

NUOVI FARMACI, VECCHI PROBLEMI

Vi sono nuovi farmaci in arrivo nell'armamentario della terapia antiretrovirale. In questi mesi, due di essi saranno disponibili per le persone che non hanno più opzioni terapeutiche o che sono intolleranti alle altre classi già in uso a titolo gratuito. Studiati per anni, fino a questo momento gli studi clinici hanno dimostrato che sono efficaci e tollerabili. E' ovvio che il nostro atteggiamento è positivo, ma sappiamo che molte domande su questi farmaci sono ancora senza risposta. Non vi è ancora l'esperienza della pratica clinica e degli studi di lungo termine per poter conoscere l'uso ottimale di questi farmaci. Quale sarà ad esempio la migliore combinazione?

Quale sarà la
popolazione

che ne potrà trarre il massimo vantaggio? Quale è il profilo di tollerabilità a cinque anni? Vi sono rischi di resistenze a lungo termine, gravi ed irreversibili? Se i dati di tollerabilità saranno confermati, quale sarà l'efficacia nei pazienti non pre-trattati? In particolare la molecola anti-CCR5, frutto di un programma di sviluppo che è durato 11 anni, sarà utile anche a persone con tropismo misto? Le analisi per il tropismo propedeutiche all'uso degli anti-CCR5 necessitano, dal momento del prelievo al momento della somministrazione del farmaco, circa 5 settimane. Si riusciranno a trovare dei marker surrogati o delle metodiche più semplici per evitare questo procedimento e abbreviare il tempo di attesa in una persona che non ha alternative terapeutiche?

Poi vi sono i problemi oggettivi legati alla gestione della sanità nel nostro paese. Ancora oggi alcuni centri clinici non inseriscono nei prontuari tutte le specialità medicinali approvate dall'AIFA (citiamo ad esempio le co-formulazioni che permettono una più facile aderenza in

una patologia cronica). In molti centri clinici la diagnostica non viene utilizzata nel rispetto delle linee guida di terapia (test di resistenza e fino a pochi mesi fa anche la viremia plasmatica). Mentre ricordiamo che è indispensabile l'attenzione al paziente (questo non è un richiamo ai medici, ma alle amministrazioni che costringono i medici a non fornire assistenza secondo la buona pratica clinica), ci preoccupiamo del rischio che alcuni centri clinici, al momento di inserire nuovi farmaci efficaci e poco tossici possano costringere i medici a prescrivere solo farmaci di prima generazione. Quante volte abbiamo sentito dire dagli infettivologi o dagli immunologi: il mio centro clinico non me lo permetterebbe, ma lo devo fare lo stesso, mi devo io assumere la responsabilità! Quante volte abbiamo sentito dire al Dottor Nello Martini che il sistema sanitario italiano è tra i migliori d'Europa? Eppure il Dr. Martini dovrebbe sapere quello che succede a valle delle delibere AIFA.

- 2 Testosterone e HIV**
D. Osorio
- 4 Più donne negli studi clinici**
A. Cerioli
- 5 Terapia e rischi cardio**
F. Schlösser
- 6 Nuove diagnosi di infezione**
N. Orchi
- 8 Thesis**
S. Marcotullio
- 10 Accesso allargato Maraviroc**
S. Marcotullio
- 11 Accesso allargato Raltegravir**
S. Marcotullio
- 12 CROI 2007**
F. Schlösser
- 13 Seminario Nadir**
Nadir
- 13 Comunicazione medico-paziente**
Rita Murri
- 14 Cecità degli occhi, cecità dell'anima**
Roberto Biondi
- 16 Nuovo Centro a Roma**
Lettera a Delta
Nadir

TESTOSTERONE, HIV, LIPODISTROFIA E MASSA MUSCOLARE

L'uso del testosterone aiuta gli uomini con HIV che ne hanno livelli bassi ad aumentare la massa muscolare, la forza fisica e la densità minerale ossea. Combatte anche alcuni casi di depressione.

David Osorio



IL RUOLO DEL TESTOSTERONE

La diminuzione della forza, del benessere, della libido e della massa muscolare si riscontrano spesso in pazienti con malattie croniche quali l'infezione da HIV. All'inizio si pensò che erano legati all'infezione da HIV, ma, viceversa, possono essere più collegabili alla mancanza di testosterone (ipogonadismo). Anche gli steroidi anabolizzanti aumentano la massa magra e diminuiscono il grasso corporeo. Altri benefici che derivano da una presenza bilanciata di testosterone nel corpo sono legati ad un aumento della massa ossea dello scheletro, la formazione e la mineralizzazione ossea e stimola la formazione di globuli rossi. Comunque, malgrado i benefici accertati, vi sono molti effetti indesiderati associati all'uso di tali farmaci e vi sono ancora molti aspetti controversi.

IL RUOLO DEGLI STEROIDI ANABOLIZZANTI

Questa classe è stata sviluppata nel tentativo di **massimizzare gli effetti anabolizzanti** del testosterone e **minimizzarne gli effetti androgenici** (azoospermia, ritenzione di fluidi, acne, variazione della libido, priapismo, aumentata aggressività, alopecia. Nelle donne: effetti virilizzanti quali voce profonda, irsutismo, alopecia ereditaria maschile e dilatazione clitoridea. Possono essere parzialmente reversibili usando gli antagonisti androgenici quali il Ciproterone Acetato). Tutti gli steroidi sono attualmente derivati del testosterone. Aiutano a raggiungere un bilanciamento positivo dell'azoto in modo che l'assunzione di proteine e calorie sia adeguato e che gli effetti androgenici siano minori di quelli del testosterone da solo. Gli steroidi anabolizzanti (ossimetolone, stanozololo, ossandrolone) hanno una breve emivita mentre il nandrolone fenilpropionato e nandrolone decaonato sono assorbiti

lentamente ed hanno una durata più prolungata.

EFFETTI COLLATERALI

L'uso o l'uso improprio degli steroidi anabolizzanti possono causare vari eventi avversi, in particolare sul sistema cardiovascolare, quali l'ipertensione. Essi avvengono a qualsiasi età ed in ambo i sessi. Gli effetti eritropoietici richiedono la misurazione sistematica dell'emoglobina e dell'ematocrito (densità del sangue). In alcuni pazienti, l'ematocrito può raggiungere il valore di 60, con gravi rischi di infarto.

Il più comune degli eventi avversi associato agli steroidi anabolizzanti è l'aumento degli enzimi epatici (transaminasi), i cambiamenti istologici del fegato e soprattutto l'iperlipidemia (colesterolo e trigliceridi che portano all'aterosclerosi) e all'occlusione delle arterie coronarie che sono indispensabili all'ossigenazione del cuore. Le probabilità di sviluppare danno epatico possono aumentare nelle persone con epatite B o C croniche fino al carcinoma. Altro rischio è quello di sviluppare carcinoma della prostata e del seno.

La depressione della produzione di testosterone endogeno e l'atrofia testicolare sono altri eventi avversi. Il grado di soppressione e la quantità di atrofia è in relazione sia alle dosi di steroidi che al periodo di tempo che sono usati.

In genere gli steroidi anabolizzanti iniettabili poco androgenici, non 17-alchilati, hanno pochi effetti collaterali. Ugualmente l'uso intermittente (con intervalli senza farmaci uguali o maggiori degli intervalli con steroidi anabolizzanti) di **dosaggi che variano dal basso al moderato** porta a minori effetti collaterali e spesso reversibili, che non l'uso a lungo termine con dosaggi maggiori.

DONNE E TESTOSTERONE

Anche le donne possono trarre beneficio dall'uso degli steroidi anabolizzanti per la perdita di massa magra. In uno studio sull'uso del testosterone nelle donne, difficile da formulare in quanto l'eccesso poteva causare effetti androgenici, si è riscontrato che certi steroidi anabolizzanti -Stanozololo (Winstrol), Methenolone (Primobolan Depot)- potrebbero essere meno rischiosi. Dato che le donne non tollerano gli steroidi anabolizzanti tanto bene quanto gli uomini in generale, i medici hanno un atteggiamento "conservativo" in quanto al dosaggio da usare, eccetto in circostanze speciali. Per gli steroidi che sono più androgenici, come il testosterone, potrebbero non comportare problemi se usati a dosaggi appropriatamente bassi, quindi si raccomanda di iniziare la terapia con il dosaggio più basso possibile.

UNA VOLTA FINITA LA CURA...

L'assunzione di steroidi anabolizzanti interferisce con la propria produzione naturale. Quando ciò accade, le persone che ne fanno uso possono sentire una diminuzione di energia e della libido, anche se più psicologica che fisiologica, con possibile perdita di peso. Questi sintomi, insieme alla misurazione dei livelli di testosterone, possono richiedere un nuovo intervento terapeutico che rinforza la dipendenza fisica e psicologica. Il tempo che si necessita perché il corpo possa tornare ai valori normali di testosterone varia da un minimo di sei settimane. Alcuni medici prescrivono la gonadotropina corionica per risolvere questo problema, ma non vi sono dati sui dosaggi necessari.

LIPOTROFIA/LIPODISTROFIA

L'aumento della massa muscolare spesso avviene a spese del grasso sottocutaneo, con il peggioramento della lipotrofia periferica. La lipodistrofia con perdita del grasso facciale è stata riportata con frequenza in persone che si sono autosomministrate nandrolone decaonato ed altri agenti anabolizzanti per il bodybuilding.

ASPETTI ANCORA SCONOSCIUTI

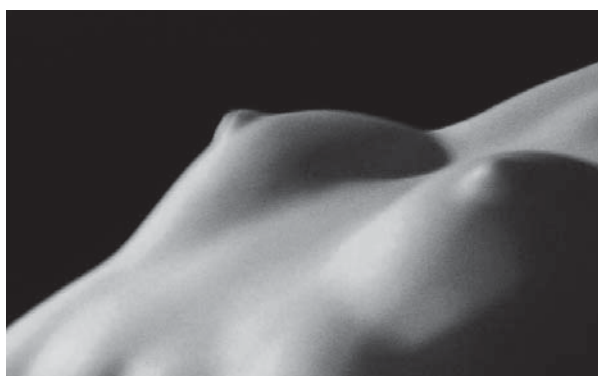
Si è visto che l'uso di testosterone e steroidi anabolizzanti produce effetti positivi sulla massa magra, potenzialmente degli effetti negativi sulla lipotrofia ed effetti collaterali altamente rischiosi. Ma nonostante alcuni studi effettuati, non vi sono linee guida per l'uso del testosterone e degli steroidi anabolizzanti. In particolare, rimangono ancora da definire alcuni aspetti:

- gli effetti a lungo termine dell'uso di steroidi anabolizzanti
- l'incidenza di carcinomi della prostata e del fegato a lungo termine
- l'incidenza delle dislipidemie e delle complicanze cardiovascolari
- la capacità individuale di ripristinare la propria produzione di testosterone una volta finito il ciclo di somministrazioni.

Il rischio di ginecomastia può essere aumentato a causa della conversione degli anabolizzanti in sostanze estrogene.

CONCLUSIONI

La perdita di massa muscolare ed il deficit ormonale in persone con malattie croniche è un problema che deve essere affrontato in modo serio e preciso per mantenere la qualità della vita. Tutti gli studi che abbiamo trovato su questo argomento datano un decennio. Vi è necessità di studi ad hoc per la definizione di opportune linee guida. Bisogna infatti considerare che sia le persone con HIV che quelle senza alcuna patologia, spesso ricorrono all'auto-prescrizione di steroidi anabolizzanti seguendo suggerimenti aneddotici. Viceversa, molti medici negli USA prescrivono dosaggi bassi di steroidi per prevenire o combattere questo problema, pur non essendovi alcun protocollo di consenso.



Helmut Newton



NELLE PERSONE CON HIV IN TRATTAMENTO

Dato che il CYP3A4 è l'enzima responsabile della metabolizzazione di molte sostanze tra cui testosterone, cortisolo, progesterone, androstanediolo, DHEA e estradiolo, le interazioni con gli inibitori della proteasi, in particolare con il ritonavir o gli induttori quali efavirenz e nevirapina, possono essere elevate. Il cambio di terapia da IP a NNRTI può essere positivo per il recupero dei livelli propri di testosterone, anche se tale ipotesi non è stata ancora confermata.

ASSOCIAZIONE DI TESTOSTERONE E STEROIDI ANABOLIZZANTI

È molto importante che gli uomini includano il testosterone nel regime con nandrolone (o qualsiasi altro anabolico) per mantenere i propri livelli di libido dato che tutti gli steroidi anabolizzanti riducono la produzione del proprio testosterone. L'associazione permette di mantenere un buon livello di qualità della vita con un minor potenziale di effetti collaterali associati all'utilizzo di alti dosaggi di testosterone (3).

(1) Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M, et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA*. 2000;283:763-770.

(2) Michael Mooney, Frequency of Administration Testosterone & Nandrolone, 2001

(3) Mooney Michael and Vergel Nelson, Anabolic Steroids, Optimum Nutrition and Exercise Therapy for HIV-related Wasting and Lipodystrophy from "Built to Survive", 2005

• Donald Abrams, MD, Use of Androgens in Patients Who Have HIV/AIDS: What We

Know About the Effect of Androgens on Wasting and Lipodystrophy from *The AIDS Reader*,

• Grinspoon S, Corcoran C, Parلمان K, et al. Effects of testosterone and progressive resistance training in eugonadal men with AIDS wasting: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133:348-355

• Graeme J. Moyle, MD, MBBS, Associate Director of HIV Research, Chelsea and Westminster Hospital, London, United Kingdom



PIU' DONNE NEGLI STUDI CLINICI!

Alessandra Cerioli

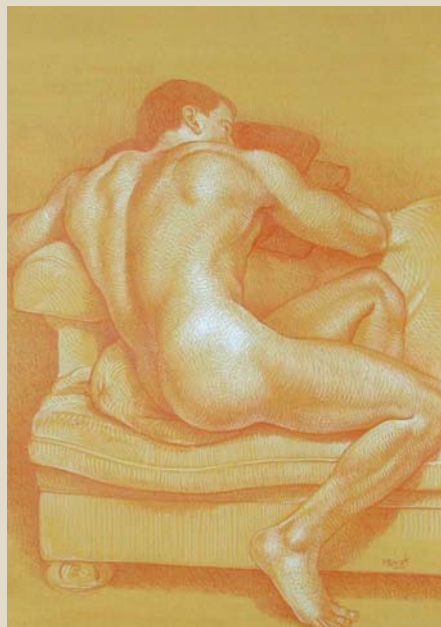
Sulla base dei dati pubblicati dall'OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità si stima che siano 38 milioni gli adulti che vivono con l'HIV/AIDS, di cui circa 17,5 milioni sono donne. Ma gli studi clinici tengono conto di questi dati?

AIDS E DONNE

Fin dagli inizi della pandemia il numero delle donne affette da HIV/AIDS è in crescita costante, anno dopo anno, per ragioni che si possono ricondurre ad una maggiore suscettibilità a contrarre il virus HIV per via eterosessuale, ad una minor capacità di contrattazione rispetto a pratiche di sesso sicuro, ad una più bassa scolarizzazione ed all'avere meno accesso ai servizi sanitari rispetto agli uomini, per tutti questi motivi il numero delle donne sieropositive anno dopo anno aumenta. Le differenze tra i sessi non riguardano solo gli aspetti epidemiologici ed le determinanti psico-sociali, ma comprendono anche le differenze biologiche e di genere, fattori determinanti nella storia naturale della malattia, nella sua progressione clinica, nella cura e quindi nell'utilizzo delle terapie antiretrovirali attualmente disponibili.

UOMINI ≠ DONNE: L'ESPERIENZA IN HIV

Ho iniziato ad interessarmi alla questione delle differenze di genere in medicina e nella ricerca scientifica, partendo dalla mia esperienza personale di donna sieropositiva che si doveva destreggiare tra cure e farmaci testati praticamente solo su uomini. Nel 1997 quando la terapia antiretrovirale fu disponibile in Italia e molte persone sieropositive iniziarono ad assumerla, mi fu subito chiaro che, soprattutto rispetto agli effetti collaterali, vi erano molte differenze tra uomini e donne, **anche perché alcuni di questi effetti collaterali comprendevano modificazioni corporee molto visibili ad occhi nudo.**



Seni che aumentavano dalla seconda alla quinta/sesta misura, accumulo di grasso nella zona del tronco e molti altri ancora, non visibili, ma non per questo meno importanti come i disturbi del ciclo mestruale e le reazioni di ipersensibilità. Quando molte pazienti riferivano o facevano notare questi disturbi al medico la risposta che ricevevamo era sempre la stessa: "non abbiamo mai visto segnalazioni simili, non sono riportate in letteratura, non esistono molti dati sulle donne."

FARMACI E DONNE

Tra le questioni importanti da esplorare in ambito farmacologico riguardo al sesso femminile vi sono la variazione della risposta al farmaco anche dovute al sesso, l'effetto degli ormoni endogeni (pubertà, variazioni mestruali, gravidanza, menopausa), l'effetto degli ormoni esogeni (anticoncezionali e terapie ormonali), il peso corporeo, l'età, la razza, l'analisi degli effetti collaterali in base al sesso, gli effetti delle terapie concomitanti.

L'ESCLUSIONE DELLE DONNE DAGLI STUDI CLINICI

Quando noi attivisti abbiamo cercato di capirne di più documentandoci su il perché non c'erano dati sulle donne, abbiamo scoperto una realtà assolutamente incomprensibile dal nostro punto di vista di associazione per i diritti dei pazienti: fino a pochi anni addietro le donne erano sistematicamente escluse dalla ricerca clinica e tutti i dati erano estrapolati da ricerche condotte su maschi. Il motivo di questa esclusione è scritto chiaramente nelle linee guida del 1977 per la ricerca farmacologica degli Stati Uniti. Le linee guida recitavano: 1) le donne in età fertile erano escluse da tutte le fasi della sperimentazione clinica; 2) le donne potenzialmente fertili potevano essere incluse nelle fasi più avanzate della sperimentazione, solo qualora fossero state raccolte informazioni sufficienti a garantire che la funzione riproduttiva della donna non fosse messa a repentaglio.

Il risultato di tutto ciò fu che le donne non venivano arruolate negli studi clinici, con la sola eccezione di patologie potenzialmente fatali come il cancro. Ancora una volta il ruolo di madre e la salute dell'eventuale e futuro nascituro prevalevano rispetto alla salute della donna, sana o malata che fosse. Questa condotta portò ad effetti gravi sulla salute delle donne perché molti farmaci arrivarono sul mercato provocando reazioni avverse gravi proprio sulle donne stesse. Ancora oggi, **8 sui 10 degli ultimi farmaci ritirati dal mercato tra il '93 e il 2003 hanno dato gravi eventi avversi sulle donne.**

1993: L'ANNO DELLA SVOLTA "IDEOLOGICA"

Il 1993 è l'anno in cui l'FDA (Food and Drug Administration - ente regolatorio americano) riscrive le linee guida per la sperimentazione partendo dal razionale che "i farmaci devono essere studiati prima della loro approvazione su soggetti che rappresentano l'intera gamma della popolazione che nel futuro riceverà il farmaco una volta commercializzato". Infatti su questo principio le linee guida del 1993 raccomandavano agli sponsor delle sperimentazioni cliniche di includere pazienti di entrambi i sessi e soggetti rappresentativi della popolazione che utilizzerà il farmaco, di prevedere opportune sotto-analisi per evidenziare eventuali differenze tra le varie sottopopolazioni, di studiare eventuali differenze tra sotto-gruppi rispetto alla farmacocinetica, di condurre studi mirati per verificare eventuali differenze emerse negli studi principali.

PARITÀ TRA I SESSI? SOLO UNA SPERANZA

Benché negli ultimi 15 anni siano stati fatti progressi per includere le differenze di sesso nella ricerca scientifica, le donne continuano ad essere ancora sottorappresentate all'interno degli studi clinici. L'analisi di 49 studi clinici sull'HIV presenti nel Cochrane Trials Register (1999-2000) fornisce risultati sconcertanti: in 46 studi, la percentuale media del numero delle donne era di 12,25%, 3 studi non indicavano la distribuzione per genere (Pardo et al.2002). Le barriere "biologiche" che tengono ancora lontano il sesso femminile sono ormai note e sono le variazioni biologiche ormonali endogene dovute all'età e al ciclo mestruale, le variazioni biologiche ormonali esogene dovute alle interazioni tra i farmaci e gli ormoni (variazione delle concentrazioni farmacologiche e del metabolismo del citocromo enzimatico P450) perché tutto ciò incide sulla farmacocinetica e la farmacodinamica e quindi sull'assorbimento dei farmaci. Infine la variabilità delle donne a rimanere gravide non è da sottovalutare, perché questa può portare all'esclusione della

donna dallo studio ed ad una perdita di dati per il ricercatore, oltre che ad un danno economico per lo sponsor.

Tutte queste variabili biologiche “si scontrano” con la tendenza vigente degli sponsor di selezionare popolazioni molto simili e con la minor differenza di variabili. Inoltre, prevedere delle sottoanalisi che tengano conto del sesso significa prevedere un numero complessivo della popolazione dello studio maggiore, che assicuri la possibilità di un risultato statisticamente rappresentativo e ciò aumenta i tempi ed i costi della sperimentazione. Inoltre, oltre la questione puramente economica, esistono ancora barriere culturali riconducibili ad atteggiamenti paternalistici che non riconoscono alle donne la capacità di decidere in prima persona della propria salute.

Il cammino verso l'uguaglianza di sesso e di genere all'interno della ricerca scientifica è ancora molto lungo: ci impegneremo sempre, come attivisti, per sottolineare in qualunque sede questo tema.



Opere di Michael Bergt

TERAPIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Filippo Schlösser

In un articolo apparso in 26 aprile 2007 sul *New England Journal of Medicine*, il gruppo di studio del D.A.D. (Data Collection on Adverse Events of Anti- HIV Drugs), scrive che, dal primo rapporto osservazionale elaborato tre anni prima, si continua ad osservare un collegamento tra esposizione alla terapia antiretrovirale ed il rischio di infarto del miocardio. Diversi i risultati presentati al CROI da un sottostudio dello SMART (Phillips, abs 41) il quale sostiene che non vi è evidenza che nel periodo di sospensione della terapia, quindi nel periodo di minore dislipidemia, gli eventi cardiovascolari siano minori che nel braccio in terapia. Ancora molto controversa è dunque l'interpretazione del rischio CV in relazione alla terapia antivirale. Non è necessario in questa sede sottolineare i vantaggi della HAART in persone con HIV che oggi possono sopravvivere anche per decenni in quanto il principio fondamentale per ogni paziente con HIV è quello di “controllare il virus prima di considerare eventuali rischi di malattia cardiovascolare derivante dal trattamento” (Stein).

QUALCHE NUMERO

Lo studio DAD, guidato da Jens Lundgren (Danimarca), ha seguito oltre 43000 pazienti di 188 centri clinici europei, americani e australiani. Dall'inizio dello studio l'analisi ha rivelato che 554 pazienti hanno avuto eventi cardiovascolari. L'incidenza è di 1,3 per 1.000 persone /anno e nei pazienti non esposti a inibitori della proteasi e arriva a 6,01 per 1.000 persone/anno nei pazienti esposti a farmaci per oltre 6 anni. Dopo l'aggiustamento per esposizione a classe di farmaco e per fattori di rischio cardiovascolare, esclusi i valori lipidici, i pazienti sottoposti a trattamento con IP hanno avuto un aumento del rischio di infarto del 16% all'anno in paragone a quelli esposti a NNRTI che hanno avuto un aumento di solo il 5%. Ulteriori aggiustamenti sulla base dei livelli lipidici, dell'ipertensione e del diabete hanno ridotto il rischio del 10% nei pazienti con IP e a 0 in quelli con NNRTI.

MECCANISMI E FATTORI DI RISCHIO

Mentre è noto che quasi tutti gli IP aumentano il colesterolo totale e in particolare la frazione LDL, gli autori sottolineano che il rischio di infarto del miocardio con gli IP non è pienamente spiegato dai cambiamenti lipidici indotti da questa classe. Pertanto “il meccanismo per cui gli IP possano aumentare gli incidenza dell'infarto debbono essere ancora spiegati”, concludono i ricercatori.

A tale proposito Stein afferma che il rischio non è elevato, soprattutto se si paragona agli altri fattori di rischio cardiovascolare, quali essere maschio, fumatore, con diabete o avere precedenti eventi cardiovascolari e che, comunque “il trattamento per l'HIV comporta fattori di rischio che debbono essere gestiti, ma non si deve scoraggiare il trattamento dell'HIV che si deve affrontare in maniera aggressiva”. Quando si guarda al rischio assoluto, princi-

Il rischio di infarto è quasi doppio nelle persone con HIV.

Uno studio elaborato su 4000 persone con HIV osservate in paragone a 1,7 milioni di pazienti dei maggiori centri clinici di Boston (Greenspoon et al.) dal 1993 tra i 18 e gli 84 anni, conferma che nelle persone con HIV il rischio resta elevato anche se i numeri sono depurati dei fattori di rischio quali l'età, la pressione arteriosa, il colesterolo ed altri, suggerendo che o lo stesso virus o le terapie usate potrebbero in qualche modo danneggiare il cuore. È stato confermato che le persone con HIV hanno circa il doppio del rischio di infarto rispetto a tutto il braccio di controllo. Il rischio è maggiore di tre volte nelle donne infettate, anche dopo l'aggiustamento per età e fattori di rischio quali ipertensione, colesterolo e diabete. Gli uomini, invece, hanno una diminuzione del 40% del rischio di infarto dopo l'aggiustamento di questi fattori di rischio. “Non sappiamo se le donne siano più propense ad avere cambiamenti metabolici più gravi o no”, ha detto Grinspoon. “I rischi tradizionali di infarto potrebbero contare di più nelle donne che negli uomini, ma potrebbero essere fattori correlati alla composizione corporea che non riusciamo a valutare.” Lo studio ha anche rivelato che i soggetti HIV+ di colore hanno maggior rischio di infarto dei bianchi.

palmente per gli uomini intorno ai 40 anni, esso è basso o moderato, ma aumenta con fattori che possono essere controllati quali il fumo, i lipidi, l'alcool, l'ipertensione e lo stress. Viceversa, non possono essere tenuti sotto controllo sesso, familiarità, storia di malattia cardiovascolare.

Stein afferma che la possibilità che gli NNRTI non aumentino il rischio cardiovascolare è possibile, ma non provato dallo studio. Questi farmaci mostrano minori effetti lipidici degli IP, ma i limiti dello studio non permettono conclusioni definitive. Il maggior limite del DAD è quello dell'esposizione ai farmaci, ove il 63,7% dei pazienti è stato esposto a NNRTI per una media di solo 2,6 anni mentre il 93,6% dei pazienti è stato agli IP per circa 7 anni. Antonella d'Arminio Monforte, ricercatrice del DAD, in un recente seminario ha affermato che dai dati dello studio emerge che nelle persone con HIV l'incidenza degli eventi cardiovascolari è di 4,6 volte maggiore che nelle persone HIV negative, ma se si aggiusta il dato tenendo in conto i fattori di rischio, tale incidenza è praticamente sovrapponibile a quella della popolazione generale. Dunque, conclude la D.ssa d'Arminio, i dati collazionati dal DAD non riescono a fornire una risposta univoca se l'HIV o la terapia siano fattori aggiuntivi di rischio CV.

Fonte:
J Clin. Endocrinol. Metab. 2007 - E.J. Mundell, *HealthDay Reporter*, April 24, 2007

Le nuove diagnosi di infezione da HIV

Nicoletta Orchi*

LO STUDIO SENDIH

Dal 2004 è attivo nella Regione Lazio lo studio SENDIH (Studio sull'Epidemiologia delle Nuove Diagnosi di Infezione da HIV), sulle caratteristiche delle persone con nuova diagnosi di infezione da HIV, coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani di Roma, cui partecipano le principali Unità Operative di Roma ed i Centri di Riferimento della Regione.

Ad ogni persona che abbia ricevuto la diagnosi di infezione da HIV nei tre mesi precedenti la prima visita presso uno dei centri partecipanti viene proposto di fornire il consenso alla raccolta di dati clinici ed epidemiologici, e anche comportamentali – attraverso la compilazione di un questionario, – ed alla donazione di un campione di sangue su cui verranno eseguiti test biomolecolari (clade e resistenza genotipica del virus).

L'indicazione a questo "nuovo" modo di fare sorveglianza dell'infezione da HIV deriva dalla constatazione che i sistemi tradizionali – basati esclusivamente sulle diagnosi di AIDS, non sono più in grado di fornirci un quadro realistico della situazione epidemiologica in continua evoluzione. Gli stessi sistemi di sorveglianza delle diagnosi di infezione da HIV, non attivi in Italia se non in realtà locali, raccolgono esclusivamente semplici dati demografici (sesso, età, modalità di esposizione) che da soli non riescono a descrivere le complicate dinamiche che sostengono l'epidemia da HIV.

A tal fine appare quindi importante studiare la popolazione con nuova diagnosi di infezione caratterizzandone i pattern di comportamento. I dati ad oggi disponibili infatti evidenziano, anche all'interno di gruppi di popolazione che hanno acquisito l'infezione mediante la stessa modalità, una marcata eterogeneità nei comportamenti a rischio. Inoltre i test biomolecolari sui campioni di plasma donati consentono di rilevare la trasmissione di ceppi resistenti ai farmaci o l'emergenza, nella nostra area geografica, di sottotipi virali a bassa circolazione.

CHI SONO I PAZIENTI CON NUOVA DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV?

Delle 799 nuove diagnosi osservate dal gennaio 2004 al novembre 2006, il 44,1 % ha fornito il consenso alla compilazione del questionario ed il 61% ha donato un campione di sangue.

La distribuzione per sesso mostra una netta minoranza del genere femminile (22,9%), più marcata rispetto a quella riportata nei dati nazionali ed europei (in UE nel 2005 le nuove diagnosi di HIV hanno riguardato le donne nel 35% dei casi). E' inoltre evidente l'aumento dell'età mediana sia negli uomini che nelle donne, la cui classe di età più rappresentata, è quella 30-39 anni. Più del 10% dei soggetti ha un'età superiore ai 50 anni.

Uno degli aspetti più significativi, già emersi in altre realtà sia nazionali che internazionali, è la importante proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV, che nel nostro campione si attesta intorno al 30%: si tratta quasi nella metà dei casi di persone provenienti dall'America Latina (prevalentemente omosessuali e transessuali sex worker) e per l'altra metà, equamente distribuite, da persone dell'Africa sub-sahariana e dell'est europeo. L'assenza di permesso di soggiorno in chi riceve una diagnosi di infezione non sembra aver condizionato l'effettuazione del test HIV.

Il livello socio-economico riferito dal sottogruppo che ha accettato di compilare il questionario è medio-alto: il 70% della popolazione ha un'istruzione di livello superiore, e solo il 15% percepisce un basso reddito.

La modalità di esposizione ad HIV maggiormente riportata è quella sessuale, presente nella quasi totalità delle nuove diagnosi: il 48% riferisce rapporti con lo stesso sesso, il 38% rapporti eterosessuali. Solo il 7% riferisce uso di sostanze per via iniettiva.

Analizzando i comportamenti sessuali relativi ai 12 mesi precedenti la diagnosi di infezione, emerge come aspetto allarmante **il mancato o inconsistente uso del profilattico nelle relazioni sessuali, sia con partner stabile che con partner occasionale: in questo ultimo caso il profilattico non viene usato mai o usato irregolarmente nel 15% dei rapporti vaginali e nel 30% dei rapporti anali. Si aggiunge a tale dato che nel 42 % dei casi di nuova diagnosi di infezione da HIV il partner era già a conoscenza dello stato di HIV positività.**

Da segnalare tra i comportamenti degli ultimi 12 mesi degni di nota, l'uso riferito di cocaina per via inalatoria, riportato da quasi un quinto della popolazione, mentre solo il 5% riferisce uso di eroina per via e.v..

La trasmissione di HIV da persona a sierologia positiva già nota, spesso in trattamento HAART, rappresenta una delle condizioni favorevoli la trasmissione di ceppi HIV con presenza di resistenze. Nel nostro campione, seppure ridotto, in cui è stato possibile effettuare le indagini biomolecolari, un quarto dei nuovi pazienti con infezione da HIV si infetta con ceppi "drug-experienced", mostrando resistenze nei confronti di inibitori della trascrittasi inversa o delle proteasi. La proporzione osservata è indubbiamente più elevata di quella riportata in altri studi in cui le resistenze erano presenti in meno del 20% delle nuove diagnosi.

Un dato che merita una trattazione a parte è lo stadio clinico in cui la diagnosi di infezione da HIV viene posta. E' riportato da più parti il dato che sempre più persone raggiungono la **diagnosi di infezione da HIV in fase avanzata di malattia, quando i sintomi sono già presenti. I nostri dati mostrano che nel 30% dei nostri pazienti con nuova diagnosi di infezione da HIV, al diagnosi viene posta molto tardivamente, in fase avanzata, quando il livello di linfociti CD4 è minore di 200 cellule/mmc o in concomitanza della diagnosi di una patologia AIDS deficiente**, e che comunque circa la metà dei pazienti arriva alla diagnosi con linfociti CD4<350 cellule/mmc e quindi con indicazione al trattamento. I fattori che si sono dimostrati associati al ritardo di diagnosi sono l'età più avanzata, l'esposizione eterosessuale o la mancanza di un fattore di rischio noto, non aver mai fatto in precedenza un test HIV con risultato negativo. Al contrario l'aver ricevuto una diagnosi di infezione sessualmente trasmessa risulta un fattore favorente una diagnosi precoce. A questo proposito sembra interessante notare che oltre il 30% del campione aveva ricevuto una diagnosi di infezione sessualmente trasmessa prima della diagnosi di HIV: fra queste, le più frequenti risultano la sifilide nel 14.5%, l'HBV nel 10.9% e i conditomi 5.7%. Tali dati confermano che la non consapevolezza del rischio di una esposizione è la causa principale di mancata o ritardata diagnosi di HIV.

CONCLUSIONI

Lo studio SENDIH conferma che la popolazione con nuova diagnosi di infezione da HIV ha un'età sempre più avanzata. Spesso si tratta di persone inconsapevoli del rischio correlato ad HIV, che raggiungono la diagnosi di infezione tardivamente, ed in cui la malattia da HIV va ad aggiungersi ad altre patologie legate all'età, che rendono il trattamento della patologia da HIV molto più complesso, e la gestione clinica multiproblematica.

La popolazione straniera che costituisce la nostra casistica è in costante aumento ed estremamente eterogenea: da un lato abbiamo persone con elevata promiscuità sessuale e quindi a comportamenti ad alto rischio, dall'altro persone provenienti da paesi ad epidemia generalizzata, come quelli dell'Africa sub-sahariana. Tali popolazioni, assai diverse, necessitano ambedue di essere raggiunte nei loro "mondi" attraverso strategie mirate, al fine di garantire loro da un lato l'attuazione di programmi di prevenzione mirati, dall'altro una precoce diagnosi di infezione da HIV ed un conseguente corretto e rapido accesso alle cure necessarie. Al contempo le strutture sanitarie debbono organizzarsi per essere pronte ad accogliere adeguatamente tali persone, con strumenti e personale idonei.

Indubbiamente lo studio mostra tra le persone con nuova diagnosi, - metà delle quali ha rapporti con persone dello stesso sesso, - comportamenti ad alto rischio di trasmissione di HIV. Ciò è confermato anche dall'alta frequenza riportata (più del 30%) di infezioni sessualmente trasmesse acquisite prima della diagnosi di infezione da HIV. Altri studi, da più parti, denunciano dati preoccupanti relativi a sesso non protetto con persone il cui stato sierologico per HIV è sconosciuto, soprattutto se associato ad uso di droghe e ad elevato numero di partner, e raccomandano l'attuazione di nuove e più incisive campagne di informazione e prevenzione.

Un terzo dei pazienti riceve la diagnosi di infezione in fase molto tardiva, a rischio di AIDS. Sono soprattutto le persone non più giovanissime, che non hanno mai eseguito un test HIV nella loro vita, ad arrivare tardi alla diagnosi di infezione, spesso dopo aver peregrinato per lungo tempo in più strutture sanitarie.

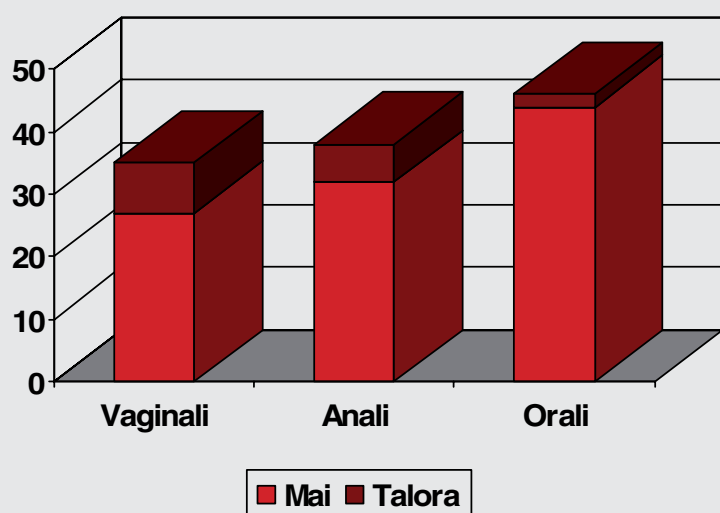
Il problema del ritardo nella diagnosi da HIV è universalmente diffuso nei paesi occidentali, specialmente per quanto riguarda le persone che subiscono il contagio per via sessuale, tanto che i Centers for Diseases Control (CDC) americani hanno inteso emanare nuove raccomandazioni per lo screening HIV, con l'obiettivo di favorire l'accesso al test alla popolazione generale, aumentando le occasioni per una diagnosi più precoce.

In base a tali nuove disposizioni, negli USA il test HIV deve essere eseguito in tutte le persone di età compresa tra i 13 ed i 64 anni che si rivolgono ad una struttura sanitaria, quale indagine di routine facente parte di normali controlli atti alla diagnosi precoce di patologie passibili di trattamento, semplificando al massimo le procedure di esecuzione del test HIV ed eliminando qualsiasi elemento che potrebbe rappresentare una barriera al processo diagnostico (counselling pre-test, valutazione del rischio, consenso scritto). Si ritiene che in tal modo, non solo si renderebbe più efficace la diagnosi di infezione da HIV, assicurando l'accesso immediato alla cura delle persone, ma si verrebbe nel contempo a destigmatizzare un processo di valutazione (counselling pre-test) cui spesso alcune persone si ritraggono per la paura del giudizio e delle conseguenze sociali.

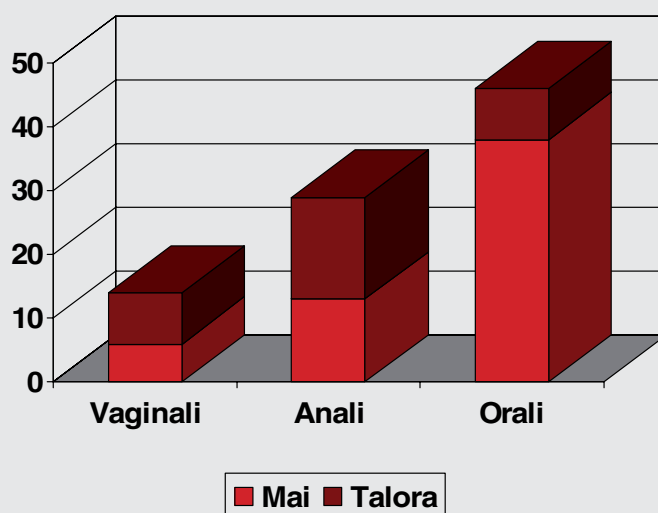
SENDIH 2004-2006

Uso del condom nei 12 mesi prima della diagnosi

CON PARTNER STABILE



CON PARTNER OCCASIONALE



U.O. partecipanti e referenti dello studio:

*INMI "LazzaroSpallanzani": Dipartimento di Epidemiologia, CRAIDS (Coordinamento): E. Girardi, V. Puro, N. Orchi, R. Balzano, P. Elia;

U.O. Monitoraggio Farmaci: C.F. Perno, R. D'Arrigo, C.Gori;
Laboratorio Virologia: M. Capobianchi, S. Zaniratti, M. Selleri
U.O. AIDS Istituto S.Gallicano: A. Di Carlo, M. Giuliani;
U.O. AIDS ASL RMB: R. Brancatella, T. Maggi.
U.O. AIDS ASL RMC (S. Eugenio): A. De Filippis

U.O. AIDS ASL RMD (Ostia): S. Schito
U.O. AIDS ASL RME (Via Catone): P.Gattari, L. Spizzichino
U.O. AIDS ASL RMH (Frascati)
CRAIDS Policlinico Umberto I: V. Vullo, M. Falciano
CRAIDS Latina: F. Soscia, L. Tacconi
CRAIDS Frosinone: I. Gallo, E. Anzalone
CRAIDS Rieti: G. Natalini Raponi, A. Pitorri
CRAIDS Viterbo: A. Caterini, S. Aviani

THESIS: (Therapeutic Structured Interruptions Study) UN PROTOCOLLO DI INTERRUZIONE LUNGIMIRANTE...

Simone Marcotullio

... in corso sul territorio nazionale chiamato THESIS di fase III, che mira, nei pazienti che iniziano il trattamento per l'infezione da HIV-1, a valutare l'opportunità di sospendere il trattamento antiretrovirale in base al numero di CD4. Lo studio -controllato, prospettico, randomizzato, in aperto e con una durata di 5 anni- mira ad arruolare 400 pazienti.

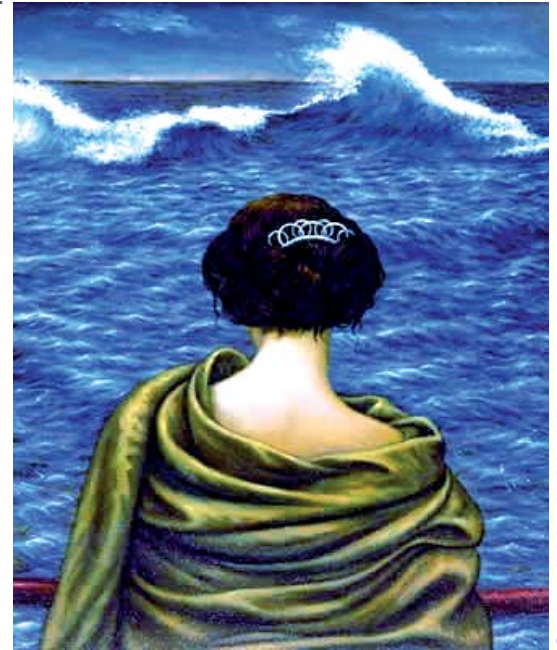
OBIETTIVI

L'obiettivo primario è valutare in quali e quanti pazienti che inizino la HAART in presenza di un numero di linfociti CD4+ > 200 cellule/uL sia possibile applicare la strategia di interruzione terapeutica (STI) CD4-guidata. Tale obiettivo sarà valutato sulla base della proporzione dei pazienti che durante il periodo di osservazione effettivamente presentano i criteri di sospensione della HAART e sospendono la stessa. La popolazione statistica di riferimento sarà perciò costituita dalla totalità dei pazienti arruolati. La stessa popolazione sarà utilizzata per valutare il tempo necessario perché la STI possa essere applicata e valutare quali condizioni basali siano predittive della possibilità di eseguire STI.

L'obiettivo primario è anche inteso a valutare il risultato clinico, immunologico e virologico di una strategia basata su STI CD4 guidate in confronto ad una terapia di controllo convenzionale e avrà invece come popolazione di riferimento la totalità dei pazienti randomizzati, cioè di quelli che hanno raggiunto in qualsiasi momento del follow-up le condizioni richieste per effettuare (potenzialmente) una STI. Questa popolazione (costituita dai pazienti effettivamente in STI e da quelli randomizzati al gruppo di controllo) sarà anche utilizzata per valutare lo sviluppo di effetti collaterali legati alla assunzione di farmaci (ad es. lipodistrofia, dismetabolismi), valutare l'influenza di tale strategia sull'aderenza e sulla qualità della vita dei pazienti, valutare le implicazioni economiche di una strategia basata sulle STI, valutare, su opportuni sottogruppi, nell'ambito di sottostudi, alcune variabili sub-cliniche quali, ad esempio, il danno mitocondriale, lo sviluppo di resistenze, la viremia residua o l'effetto sull'immuno-ricostituzione. Per quanto riguarda l'outcome clinico si utilizzerà quale parametro di valutazione la proporzione di pazienti con AIDS Defining Event o morte nel periodo di tempo considerato (5 anni). Per quanto riguarda l'outcome virologico, la valutazione verrà basata sulla proporzione che avrà sviluppato virus resistenti nel periodo di tempo considerato (5 anni). Si ricorda che a tal fine un test genotipico di resistenza verrà effettuato ogni volta che si rilevi una viremia > 1000 copie/ml in un paziente in terapia continuata (sia gruppo A che B) da più di 6 mesi. La valutazione immunologica sarà basata sulla proporzione di pazienti che ad ogni momento del follow-up (controlli ogni 4 mesi) presenta un valore di CD4 superiore alla soglia per riprendere la HAART (> 350 cellule).

Infine, i parametri dei soli pazienti che effettivamente effettueranno STI saranno utilizzati per valutare quali condizioni basali siano predittive della lunghezza della prima STI e della proporzione off-therapy del follow-up nel gruppo che effettua STI.

Perché Thesis? È necessario valutare attraverso uno studio clinico, che simula la "pratica clinica", se, in pazienti con HIV nei quali siano verificate determinate condizioni prima di iniziare il percorso terapeutico, è possibile, prima o poi e per certi periodi di tempo, "interrompere la terapia". Altri studi hanno tentato di rispondere a questa domanda, giungendo a conclusioni molto discusse. L'approccio su pazienti naive (ossia che iniziano il trattamento) è quindi sembrato quello più corretto per tentare di rispondere a questa domanda.



Opera di Martin Maddox

OBIETTIVI PRIMARI

Valutare:

- a) in quali e quanti pazienti che inizino la HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace) in presenza di un numero di linfociti CD4+ > 200 cellule/uL, in accordo alle attuali linee guida di terapia antiretrovirale, sia possibile applicare la strategia di interruzione terapeutica CD4-guidata;
- b) il risultato clinico, immunologico e virologico di una strategia basata su STI (interruzione strutturata di terapia) CD4 guidate in confronto ad una terapia di controllo convenzionale (5 anni).

OBIETTIVI SECONDARI

Valutare:

- c) lo sviluppo di effetti collaterali legati alla assunzione di farmaci (ad es. lipodistrofia, dismetabolismi);
- d) l'influenza di tale strategia sull'aderenza e sulla qualità della vita dei pazienti;
- e) le implicazioni economiche di una strategia basata sulle STI;
- f) il tempo necessario perché la strategia STI possa essere applicata;
- g) quali condizioni basali siano predittive della possibilità di eseguire STI;
- h) valutare quali condizioni basali siano predittive della lunghezza della prima STI e della proporzione off-therapy del follow-up nel gruppo che effettua STI;
- i) su opportuni sottogruppi, nell'ambito di studi nested, alcune variabili subcliniche quali, ad esempio, il danno mitocondriale o l'effetto sull'immuno-ricostituzione.

CRITERI DI INCLUSIONE

- a) infezione da HIV asintomatici;
- b) età >18 anni;
- c) valore di linfociti CD4 > 200;
- d) naive per HAART, che inizino il primo trattamento antiretrovirale;
- e) che abbiano letto e firmato il consenso informato.

CRITERI DI ESCLUSIONE

- a) donne in gravidanza o che abbiano intenzione di avere figli;
- b) qualunque effetto collaterale di grado 4;
- c) stato di AIDS;
- d) infezione da HBV (epatite B);
- e) precedenti effetti collaterali gravi, ad esempio, trombocitopenia.

BRACCI DI TERAPIA

I pazienti rispondenti ai criteri di inclusione saranno arruolati nello studio e verranno trattati con una terapia HAART convenzionale. Nel momento in cui si verificheranno le condizioni necessarie per l'interruzione di terapia ciascun paziente verrà randomizzato in uno dei due bracci dello studio:

A) terapia di riferimento continua (gold standard);

B) terapia CD4 guidata.

I pazienti del gruppo A continueranno la terapia secondo le attuali linee guida, mentre i pazienti del gruppo B che raggiungano un numero di CD4 superiore alle 600 cellule/ μ L (in due misurazioni successive) e che contestualmente presentino (sempre in due misurazioni successive) una viremia <50 copie/mL saranno invitati a sospendere la terapia. La randomizzazione tra i due bracci avverrà con rapporto 1:1.

I pazienti non saranno trattati con schemi terapeutici standardizzati, ma ogni clinico sarà libero di scegliere la terapia HAART che ritiene più appropriata per il singolo paziente. La HAART sarà effettuata in modo continuativo nel gruppo A (controllo) ed in base a STI guidate dai CD4 nel gruppo B (sperimentale). In questo gruppo lo stop terapeutico sarà effettuato ogni volta che il paziente raggiunga un numero di CD4 superiore alle 600 cellule/ μ L (in due misurazioni successive) e che contestualmente presenti (sempre in due misurazioni successive) una viremia <50 copie/mL. Viene raccomandato che i pazienti trattati con farmaci inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa sostituiscano tali farmaci con un farmaco inibitore della proteasi rafforzato da ritonavir nelle 2 settimane precedenti l'interruzione per ovviare al possibile sviluppo di resistenze legate alla lunga emivita plasmatica degli NNRTI. La ripresa della terapia sarà invece guidata unicamente dal parametro immunologico ed avverrà per ogni determinazione (basta una singola determinazione) di CD4 < 350 cellule/ μ L. Tendenzialmente la ripresa della HAART avverrà con lo stesso schema terapeutico utilizzato in precedenza, analogamente nel gruppo di controllo la terapia sarà mantenuta tendenzialmente stabile, ma saranno ammesse semplificazioni terapeutiche e cambiamenti per tossicità.

In quali centri clinici?

Ideatori dello studio sono il dott. Franco Maggiolo (Bergamo) e la Dott.ssa Cristina Mussini (Modena). Questo un elenco dei centri che hanno aderito allo studio.

PRIMARIO	REFERENTE	OSPEDALE	CITTÀ
Prof. G. Pastore	Dr.ssa Nicoletta Ladisa	Policlinico	Bari
Dr. Fredy Suter	Dr. Franco Maggiolo	Ospedali Riuniti	Bergamo
Prof. F. Chiodo	Dr. Leonardo Calza	Policlinico S Orsola	Bologna
Prof. G. Carosi	Dr. Carlo Torti	Spedali Civili	Brescia
Dr.ssa Cristini	Dr. Filippo Castelnuovo	Civili	Brescia
Dr.ssa Tiziana Quirino	Dr. Guglielmo Migliorino	Ospedale	Busto Arsizio
Dr. P. Mian	dr. Pristerà	Ospedale Regionale	Bolzano
Dr. A .Stagno	Dr. Stefano Brighi	Pres. Osped. M. Bufalini	Cesena
Prof. F. Ghinelli	Dr. Laura Sighinolfi	Arcispedale S.Anna	Ferrara
Dr. Francesco Leoncini	Dr. Canio Martinelli	Az.Osp. Careggi	Firenze
Dr. Francesco Mazzotta	Dr. Massimo di Pietro	S.M. Annunziata	Firenze
Dr. Claudio Cancellieri	Dr. Cancellieri	Ospedale Morgagni	Forlì
Prof. Claudio Viscoli	Dr. Antonio Di Biagio	Istituto Gaslini	Genova
Dr.ssa Pagano	Dr. Camera	Osp. San Martino	Genova
Dr. Giovanni Cassola	Dr. Giovanni Penco	Osp. Galliera	Genova
Dr. Cerea	Dr. Giovanni Cenderello	Ospedale	San Remo
Dr.ssa Anna Orani	Dr.ssa Marta Benedetti		Lecco
Dr. Marco Tinelli	Dr.ssa Chiara Cerri	Ospedali Delmati	Sant'Angelo Lodigiano
Dr. Giuliano Rizzardini	Dr. Amedeo Capetti	Osp. L. Sacco	Milano
Prof. M.Moroni	Prof. Massimo Galli	Osp. L. Sacco	Milano
Prof. Roberto Esposito	Dr.a Cristina Mussini	Policlinico	Modena
Dr. Salvatore Fundarò	Dr. Tullio Prestileo	Casa del Sole	Palermo
Dr. Francesco Alberici		AUSL	Piacenza
Prof. Carlo Ferrari	Dr. Calzetti	Az. Osp. Parma	Parma
Dr. Zauli	Dr. Tiziano Zauli	Osp. S. Maria delle croci	Ravenna
Dr. Giacomo Magnani	Dr.ssa S. Ursitti	Arcispe. S. Maria Nuova	Reggio Emilia
Dr. Andrea Antinori	Dr. Mauro Zaccarelli	Az. Osp. Spallanzani	Roma
Dr. Pasquale Narciso	Dr.ssa Bellagamba	IRCCS L. Spallanzani	Roma
Prof. Roberto Cauda	Dr. Andrea De Luca	Policlinico Gemelli	Roma
Prof. Massimo Fiorilli	Prof. Ivano Mezzaroma	La Sapienza	Roma
Prof. Maria Stella Mura	Dottorssa Ivana Maida	Policlinico	Sassari
Dr.Pietro Caramello	Dr. Giancarlo Orofino	Amedeo di Savoia	Torino
Prof. Gianni Di Perri	Prof. Stefano Bonora	Amedeo di Savoia	Torino
Prof. Pierluigi Viale	Dr. Marcello Tavio	Policlinico	Udine
Prof. Paolo Grossi	Prof. Paolo Grossi	Osp.di circolo	Varese
Prof. Enzo Raise	Dr. Sandro Panese	Civili Venezia	Venezia
Dr.ssa Marina Malena	Dr. Romualdo Mazzi		Verona
Div Malattie Infettive		Roberta Cinelli	Livorno
Immunologia	Prof. Maria Montroni	Luca Butini	Ancona
Clinica Malattie Infettive	Prof. Minoli	Stefano Novati	Pavia
Medicina Interna	Dr.ssa A. Govoni		Imola
Malattie Infettive	Prof. C. Mastroianni	Claudia d'Agostino	Roma Sapienza
Malattie infettive	Prof. Russo	Maurizio Celesia	Catania

MARAVIROC

L'accesso allargato (EAP) di questa molecola è disegnato per fornire la possibilità alle persone con HIV/AIDS di costruire un regime terapeutico efficace. E' dunque pensato per coloro che hanno limitate o nessuna opzione terapeutica con i farmaci attualmente approvati, sia causa resistenza o di intolleranza ai regimi in commercio. Lo studio è in aperto, non comparativo, configurato nel nostro paese, dal punto di vista normativo, come uno studio di fase IIIB. Il farmaco in questo studio è a somministrazione orale di due volte al dì ed aggiuntivo rispetto ad un regime OBT (ottimizzato) e che può contenere altri farmaci in sperimentazione in fase III. L'utilizzo dei test di resistenza è la modalità con cui il ricercatore selezionerà l'OBT da fornire al paziente, nonché anche la storia clinica del paziente stesso.

L'obiettivo dell'EAP è anche quello di raccogliere dati di sicurezza in una popolazione differente da quella degli studi registrativi di fase II/III. Il giudizio sulla possibilità di usufruire della molecola è lasciato al medico-ricercatore.

UN NUOVO MECCANISMO DI AZIONE

Maraviroc è un antagonista del co-recettore CCR5, sviluppato per il trattamento dell'infezione da HIV-1. A differenza di altri farmaci, maraviroc non agisce all'interno della cellula CD4+ su enzimi "replicativi", bensì interferisce con il processo di "ingresso" nella cellula bloccando appunto un co-recettore fondamentale per questo processo. La molecola si lega al co-recettore esterno della cellula chiamato "CCR5", in una fase dunque antecedente a quella in cui agiscono gli attuali farmaci (ad eccezione di T-20) in commercio. Ciò che è fondamentale sottolineare è che il farmaco è a somministrazione orale.

PRINCIPALI CRITERI DI INCLUSIONE NELLO STUDIO

1. Soggetti maschi o femmine di almeno 18 anni di età.
2. Soggetti con limitate o assenti opzioni di trattamento, a causa di resistenza o intolleranza a regimi ARV multipli.
3. Soggetti che con l'attuale regime terapeutico non raggiungono un'adeguata soppressione virologica e che sono a rischio di progressione clinica o immunologica, in particolare soggetti con HIV-1 RNA > 1000 copie/mL.
4. Pazienti che allo screening possono effettivamente godere del beneficio del farmaco, ossia pazienti in cui il virus utilizza il co-recettore CCR5 per l'ingresso nella cellula CD4. Un apposito test è disponibile per verificare questa condizione.

Sono esclusi dagli studi soggetti che sono già in uno studio clinico con farmaci in sviluppo della stessa classe, soggetti che hanno già fallito un regime terapeutico utilizzando questa nuova classe e/o che utilizzano co-terapie non consentite dal protocollo, per prevenire possibili interazioni non desiderate.

CENTRI SUL TERRITORIO ITALIANO

Questo l'elenco preliminare dei centri clinici e delle città 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. Sottolineiamo che maraviroc ha ricevuto un percorso di approvazione accelerato dalle autorità regolatorie USA ed europee, il che significa che sarà disponibile sul mercato velocemente anche nel nostro paese.

Piemonte: Torino (Amedeo di Savoia).

Lombardia: Bergamo (Ospedali Riuniti), Brescia (Spedali Civili), Milano (S.Paolo, S.Raffaele - centro coordinatore, Luigi Sacco), Pavia (San Matteo), Varese (Fondazione Macchi).

Veneto: Venezia (S.S Giovanni e Paolo), Verona (O. Civile Maggiore di Borgo).

Liguria: Genova (San Martino).

Friuli Venezia Giulia: Udine

Emilia Romagna: Bologna (S.Orsola), Ferrara (A.O.U), Modena (Policlinico).

Toscana: Firenze (Careggi).

Marche: Ancona (Ospedali Riuniti).

Lazio: Roma (Spallanzani, Gemelli, Umberto I, S.Giovanni, Biologia cellulare).

Campania: Napoli (Federico II).

Puglia: Bari (Policlinico), Foggia (Az.Mista Ospedaliero Universitaria O.O.R.R.)

Sicilia: Catania (Canizzaro).

CITTÀ IN ITALIA: MARAVIROC



RALTEGRAVIR

Piemonte: Biella (Ospedali degli Infermi), Torino (Amedeo di Savoia), Vercelli (Sant'Andrea - ASL 11).

Lombardia: Bergamo (Ospedali Riuniti), Brescia (Spedali Civili), Mantova (C Poma), Milano (Niguarda Cà Granda, S.Paolo, S.Raffaele, Luigi Sacco), Pavia (San Matteo), Busto Arsizio (VA) (Ospedale di Circolo di Busto Arsizio), Legnano (MI) (Ospedale Civile di Legnano).

Veneto: Treviso (Cà Foncello), Venezia (S.S Giovanni e Paolo), Mestre (VE) (Umberto I), Verona (Policlinico G.B Rossi, U.S.L.20), Vicenza (S.Bortolo).

Liguria: Genova (Galliera, San Martino).

Emilia Romagna: Bologna (S.Orsola Malpighi), Ferrara (A.O.U), Modena (Policlinico), Parma (Azienda Ospedaliera), Reggio Emilia (A.S.M.N.), Coriano (Rimini) (San Patrignano).

Toscana: Firenze (Careggi), Firenze (Bagno a Ripoli) (Santa Maria Annunziata).

Marche: Ancona (Ospedali Riuniti), Pesaro (San Salvatore).

Lazio: Roma (Spallanzani, Gemelli, Umberto I, S.Giovanni), Viterbo (Bel Colle), Latina (Santa Maria Goretti).

Abruzzo: Pescara (Ospedale Civile dello Spirito Santo).

Campania: Napoli (Cutugno, Federico II), Salerno (Ospedali Riuniti San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona), Caserta (Sant'Anna e San Sebastiano).

Puglia: Foggia (Az.Mista Ospedaliero Universitaria O.O.R.R.).

Sicilia: Messina (G.Martino), Catania (P.O. Garibaldi-Nesima ARNAS), Palermo (P.Giaccone).

Sardegna: Sassari (Università degli Studi).

Al dosaggio di 400 mg due volte al giorno, per un totale di 2 compresse, è un inibitore dell'integrasi in fase III di sviluppo (Merck) che ha dimostrato efficacia nel trattamento di pazienti naive e pluritrattati con virus resistente ad altri antiretrovirali. Attualmente anche in Italia sono in corso studi registrativi sull'utilizzo di raltegravir in pazienti naive e pluritrattati, in associazione con altri antiretrovirali decisi sulla base dei test di resistenza genotipica e fenotipica.

UN NUOVO MECCANISMO DI AZIONE

L'integrasi è un enzima necessario per la replicazione virale in quanto permette al virus di integrare il suo DNA in quello delle cellule che vengono infettate. L'integrazione è un processo fondamentale per la stabilità del genoma virale e per l'efficienza dell'espressione genica virale. Raltegravir inibisce l'integrazione dell'HIV-1 DNA all'interno della cellula ospite.

L'ACCESSO ALLARGATO

Attraverso questo studio si intende fornire l'accesso precoce al trattamento con Raltegravir 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 devono avere una documentata resistenza ad almeno 1 farmaco in ciascuna delle 3 classi di ARV orali approvati (NNRTI, NRTI e IP), sulla base dei test di resistenza genotipica o fenotipica. I pazienti vengono definiti intolleranti se hanno manifestato un evento avverso clinicamente significativo che, a giudizio del medico-ricercatore, rappresenti una controindicazione all'uso di un qualsiasi farmaco in questa classe. Inoltre, sempre in base al giudizio del ricercatore, al momento di entrare nello studio i pazienti dovrebbero essere clinicamente stabili.

PRINCIPALI CRITERI DI INCLUSIONE NELLO STUDIO

1. Soggetti maschi o femmine di almeno 16 anni di età.
2. Soggetti con limitate o assenti opzioni di trattamento, a causa di resistenza o intolleranza a regimi ARV multipli.
3. Soggetti che con l'attuale regime terapeutico non raggiungono un'adeguata soppressione virologica e che sono a rischio di progressione clinica o immunologica.

CENTRI SUL TERRITORIO ITALIANO

Questo l'elenco preliminare dei centri clinici e delle città 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 raltegravir potranno farne richiesta, purché i pazienti abbiano le caratteristiche descritte.

CITTÀ IN ITALIA: RALTEGRAVIR



*I dati più interessanti
sono stati riportati
sul numero precedente di Delta.*

*Ricordiamo in particolare
che i nuovi farmaci
presentati alla conferenza
(darunavir, raltegravir, maraviroc)*

*hanno mostrato un'efficacia
molto elevata in persone pre-trattate,
in fallimento terapeutico
e con molteplici resistenze.*

*Di seguito riportiamo
qualche ulteriore studio
presentato su nuove molecole,
sulle resistenze e sulla terapia.*

NUOVE MOLECOLE

Racivir: è un NRTI studiato su 42 pazienti in 2 bracci: uno con 3TC e quello con RCV + OBT per 28 giorni. La risposta virologica è stata di +0,13 log nel braccio con 3TC e -0,40 log nel braccio con RCV. Tale differenza ha dimostrato che in presenza della mutazione M184V e < 3 TAM, può essere efficace un regime contenente RCV (poster 488, Cahn).

GS-8374: ancora studiato in vitro, questo inibitore della proteasi (poster 491, Callebaut) ha mostrato un profilo farmacologico molto favorevole con attività antivirale potente e un profilo di resistenze perfino superiore al darunavir. Sembra che abbia anche minimi effetti sul lipoaccumulo e sugli adipociti stimolati dall'insulina. Iniziano ora gli studi sull'uomo.

IDX12899: nuovo NNRTI studiato ancora su modelli animali (poster 489, Richman), ha una barriera genetica più elevata dell'efavirenz e un'emivita che suggerisce la somministrazione una volta al giorno. Potrebbe essere efficace anche in presenza delle mutazioni tipiche di classe.

AMD11070: è una molecola che si lega al recettore CXCR4 (poster 512, Saag), dunque un nuovo inibitore di ingresso. In uno studio a 10 giorni su 6 pazienti a 200 mg due volte al giorno ha prodotto una riduzione di HIV-RNA > 1 log in persone con tropismo X4 o misto. Sono in programma studi di associazione, tossicità ed efficacia.



14° CONFERENCE on Retrovirus and Opportunistic Infections Los Angeles 25/28 Febbraio 2007

Filippo Schlösser

RESISTENZE

Sottostudio Power 1, 2, 3: è stato presentato uno studio per valutare se l'esposizione precedente a amprenavir possa influenzare la risposta virologica al darunavir, date le comuni determinanti genetiche (poster 609, Picchio). Viceversa lo studio ha dimostrato che anche con livelli elevati di resistenza all'amprenavir, la risposta virologica al darunavir studiata negli studi Power è quasi ottimale e ciò rinforza il concetto che il darunavir conserva la propria efficacia contro i ceppi resistenti all'amprenavir.

Trasmissione di ceppi resistenti: in Spagna sono stati analizzati i ceppi di 358 persone recentemente sierconvertite. Di essi, il 13,2% tra il 2005 e il 2006 presentava ceppi resistenti al momento della diagnosi di HIV. I ceppi resistenti agli IP negli anni in analisi sono stati più frequenti che negli anni precedenti. La presenza di tropismi X4 non appare associata con la trasmissione di ceppi resistenti ai farmaci (poster 656, De Mendoza). Questo studio riflette studi analoghi effettuati in altri paesi ed in altri periodi, confermando che i test di resistenza al basale sono indispensabili per valutare l'approccio terapeutico in ogni individuo HIV positivo.

TERAPIA

Icona: presentati i dati dello studio su 1873 pazienti cui sono stati somministrati regimi terapeutici diversi con diverso numero di pillole e diverse posologie (poster 522, Ammassari): l'analisi conclude che in persone con viremia sotto controllo, l'aumento dei livelli di carica virale è collegato allo switch di terapia verso regimi più complessi sia come posologia che come numero di pillole. E' necessario un controllo sistematico del "peso" della terapia su ogni individuo per prevenire errori di aderenza e demotivazione.

Vacanze terapeutiche: sono stati studiati 6129 soggetti tra il 2000 e il 2004 ad Atlanta, Georgia (poster 529, Heffelfinger). Di essi, 1424 (il 23%) si è autosospeso la terapia antiretrovirale. La percentuale elevata (1 paziente su 4) non comunica al proprio medico la propria intenzione di effettuare una drug holiday. Dato che la maggior incidenza si è rilevata tra le persone che fanno uso di sostanze illecite, i ricercatori hanno concluso che la comunicazione medico-paziente sugli effetti collaterali e sui rischi della vacanza terapeutica potrebbe diminuirne l'incidenza.

EVENTI AVVERSI

Papilloma: l'impatto del fumo sui livelli della carica virale dell'HPV16 è stato oggetto dello studio su 267 persone con HIV, di cui il 50% erano fumatori (poster 872, Brockmeyer). Sono stati prelevati campioni intraanali e perianali (1806) e si sono rilevate le cariche virali in tutti i campioni. Si è rilevato che i fumatori avevano un HPV DNA molto più elevato rispetto ai non fumatori sia nei campioni perianali che in quelli intraanali. Anche dopo l'aggiustamento statistico per età, CD4, HIV-RNA e terapia, l'incidenza è rimasta molto maggiore nei fumatori. I ricercatori hanno concluso esortando all'importanza di smettere di fumare soprattutto nelle persone con HIV e sottolineando che sono necessari programmi specifici di sostegno.

SEMINARIO NADIR

UN MOMENTO DI CONFRONTO

Nadir

*17 Associazioni di pazienti
distribuite su tutto il territorio italiano
per un totale di 53 partecipanti.*

*Questo il bilancio del Seminario
Annuale dell'associazione Nadir,
tenutosi a Roma il 23 e 24 Marzo 2007
presso l'Hotel Mediterraneo,
V. Cavour a Roma.*

Il risultato del seminario di Nadir è estremamente positivo: rappresentanti di 17 associazioni di pazienti, per un totale di 53 partecipanti, si sono confrontati per due giornate, assieme ad esponenti del mondo clinico, su temi riguardanti l'HIV/AIDS.

Nel corso della prima giornata, in una sessione moderata da Massimo Andreoni (Tor Vergata) e Filippo von Schloesser (Nadir), i relatori Antonella Castagna (S. Raffaele) e Stefano Rusconi hanno descritto quali sono i moderni obiettivi di standard diagnostico di cui la persona con HIV/AIDS può usufruire per mirare a costruire una terapia efficace e personalizzata secondo le più importanti linee guida internazionali. **Il tema dei test di resistenza è stato affrontato a tutto tondo: quando e come utilizzarli e per quali obiettivi.** In seguito, nel corso di una tavola rotonda, Cristina Mussini (Policlinico di Modena), Lino Narciso (Spallanzani, Roma), Ivano Mezzaroma (Policlinico di Roma Umberto I), assieme alle persone prima citate, sono stati attivi nel coinvolgere una platea di associazioni che ha sollevato temi di importanza reale rispetto alla possibilità di usufruire di questi test: problemi economici dei singoli centri, la mancanza di una strutturazione dei protocolli standard con cui la persona con HIV viene assistita, la non possibilità frequente di usufruire di questi test per queste ragioni. Tutti si sono trovati concordi a mettere in atto una serie di iniziative di sensibilizzazione delle amministrazioni, dei medici e dei pazienti stessi, per far sì che venga garantita alle persone con patologia la possibilità di costruire regimi terapeutici efficaci nel lungo termine, proprio utilizzando la diagnostica dei test di resistenza.

Nel corso della seconda giornata moderata da Simone Marcotullio (Nadir) e Filippo von Schloesser (Nadir) i relatori Cristina Mussini e Rita Murri (Università Cattolica, Roma) hanno affrontato il tema: "terapia e comunicazione": quali strategie in quali contesti. Si è assieme concordato sul fatto che sia **necessario standardizzare procedure di comunicazione adeguate tra medico e paziente** atte a facilitare la costruzione del corretto regime terapeutico e a promuovere l'abbattimento di barriere nella comunicazione.

In entrambe le giornate gli ultimi studi presentati al CROI 2007 [conferenza di febbraio] sono stati analizzati proprio a supporto di quanto veniva discusso. Ringraziamo tutti i partecipanti per le due giornate di intenso e fruttuoso confronto.

LA COMUNICAZIONE MEDICO PAZIENTE: IDEE E SPUNTI DI AZIONE DAL SEMINARIO

Rita Murri

Istituto di Clinica delle Malattie Infettive
Università Cattolica S. Cuore

PREVENIRE I RISCHI

Pur assistendo ad un netto e significativo beneficio delle terapie antiretrovirali su tutti gli aspetti della salute delle persone con infezione da HIV, la necessità di monitorare gli effetti delle terapie stesse, l'attenzione a eventuali co-infezioni o patologie concomitanti, l'importanza di prevenire rischi futuri quali quelli cardiovascolari, inducono a visite cliniche frequenti. La qualità del rapporto con l'équipe curante può avere pertanto un impatto significativo sulla vita delle persone con infezione da HIV.

QUALITÀ DELLA COMUNICAZIONE

È dimostrato in letteratura come la qualità della comunicazione medico-paziente influenzi i risultati di cura (migliore accesso alle cure e ai servizi, migliore aderenza, migliore efficacia e sopravvivenza). D'altra parte è dimostrato che la qualità della comunicazione medico-paziente debba essere migliorata in numerosissimi aspetti. Secondo un'indagine promossa da Nadir oltre la metà delle interruzioni terapeutiche viene effettuata dal paziente senza informarne il medico e che mentre l'80% degli intervistati riferisce di aver condiviso la scelta del regime terapeutico col proprio medico solo il 45% ha influito su tale scelta.

IL PROFILO DEL MEDICO

Il dibattito al seminario Nadir si è animato alla domanda "Che medico vorreste?". È stato interessante notare come le caratteristiche desiderate di medico ideale non siano inerenti alla competenza o all'esperienza ma in primis al rapporto empatico (un medico che ascolti, che visiti (!), che abbia un linguaggio semplice, che non abbia pregiudizi morali, che sappia lavorare anche "senza calcolatrice"), alla disponibilità (che sia facilmente reperibile), alla capacità di lavorare in multidisciplinarietà (un medico che sappia cercare ed interagire con eventuali consulenti o figure specialistiche), alla "facilità della struttura assistenziale (orari flessibili, consulenti vicini, cartelle cliniche sintetiche o riletture prima della visita al paziente).

Particolarmente interessante è stato l'accento sul desiderio che il medico sappia gestire le proprie ansie. D'altra parte sono state evidenziate anche le barriere del medico e della struttura ad una comunicazione efficace e soddisfacente: il problema della limitazione a tempi pre-fissati a disposizione per la visita medica, le differenze socio-culturali tra utente e operatore sanitario, il lavoro in team dell'équipe sanitaria (non necessariamente tutti gli operatori condividono lo stesso stile). Barriere ancora più profonde possono essere rappresentate dalla mancanza per i medici di una formazione specifica di tipo comunicativo, eventuali insicurezze personali, l'incapacità o la difficoltà a gestire o ad affrontare il dolore, la mancanza di momenti di confronti con altri operatori sulle caratteristiche e le dinamiche delle relazioni di aiuto.

CONCLUSIONI

Cosa fare dunque? Il seminario Nadir potrebbe rappresentare il primo passo verso una serie di azioni volte al miglioramento di questo ambito importantissimo. L'appello è a non concludere qui il dibattito ma a proseguirlo anche sulle pagine di Delta e a individuare insieme le azioni più efficaci. L'informazione, la discussione in Associazione, la presa di coscienza delle caratteristiche ideali della relazione medico-paziente e delle relative barriere, l'interlocuzione con i medici, con le Società scientifiche e con le Istituzioni preposte, la pressione per l'utilizzo di strumenti che possano mediare le difficoltà oggettive di tale relazione, la produzione di documenti, linee-guida, consensus results potranno contribuire a muoverci verso una qualità migliore della relazione medico-paziente, utile anche in altre esperienze di patologie croniche.

CECITÀ DEGLI OCCHI, CECITÀ DELL'ANIMA

Roberto Biondi



Come ogni anno i soci della Nadir, le Associazioni, i medici, gl'infermieri e quanti altri interessati alla tematica hiv/aids, nucleo magmatico della Nadir stessa, il 23 e il 24 marzo scorso si sono incontrati a Roma per il Seminario Undetectables 2007 organizzato da Nadir, il cui programma portava il titolo emblematico e attuale "Tema: tra linee guida e terapia personalizzata...". Un'occasione di confronto interessante e proficua, un'occasione per conoscersi e ritrovare vecchi amici, un'occasione per far nascere, incrementare o semplicemente confermare una maggiore consapevolezza e determinazione ad affrontare, per chi sieropositivo, una condizione di cronicizzazione spesso costellata da inopportune "deviazioni cliniche".

Con mio sommo piacere a partecipare al Seminario c'era una dottoressa, con la quale ho avuto modo di instaurare un rapporto di confidenza, simpatia e stima, Rita Murri (dell'Istituto di Malattie Infettive del Policlinico Gemelli di Roma), la quale con il suo intervento "La comunicazione Medico-Paziente nell'inizio e nel cambio di una terapia" ha polarizzato, a chiusura dei lavori, l'attenzione e l'interesse collettivo della sala.

L'aspetto "umanistico" (senza perdere di vista ovviamente la parte scientifica) dell'hiv è quello, a mio parere, più ricco di materiale dialettico, e che dà modo alle persone di trovare un punto di convergenza comune, tale da farle sentire meno sole e spesso spaesate nel labirinto della "patologia", della cura di sé, della salute, della presa di coscienza, collettiva e individuale, vettore di comunicazione e controllo di una situazione sfuggente e subdola, appunto quella dell'hiv/aids: un labirinto al centro del quale è in agguato il Minotauro pronto a sbranare la vittima di turno.

Con Rita (mi permetto di chiamarla confidenzialmente per nome) ho avuto un'esperienza ambulatoriale, quando il mio migliore amico era seguito da lei (e ne parlava, senza che io ancora la conoscessi, come di una persona estremamente comunicativa che riu-

sciva a metterlo a proprio agio come poche altre) e un'esperienza ospedaliera personale quando, a dicembre 2006, ho avuto un ricovero a causa di una "deviazione clinica" che mi sono trovato tra capo e collo: una fastidiosa mononucleosi.

Ebbene, questa esperienza ospedaliera è stata l'esatta pratica vissuta di quanto la dottoressa Rita Murri ha detto durante la sua presentazione al Seminario della Nadir. Nelle sue parole, espresse con un'aria da eterna ragazza che la contraddistingue, jeans, giubbotto e zainetto, ho ritrovato in tutto e per tutto l'aspetto empirico del suo personale lavoro, del suo rapportarsi come Medico colmo d'umanità al Paziente desideroso d'umanità, del suo essere a disposizione materna ed empatica con la persona in difficoltà.

D'altronde Rita ha voluto sviscerare un tema (lasciando per forza di cose molti punti in sospeso), il cui messaggio finale è quello di prendere delle "decisioni insieme per migliorare questo ambito del rapporto Medico-Paziente". I questi erano molti, tra i quali: le caratteristiche del medico influenzano i risultati? Per Rita il Paziente "deve essere, ed è, esattamente quello che è! Non c'è da cambiare nulla. Non esistono ragioni per pensare che il Paziente debba assumere un atteggiamento XYZ diverso da quello che è il suo. Le persone devono andare dal Medico per quello che sono: gli gira male... gli gira bene... sono simpatiche, antipatiche... Sono loro che hanno una malattia e non esistono i discorsi che, a volte, Rita ha sentito "...però anche i pazienti devono imparare a..."

Anche perché la comunicazione Medico-Paziente è efficace per cosa? Effetti positivi? Che vuol dire? Che il Paziente nelle proprie analisi abbia la viremia soppressa? Che raggiunga l'obiettivo del numero? Che abbia i cd4 che si alzino? Che il Paziente sia soddisfatto dal punto di vista psicofisico? O che sia soddisfatto proprio della qualità che sta ricevendo? L'esperienza del Medico è fondamentale, così come il numero di Pazienti che egli osserva, continua la Murri. Il Medico, secondo Rita, è competente nel momento in cui studia, si aggiorna e vede tante persone con la

stessa passione e il medesimo scrupolo con cui vedrebbe suo figlio.

Utopia? Idealismo? Conquista di un equilibrio armonico che, per una vecchia generazione di Medici, basata tutta su una struttura piramidale al vertice della quale troneggiavano impartendo i loro benefici, sarebbe stato assurdo solo pensarlo?

Ecco che "l'aspetto umanistico" della patologia da hiv (che è stata un'innovazione anche dal punto di vista dell'associazionismo per ricostituire una nuova visione sanitaria), può fondersi con la sensibilità del Medico, comunicata con fiducia verso un Paziente "illuminato", il quale, di riflesso illumina il medico stesso. E questo aspetto umanistico mi piace trasportarlo in una delle mie, e vostre, passeggiate per i boschi letterari di una biblioteca ideale, nella quale ritrovare referenti universali.

Ho voluto chiedere alla Dottoressa Murri quale libro le fosse particolarmente caro e lei di getto mi ha detto "**Cecità**" di José Saramago (Azinhaga, Portogallo, 16 novembre 1922), scrittore, commediografo e giornalista, che ha ricevuto il Premio Nobel per la letteratura nel 1988. Al momento attuale questo grande protagonista della letteratura mondiale vive a Lanzarote, nelle Isole Canarie. Saramago è stato membro del Partito Comunista portoghese dal 1969 e le sue posizioni sulla religione hanno suscitato notevoli controversie in Portogallo, specialmente dopo la pubblicazione de "Il Vangelo secondo Gesù Cristo". Il critico letterario statunitense Harold Bloom, nel suo libro "Il genio" (BUR 2003) ha definito Saramago "il romanziere maggiormente dotato di talento ancora in vita". Riferendosi a lui come "Il maestro", ha dichiarato: "è uno degli ultimi titani di un genere letterario in via di estinzione."

"**Cecità**" (**Ensaio sobre a cegueira**, 1995) ossia un trattato ("ensaio" dal portoghese, infatti può essere tradotto così, o anche: saggio) ...che partendo da un evento piuttosto insolito e controverso cerca di mettere in luce il fattore umano dietro l'evento stesso. Pubblicato in Italia nel 1996, questo romanzo allegorico basa le sue fondamenta sull'incapacità dell'uomo moderno di saper vedere e capire ciò che è e che sta diventando (ecco che torna la consapevolezza del Paziente-tipo analizzato du-

rante il Seminario di Nadir). Nel romanzo di Saramago improvvisamente un uomo diventa cieco, proprio mentre sta fissando un semaforo rosso. Ma non si tratta della cecità solita, descritta dalla letteratura medica, bensì di una cecità bianca, abbagliante. Come trovarsi immersi in un mare di latte. Presto si scopre che questo insolito e incredibile evento è contagioso. Senza possibilità di capire come, a poco a poco tutti gli abitanti dello Stato (quale non importa, il narratore non si preoccupa di dirlo) sono colpiti da questa disgrazia. All'inizio le persone vengono rinchiusi in un ex manicomio. Ed è in questo microcosmo che conosciamo i protagonisti, nelle loro virtù e nelle loro miserie. Miserie a cui nessuno pensava di poter arrivare, ma la situazione fa saltare ogni norma sociale precedentemente rispettata. Una sorta di Signore delle Mosche, ma più crudo e teso. Tutto è impastato di escrementi, di sopravvivenza, di fame e di morte gratuita: specchio di quello che miliardi di persone nel mondo vivono tutti i giorni.

Saramago dice: "La cecità di cui parlo in questo libro in realtà non esiste, è metaforica. A me interessano gli uomini che si comportano da ciechi. Volevo raccontare la difficoltà che abbiamo a comportarci come esseri razionali, collocando un gruppo umano in una situazione di crisi assoluta. La privazione della vista è in un certo senso la privazione della ragione (...). Quello che racconto in questo libro sta succedendo in qualunque parte del mondo in questo momento."

In "**Cecità**", dove tutto sembra perduto (nessuno dei personaggi ha un nome proprio, essi sono creature senza nome e senza identità fino all'ultima pagina del romanzo, come fantasmi assurti a simboli di un'umanità in disfacimento), una donna, la moglie del medico, è l'unica a non aver perso la vista e il suo compito sarà quello di guidare gli altri verso la libertà e verso una nuova vita, lontano dall'ex-manicomio. Compito assai arduo, perché i suoi occhi prenderanno coscienza degli orrori in cui i ciechi saranno costretti a vivere.

Allora, entrando in questo bosco letterario di "**Cecità**" e, come per traslazione, diventando noi stessi attori di una vicenda apparentemente "assurda", "letteraria", ma

umana, molto umana, forse troppo umana, talmente iperbolica e cruda, da sommergerci e inondarci di emozioni personali, ecco che ci scontriamo con la cecità del rifiuto, della rimozione, dell'ignoranza cieca di chi non vuol vedere oltre. Quando ci siamo trovati una volta ad essere improvvisamente catapultati in una situazione limite... quella volta lì... quel fulmine a ciel sereno... quella doccia fredda... quel tunnel improvviso oltre il quale non si scorgeva la luce... quella dicotomia dell'essere e del quieto vivere che ci ha scardinato tutte le certezze che fino ad allora ci avevano accompagnato e che, forse, ci avrebbero accompagnato ancora per molto tempo, noi stessi ciechi, inconsapevoli, cullati e cullanti dagli affetti solidi (eppure tanto fragili di fronte a un'improvvisa diversità).

Non dico che lo stato di sieropositività sia un pregio o un privilegio (non fraintendetemi e prendete queste parole come uno slancio esistenziale), ma su un piano etico-morale (e critico) questa condizione ha scardinato tutto un modo di porsi del Medico di fronte al Paziente e viceversa; le battaglie per la visibilità, per capire che una goccia di sangue nelle vene non infetta i sentimenti, sono state iniziate da quanti, in anni bui, hanno combattuto sulla propria pelle (o perché indirettamente coinvolti) per il valore assoluto della dignità. L'hiv, grazie all'associazionismo e a una nuova generazione di Medici, è diventato e resta, una condizione umana che ha cambiato il modo di porsi, non più stigmatizzato a peste di poche classi sociali, ma "modus vivendi" di rispetto verso se stessi e verso gli altri, ipersensibilità; incidente di percorso? Sì, va bene. Ma, per quanto almeno mi riguarda, un'esperienza di vita che mi ha aperto la mente a lidi inaspettati e visibilità nascoste.

Così come Saramago nel suo fraseggiare usa la punteggiatura ridotta ai minimi termini, solo punti e virgole inaspettate, monolitici periodi lunghi come capitoli, così le nostre vite, fluido fiume, incontrano inaspettate il proprio "punto" o la propria "virgola", il proprio "daccapo", l'inizio di "un prossimo capitolo"...

"...per Dio, la cecità mica si attacca, neanche la morte si attacca, e ciò nonostante moriamo tutti..."

TOR VERGATA ROMA

NUOVA STRUTTURA PER PERSONE CON HIV/AIDS

Presso il Policlinico Universitario Tor Vergata di Roma, Viale Oxford 81 (zona Tor bella Monaca), è stato attivato, con delibera della Regione Lazio, una Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive autorizzata alla prescrizione dei farmaci anti-retrovirali per le persone con infezione da HIV. La struttura è attualmente composta da ambulatori e Day Hospital ed è prevista la prossima apertura di un Reparto di degenza ordinaria; allo stato attuale, in caso si renda necessario un ricovero per accertamenti e cure, vi è la possibilità di degenze presso uno dei reparti di medicina dell'Ospedale stesso.

... A MISURA DI PAZIENTE!

Per i pazienti con infezione da HIV sono inoltre a disposizione degli ambulatori per il trattamento delle epatopatie HBV ed HCV correlate dei diversi ambiti specialistici tutti a conduzione universitaria. A tutti i pazienti che iniziano la terapia vengono messi a disposizione un intervento di counselling psicologico/psichiatrico e visite periodiche durante tutto il percorso terapeutico per una migliore gestione dell'aderenza e degli effetti collaterali legati alla terapia. Per le donne HIV positive è disponibile uno spazio settimanale dedicato per l'esecuzione di visite ginecologiche, PAP test e monitoraggio dell'infezione da HPV.

ALTA SPECIALIZZAZIONE: GESTIONE DELLE RESISTENZE

Gli studi relativi alla farmacoresistenza di HIV per la scelta del trattamento antiretrovirale sono condotti all'interno dello stesso Policlinico Universitario nel laboratorio diretto dal Prof. Carlo Federico Perno. L'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive è diretta dal Prof. Massimo Andreoni, Ordinario di Malattie Infettive presso l'Università di Roma Tor Vergata.

CONTATTI

Per accedere ai servizi è possibile contattare il centro appuntamenti ai seguenti numeri di telefono: 06-20900503-5 oppure la segreteria della Clinica di malattie Infettive al numero 06-72596874.

COME RAGGIUNGERE IL POLICLINICO TOR VERGATA

L'Ospedale è ubicato fuori del Raccordo Anulare di Roma in zona Tor Bella Monaca.

È possibile raggiungerci con i seguenti mezzi:

in automobile: raccordo Anulare, uscita Roma-Napoli Torrenova e seguire indicazioni per il policlinico Tor Vergata.

in metropolitana: Metro A fermata Anagnina e quindi autobus navetta per Policlinico Tor Vergata.



Lettera a Delta

Susan Sontag nel suo libro "Malattia come Metafora" esprime un concetto semplice ma emblematico: chi è infetto ha sempre torto. Queste parole sono state le mie compagne di viaggio in questi ultimi anni. Mi sono ritrovata a ripeterle a me stessa cercando di smentirle, le ho riscontrate spesso tra le persone, i medici, le istituzioni. L'ignoranza è il peggior nemico dell'uomo e quando essa ha il sopravvento, è allora che si aggiunge dolore al dolore e quel lato oscuro della vita, legato alla malattia solleva sentimenti di vergogna e annullamento facendo sì che la propria esistenza e identità vengano negate. Nadir è riuscita, attraverso l'informazione, a sfondare quel sottile velo che annebbia lo sguardo di chi ci circonda donando maggior consapevolezza e fiducia in chi si è ritrovato a vivere in solitudine. Una voce, un'esperienza, una presenza in più sicuramente non eliminano il problema, ma se solo questo può essere di aiuto e sostegno per chi vive lo stesso disagio, se solo può riportare quella leggerezza nel cuore a persone che finora hanno vissuto nell'ombra... Vi ringrazio fin d'ora per l'attenzione e la disponibilità che avete sempre avuto nei miei confronti.

Gina



#35 GIUGNO 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 e impaginazione

Sara Sicuro - www.mkandwhite.com

Stampa

Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore

Associazione Nadir Onlus

Via Panama, 88 - 00198 Roma

C.F. 96361480583

P.IVA 07478531002

Ringraziamo cortesemente

Michael Bergt che ha permesso gratuitamente la riproduzione delle opere da lui realizzate (pag. 4-5).

Michael Bergt (Nebraska, 1956) è membro della National Sculpture Society (NSS) dal 2005.

Michael Bergt

Southpaw Studios

4861 La Junta del Alamo

Santa Fe, NM 87507 - USA

michael@mbergt.com

Per la visione di altre opere il link è

www.mbergt.com

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. 35 di Delta

Sito web di Nadir

www.nadironlus.org

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

È possibile scrivere alla redazione di Delta, per qualunque segnalazione, utilizzando la seguente e-mail:

redazione@nadironlus.org