza di tali fattori rende molto difficile avere una casistica pura per studiare la possibile correlazione tra depressione e resistenza insulinica.

Nicola Squillace e Gabriella Orlando sono Infettivologi presso la Clinica Metabolica, Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Timonen M, Laakso M, Jokelainen J, Rajala U, Meyer-Rochow VB, Keinanen-Kiukkaanniemi S (2005) Insulin resistance and depression: cross sectional study. Br Med J 2005; 330:17-18.
2. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torrens JI, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. Diabetes Care 2004; 27: 2856-2862.
3. Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Ebrahim S et al Insulin resistance and depressive symptoms in middle aged men: findings from the Caerphilly prospective cohort study. Br Med J 2005; 330:705-706.
4. Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Snoek FJ and Pouter F Associations between depressive symptoms and insulin resistance: The Hoorn Study Diabetologia 2006; 49:2874-2877.
5. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S Association of insulin resistance with depression: cross sectional findings from the British Women's Heart and Health Study. Br Med J 2003; 327:1383-1384.
6. Schlotz W, Ambery P, Syddall HE, Crozier SR, Sayer AA, David CC, Phillips IW and the Hertfordshire Cohort Study Group Specific associations of insulin resistance with impaired health-related quality of life in the Hertfordshire Cohort Study Qual Life Res. 2006 Nov 8; [Epub ahead of print].
7. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ and Pouter F Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis Diabetologia (2006) 49: 837-845.

Roberto **Biondi**

"I peccati dei padri ricadono sui figli". Quando ho cominciato a rileggere *"Spettri"* di Henrik Ibsen, poeta e drammaturgo norvegese (1828 - 1906), di cui quest'anno ricorrono i cento anni dalla morte, mi sono subito reso conto di quanto il più grande e disilluso cantore del disagio della civiltà, sia simbolicamente più che mai attuale e legato da un sottile filo rosso a quella che, fino a poco tempo fa, e forse ancora adesso, è stata considerata "la peste" del ventesimo secolo: l'aids.

In *"Spettri"* Ibsen narra la vicenda di Helene Alving, una delle numerose figure femminili del suo teatro che vivono passionatamente la loro esistenza, soffrendo fino all'esasperazione il proprio dramma interiore, e di suo figlio Oswald, il quale ha vissuto a Parigi ed è appena rientrato a casa (in una residenza di campagna in riva a un grande fiordo della Norvegia occidentale), ancora inebriato dalla vita d'artista che si svolge nella capitale francese: Oswald è un pittore.

Helene Alving, per onorare la memoria del marito scomparso, ha finanziato la costruzione di un asilo, assistita da un vecchio amico, il pastore Manders. A Oswald sua madre ha sempre nascosto la vera personalità del padre, un uomo corrotto e alcolizzato che amava dar sfogo ai suoi piaceri più sfrenati nella sua tenuta, e che aveva abbandonato per rifugiarsi tra le braccia del pastore, il quale a sua volta l'aveva respinto per l'onorabilità.

Il sottile filo rosso che lega *"Spettri"* all'aids è la malattia, ma soprattutto il suo stato e, inevitabilmente, il doverlo rivelare, e confessare, prima di tutto a se stessi, ma poi anche a chi si ha vicino.

Oswald rivela a sua madre di essere affetto dalla sifilide, probabilmente contratta durante la sua vita da bohemien a Parigi. Ha paura di ridursi a un vegetale e spera che Regine, la domestica di cui è innamorato, acconsenta ad aiutarlo a togliersi la vita con la morfina quando la malattia giungerà all'ultimo stadio. Ma non appena Regine capisce che Oswald è malato, e che fra l'altro è il suo fratellastro, lascia la casa per una nuova vita.

La signora Alving dunque, stretta dalla morsa dei sensi di colpa, confessa a Oswald la vera natura di suo padre e che la sifilide è una tara ereditata da lui.

Ora spetta a lei decidere se aiutare il figlio a morire con la morfina oppure no! Il dramma si conclude col sorgere del giorno e Oswald che scivola nello stadio terminale della malattia invocando il sole.



Sia per la sifilide allora, che per l'aids oggi (divenuto una malattia cronica, intorno alla quale si studiano gli effetti collaterali delle terapie, più che quel primario bisogno di vivere o morire di un tempo, e una miglior qualità della vita dei pazienti) il sole, simbolo di speranza, è la luminosità su cui va impostata l'informazione e la prevenzione.

Lo stato d'animo dei personaggi di *"Spettri"*, scritto da Ibsen a Sorrento nell'estate del 1881, è interessante compararlo a uno stato d'animo attuale, di quanti moderni Oswald (uomini e donne) si trovino di fronte alla scoperta traumatica di aver contratto una malattia sessualmente trasmessa, quale l'hiv (che presumibilmente perderà per la vita), la debbano prima di tutto accettare e sentano in seguito il bisogno di confidarsi con qualcuno: la famiglia, un amico, il proprio partner, Dio...!

Proprio perché ancora oggi troppo spesso la prevenzione è piena di censure e ipocrisie, specialmente per le menti più giovani e idealiste (ma non solo), affrontare l'idea coraggiosa e coscienziosa di fare il test dell'hiv, anche rischiando un'eventuale risposta di sieropositività, è tanto più difficile, quanto più facile metterla nel ripostiglio della propria mente, colti da quella nefasta sindrome dello struzzo che prima o poi però riporterà tutti i nodi al pettine chiedendo un conto molto salato.

I tabù, le ipocrisie, la poca chiarezza, l'informazione ambigua, lo stesso prezioso dialogo che spesso manca all'interno del nucleo familiare, della scuola, la conseguente possibile discriminazione, la censura della chiesa; di fronte a questi "cavalieri della fede in sé", come avrebbe detto Kierkegaard, si erge, tra impegno incondizionato ed inerzia, la "maggioranza silenziosa": i vigliacchi, gli ossessi, gli spiriti deboli e limitati.

Tutti questi mediocri sono i veri nemici di Ibsen, che li ha violentemente attaccati, a parole velate talora, apertamente di solito; e, oggi, i veri amici dell'aids e dell'ignoranza che vi naviga attorno.

George Bernard Shaw, grande ammiratore del drammaturgo norvegese, ha denominato giustamente "ibsenismo" la sua contestazione della morale tradizionale - il timore-di-ciò-che-dirà-la-gente, il rispetto delle convenienze e dell'ordine stabilito - tutto ciò che ha suggerito al grande drammaturgo norvegese l'ideazione di eroi inflessibili ed innegabilmente eccessivi.

È l'inflessibilità infatti a essere sovente legata agli eccessi nascosti, ai peccati banditi ma commessi, al fascino ambiguo delle apparenze, al gusto del diverso messo all'indice, a *"quell'opposit of sex"* di cui vergognarsi alla luce del sole ma praticarlo nell'oscurità. Insomma, il poeta direbbe: il più pulito c'ha la rogna!

Se 125 anni fa Oswald si era trovato a dover affrontare da solo la scoperta della malattia, oggi a distanza di più di un secolo quella stessa solitudine poco è cambiata. E i dati emersi sembrano confermare che il sostegno di persone, sia familiari che amici, è fondamentale per le conseguenti reazioni emotive di chi scopre la propria sieropositività.

Le Associazioni dei pazienti, in un terreno comune, hanno rafforzato l'informazione e la cognizione di uno stato di cose, quali la malattia e l'identificazione dell'individuo tragicamente azzerato, evitando così, in un contesto sociale privo di informazione adeguata, discriminazione e annientamento anche di fronte a quello che un tempo era il rapporto piramidale medico-paziente, che vedeva il medico affermare inconfutabile le sue decisioni su una persona terrorizzata, ignorante e muta. Ma se le Associazioni dei pazienti, l'informazione, la consapevolezza, i ritrovati rapporti ospedalieri con personale medico e paramedico sempre più preparato e sensibile, danno alla persona che si scopre oggi sieropositiva un input mediatico completamente diverso da quello che abbiamo avuto in passato, facendole capire il potenziale valore aggiunto, che poi è il goal di tante nostre conquiste fatte in questi anni, il doverlo rivelare è ancora un dramma di angoscia, estrema solitudine e umiliazione.

Compatire, dal latino *cum patior*, l'unione nella sofferenza, la *pietas* di condividere con qualcuno uno stato d'animo doloroso abbracciandolo con

indulgenza (senza commiserarlo scusandolo, senza implicare automaticamente l'idea del peccato, e quindi quell'idea di macchia legata a imprudenza, negligenza e imperizia, imputando quel senso di colpa che fa dell'amore un malcostume e della vita un inganno), è sì il necessario bisogno di condivisione ma soprattutto il bisogno di sostegno che una persona necessita per non affondare nell'ansia, nella depressione, nell'angoscia, nell'isolamento e in una mancata aderenza a un'eventuale terapia.

Quel sole che Osvald vide sorgere all'alba della sua fine,

oggi vorrei sperare che fosse invece l'inizio di una nuova luce, di consapevolezza e unione per tutti quanti, direttamente o indirettamente, sono coinvolti nell'hiv-aids.

Quando dirlo? Come dirlo? Perché dirlo?

Non si può aggiungere trauma a trauma, non si può lasciare senza via d'uscita quel tunnel, dentro il quale in tanti si sono trovati a dover brancolare da soli nel buio accecati dal dolore. Come le strutture sanitarie sono migliorate in tutti questi anni anche grazie al dialogo con le Associazioni e alla forza di quanti hanno saputo far valere i propri diritti, così anche la società e la famiglia devono essere educate a non lasciar affondare nella palude dell'ignoranza chi dalla propria inconsapevolezza, o leggerezza, come direbbe Calvino, e non superficialità, fidandosi di troppa umanità e troppo amore, ha avuto un effetto boomerang.



Nel 1881 Osvald si confidava così a sua madre:

OSVALD

Mamma posso sedermi vicino a te?

SIGNORA

Sì, vieni, figliuolo caro.

OSVALD

Debbo dirti una cosa, mamma.

SIGNORA

Ti ascolto.

OSVALD

Perché non posso più sopportarlo.

SIGNORA

Ma che cosa? Cos'è?

OSVALD

Non ho mai avuto il coraggio di scrivertelo; e da quando sono a casa...

SIGNORA

Osvald, cosa c'è?

OSVALD

Ho cercato di scacciare quei pensieri... di liberarmi. Non ci riesco.

SIGNORA

Osvald, ora devi dirmi tutto!

OSVALD

Mi sono lagnato della fatica del viaggio... non è questo che sento; non è una stanchezza normale...

SIGNORA

Non sarai mica ammalato?

OSVALD

Non sono proprio ammalato; non ho quel che si chiama comunemente una malattia. Mamma, io sono fiaccato spiritualmente... rovinato... non potrò lavorare mai più!

SIGNORA

Osvald! Guardami! No, no, non è vero.

OSVALD

Non poter mai più lavorare. Mai... mai più. Essere come un morto che vive. Mamma, puoi immaginare nulla di più orribile?

SIGNORA

Mio povero figlio! Com'è successa questa cosa atroce?

OSVALD

È proprio questo che non riesco a capire. Non ho mai

fatto una vita disordinata. In nessun senso. Non devi pensare questo di me, mamma. Non l'ho fatto mai.

SIGNORA

No che non lo penso, Osvald.

OSVALD

Eppure m'ha colpito lo stesso questa spaventosa sciagura!

SIGNORA

Ma passerà, vedrai. È soltanto il lavoro eccessivo, credi a me.

OSVALD

Lo credevo in principio, non è così.

SIGNORA

Quando te ne sei accorto?

OSVALD

Appena ritornato a Parigi. Cominciai a sentire dolori violentissimi alla testa... dietro la testa, come se mi avessero avvitato un cerchio di ferro.

SIGNORA

E allora?

OSVALD

In principio credevo che fosse il solito mal di testa. Ma non era quello. Non potevo più lavorare. La mia forza era come paralizzata. Pareva che tutte le mie facoltà mi avessero abbandonato. La vertigine mi prendeva... alla fine andai da un medico... e da lui seppi tutto.

SIGNORA

Che cosa vuoi dire?

OSVALD

Gli descrissi tutto quel che sentivo. Mi fece una serie di domande che mi sembravano tutte estranee alla questione. Non capivo dove volesse arrivare.

SIGNORA

E poi?

OSVALD

Alla fine disse: c'è in lei, fin dalla nascita, qualcosa di bacato... adoperò la parola francese *vermoulu*.

SIGNORA

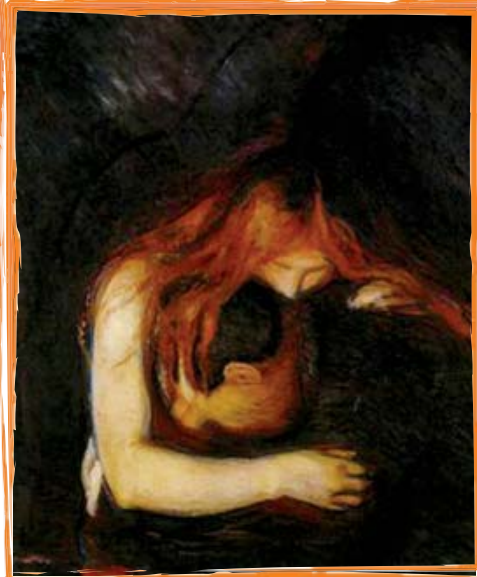
Che cosa intendeva dire?

OSVALD

Non capivo. Lo pregai di spiegarsi più chiaramente e allora disse: i peccati dei padri ricadono sui figli.

Osvald resterà nel senso di colpa finché sua madre non gli dirà la verità su suo padre.

Quanti casi analoghi di trasmissione del virus hiv-aids sono accaduti da genitori a figli? Quanti figli, tra quelli che ce l'hanno fatta, sono cresciuti con questo marchio infame che tanto li ha discriminati sin dall'infanzia? Quindici anni fa cosa accadeva all'interno di una casa quando un ragazzo tornava col responso della sieropositività? Non bastava dire stai attento. Spesso quel senso di onnipotenza e autodistruzione connaturati prevalevano spingendo molti individui a sfidare se stessi a un'idea apparentemente astratta perché infinitamente microscopica. All'inizio del 2007 si volta pagina.





14° Conference on Retrovirus and opportunistic infections

Los Angeles, 25-28 Febbraio

David **Osorio**
Filippo **Schlösser**
Simone **Marcotullio**

NUOVI FARMACI

Fasi III - MARAVIROC e RALTEGRAVIR: due nuove classi

Maraviroc è un antagonista del co-recettore CCR5 e Raltegravir (MK 0518) è un inibitore dell'integrasi. Gli studi presentati sono di fase IIB e III su pazienti pre-trattati e con resistenze. Entrambi i farmaci sembrano potenti, sicuri e ben tollerati nel breve periodo (24 settimane). Essi sono anche in studio su pazienti naive. Certo è che si apre un mondo tutto da scoprire: Nuove resistenze? (soprattutto per gli inibitori dell'integrasi è stato presentato uno studio per un inibitore dell'integrasi di "seconda generazione", in quanto raltegravir presenta percorsi di resistenza, abs 87, sull'MK2048).

Nuove tossicità? Nel brevissimo periodo sembra tutto tranquillo...ma tutti quanti abbiamo imparato che sulle tossicità bisogna attendere "tempo", anche anni, prima di poter "deliberare". L'anti-CCR5 maraviroc di Pfizer, che ricordiamo agisce al di fuori della cellula CD4, ha ricevuto un percorso accelerato per l'approvazione dalle autorità regolatorie USA ed europee: si prevede la commercializzazione nel nostro paese all'inizio del 2008. L'accesso allargato alla molecola in Italia è pronto a partire. Il programma di Pfizer in proposito sembra solido e capillare. Raltegravir di Merck, al momento, ha un accesso allargato più limitato: ci viene tuttavia assicurato che chi avrà comunque bisogno del farmaco non troverà ostacoli, anche se per ora i numeri mostrati da Merck per il programma sono di poche decine, almeno nei primi mesi. Prevista l'approvazione in USA per fine 2007.



MARAVIROC - MOTIVATE 1 e 2 (Nelson e Lalezari, abs 104aLB e 104bLB) sono i nomi degli studi di fase IIB e III di Pfizer sull'antagonista del CCR5 (. Rispetto al placebo, in presenza di un background terapeutico ottimizzato (OBT), è doppia la percentuale di pazienti che hanno raggiunto "carica virale < 400 cp/mL" rispetto al placebo. Oltre il doppio anche il guadagno in termini assoluti dei CD4, sempre rispetto al placebo. La riduzione media della carica virale in tutte le tipologie di pazienti (HIV RNA > o < di 100.000 cp/mL al basale) è stata di 2 log. Nel Motivate 1 i pazienti hanno ricevuto maraviroc 150 mg o una volta al dì (QD) o due volte al dì (BID). I CD4 al basale erano 150 e 4.8 era la carica virale. Il 70% dei pazienti aveva un numero di farmaci attivi < 2 e il 43% dei pazienti ha anche assunto Fuzeon.

Nel gruppo QD la riduzione di carica virale è stata di 1.95 log e nel gruppo BID di 1.82 versus placebo + OBT di 1.03. HIV RNA < 400 cp/mL, rispettivamente rispetto al placebo, nel 60% versus il 31%. HIV RNA < 50 cp/mL, rispettivamente rispetto al placebo, nel 44% versus il 24%. L'aumento di CD4 è stato di 110 cellule versus 50. I risultati di Motivate 2 sono stati molto simili. Nessuna particolare segnalazione in termini di sicurezza.

RALTEGRAVIR - BENCHMRK 1 e 2 (Cooper e Steigbigel, abs 105aLB e 105bLB) sono i nomi degli studi di fase III di Merck sull'inibitore dell'integrasi. I pazienti erano fortemente pre-trattati e hanno ricevuto 400 mg BID o placebo + OBT. I CD4 al basale erano 150 e 30.000-40.000 era la carica virale. Ancora, rispetto al placebo ed in presenza di un background terapeutico ottimizzato, è doppia (77% versus 34%) la percentuale di pazienti che hanno raggiunto carica virale < 400 cp/mL. Ugual il trend per < 50 cp/mL: 62% versus 33%. Doppio anche il guadagno in termini assoluti dei CD4 (100 versus 50). La riduzione media della carica virale è stata di 2 log nel braccio con MK 0518 rispetto a solo 1 log nel braccio con placebo. Promossa la tripletta TMC 114/r + enfuvirtide + MK 0518 (HIV RNA < 400 cp/mL nel 98% dei casi alla settimana 16).

Per i pazienti con nessun farmaco attivo nell'OBT, il 61% ha raggiunto carica virale < 400 cp/mL. In merito alla discriminante HIV RNA > o < di 100.000 cp/mL al basale: 88% versus 64% ha raggiunto HIV RNA < 400 cp/mL. Ha chiaramente risposto meglio chi aveva un numero maggiore di farmaci attivi. Nessuna particolare segnalazione in termini di sicurezza. Presentato anche uno studio di farmacocinetica dell'inibitore dell'integrasi GSK 364735 (Reddy, poster 562) che dimostra la tollerabilità della molecola che inizierà a breve gli studi a fase II su persone con HIV.

FUZEON: SI oppure NO?

Nadir si è sempre impegnata per il corretto utilizzo di una specialità medicinale - enfuvirtide (Fuzeon T-20), che in un target ben determinato di pazienti, è spesso "la chiave di volta" per il successo virologico ed immunologico. D'altronde questi nuovi dati su nuove molecole di nuove classi confermano che, in presenza di un background efficace (più farmaci sono, meglio è!) il farmaco nuovo "funziona meglio". Il test di resistenza rimane la guida d'elezione per la scelta del background,

Fotografie: David Osorio



Moca - Frank Gehry

ossia dei farmaci di accompagnamento. Il TMC 114/r funziona meglio se accompagnato, almeno in prima battuta, da T-20. E' così anche per maraviroc e raltegravir? Logica vorrebbe di sì, tuttavia, guardando i dati "in prima analisi", non sembra che l'introduzione di T-20, farmaco a somministrazione complessa e oggettivamente costoso, dia tutto questo valore aggiunto. Riteniamo che ci vorrà tempo per valutare questo aspetto delicato: è invece importante esortare i pazienti a prendere "al volo" l'occasione di avere tante molecole, compreso T-20, da combinare, eventualmente per un periodo di tempo limitato prima di "semplificare", ma che consentano di raggiungere l'importante obiettivo della non rilevabilità della carica virale.

Nella hall della Conferenza - Domande & Risposte a Martin Markowitz

Delta: Ad un super-trattato, cosa prescriveresti oggi?

M.M.: TMC 114/r + CCR5 + Inibitore dell'Integrasi.

Delta: Preferenze tra CCR5 e Inibitore dell'integrasi?

M.M.: Ho lavorato con entrambe le classi, mi piacciono tutte e due.

Delta: E il T-20 non lo aggiungeresti?

M.M.: No. E' un farmaco troppo difficile. I farmaci che ho citato sono più semplici, di facile assunzione, senza cross-resistenze e potenti. Ricordiamoci che bisogna sempre considerare il paziente: "è diventato un super-trattato anche per problemi di aderenza?" Allora perché dare il T-20... è molto impegnativo.

Fasi II - ELVITEGRAVIR E TMC278

Elvitegravir (GS9137) è un inibitore dell'integrasi sviluppato da Gilead. TMC 278 è un analogo non nucleosidico sviluppato da Tibotec. Presentati gli studi di fase II, che contemplano diversi dosaggi. Sono "un passo indietro" nello sviluppo clinico rispetto ai farmaci precedenti.

ELVITEGRAVIR (Zolopa, abs 143LB) - Studio su 278 pazienti pretrattati, a 3 dosaggi differenti. Al basale i pazienti avevano 4.5 log di carica virale e 150 CD4. Al dosaggio 125 mg QD potenziato con 100 mg di ritonavir la riduzione alla settimana 24 di carica virale è stata di 1.7 log versus il braccio di paragone (spesso contenente TMC 114 o tipranavir). Riduzione di 2 log: 76% versus 51% nel braccio comparatore senza farmaco. Nessun particolare problema di sicurezza segnalato. Il farmaco sembra molto potente.

TMC 278 (Pozniak, abs 144LB) - Studio C 204 a 48 settimane su 400 pazienti naïve che mette a confronto questo nuovo farmaco della Tibotec a diversi dosaggi, con efavirenz.

La vita media del farmaco è di 45 ore. L'80% dei pazienti in tutti i bracci ha avuto carica virale < 400 cp/mL. Riduzione in log 2.6 ed aumento di CD4 di 130. Al basale: CD4 di 200 cellule e 70.000 di carica virale. Dosaggio selezionato per gli studi futuri: pillola da 75 mg, una volta al dì. Non sono stati registrati cambiamenti nei profili lipidici con il nuovo farmaco.

Minori anche sonnolenza, vertigine, rash, sogni vividi.

Interessante l'ipotesi dei ricercatori: il TMC 125 potrà essere somministrato in primo schema terapeutico e il 278 in sequenza, dato che non presenta resistenze crociate con il 125 (Bauman, abs 88).





EFFETTI COLLATERALI

Efavirenz più implicato di lopinavir/rtv nella lipoatrofia

Nello studio **ACTG 5142** (Haubrich, abs. 38) a 96 settimane (diagnostica utilizzata: DEXA alle settimane 48 e 96. Lipoatrofia definita come perdita del 20% di grasso rispetto al basale) il regime EFV + 2 NRTI (32% dei pazienti) si è dimostrato significativamente più implicato nello sviluppo di lipoatrofia rispetto a LOPINAVIR/rtv + 2 NRTI (17% dei pazienti). Solo l'8% dei pazienti che assumevano un regime NRTI sparing "lopinavir/rtv + efavirenz" ha sviluppato lipoatrofia. Il dato ha anche esplorato la differenza rispetto agli NRTI assunti, ma la differenza "rimane". Il tenofovir si è mostrato in assoluto l'NRTI meno implicato (rispetto a stavudina, ovviamente, e zidovudina). Rispetto ai lipidi: lopinavir/rtv + efavirenz si è mostrato il regime più sfavorevole per l'aumento di tutti i lipidi (+57). L'aumento nel colesterolo totale e nelle frazioni è stato simile tra i regimi EFV + 2 NRTI (+33) e LPV/rtv (+32) + 2 NRTI, mentre invece l'aumento dei trigliceridi si è sentito di più nel regime contenente LPV/rtv (+46) rispetto al regime contenente efavirenz (+19).

Nello **studio 613** (Cameron, abs. 44LB) su pazienti naive, si conferma quanto detto in precedenza dallo studio ACTG 5142. E' uno studio di semplificazione, in quanto nei due bracci presi in considerazione, ossia LPV/rtv + AZT/3TC (N = 104) e EFV + AZT/3TC (N=51), in coloro che alla settimana 24 erano in terapia con LPV/rtv e avevano viremia < 50 cp/mL per 3 mesi consecutivi, venivano tolti gli NRTI. Anche qui: misure DEXA e stessa definizione di lipoatrofia (perdita del 20% di grasso rispetto al basale). Forte la differenza nella lipoatrofia (5% LPV/r monoterapia versus 34% EFV). Nessuna differenza nella lipoipertrofia.

I cambiamenti antropomorici sono stati modestamente correlati alle misurazioni DEXA. Nessuno tra i pazienti in terapia con LPV/rtv presenta entrambi i fenomeni (lipoatrofia e lipoipertrofia) contro invece il 16% dei pazienti in terapia con efavirenz. Questi dati hanno sostanzialmente mostrato come nella perdita di grasso periferico, gli NRTI, l'efavirenz e/o entrambi siano più implicati rispetto a lopinavir/rtv e come non ci sia differenza tra EFV e LPV/r nell'incidenza di variazione media del grasso addominale. In questo studio si è evidenziato anche che la conta dei CD4 al basale correla con le variazioni del grasso addominale e periferico. In particolare più bassi livelli di CD4 al basale si associano a più elevati incrementi di grasso addominale e periferico. Correggendo per il valore di CD4 al basale rimane la significatività ($p < 0.001$) della perdita di grasso nel gruppo in terapia con EFV e l'assenza di differenze relativamente all'incremento del grasso.

Commento: "Un colpo al cerchio ed uno alla botte?"

Nella percezione comune efavirenz (Sustiva) non è "correlato" allo sviluppo di lipoatrofia: l'ultima conferma è venuta anche dai dati LONGIS, studio elaborato dalla Fondazione Nadir, che indicavano come, in assenza di alterazioni metaboliche ed in presenza di manifestata lipodistrofia (da intendersi come lipoatrofia e/o lipoaccumuli), il prescrittore cambiava terapia più in favore di efavirenz (Sustiva) che in favore di lopinavir/rtv (Kaletra). Nello specifico del dato italiano, nel 25% dei casi in cui al paziente si è cambiato il regime terapeutico per "lipoatrofia/lipoaccumulo", gli analoghi nucleosidi(tidici di scelta erano stati il tenofovir (nelle varie formulazioni in oltre il 50% dei casi), ma anche la zidovudina, entrambi associati con lamivudina e/o emtricitabina. La scelta del "terzo farmaco" era stata l'efavirenz nel 45% dei casi (preferibilmente associato con tenofovir ed emtricitabina) e il lopinavir/rtv nel 22% dei casi. Quindi, se da un lato il tenofovir è già ben recepito come l'NRTI d'elezione in questi casi, dall'altro occorrerà tenere presente che l'efavirenz è implicato nella insorgenza di lipoatrofia periferica significativamente più che il lopinavir/rtv. Anche la zidovudina "non scherza" tra gli NRTI. Ma perché "Un colpo al cerchio ed uno alla botte?" Perché in merito ai trigliceridi alterati (ma non al colesterolo, dato molto importante) il Kaletra è un po' peggiore del Sustiva. Il "punto interrogativo" deriva dal fatto che anche efavirenz non è proprio "friendly" nei confronti dei trigliceridi...ossia anche questa molecola contribuisce all'innalzamento. Questo è bene tenerlo presente.

EFAVIRENZ: DUE OPINIONI A CONFRONTO

Massimo Galli, Università degli Studi di Milano, Ospedale Sacco, esperto italiano su problemi di effetti collaterali, metabolismo e lipodistrofia, parla di "caduta di un dogma".

Della lipodistrofia nell'infezione da HIV ci si è resi conto circa due anni dopo l'introduzione degli inibitori della proteasi, tanto che a molti medici e pazienti è sembrata quasi lo scotto da pagare in cambio della potenza di questa classe di antiretrovirali. Qualche anno più tardi veniva provato il ruolo attivo degli NRTI ed in particolare degli analoghi TIMIDINICI, nella genesi della lipoatrofia. Oggi cade un altro dogma, quello del presunto ruolo "protettivo" degli NNRTI (analoghi non



nucleosidici) rispetto ai PI (inibitori della proteasi) nello sviluppo della lipodistrofia. Al 14° CROI di Los Angeles, nella sessione dedicata alle tossicità metaboliche, sono stati presentati due studi di confronto tra regimi basati su EFV (efavirenz, Sustiva) e LPV/r (Kaletra). Il primo studio, l'ACTG 5142, ha evidenziato nel braccio contenente EFV un'incidenza doppia di lipoatrofia rispetto al braccio contenente LPV/r. Il terzo braccio dello studio, contenente LPV/r ed EFV senza nucleosi-

dici associati, è risultato il meno gravato da incidenza di lipodistrofia. Questi risultati concordano con quanto emerso dallo studio M03-613, che metteva a confronto una monoterapia (dopo induzione con triplice combinazione) a base di LPV/r con una triplice includente EFV. Interessante notare che una minor induzione di lipodistrofia si evidenziava in questo studio nel braccio basato su LPV/r già nel periodo di induzione, quando entrambi i bracci prevedevano l'associazione con un backbone nucleosidico. Per contro, in entrambi gli studi, non sono state evidenziate differenze nella comparsa di fenomeni di lipoaccumulo nel braccio contenente LPV/r rispetto a quello con EFV. I regimi contenenti NNRTI sono generalmente percepiti come meno coinvolti nell'induzione di lipoaccumulo rispetto a quelli includenti PI: i dati di questi due studi sembrano sfatare anche questa associazione prevalente a carico dei PI potenziato e sollevano interrogativi sulla loro interpretazione che meriteranno ulteriori ricerche. Associato ai PI resta, per contro, la tendenza ad un maggior aumento dei trigliceridi, che sono risultati più elevati nei bracci con LPV/r rispetto a quelli con EFV, mentre sono sovrapponibili gli andamenti del colesterolo totale e HDL, che costituiscono un elemento importante ai fini della valutazione del rischio cardiovascolare. La lipodistrofia impatta drammaticamente sulla qualità di vita del paziente, sulla sua autostima e sui rapporti sociali oltre a gravare sui costi sanitari con i trattamenti correttivi. Questi ultimi dati sembrano ridimensionare di molto lo scotto da pagare alla potenza ed associare alle altre riconosciute caratteristiche favorevoli di LPV/r, il profilo di resistenze e la durata degli effetti, un impatto assai più gentile del previsto sul tessuto adiposo.

Filippo von Schlösser, Presidente della Fondazione Nadir Onlus parla di "doverosa attenzione da parte dei medici alle cause della scarsa aderenza".

Alla luce degli studi presentati oggi, si impone un riesame della pratica clinica comunemente adottata per il trattamento dell'HIV nei casi in cui si impiega EFV (efavirenz). Questi regimi possono essere impiegati in prima linea o in fase di semplificazione, allo scopo di ridurre le potenziali tossicità e prevenire i fenomeni di lipoatrofia. Oggi, se dovessi dare un'opinione ad una persona che mi chiede suggerimenti specifici, avrei forti perplessità a suggerire un cambiamento o una terapia iniziale contenente efavirenz. In presenza di accertata tossicità, preferirei suggerire un trattamento iniziale ad alta barriera genetica. Contrariamente a quanto si riteneva fino ad oggi, questi studi ci hanno mostrato che non vi sarebbe una correlazione diretta tra trigliceridi, colesterolo e lipodistrofia (in particolare lipoatrofia). Ma questo aspetto necessita di ulteriori conferme. Ci auguriamo comunque che i medici tengano in considerazione queste nuove evidenze per poter ridefinire l'approccio terapeutico anche in vista di prevenire la lipodistrofia che, tra l'altro, è uno dei motivi più comuni di scarsa aderenza.

Commento: è importante riportare un dato che certo provoca alto stupore, ma che comunque andrebbe consolidato meglio, imparando a "vedere" i pazienti in modo prospettico, possibil-

mente con una DEXA sia prima dell'inizio di una terapia che ogni 6/8 mesi in corso di trattamento. Questo, anche al di fuori di strutture d'avanguardia o studi clinici. Che la routine delle persone con HIV talvolta abbia delle gravi carenze, Nadir lo sottolinea già da tempo.

Il TH9507: uno stimolatore dell'ormone della crescita

TH9507 è la sigla di un farmaco sperimentale prodotto dalla Theratechnologies Inc. di Montreal che stimola il corpo a produrre ormone della crescita, che, come noto, "brucia" il grasso in eccesso. È stato presentato uno studio (Falutz, abs. 45LB) su 412 pazienti, la metà dei quali ha ricevuto questo farmaco in aggiunta al loro regime anti-HIV. Lo studio era multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo. La riduzione dell'accumulo di grasso addominale è stata del 15% nel gruppo che ha assunto il farmaco. La riduzione dei trigliceridi è stata del 18%. In 26 settimane il farmaco non ha avuto effetto sui livelli di glucosio e di resistenza insulinica. La terapia è iniettiva/sc, 2 mg die.

Ezetimibe: un farmaco che riduce il colesterolo LDL

Ezetimibe (Zetia) è un farmaco che abbassa i livelli di colesterolo LDL, riducendo l'assorbimento intestinale di colesterolo e dei fitosteroli associati. Nei pazienti con ipercolesterolemia, due studi clinici registrativi controllati con placebo hanno mostrato che Ezetimibe riduce la concentrazione di colesterolo totale di circa il 13% e di colesterolo LDL di circa il 18%. Al CROI è stato presentato invece uno studio controllato con placebo (Wohl, abs 39) su persone con HIV. Sicuro, ben tollerato ed efficace: un'importante opzione per i pazienti che non possono assumere statine.





RESISTENZE

Il 10% delle nuove infezioni presenta resistenza

Uno su 10 dei pazienti che hanno contratto l'infezione da HIV negli ultimi anni è portatore di un virus resistente ai farmaci. E' questo il risultato dello studio (Wheeler, abs 648) dell'U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lo studio ha incluso 3130 persone in cui la diagnosi di infezione da HIV è stata posta tra il gennaio 2003 e l'ottobre 2006 ed in cui è stato eseguito, al momento della diagnosi, un test genotipico di resistenza. Il 10.4% delle persone incluse nello studio aveva evidenza di resistenza ad almeno un farmaco antiretrovirale. La resistenza ai NNRTI era la più frequente (6.9%), seguita da quella ai NRTI (3.6%) e agli inibitori delle proteasi (2.4%). Una resistenza a più farmaci (almeno 2) è stata documentata solamente nell'1.9% dei casi. Tra questi, l'1.4% mostrava resistenza a farmaci di 2 classi e lo 0.5% a farmaci di tutte e tre le classi.

Commento: questi dati, assieme ad altri importanti emersi da precedenti conferenze, dovranno essere tenuti in forte considerazione nella routine diagnostica dei nuovi infetti attraverso un'auspicata effettuazione di un test di resistenza anche al basale, su pazienti naive, prima di iniziare una qualsiasi terapia anti-HIV.

Baraclude (Entecavir): La prima "Dear Doctor Letter"

Entecavir fino a poco tempo fa era un'analogo nucleosidico "ad alta barriera genetica" non attivo contro l'HIV. Il farmaco riceve una "warning letter", che si può consultare al link sotto-indicato, che evidenzia come, in pazienti con coinfezione HIV/HBV non in terapia per HIV (situazione per la quale il farmaco è indicato), si debba porre attenzione alla terapia con solo entecavir **per il rischio di sviluppare la mutazione M184V**, famigerata resistenza sia per la terapia anti-HIV sia per quella anti-HBV.



La presentazione del CROI (McMahon, abs. 136LB) evidenzia come il farmaco, contrariamente a quanto creduto, sia attivo anche contro l'HIV: ecco perché può selezionare ceppi mutanti di HIV. Questo il link della "dear doctor letter" :

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Baraclude_DHCP_02-2007.pdf

OSTEOPENIA

Il danno immunologico e le ossa

L'osteopenia è frequente nelle persone con HIV. L'ACTG A5005s conferma che sia l'infezione da HIV che il trattamento ne sono responsabili. Infatti, dopo 16 settimane dall'inizio del trattamento sono state riscontrate nei 157 pazienti in studio diminuzioni significative nella densità minerale ossea. L'inizio di terapia con un numero di CD4 più alto è stato associato ad una diminuzione più lenta della densità ossea. Pertanto se la perdita di densità minerale ossea continua dopo l'inizio della terapia, indipendentemente da questa, il problema non dipende da essa, ma dalla situazione immunologica del paziente (Tebas, poster 837).

L'alendronato è la chiave per incrementare la densità minerale ossea

Scontata la presentazione che dimostra che la triplice "alendronato + calcio + vitamina D" porta un aumento significativo della densità minerale ossea alla spina dorsale, all'anca e al trocantere, secondo lo studio ACTG 5163 (McCormsey, abs. 42) a 48 settimane, prospettico, randomizzato e controllato con placebo. La differenza è data dalla aggiunta di alendronato, ben tollerato dai pazienti, rispetto alla sola duplice: "calcio + vitamina D", inefficace. Lo studio mostra come la somministrazione una volta alla settimana di alendronato (70 mg) è sicura ed efficace nel trattamento della diminuzione della densità minerale ossea in persone con HIV. Importante, da sottolineare, che i cambiamenti dalla settimana 0 alla settimana 24 sono fortemente predittivi dei cambiamenti dalla settimana 0 alla 48.

Il dilemma dell'infezione acuta

Uno studio tedesco (Koegl, abs 125 LB) su una coorte di 200 persone con infezione primaria (HIV RNA <500.000 copie e CD4 <1.138), ha dimostrato che il trattamento precoce non ha cambiato la velocità di diminuzione della carica virale e ha evidenziato il vantaggio della conservazione della funzione immunitaria: 12 mesi dopo l'interruzione i CD4 erano ancora stabili o in aumento. Pertanto l'inizio precoce della terapia durante l'infezione primaria non conferma che il trattamento produca benefici o migliori le funzioni cellulari.



Roma "L. Spallanzani": il trattamento della lipodistrofia HIV correlata

Jelena **Ivanovic** e Rita **Bellagamba**

Per far fronte alle "nuove patologie" che l'infettivologo incontra nella cura del paziente HIV è iniziato presso l'I.N.M.I. Spallanzani un percorso diagnostico-assistenziale multispecialistico.

Si potrà usufruire di una serie di consulenze, di valutazioni diagnostiche e di trattamenti terapeutici, con il coordinamento dell'infettivologo, che ha un rapporto continuativo e maggiore conoscenza della storia clinica e delle aspettative del paziente.



Il percorso diagnostico assistenziale multispecialistico

Il percorso è iniziato con la collaborazione dei chirurghi plastici, che hanno affrontato il problema della lipoatrofia del volto, e con gli psicologi con lo scopo di contribuire al raggiungimento per il paziente di una nuova armonia con il proprio corpo e riappropriarsi di una dimensione più certa delle relazioni interpersonali. Accanto ai primi specialisti ne sono, con il tempo, apparsi altri tra i quali il diabetologo, l'endocrinologo, il neurologo, il cardiologo, il fisioterapista, tutti integrati in un processo di trasferimento della loro esperienza clinica nella cura e nella prevenzione delle alterazioni metaboliche della persona con infezione da HIV.

Per valutare più precocemente le alterazioni del metabolismo dal lato diagnostico, accanto alle determinazioni antropometriche e agli esami ematochimici, si è aggiunta la diagnostica per immagini come la risonanza magnetica nucleare e l'ecografia.

Nell'ambito del Day Hospital il paziente con HIV che presenta problemi metabolici potrà affrontare un percorso costruito sui seguenti obiettivi:

- disporre di riferimenti clinici facilmente accessibili, di qualificata professionalità con proposte condivise e validate, al fine di evitare la dispersione in strutture professionali non qualificate con potenziali rischi sanitari;
- potenziare attraverso interventi di educazione sanitaria quegli strumenti terapeutici semplici (di prima linea), a basso costo, ma fondamentali per la prevenzione e la cura delle complicanze metaboliche come la dieta, l'attività fisica, modificazioni di abitudini (per es. fumo);
- ridurre i tempi di attesa delle visite razionalizzando le risorse e riducendo i costi.



Importanza della gestione multidisciplinare integrata

Per quanto i dati siano discordanti e l'interpretazione dei risultati contraddittori circa la prevalenza e l'evoluzione della sindrome lipodistrofica sicuramente essa è di frequente riscontro nelle persone sieropositive per HIV in HAART dopo un periodo più o meno lungo. Le alterazioni dello schema corporeo sono estremamente rilevanti per il paziente, che si trova ad affrontare una serie di aspetti legati al mutamento dell'immagine corporea, all'alterata percezione della propria persona e, purtroppo, ad una più facile identificazione sociale della sua condizione di sieropositivo. Per quanto riguarda gli aspetti metabolici, studi di coorte mostrano una maggiore predisposizione ad eventi cardiovascolari dei soggetti HIV positivi in terapia antiretrovirale e forniscono un forte razionale per l'attuazione di misure di intervento.

Il problema è rilevante anche in termini di sanità pubblica in quanto la comparsa della sindrome lipodistrofica può determinare scarsa aderenza alla terapia con potenziale sviluppo di resistenze del virus ai farmaci e aumentato rischio di eventi cerebrovascolari e di cardiopatia ischemica. Altre condizioni patologiche si possono variamente associare divenendo di crescente rilievo come l'osteopenia, che espone ad un più elevato rischio di fratture o la patologia renale, che porta ad insufficienza renale cronica oppure, ancora, la patologia tiroidea autoimmune. A causa della complessità degli aspetti patologici presenti nella sindrome lipodistrofica la sua gestione clinica richiede un impegno multidisciplinare sia per un percorso diagnostico quanto più possibile precoce sia per il trattamento. Tuttavia il successo a lungo termine dell'intervento dei differenti specialisti che affrontano le varie problematiche secondo competenze è condizionato da una visione unitaria, sia culturale che pratica, che ha come obiettivo fondamentale il miglioramento della qualità della vita del paziente con HIV.



COMMENTO DI DELTA

EPPUR SI MUOVE!

E' noto ai nostri lettori come Nadir sia stata tra i protagonisti ed i promotori del centro di eccellenza per la diagnosi ed il trattamento della Lipodistrofia HIV-correlata presente presso la clinica delle malattie infettive e tropicali a Modena, chiamato oramai da tutti "La Clinica Metabolica", fondato e diretto dal Dr. Giovanni Guaraldi.

Nadir saluta con favore altre strutture pubbliche con medici infettivologi volenterosi e altre professionalità specialistiche pure motivate, che decidono di intervenire fortemente "a fianco della persona con HIV" per il miglioramento della sua qualità della vita.

Nel 2007 non comprendere che "la terapia per la persona con HIV" deve avere più dimensioni, ossia quella farmacologica con la messa a disposizione delle ultime novità diagnostiche e terapeutiche, quella di relazione e comunicazione per la costruzione del percorso terapeutico e quella di assistenza ed attenzione, per risolvere le nuove sfide della patologia, significa non avere compreso la direzione della ricerca clinica della patologia. Siamo certi che le strutture che sorgeranno "Clinica Metabolica-like" nel nostro paese saranno in grado, periodicamente di raccordarsi e confrontare quindi le proprie esperienze, facendo in modo che l'assistenza sul territorio italiano su questi aspetti sia il più possibile omogenea.

Le dottoresse **Jelena Ivanovic** e **Rita Bellagamba** fanno parte della IV Divisione INMI "L. Spallanzani" Roma.



Per accedere al servizio informazioni per il trattamento della sindrome lipodistrofica presso il nostro Ospedale, potete contattare il numero:

06/55.17.03.62

Dalle 14.30 alle 17.30 di martedì, mercoledì e venerdì

INMI Istituto Nazionale Malattie Infettive LAZZARO SPALLANZANI IV Divisione
Via Portuense 292, 00149 Roma

29/01/2007

Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS - CAA - (FvS)

L'ambiente è fertile, dopo anni di silenzio. Si elegge come coordinatore Massimo Oldrini (LILA). La Consulta individua 4 temi di primario interesse da proporre alla Commissione:

I La creazione di campagne informative e di prevenzione uniformi sul territorio dirette a target specifici quali i giovani, le persone omosessuali, le persone che consumano sostanze anche a livello ricreativo, le persone che svolgono attività di prostituzione, anche transessuali, le persone in stato di detenzione.

II Vista la eterogeneità sul territorio rispetto all'accesso a test diagnostici, trattamenti antiretrovirali, ambulatori e servizi specialistici, case alloggio, la Consulta chiede alla Commissione un intervento immediato per diminuire il forte gap tra regione e regione con un coinvolgimento particolare del Ministero di Grazia e Giustizia diretto alla popolazione carceraria.

III Azioni di sostegno e informative per il miglioramento della qualità della vita per le persone con HIV/AIDS, anche di salvaguardia delle persone sul posto di lavoro.

IV Azioni specifiche di informazione, prevenzione e accesso ai servizi sanitari per gli stranieri (regolari e migranti) presenti sul territorio. Si invita il governo italiano a rispettare gli impegni presi nei confronti dei paesi in via di sviluppo (Fondo Globale e Cooperazione allo Sviluppo).

Inoltre è necessario ridefinire il ruolo dei servizi per le tossicodipendenze in quanto non vi è omogeneità sul territorio e politiche chiare e definite.

La Consulta si impegna a promuovere con fermezza azioni congiunte con il Ministero della Salute per contenere il costo dei profilattici, perlomeno per il target giovanile. Finalmente si parla di preservativo al Ministero della Salute! Ma quanti anni ci sono voluti...

30/01/2007

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS - CNA - (SM)

Il clima è cordiale. E' la prima volta senza il ministro, quindi si è tutti un po' più rilassati. Si legge il verbale della riunione precedente, lo si approva.

La dr.ssa Ensoli chiede al neo-rappresentante della Consulta di leggere un messaggio della Consulta alla Commissione.

La Consulta comunica alla Commissione le aree prioritarie individuate. Tutti (...o quasi) pongono molta attenzione. Effettivamente c'è molta coincidenza tra le aree di intervento della Consulta e ciò che si era discusso per quel che riguarda le aree di intervento della Commissione (vedi in seguito).

Il clima è sostanzialmente diverso dal passato in quanto si decide con estrema normalità il fatto che per ogni gruppo di lavoro della Commissione faccia parte anche un rappresentante della consulta, in modo da integrare il più possibile il pensiero dei due organismi.

I gruppi di lavoro della Commissione saranno:

- primo* Assistenza socio-sanitaria e Area Clinica [coordinatori: Carosi/Marcotullio];
- secondo* Prevenzione, Comunicazione, Sorveglianza e Gruppi ad Alto Rischio [Rezza/Cerioni];
- terzo* Formazione [Dagradi/Lardino];
- quarto* Paesi in via di Sviluppo [Morrone/Vella];
- quinto* Programma Nazionale AIDS & Ricerca [Ensoli/Fratello/Zotta]. In modo del tutto inedito coordineranno (ossia saranno capofila) dei primi 4 gruppi sempre una coppia di persone di cui un componente è un attivista.

Il 5° gruppo sarà coordinato direttamente dal Vice-Presidente Ensoli e da due rappresentanti del Ministero. Ogni gruppo, come già detto, contemplerà al suo interno anche un rappresentante della Consulta. Il lieto motivo di tutti quanti è la volontà di agire e la conseguente individuazione, nella prossima riunione, di alcune priorità (2 o 3) per ogni gruppo di lavoro esauribili nei due anni di mandato. Non si vuole correre il rischio, pensiamo noi, in modo molto responsabile, di "non operare" a scapito di obiettivi troppo ambiziosi.

06/03/2007

Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS - CAA - (RB)

Dopo la designazione dei cinque componenti della CAA nei gruppi di lavoro della CNA (tra i quali è stato eletto Filippo von Schlosser), si è passati alla scelta, da parte delle Associazioni, delle aree tematiche definite in CNA su cui collaborare. Fermo restando che tutti i gruppi di lavoro hanno connessioni tra loro e la possibilità di scegliere più punti sopra citati, Massimo Oldrini, coordinatore, ha invitato le Associazioni a scegliere una sola area.

Nadir ha scelto il quinto punto (Linee guida per la ricerca - programma nazionale AIDS). Sin dalla sua nascita nel 1987, il programma nazionale AIDS ha rappresentato un insostituibile strumento per sostenere e stimolare la lotta contro l'HIV/AIDS, la formazione di ricercatori e l'attuazione di progetti di ricerca di elevato livello, che hanno contribuito a migliorare l'assistenza e ad elevare il ruolo del nostro Paese nel panorama scientifico e socio-sanitario internazionale. Tuttavia, la complessità delle problematiche scientifiche ed etico-sociali connesse alla pandemia AIDS, e la continua crescita dei processi di integrazione europea nell'era della globalizzazione, impongono una costante ridefinizione e riorganizzazione delle attività scientifiche e socio-assistenziali. Oltre a Nadir a questo gruppo di lavoro partecipano Archè con sede a Milano, Sig. Sevegnago e l'Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici, Nicola Spinelli.

07/03/2007

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS - CNA - (SM)

Momenti di pura romanità

Il clima è TROPPO cordiale. E' la seconda volta senza il ministro, si è tutti TROPPO rilassati. La problematica trapianti incombe in CNA. Un Carosi "metodico" espone in modo molto chiaro i dati in **Italia** onestamente positivi: **i secondi in Europa**.

Questi i centri principali: Modena, Bologna, Roma Regina Elena/Spallanzani, Udine. Unica pecca: i trapiantati di fegato a Roma muoiono! Un dettaglio da non trascurare, ndr. Una Lardino al solito "confusa" mette assieme i fatti di Firenze, il problema dello stigma, il test, il fatto che tutti dovrebbero trapiantare anche se non lo vogliono, tutto quanto insomma. Marcotullio "isterico" le chiede un po' di distinzione tra le cose. In modo intelligente si decide di chiedere in prossima audizione il parere di chi ha effettuato i trapianti. Nuovo tema: linee guida. Si concorda per una versione "ridotta". Il buon Carosi, coadiuvato da un sapiente De Luca/Torti/Cauda, tira fuori dalla tasca le linee guida già "abbastanza pronte". Con decisione (e onestamente delusione!) Marcotullio trova inaccettabile che ancora nel nostro paese non si comprenda il metodo che, ad esempio, esistendo due coordinatori del gruppo deputato alle stesse, sarebbe opportuno parlarne prima con l'altro coordinatore. Quindi si lavorerà assieme.

...Si prosegue con riunioni interne dei gruppi di lavoro.

