

## RICERCA E ITALIA, binomio imbarazzante.

Nel nostro paese esistono molte difficoltà a fare ricerca scientifica. Perché? Abbiamo forse problemi di intelletto? Francamente no, tutto il mondo ci riconosce il contrario. Tuttavia, forti problemi strutturali-organizzativi impediscono alla "Ricerca" (con la "R" maiuscola) di decollare. In medicina, assistiamo al fatto che medici/ricercatori di lucidità indiscussa non hanno a disposizione quanto necessario (risorse programmate, personale, strumentazioni, ecc...) per operare: a causa di un sistema inetto, non si riesce a creare un futuro per i giovani, a trasmettere il "sentimento e l'orgoglio di appartenenza ad una scuola di pensiero". Esigui e saltuari sono gli assegni di ricerca. Come si fa a "responsabilizzare" qualcuno di una linea di ricerca, a farlo crescere professionalmente, quando nemmeno si è sicuri di poterli garantire il minimo di sussistenza? Ecco dunque il vagare di giovani talenti senza una meta, né scientifica, né professionale. La stessa Fondazione Nadir si è trovata davanti al fatto, non poco imbarazzante, di offrire a centri di ricerca la partecipazione a studi clinici e sentirsi rispondere: "non abbiamo nessuno che possa seguirli". In Europa, siamo il fanalino di coda: e questo non ci fa certamente onore. Elogiamo dunque chi riesce, tra mille difficoltà, a portare avanti progetti di ricerca che sboccano in pubblicazioni di alto prestigio, necessari per il miglioramento della pratica clinica.

### 2 Superinfezione

*D. Osorio*

### 4 Livelli di HIV nel liquido seminale

*D. Osorio*

### 4 IAS 2007

*F. Schlösser*

### 5 La formazione di un giovane medico

*S. Zona*

### 6 Quando iniziare

*Nadir/A. De Luca*

### 8 Maraviroc

*S. Marcotullio*

### 10 Manzoni e la peste

*R. Biondi*

### 12 Immunoricostituzione

*G. D'Offizi e C. Vlassi*

### 14 ICAAC

*F. Schlösser*

### 16 USA, HIV e stranieri

*F. Rota*

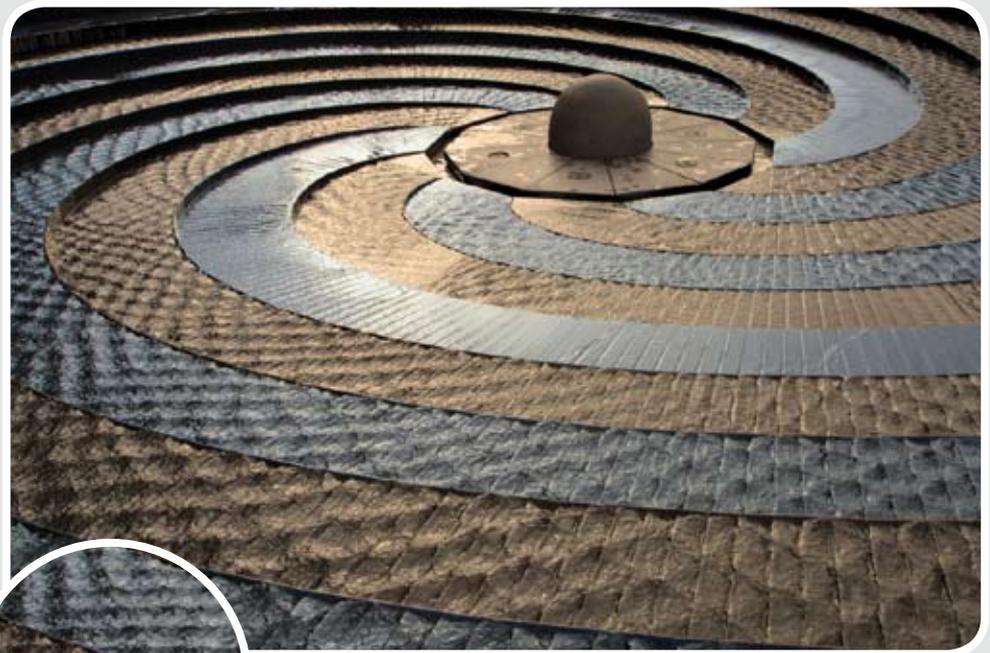


# SUPERINFEZIONE

## “CONCETTO INCERTO E CONTROVERSO”

David Osorio

*Le restrizioni del sesso sicuro hanno fatto sì che molte persone HIV positive cerchino di avere rapporti con altre persone sieropositive. Sembrava una scappatoia valida per coloro che, nel tentativo di non rinunciare a una vita sessuale più soddisfacente, erano pronti a rivelare la propria sieropositività al partner. L'aspetto positivo di questo era che poteva invogliare altre persone a conoscere il proprio stato sierologico in tempo utile - e non in presenza di AIDS conclamato - e nel dichiararlo.*



*Ma sorge il problema della **superinfezione** e questa scappatoia può non funzionare nemmeno tra persone HIV in certe condizioni, cioè, in terapia e con carica virale non quantificabile, che potrebbero minimizzare i rischi. Dato che i dati sulla superinfezione sono ancora confusi e soggetti a molte ipotesi, le persone debbono valutare il margine di rischio che sono disposte ad affrontare con le loro pratiche sessuali. Ciò che è certo è che l'informazione generica sulla superinfezione che sorvola alcuni dettagli può ostacolare le campagne che finora si impegnano a promuovere la sensibilizzazione al test e la rivelazione al partner del proprio stato sierologico.*

Si parla di **superinfezione** o reinfezione quando un soggetto HIV positivo si contagia con un altro virus possibilmente con ceppi resistenti ai farmaci antiretrovirali dopo che il primo virus è sotto controllo. Si sa che la superinfezione avviene nelle scimmie infettate di recente, ma **non sappiamo a scienza certa se ciò avviene negli esseri umani** (1). Quello che risulta certo è che la persona “superinfettata” evidenzia geneticamente un secondo virus, ma è anche difficile definire se questo fosse soltanto pre-esistente ma non rilevabile.

È importante che le persone con HIV, in particolare quelle infettate di recente e che hanno partner sieropositivi, sappiano che 15 su 16 casi di apparenti superinfezioni appaiono durante i primi 3 anni dell'infezione. Attualmente non vi sono sufficienti dati che dimostrino che i pazienti infettati da **oltre 3 anni siano a rischio di superinfezione**.

### CONSEGUENZE

La superinfezione può complicare la terapia e condurre ad una progressione più veloce della malattia. Del resto, non si sa se l'esposizione a diversi ceppi virali durante l'infezione primaria fornisca l'immunità contro eventuali nuove superinfezioni. Ma, dato che la superinfezione è un concetto sul quale vi sono ancora molti aspetti da chiarire, i medici e ricercatori dovrebbero fornire un'opinione equilibrata dei rischi del sesso non protetto tra persone infettate con HIV, soprattutto se in terapia e quindi con viremia non rilevabile, per evitare preoccupazioni eccessive o sensazionalismi.

1. Gladstone Institute of Virology and Immunology, San Francisco, CA. USA

# Falsa prospettiva

Appena superato il colloquio con il medico, la paura, il nervosismo e le domande frequenti relative al caso, Mario ebbe la necessità di tornare a casa, stare da solo, digerire una notizia che risultava sconvolgente malgrado l'avesse presa in considerazione durante quei due anni in cui non aveva osato ripetere il test. Si sentiva sommerso in una sorta di spirale, minacciato da pensieri che lo sminuivano come persona, lo facevano sentire qualcosa di meno, di serie B, proprio come gli aveva consigliato il medico di evitare. Erano più strazianti questi sentimenti che l'eventuale minaccia della morte. Ma in mezzo alle angosce che erano spuntate in quelle ore che gli avevano annunciato che la vita, almeno la sua percezione, malgrado tutto quello che potessero dire gli altri, era cambiata, si fece spazio un'idea che finì per dargli un po' di sollievo.

Frequentava Pietro da pochi mesi, un uomo sieropositivo con il quale era sempre stato molto attento. E moriva dalla voglia di fare sesso con lui senza proteggersi, come si era permesso di fare con altri di cui non aveva paura in quanto non conosceva il loro stato di salute. Più ignorava dell'altro, più protetto si sentiva. Ma Pietro gli aveva confessato fin dal primo giorno come stavano le cose, togliendogli così la possibilità che potesse continuare a proteggersi nell'ignoranza.

Ora che sapeva che anche lui era positivo, pensò sollevato, avrebbero potuto scopare senza restrizioni, senza dover interrompere l'atto per mettere il preservativo, gesto che malgrado richiedesse pochi secondi a lui sembrava eterno e durante il quale doveva fare uno sforzo perché altri pensieri non prendessero il sopravvento. Ora che ambedue erano nella stessa situazione, avrebbero smesso di sentire quelle note funebri che improvvisamente spuntavano dalle carezze, dai gesti, dai giochi quando si avventuravano nelle

zone di rischio. I corpi avrebbero riconquistato il proprio regno, il piacere, cacciando via i fastidiosi avvertimenti e mormorii che la morte, inopportuna e crudele come sempre, si accaniva a pronunciare. Così pensava Mario e glielo disse a Pietro, con un sorriso malizioso, invitante. E l'invito fu subito percepito dall'altro. E allora Mario si lasciò andare all'euforia senza chiedersi "sarà successo ora?", "magari mentre lo prendevo in bocca?", "quel liquido...sarà vero che non è sufficiente a permettere il contagio?". Ma il pensiero di Pietro continuava ad essere invaso, a ondate regolari che alternavano il piacere alla paura, il piacere alla morte, equazione alla quale era abituato ma non rassegnato, da un ulteriore avvertimento del quale Mario, evidentemente, ancora non aveva sentito nulla. "La superinfezione...". Questa frase oscurava l'opportunità che Mario gli dava di farsi una vera scopata come non la faceva da anni. Ma non osò parlargliene data la gioia che questi era riuscito a trarne, puro istinto di sopravvivenza, dal buco nero nel quale era entrato quel giorno. Non voleva costringerlo ancora ad un'altra delusione. Era come dire ad un bambino che Dio non esiste poche ore dopo avergli negato l'esistenza di babbo natale. Mario non solo era stato capace di reagire alla notizia con una serenità poco comune, ma di aggrapparsi, in mezzo a tante ombre, a qualche briciola di luce, a qualche motivo di consolazione e non voleva distruggere il suo piacere. Nemmeno il proprio.

E fece uno sforzo perché quel pensiero insistente, quella frase che, più che un concetto scientifico sembrava racchiudere uno scherzo delirante dove un dio perverso gioca con la vita dei personaggi, annullando qualsiasi clemenza oltre la punizione e l'eterno girovagare nell'inferno, non rovinasse la spensieratezza alla quale, finalmente, si erano abbandonati.

## COINFEZIONE

Avviene con più di un'agente infettate (due virus, un virus e un micobattero...) allo stesso momento o quasi e molto probabilmente durante o vicino al momento dell'infezione primaria (periodo precedente alla seroconversione che normalmente dura da qualche settimana a pochi mesi).

## SUPERINFEZIONE (o reinfezione):

coinvolge diversi ceppi virali e avviene, presumibilmente, dopo o durante l'infezione primaria (i primi anni dopo la seroconversione o durante la fase cronica dell'infezione).

*In teoria, qualsiasi caso apparente di reinfezione potrebbe essere un caso di coinfezione nel quale uno dei ceppi rimane non rilevabile finché non emerge in un qualsiasi momento dopo la seroconversione (quel periodo nel quale possono essere rilevati gli anticorpi dell'HIV e la persona può essere identificata come HIV positiva).*

*Le limitazioni dei test al momento di rilevare popolazioni virali molto piccole nel corpo rendono difficile distinguere tra coinfezione e reinfezione. I ricercatori credono che non è possibile determinare se il secondo virus è stato acquisito dopo la seroconversione finché non si trovi il "partner responsabile" e non sia stato confermato il momento dell'esposizione.*

*Dato che l'identificazione del "partner responsabile" è un problema complesso, può essere di aiuto l'individuazione dell'apparire della sindrome acuta (sindromi di tipo influenzale tra cui febbre e affaticamento) nella persona di cui si sospetta una reinfezione. Ma non si sa se l'emergere di ceppi di una coinfezione latente possa anche rendere più acuta una sindrome retrovirale.*

## LA SUPERINFEZIONE PORTA AD UN AUMENTO DELLA CARICA VIRALE

In un recente studio condotto in Zambia è stato accertato che nei casi di superinfezione il virus ha comportato un aumento della carica virale.

Tale scoperta non solo ha un'implicazione per la progressione dell'HIV, ma anche per lo sviluppo di un eventuale vaccino che potrebbe avere un'efficacia limitata su ceppi resistenti non classificati.

I ricercatori confermano che la superinfezione potrebbe essere frequente nelle persone che non conoscono il proprio stato sierologico (fatto abbastanza comune tanto in Europa e in America quanto in Africa) e pertanto non prendono le misure necessarie per proteggere se stessi ed il proprio partner dalla superinfezione.

Ad ogni modo, la frequenza della superinfezione in HIV rimane un concetto incerto e controverso.

Mark Mascolini, 2nd International Workshop on HIV Transmission  
Agosto 26-28, 2007  
Washington, DC

## RISCHIO REALE?

La superinfezione è un rischio reale in quanto vi sono diversi sottotipi o famiglie di virus, le cosiddette "quasispecie". In particolare, nel caso in cui il virus sia replicante, cioè quando vi è presenza di viremia plasmatica, il rischio di reinfezione è maggiore rispetto ai casi in cui la viremia plasmatica sia non quantificabile.

Non si può assicurare che tra due persone in terapia non vi sia rischio in quanto non vi sono dati biologici al riguardo, ma, presumibilmente, il rischio è minore.

In assenza di terapia e quindi in presenza di viremia plasmatica il rischio è molto più elevato perché in assenza di terapia il virus replicandosi può mutarsi all'interno di ogni persona. E ciò può avvenire anche tra due persone che si sono contagiate con gli stessi ceppi virali.

In luce a quanto sopra, la mia raccomandazione è di proteggersi sempre per evitare sia il problema della reinfezione che quello delle altre malattie a trasmissione sessuale che complicano l'andamento, la progressione ed il trattamento dell'infezione da HIV.

Commento del dott. Pasquale Narciso,  
Primario IV Divisione DH, Ospedale Spallanzani,  
Roma

# LA FORMAZIONE DI UN GIOVANE MEDICO

Stefano Zona

Generalmente, prima di iniziare a discutere di un qualsiasi argomento, è necessario presentarsi. Ed è ciò che vado a fare immediatamente: mi chiamo Stefano Zona, uno studente all'ultimo anno di Medicina e Chirurgia presso l'Università di Modena e Reggio Emilia, in procinto di laurearsi. Se sto scrivendo queste poche righe tra le pagine della rivista di Nadir è perché vorrei raccontare un'esperienza di formazione che ho avuto, di tre settimane (dal 17 giugno al 8 luglio 2007), presso una prestigiosa università americana, sostenuta proprio dall'Associazione.

Ho frequentato i corsi di Principles of Epidemiology e di Statistical reasoning in Public Health presso la Bloomberg School of Public Health della Johns Hopkins University di Baltimora, probabilmente il luogo più importante per l'insegnamento della statistica medica e dell'epidemiologia, dove lavorano professori del calibro di L. Gordis e M. Naggan.



## Medici italiani e medici di altre nazioni

Naturalmente, presso la SPH ho conosciuto diverse persone di moltissimi paesi del mondo: Nigeria, Ghana, India, Pakistan, Cina, Libano, Arabia Saudita, USA, Canada, Olanda, Germania, Spagna.

Quando gli altri studenti europei scoprivano che frequentavo il corso base di epidemiologia e statistica medica (o, come lo definì una ragazza olandese, "for children"), era particolarmente imbarazzante spiegare che nel mio corso di studi, presso l'Università di Modena, c'è un solo esame di epidemiologia e di biostatistica; mi trovavo ancora più in imbarazzo quando spiegavo che tali esami godono di pochissima considerazione, sia presso i professori sia presso gli studenti. Gli altri studenti trovavano molto preoccupante il fatto che un "quasi medico" non avesse già certe competenze. E, ora, sono d'accordo con loro.

## Le basi di un medico

Quando sono arrivato a casa, molti amici e colleghi mi hanno chiesto a che cosa mi possano servire questi corsi nella mia futura vita da medico; la risposta, in realtà, è molto semplice: ora ho le basi per poter affrontare studi di ricerca, dagli studi osservazionali a quelli comparativi o, comunque, poter leggere in modo competente (e, spero, critico) le pubblicazioni scientifiche.

Credo che la sintesi migliore dell'utilità dell'epidemiologia e della statistica medica possa essere espressa dal motto della School of Public Health (SPH), inciso su una gigantesca lapide all'ingresso dello stabile: "Saving life, million in a time". È un motto forse un po' troppo entusiasta o presuntuoso, ma che effettivamente rende l'idea dell'importanza delle competenze di un epidemiologo: poter strutturare gli studi di ricerca, poter comprendere e validare i propri dati. D'altronde, è il minimo che si possa richiedere a un ricercatore.



## Molte differenze

Mi sono reso conto di quanto la nostra università di Modena lasci scoperti i propri studenti di competenze fondamentali quando ho assistito alle discussioni delle tesi di laurea di alcuni miei ex-compagni. Era quasi ridicolo vedere che nessun dato presentava un p-value che potesse validarlo, che molti dati erano presentati in termini assoluti, senza alcun intervallo di confidenza. Senza qual minimo di accorgimenti che qualsiasi studente di medicina dovrebbe conoscere praticamente da subito, almeno per poter leggere le pubblicazioni scientifiche.

Non ho intenzione di cadere nella polemica inutile e sterile. Resta il fatto però che, effettivamente, la differenza tra l'insegnamento a cui sono abituato e a quello di una grande università americana è grande. Ho compreso quanto sia necessaria una riforma realmente in senso meritocratico della nostra università. Infatti, professori che ho incontrato hanno una cultura profondamente diversa da quelli che incontro tutti i giorni a Modena: si avvicinano agli studenti, li aiutano a fare gli esercizi, spiegano qualsiasi cosa, anche ciò che è banale e scontato, salutano se li si incontra nei corridoi. E, soprattutto, entrano in aula ben prima degli studenti: non abbiamo mai dovuto aspettare un minuto prima di iniziare la lezione. Anche il metodo di insegnamento è profondamente diverso: sicuramente è meno mnemonico, ma molto più metodico e, in alcuni momenti, pratico. L'università è concepita come un reale servizio agli studenti e, prima ancora, alla comunità.



## Grazie!

È stata un'esperienza notevolmente importante per arricchire il mio bagaglio culturale di medico e spero di iniziare immediatamente a far fruttare le competenze che ho appreso. Per questo motivo, devo ringraziare il dott. Giovanni Guaraldi che mi ha consigliato e spinto affinché andassi a Baltimora a seguire un corso che, apparentemente, non c'entrava nulla con le Malattie Infettive; un ringraziamento speciale è per tutta Nadir che ha contribuito a livello economico e tecnico alla mia formazione, e al Suo vice-Presidente Simone Marcotullio che mi ha incoraggiato.

Concludo questo breve resoconto con una frase che dico sempre a chi mi chiede come è la Johns Hopkins University: spero di tornarci presto e di poter frequentare corsi più specifici, come sarebbe opportuno per un medico che si sta ancora formando.

# LIVELLI ELEVATI DI HIV NEL LIQUIDO SEMINALE

David Osorio

La presenza dell'HIV è più elevata nel liquido seminale durante le 3 o 4 settimane dopo l'infezione, secondo uno studio pubblicato nell'edizione del 20 agosto 2007 della rivista AIDS. Lo studio rivela inoltre che le persone con infezione avanzata hanno anche elevati livelli di carica virale nel liquido seminale ed i ricercatori ritengono che questa scoperta confermi che le persone infettate di recente con l'HIV e quelle con l'HIV in fase avanzata siano particolarmente contagiose e siano le più implicate nello spargimento dell'infezione. Si stima che circa l'80% delle infezioni HIV avviene per via sessuale. La trasmissione dipende dall'infettività dell'ospite e dalla sensibilità del partner che variano nel tempo. L'infettività può essere direttamente collegata alla carica virale nel sangue e la carica virale del sangue può servire come marker surrogato dell'HIV nelle secrezioni genitali.

Recenti studi epidemiologici suggeriscono che le persone con HIV sono più contagiose durante la fase acuta. Ma non vi sono studi longitudinali sulla dinamica della presenza di virus nel tratto genitale durante l'infezione primaria. I ricercatori hanno recentemente sviluppato una strategia per identificare le persone con infezione primaria prima ancora che si siano sviluppati gli anticorpi. Questo sistema ha permesso di identificare un elevato numero di pazienti in

fase di infezione acuta negli USA, Malawi, Sud Africa e Brasile. I ricercatori si sono concentrati sui cambiamenti di carica virale nel plasma e nelle secrezioni genitali in uomini durante l'infezione acuta e durante la fase avanzata. Si è calcolato che il picco di carica virale nel plasma è avvenuto 17 giorni dopo l'infezione raggiungendo livelli di 1.000.000 di copie/ml e nel liquido seminale dopo 4 settimane dall'infezione con circa 32.000 copie/ml. Alla 10ma settimana la discesa media portava a 125.000 copie/ml nel plasma e a 1.000 copie/ml nello sperma, livelli ai quali rimaneva stabile nelle 28 settimane di follow-up. Nell'infezione cronica si è riscontrato che vi è una relazione tra il basso valore di CD4 e la carica virale elevata nel liquido seminale. Pertanto le persone con infezione avanzata sarebbero più contagiose. Infatti, per ogni logaritmo di discesa dei CD4 vi è un aumento di 2 logaritmi nella carica virale del liquido seminale. Comunque nelle persone con infezione avanzata il picco di carica virale nel liquido seminale è mediamente più basso di 1,4 logaritmi rispetto alle persone con infezione acuta. I ricercatori concludono che tali evidenze spiegano il ruolo che rivestono nel contagio dell'infezione sia le persone con HIV avanzato, sia quelle con infezione acuta e sottol-

lineano l'urgenza di campagne di prevenzione mirate sia verso queste categorie di persone, sia verso i loro partner esposti ad alto rischio.



Pilcher CD et al. Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. AIDS 21: 1723 – 1730, 2007.

Sydney, Australia > 22/25 Luglio

## 4° Conferenza sulla patogenesi, trattamento e prevenzione.



Filippo von Schlösser

Continuiamo in questo numero il rapporto dalla conferenza, citando alcuni studi che riteniamo interessanti.

### ATAZIP

Ha rilevato che lo switch da LPV/r (Kaletra) a ATV/r (Reyataz + Norvir) non è meno efficace e migliora i parametri lipidici (trigliceridi e colesterolo totale).

Lo studio aveva arruolato 248 pazienti con viremia stabile che assumevano HAART con Kaletra per almeno 6 mesi.

I pazienti sono stati randomizzati in 2 bracci: uno che continuava Kaletra e l'altro che cambiava a Reyataz + 100 mg di ritonavir.

Il fallimento virologico si è riscontrato nel 6% dei pazienti in Kaletra e nel 5% di quelli in Reyataz, dato che mostra una non inferiorità di questa strategia.

Il dato interessante è fornito dalla diminuzione dei parametri lipidici a 48 settimane (trigliceridi: -29% nel braccio ATV e -1% nel braccio LPV; colesterolo totale -9% e -2% rispettivamente; LDL: -7% e -3% rispettivamente; HDL: -6% e -3% rispettivamente).

### STUDIO SULL'ADERENZA:

Anche con un'aderenza minore del 95% al Kaletra si può ottenere la soppressione virale. Questo studio, su 84 pazienti, ha paragonato diversi regimi con IP e NNRTI concludendo che le proprietà farmacocinetiche del Kaletra, anche in presenza di aderenza subottimale, permettono di mantenere la soppressione della carica virale a 24 settimane.

### KALEAD

Questo studio italiano ha dimostrato a 48 settimane che efficacia e tollerabilità del regime Kaletra e TDF (Viread) era paragonabile a quello con 2 NRTI + Kaletra in pazienti naive. L'aumento di CD4 è stato maggiore nel braccio con 2 farmaci e la soppressione della viremia plasmatica ha dato risultati analoghi.

Prevista per ottobre la riunione dello steering committee per disegnare la prosecuzione dello studio

# QUANDO INIZIARE LA TERAPIA?

Nadir/Andrea De Luca

*Oramai vi sono innumerevoli evidenze scientifiche che indicano che è meglio iniziare la terapia antiretrovirale prima di raggiungere la soglia limite dei CD4, cioè 200 cellule/ml. L'intervallo che sembra essere quello "candidato" è 201 - 350 cellule/ $\mu$ L, ma più vicino come valore assoluto ai 350. Da prendere in considerazione anche la percentuale di CD4+ e la velocità di decadimento.*

## MA COSA IMPLICA TUTTO CIÒ A LIVELLO DI POLITICHE SANITARIE?

"Quale sarà la soglia di inizio della terapia per quanto concerne il numero di CD4+ e quale è il ruolo della carica virale al riguardo" sono le incognite che negli anni sono diventate comuni a chi frequenta le conferenze scientifiche sull'HIV/AIDS.

Vista la minor, ma non assente, tossicità dei farmaci antiretrovirali "di nuova generazione" (se possiamo utilizzare questo termine, ndr), visti i dati che ci provengono dagli studi di coorte che indicano, comunque, che chi inizia la terapia a valori di CD4+ abbastanza alti sviluppa un minor rischio di patologie AIDS e non AIDS correlate, l'inizio della terapia antiretrovirale può essere anticipato. Ma quale peso dare alle tossicità dei farmaci?

Questo discorso sottende forti implicazioni di politica sanitaria in quanto uno dei problemi grossi del nostro paese in merito all'AIDS sono proprio i cosiddetti late-presenters, ossia coloro che scoprono di essere affetti da patologia già con CD4 molto bassi. Ecco dunque che la questione si sposta su come "evitare" questo scenario, implementando politiche sanitarie adeguate, che rispondano sì al problema, ma che contemporaneamente tutelino la privacy dei cittadini. Ad esempio, l'introduzione di un test obbligatorio come negli USA non sembra una soluzione, vista comunque la "non normalizzazione della patologia", che ancora rimane fortemente pervasa da discriminazione sociale, assistenziale e ... purtroppo... morale.

## PROGRAMMI DI EDUCAZIONE ALLA SALUTE

Adeguate politiche di responsabilizzazione dell'individuo potrebbero essere una soluzione, tuttavia ci sono barriere intrinseche al problema. L'effettuazione del test ha delle implicazioni psicologiche e di conseguente gestione che non possono essere affrontate, ad esempio, allo "screening per la valutazione del rischio cardiovasco-



lare in persone di età a rischio". Se per un 50-enne, ad esempio, controllare i livelli di colesterolo e trigliceridi per monitorare il proprio stato di salute è considerato "normale", sia dalla collettività sia dai medici di famiglia, inserire nella diagnostica routinaria un test per l'HIV che prescinde dall'età, ma che tocca i comportamenti della persona, è considerato un problema "di giudizio morale". Come risolverlo? Non è facile, forse occorrerebbe una politica generale di "non ghettizzazione" per lo screening delle principali malattie a trasmissione sessuale. Questo però implicherebbe un forte cambiamento culturale della nostra società che, al momento attuale, sembra "improprio". È anche vero, però, che le forti azioni di politiche sanitarie si compiono in due modi: o "educando gradualmente" la popolazione generale e gli operatori sanitari ad un cambiamento della *forma mentis*, oppure intervenendo "dall'alto" drasticamente, imponendo politiche differenti, un po' come accadde con il "fumo" qualche anno fa: scritte 'che spaventano' sui pacchetti di sigarette nonché divieti ferrei entrati in vigore sul territorio nazionale. Tuttavia, non ci risulta che negli ultimi anni, dopo un primo periodo di assestamento, la situazione sia migliorata. Ecco perché forse occorrerebbe iniziare una politica a lungo termine di educazione alla salute, contemplando anche uno degli aspetti propri della natura umana: la sessualità, con i pro, i contro e le responsabilità verso se stessi e gli altri, trattando il problema come "sanitario" e non come "morale".

**ABBIAMO CHIESTO AL DOTT. ANDREA DE LUCA, UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE, ROMA, DI DARE LA SUA OPINIONE RISPETTO AGLI ASPETTI SCIENTIFICI DEL "QUANDO INIZIARE?" IN QUANTO MEDICO INFETTIVOLOGO IMPEGNATO DA ANNI IN QUESTI TEMI.**

Alla base della decisione di intraprendere un percorso terapeutico deve sempre esserci un bilancio ragionato tra la necessità di prevenire la progressione dell'infezione e la prevenzione di altre patologie direttamente o indirettamente associate al deficit immunologico, il rischio di effetti collaterali e di resistenze farmacologiche di HIV indotte dal trattamento. In generale, confermo che negli ultimi anni sono venute a crearsi una serie di circostanze per le quali la tendenza attuale è favorevole ad un inizio più precoce della terapia antiretrovirale rispetto a quanto indicato in precedenza. Il lungo periodo di osservazione su casistiche ampie evidenzia, infatti, come bassi valori di conta linfocitaria T-CD4+ < 200 cellule/ $\mu$ L all'inizio del trattamento rappresentino un chiaro fattore di rischio per il mancato raggiungimento di CD4+ > 500 cellule/ $\mu$ L (indice surrogato di ricostituzione immunologica pressoché completa). Inoltre, in pazienti con livelli di CD4 intermedi (tra le 200 e le 350 cellule/ $\mu$ L), anche in presenza di terapia, è stato dimostrato un maggior rischio nel lungo termine di progressione verso patologie HIV-correlate e non HIV-correlate.

## I DATI PIÙ SIGNIFICATIVI

Due serie molto ampie di dati hanno addirittura evidenziato come anche con CD4 superiori alle 350 e fino alle 500 cellule esisterebbe un incremento del rischio di eventi AIDS e non-AIDS, sia in pazienti che devono ancora intraprendere un trattamento, sia in coloro che hanno interrotto la terapia.

**“UK-CHIC”** - Un’analisi di oltre 17.000 pazienti non trattati con terapia antiretrovirale, seguiti per una media di quasi due anni allo scopo di determinare l’evoluzione verso eventi AIDS (evoluzione verso le infezioni opportunistiche o le neoplasie tipiche dell’AIDS conclamato) o di morte per qualsiasi causa, ha dimostrato un’incidenza pari a 5.1 per 100 persone/anno. Tra i pazienti con CD4 tra le 500 e le 650 cellule/  $\mu\text{L}$ , l’incidenza risultava del 55% superiore ai pazienti con CD4 sopra i 650. Tale rischio era incrementato di circa 2,5 volte in pazienti con CD4 tra 350 e 499 cellule/  $\mu\text{L}$  e di 4,9 volte nei pazienti con CD4 tra 200 e 350 cellule/  $\mu\text{L}$ . Da notare che quest’ultima rappresenta la soglia attualmente indicata per l’inizio del trattamento nel Regno Unito, nonché in Italia ed in numerosi altri paesi “sviluppati”. Gli eventi AIDS nei pazienti con più di 350 CD4 erano soprattutto sarcoma di Kaposi, candidosi esofagee, tubercolosi ed infezioni batteriche ricorrenti e risultavano più frequenti nei pazienti più anziani, in quelli con viremie più elevate e nei tossicodipendenti. Va sottolineato che il rischio assoluto di morte nei pazienti con CD4 superiori a 350 risultava limitato (ad es 2,5 per 100 persone/anno nei pazienti con CD4 350-500), tuttavia non era certo irrilevante.

**SMART** - L’ampio studio randomizzato evidenzia come, tra i pazienti che interrompono la terapia anche con CD4 elevati, l’incidenza relativa di eventi non-AIDS gravi, come patologie cardiache, epatiche, renali ed alcune neoplasie non tipicamente associate all’AIDS, sia superiore.

**D.A.D.** - Anche in questo studio osservazionale multinazionale, che analizza l’incidenza di eventi avversi nel lungo termine in pazienti in terapia antiretrovirale, l’incidenza di neoplasie non-AIDS risulta essere superiore in pazienti con CD4 più bassi: tale tendenza inizia già subito al di sotto delle 500 cellule CD4 e, nei pazienti con CD4 superiori alle 50 cellule, l’incidenza di tali neoplasie supera addirittura quella delle neoplasie tipiche dell’AIDS.

Quindi, mentre per una risposta definitiva sul “quando iniziare” una terapia antiretrovirale sarà necessario attendere i risultati di uno studio randomizzato molto ampio, attualmente in fase di disegno, di confronto tra l’inizio della terapia attorno ai 500 CD4 e l’inizio a 350 cellule, tali risultati implicano certamente comunque dei ripensamenti.

## CONSIDERAZIONI CLINICHE: FARMACI ED ETÀ

I nuovi farmaci antiretrovirali sono effettivamente più tollerabili, sia nel breve come nel lungo termine: la lipoatrofia è diminuita con i “non timidinici” ed il rischio cardiovascolare sembrerebbe inferiore con gli NNRTI (analoghi non nucleosidici) rispetto agli IP (inibitori delle proteasi) di prima generazione. I nuovi IP, inoltre, sono di più facile assunzione ed hanno un minore impatto sul profilo lipidico. I nuovi regimi sono anche più efficaci: una proporzione sempre più elevata di pazienti raggiunge un controllo ottimale della replicazione del virus (tipicamente viremie inferiori alle 50 copie) sia con i farmaci di “prima linea”, sia nelle linee terapeutiche successive. In conseguenza di ciò, e grazie anche alla maggiore “barriera genetica” dei farmaci (che rende la selezione di varianti virali resistenti più difficoltosa), l’incidenza di sviluppo di farmacoresistenza è oggi molto più rara di un tempo, non solo negli studi clinici, ma anche nella pratica clinica. Infine, due nuove classi di farmaci efficaci e tollerabili sono ormai in arrivo (inibitori dell’integrasi ed antagonisti del CCR5): certamente rappre-

sentano nuove opzioni per i pazienti con virus multiresistenti, ma è anche possibile che vengano ad aumentare il repertorio dei farmaci impiegabili nelle linee terapeutiche più precoci se, come sembrerebbe da dati preliminari di alcuni, a parità di efficacia dimostreranno migliore tollerabilità.

La popolazione con infezione da HIV presenta oggi un’età media sempre più elevata. I pazienti con più di 50 anni presentano una serie di patologie peculiari: in essi, ad esempio, gli eventi cardiovascolari e le neoplasie non HIV sono certamente più frequenti e la ricostituzione dei CD4 dopo inizio della terapia antiretrovirale è più difficoltosa, data l’involutione del timo (sorgente di tali cellule) correlata all’età. La minore incidenza dei suddetti eventi in pazienti trattati e la maggiore incidenza di eventi AIDS e di mortalità in relazione all’età avanzata in pazienti non trattati o trattati tardivamente rendono gli appartenenti a questa fascia di età certamente tra i primi candidati ad un inizio più precoce del percorso terapeutico.

## NUOVE LINEE GUIDA ITALIANE

Le nuove linee-guida della Commissione Nazionale AIDS presto disponibili sul sito del Ministero della Salute hanno recepito per ora in maniera “prudente” queste novità, aumentando la forza della raccomandazione all’inizio del trattamento nei pazienti tra i 200 ed i 350 CD4 ed inserendo una moderata raccomandazione al trattamento in alcuni gruppi di pazienti con CD4 tra 350 e 500, in particolare quelli con alte cariche virali, con età superiore ai 50 anni o quelli con co-infezioni da virus dell’epatite B o C, anche allo scopo di ridurre la progressione della malattia epatica. Infine è stata inserita la raccomandazione di trattare i pazienti con neoplasie non tipiche dell’AIDS, a prescindere dalla conta dei CD4 (anche quindi con CD4 molto elevati). Non si può escludere che, alla luce di ulteriori evidenze, le indicazioni delle linee-guida all’inizio del trattamento vengano estese a fasi di malattia ancora più precoci.



# MARAVIROC: DOMANDE E RISPOSTE

Simone Marcotullio



## COSA SONO I RECETTORI?

Esistono due tipologie di 'recettori delle chemochine' attraverso cui l'HIV può legarsi per penetrare nella cellula CD4: il co-recettore CCR5 ed il co-recettore CXCR4.

## CHE TIPO DI FARMACO È?

Maraviroc (MVC) è attivo solo per il virus che utilizza il CCR5. Ne consegue che è necessario fare un test specifico per comprendere che tipo di virus si ha e se maraviroc possa o meno essere utilizzato.

## QUALE È IL NOME DELLA CLASSE?

MVC è il primo inibitore di ingresso della sottoclasse degli antagonisti del co-recettore CCR5. Ricordiamo che l'altro inibitore di ingresso in commercio è Fuzeon® (enfuvirtide), che si assume per via iniettiva, ed appartiene però alla sottoclasse degli inibitori della fusione, in quanto interferisce nella "fusione" tra il virus ed il CD4, ossia ad un passo successivo rispetto a MVC.

## COME SI ASSUME?

Le compresse che saranno immesse sul mercato sono da 150 mg e da 300 mg, ovali, di colore blu. Entrambe riporteranno da un lato la scritta 'Pfizer' (azienda produttrice del farmaco), dall'altro la scritta sarà per quelle da 150 mg 'MVC 150' e per quelle da 300 mg 'MVC 300'. Lo si può assumere con o senza cibo e sempre in associazione ad altri farmaci antiretrovirali.

Occorre però porre attenzione ai dosaggi di maraviroc perché occorrono differenti dosaggi a seconda dei farmaci in associazione e anche quando in presenza di farmaci assunti per altre patologie.

## L'FDA INDICA QUESTO:

**1)** ... inibitori del CYP3A (con o senza induttori del CYP3A) compreso tutti gli IP - inibitori della proteasi - (ma ad eccezione del tipranavir/rtv), delavirdina, ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, altri forti inibitori del CYP3A (es.: nefazadone, telitromicina), va assunto al dosaggio di 150 mg due volte al giorno, ossia 1 + 1 compresse da 150 mg;

**2)** ... NRTI, tipranavir/rtv, nevirapina, enfuvirtide, ed altri farmaci che non sono forti inibitori del CYP3A, va assunto al dosaggio di 300 mg due volte al dì, ossia 1 + 1 compresse da 300 mg.

**3)** ... induttori del CYP3A (ma senza forti inibitori del CYP3A), compreso: efavirenz, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, va assunto al dosaggio di 600 mg due volte al dì, ossia 2 + 2 compresse da 300 mg l'una.

## PRATICAMENTE UN PAZIENTE COSA DEVE FARE?

È sufficiente fare un test del sangue, chiamato "tropismo", per capire che tipo di virus ha una persona, ossia se il virus utilizza

il co-recettore CCR5, oppure il CXCR4, oppure entrambi. Come già detto, le uniche persone con HIV/AIDS che possono trarre beneficio da MVC sono quelle che hanno il virus che si lega al CD4 attraverso il co-recettore CCR5 (chiamato, dunque, virus "R5 tropico").

## QUALI SONO LE STIME DI UTILIZZO?

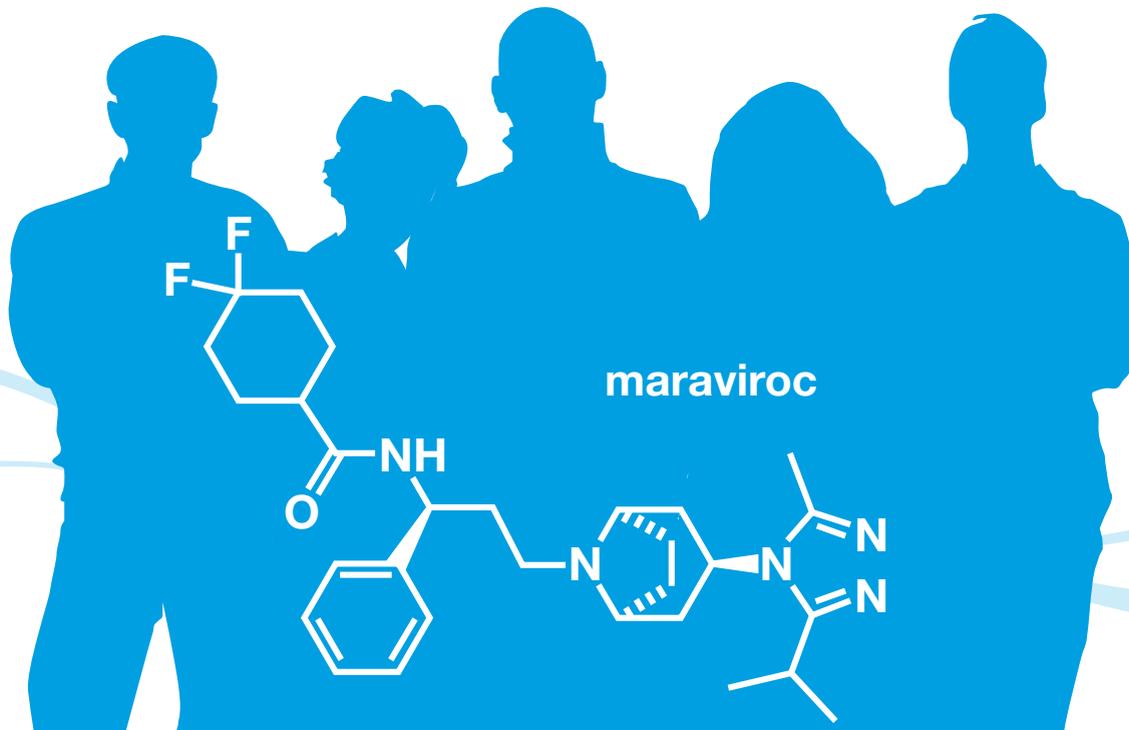
In generale le persone con HIV/AIDS, nelle fasi iniziali della malattia, hanno un virus "R5 tropico". Poi, con il passare del tempo, con la successione delle terapie, con il calo dei CD4 e per meccanismi non ancora del tutto spiegati, i pazienti iniziano ad avere anche virus "X4 tropico" e ad essere "a tropismo misto". Dunque la situazione è singolare, in quanto al momento MVC è approvato dall'FDA per 'pazienti pre-trattati che hanno fallito precedenti trattamenti' (visto gli studi registrativi MOTIVATE) e con virus "R5 tropico". Per quanto detto, questi pazienti sarebbero anche quelli che percentualmente risultano essere più a tropismo misto e meno candidabili. Dalle prime stime epidemiologiche, sembra comunque che anche in questa categoria di pazienti, circa il 50% possa usufruirne, perché ancora R5 tropico (a fronte di un 85% di pazienti naive, ossia che non hanno ancora iniziato una terapia, per i quali, ancora, il farmaco non è approvato).

## PERCHÉ QUESTA CONTRADDIZIONE?

Il farmaco appartiene ad una nuova classe, con dei meccanismi di azione ancora non del tutto noti. È quindi normale che, inizialmente, siano i pazienti "che hanno opzioni limitate" a poterne usufruire. Con il passare del tempo e con altri studi a supporto che ci insegneranno di più su altri aspetti al momento non chiari (ad esempio le tossicità specifiche), probabilmente il farmaco sarà posizionato (nelle linee terapeutiche) in modo più corretto rispetto al suo meccanismo di azione, vista l'epidemiologia del tropismo.

## MA IL TEST PER STABILIRE IL TROPISMO È ATTENDIBILE AL 100%?

Il test è molto accurato, ma non è infallibile. È infatti accaduto che circa l'8% dei pazienti che prima di entrare negli studi MOTIVATE erano risultati candidabili per l'utilizzo del farmaco (ossia avevano virus R5 tropico), al momento dell'inizio, ripetendo il test (dopo qualche settimana), erano risultati "a tropismo misto". Questo, probabilmente, è accaduto non perché in quelle poche settimane le persone abbiano cambiato il tropismo, ma per errore del test. È importante però dire che, anche in questo caso, qualora qualcuno assumesse il farmaco e fosse "a tropismo misto", gli studi indicano che il farmaco non è nocivo e comunque contribuisce al benessere clinico del paziente (non facendo diminuire i CD4), pur non essendo attivo al 100%. È anche ovvio che, tuttavia, si assumerebbe un regime terapeutico "non completamente efficace".



### PER QUANTO TEMPO È STATO STUDIATO IL FARMACO?

Gli studi registrativi MOTIVATE hanno sperimentato il farmaco per 24 settimane. Essi sono ancora in corso per comprendere meglio i meccanismi e l'efficacia nel lungo termine. Ricordiamo che i percorsi di approvazione accelerata (ed è il caso di MVC) implicano studi suppletivi e/o la continuazione degli studi in corso affinché le autorità regolatorie possano concedere successivamente un'approvazione tradizionale.

### IL FARMACO È SICURO?

Gli studi MOTIVATE hanno fino ad ora concluso che MVC è ben tollerato se confrontata al placebo. A 24 settimane essi non hanno mostrato correlazione tra 'maraviroc + OBT' (ossia gli altri farmaci accompagnatori di supporto) e tossicità epatica nonché presenza di tumori rispetto al braccio 'placebo + OBT'. Anche la percentuale di interruzione complessiva della terapia "per eventi avversi" è identica nei due bracci (3.8%).

### E PER QUEL CHE RIGUARDA LE TOSSICITÀ A LUNGO TERMINE?

Riferendoci a lipodistrofia è ancora presto per dire qualche cosa. Ricordiamo che queste tossicità richiedono tempo prima di essere rilevate. Il farmaco, tuttavia, non sembra implicato nei quei processi di tossicità mitocondriale, origine di questa patologia. Sembra invece che ci sia un aumento dello sviluppo di problematiche cardiovascolari, quando il farmaco è stato confrontato con il placebo. Ecco perché occorre cautela nella sua somministrazione in pazienti che abbiano un aumentato rischio cardiovascolare, sebbene i dati a disposizione siano pochi e la percentuale di eventi coronarici risulta comparabile con i dati della popolazione generale affetta da HIV.

È stato inoltre rilevato un leggero innalzamento del colesterolo, ma è difficile stabilirne l'imputazione diretta a maraviroc, visti i regimi prescritti a più farmaci su pazienti pre-trattati. È inoltre stato rilevato qualche problema di ipotensione posturale ad alti dosaggi, ossia, nel momento in cui una persona è sdraiata e si alza, ci può essere un momentaneo calo di pressione (quindi un po' di stordimento). Questo effetto non ha però provocato problemi nei partecipanti agli studi ed è limitato nelle percentuali.

### MA SE UN PAZIENTE È "UNDETECTABLE", OSSIA HA CARICA VIRALE < 50 CP/ML?

In queste condizioni non si è in grado di effettuare il test del tropismo. Molti pazienti in terapia con, ad esempio, enfuvirtide, che vorrebbero semplificare il regime terapeutico e sono fortunatamente undetectable, non possono facilmente passare a MVC, se non rischiando di entrare in una terapia sub-ottimale in cui maraviroc non è efficace (ad esempio, se i pazienti sono X4 tropici o a tropismo misto). Ecco perché la strada di semplificazione da

regimi che hanno già portato a successo virologico non è, al momento, percorribile. In questo caso, è opportuno utilizzare altre classi, come gli inibitori dell'integrasi, altrimenti si rischia di fare un salto nel buio.

### FINO AD ORA COS'È EMERSO NEGLI STUDI SUI PAZIENTI NAIVE?

Lo studio MERIT (su 721 pazienti), presentato Sidney in luglio 2007, confrontava il maraviroc (300 mg, due volte al dì) in associazione a AZT/3TC, con efavirenz (600 mg una volta al dì) su pazienti naive R5 tropici a 48 settimane. Il 65,3% dei pazienti in maraviroc ha ottenuto carica virale < 50 cp/mL versus il 69,3% del braccio con efavirenz. L'aumento dei CD4 è stato rispettivamente di +170 cells/mm<sup>3</sup> e +144 cells/mm<sup>3</sup> e questa differenza è stata giudicata statisticamente significativa. Gli sperimentatori hanno concluso che il braccio con maraviroc è stato però meglio tollerato di quello con efavirenz, dato il minor numero di interruzioni di terapia per eventi avversi (rispettivamente 4,1% per MVC versus 13,6% per efavirenz). L'aumento dei lipidi, in particolare del colesterolo, è stato maggiore nel braccio con efavirenz (differenza colesterolo totale +26, in particolare +10 versus -3 a vantaggio del maraviroc). Anche per quanto concerne le infezioni ed altre patologie, il braccio con maraviroc ha dato migliori risultati. Riteniamo quindi prematuro concludere che il braccio con efavirenz abbia dato risultati virologici superiori rispetto al braccio MVC in quanto la differenza è solo del 4%.

### QUALI SONO LE "GROSSE QUESTIONI" ANCORA APERTE SU MARAVIROC?

Sebbene il test del tropismo potrebbe costituire una problematica aggiuntiva, tuttavia riteniamo vantaggioso un test che ci consenta di sapere se MVC è efficace o meno. Per quanto riguarda il profilo di resistenze, il farmaco non è di facile approccio in quanto, in caso di aumento di viremia durante il trattamento, bisogna saper interpretare se questo avviene per resistenza al farmaco (in questo caso solo il test fenotipico potrebbe suggerire l'eventuale aumento del dosaggio) o per cambiamento del tropismo. Non sono ancora chiare, inoltre, quali regioni della superficie virale dell'HIV (ENV, V3 o non-V3) sono implicate nei meccanismi di resistenza. L'interpretazione di questo aspetto è ancora difficile.

### QUANTO COSTERANNO IL TEST DEL TROPISMO E MARAVIROC?

Non sembra che costeranno poco. Questo aspetto potrebbe essere un problema in Italia, soprattutto se il costo dovrà essere sostenuto dai centri clinici. Inoltre si pensa che il farmaco in sé costerà sì meno di enfuvirtide (il farmaco più costoso per il trattamento dell'HIV), ma anche più di tipranavir, l'inibitore delle proteasi in commercio attualmente più caro.



# Questo matrimonio non s'ha da fare!

Roberto Biondi



Se già ne “*Gli spettri*” di Henrik Ibsen, dramma teatrale legato all’idea di malattia, e più precisamente la sifilide (di cui è affetto il protagonista), avevo cercato delle connessioni moderne a proposito dell’Aids (Delta n. 34), e dunque di una problematica che si vive sì intimamente, ma che prima o poi si scontra col mondo esterno, stavolta vorrei accostarmi al “Romanzo” per antonomasia, ***I promessi sposi***, gigantesco affresco di un’epoca, il ‘600, e metafora della situazione storico-politica ottocentesca, nella quale visse Alessandro Manzoni (1785 – 1873).

E qui la connessione moderna all’Aids è la peste del 1630 a Milano e in Italia. Peste: un termine usato per etichettare l’Aids stesso, quando questi sfuggiva ancora al controllo della scienza medica e della morale. Non che tutto il romanzo dei *Promessi sposi* sia incentrato sulla peste, tutt’altro, solo sul finale, e per alcuni capitoli, quando Renzo va a Milano, Manzoni si sofferma sul terribile flagello; e i grandi temi che qui vengono in primo piano sono più che mai attuali e significativamente speculari a uno stato di cose in fondo mai cambiato: la polemica contro l’inettitudine dei governanti e la rappresentazione dello scempio che essi facevano; il distacco fra gli scopi perseguiti dalla classe dirigente e le esigenze di milioni di persone colpite o minacciate dalla peste; la polemica contro la superstizione, contro il prevalere di miti irrazionali, assurde credenze, persuasioni dettate dalla passione, dall’ignoranza, dalla cieca diffidenza, sulla fredda analisi compiuta dalla ragione, l’unica che può condurre alla verità e suggerire i rimedi necessari. E da parte del Manzoni non c’è nessuna compiacenza romantica in un quadro che, pur presentando molte tentazioni in quella direzione (il gusto dell’orrido, della corruzione fisica, del disordine sociale, del delirio, della follia), piuttosto fa emergere la grande lezione che il sonno della ragione genera sempre dei mostri: guerre inutili, malgoverni, ferocia superstiziosa, calamità.

Parlare oggi dei *Promessi sposi*, e invitarvi a leggerlo (o rileggerlo), può far paura, ma vi assicuro che questo monumento della letteratura è un romanzo storico affascinante e coinvolgente, ca-

polavoro di psiche umana, dove i personaggi vengono analizzati, attraverso le loro vicende, in una verticalità profondissima e fluida, riuscendo a trasportarvi in un mondo dove vi riconoscerete nel bene e nel male, nella generosità e nella meschinità, nel coraggio e nella paura, nella premura e nell’indifferenza. A parte alcuni capitoli forse un po’ troppo cronachistici (non a caso i *Promessi sposi* è considerato un romanzo storico), come non restare coinvolti dai sentimenti, dalle passioni e dai valori che non possono lasciare indifferente specialmente chi, toccato nella dimensione della malattia e della cura, riesce a vincere ogni esitazione accettando e affrontando la propria condizione umana?

C’è una fusione di toni nelle pagine dei *Promessi sposi*, nella quale ognuno può ritrovare il buffo, il tragico, l’ignoto, lo spirituale, l’attuale, la semplice retrospettiva reminiscenza di un tempo perduto e forse mai dimenticato, temi vitali straordinariamente messi a fuoco da un’azione continua... per ritrovare alla fine se stessi. C’è il senso della preziosità delle cose nelle pagine dei *Promessi sposi*, ognuno può riconsiderare gli affetti veri, le persone a lui più care, il proprio destino in quanto individuo, il senso della vita e della morte che nessun assetto sociale può risolvere, ma solo il sé consapevole della precarietà dell’esistenza.

Tornando al discorso della peste come argomento di connessione all’Aids, la letteratura moderna e cinematografica si è molto dedicata a queste tematiche sia da un punto di vista interiore (il travaglio dell’animo) che esteriore (il progredire di una malattia che mina il corpo).

Manzoni, sul finire del Romanzo, in piena epidemia, quando Renzo vede una donna che deve lasciare la sua bambina morta a un monatto, raggiunge la soglia più memorabile della nostra narrativa. Questo episodio dei *Promessi sposi* è di una potenza di cui è difficile ricordare l’eguale. E di questa potenza si avverte tutta la modernità immortale dei grandi temi della vita, ai quali ognuno dovrebbe essere sensibile, in un mondo sempre più superficiale, vacuo e vago.

**F**entrato nella strada, Renzo allungò il passo, cercando di non guardar quegli'ingombri, se non quanto era necessario per scansarli; quando il suo sguardo s'incontrò in un oggetto singolare, d'una pietà che invogliava l'animo a contemplarlo, di maniera che si fermò, quasi senza volerlo.

Scendeva dalla soglia d'uno di quegli usci, e veniva verso il convoglio, una donna, il cui aspetto annunciava una giovinezza avanzata, ma non trascorsa; e vi traspariva una bellezza velata e offuscata, ma non guasta, da una gran passione, e da un languor mortale: quella bellezza molle a un tempo e maestosa, che brilla nel sangue lombardo. La sua andatura era affaticata, ma non cascante; gli occhi non davan lacrime, ma portavan segno d'averne sparse tante; c'era in quel dolore un non so che di pacato e di profondo, che attestava un'anima tutta consapevole e presente a sentirlo. Ma non era il solo suo

aspetto che, tra tante miserie, la indicasse così particolarmente alla pietà, e rattivasse per lei quel sentimento ormai stracco e ammortito ne' cuori. Portava essa in collo una bambina di forse nov'anni, morta; ma tutta ben accomodata, co' capelli divisi sulla fronte, con un vestito bianchissimo, come se quelle mani l'avessero adornata per una festa promessa da tanto tempo, e data per premio. Né la teneva a giace-

re, ma sorretta, a sedere su un braccio, col petto appoggiato al petto, come se fosse stata viva; se non che una manina bianca a guisa di cera spenzolava da una parte, con una certa inanimata gravezza, e il capo posava sull'omero della madre, con un abbandono più forte del sonno: della madre, chè, se anche la somiglianza de' volti non n'avesse fatto fede, l'avrebbe detto chiaramente quello de' due ch'esprimeva ancora un sentimento.



"The Plague at Ashdod" 1630, Nicolas Poussin

Un turpe monatto andò per levarle la bambina dalle braccia, con una specie però d'insolito rispetto, con un'esitazione involontaria. Ma quella, tirandosi indietro, senza però mostrare sdegno né disprezzo, - no! disse: - non me la toccate per ora; devo metterla io su quel carro: prendete. - Così dicendo, aprì una mano, fece vedere una borsa, e la lasciò cadere in quella che il monatto le tese. Poi continuò: - promettetemi

di non levarle un filo d'intorno, né di lasciar che altri ardisca di farlo e di metterla sotto terra così. Il monatto si mise una mano al petto; e poi, tutto premuroso, e quasi ossequioso, più per il nuovo sentimento da cui era come soggiogato, che per l'inaspettata ricompensa, s'affacciò a far un po' di posto sul carro per la morticina. La madre, dato a questa un bacio in fronte, la rimise lì come sur un letto, ce l'accomodò, le stese sopra un panno bianco, e disse l'ultime pa-

role: - addio, Cecilia! Riposa in pace! Stasera verremo anche noi, per restar sempre insieme. Pregha intanto per noi; ch'io pregherò per te e per gli altri. - Poi voltatasi di nuovo al monatto, - voi, - disse, - passando di qui verso sera, salirete a prendere anche me, e non me sola. Così detto, rientrò verso casa e, un momento dopo, s'affacciò alla finestra, tenendo in collo un'altra bambina più piccola, ma coi segni della morte in volto. Sette a contemplare quelle così indegne esequie della prima, finché il carro non si mosse, finché lo

poté vedere; poi disparve. E che altro poté fare, se non posar sul letto l'unica che le rimaneva, e mettersela accanto per morire insieme? Come il fiore già rigoglioso sullo stelo cade insieme al fiorellino ancora in boccio, al passar della falce che pareggia l'erbe del prato. - O Signore! - esclamò Renzo: - esauditela! Tiratela a voi, lei e la sua creaturina: hanno patito abbastanza! Hanno patito abbastanza!

Come non andare col pensiero all'immagine di tante donne in Africa che, a causa della trasmissione verticale, per mancanza di cure preventive adeguate, partoriscono bambini sieropositivi, il cui futuro il più delle volte è segnato?

Come non cercare con lo sguardo interiore di intravedere, da quell'attacco grave e lento della scena manzoniana, con parole d'aspettazione che imprimono a tutta la pagina l'andamento di una lirica, quasi di coro, i sobborghi di tanta, troppa, povera gente abbandonata a se stessa?

E ancora il soffermarsi sulla trasfigurazione della piccola morta, ottenuta con quelle parole pie, esitanti, che sembrano volerla trattenere in vita e farla ancora un po' rivivere tra le braccia della madre.

E la chiusa, con la similitudine del fiore, di risonanza virgiliana (che rimanda all'episodio del nono libro dell'Eneide, quello di Eurialo e Niso), citazione non certo dal semplice sapore letterario, ma di cosa viva, è presente nel romanzo non per quel che si vede e si cita, ma per quello che si sente dentro.

Amore, morte, dignità, amicizia, speranza: tutte parole che assu-

mono valenza vera nel momento in cui si ha un'esperienza diretta con una di esse. Ecco, bisognerebbe non aspettare di toccare con mano l'agonia del dolore per capire quanto siamo legati a un sottilissimo filo iridescente sempre pronto ad avvolgerci nella sua tela di rango quando meno ce lo aspettiamo come a ricordarci un destino che ci accomuna tutti.

Nell'età moderna la peste registra circa 1000-3000 casi annuali nel mondo. Le epidemie più recenti si sono avute in Uganda (novembre 1998), in Namibia (maggio 1999) e Malawi (luglio 1999) sebbene l'Aids sia riuscito a relegare in una soffitta oscura quel termine affibbiatogli con tanta veemenza da chi voleva lavarsene le mani creando particolari categorie di untori da disprezzare e soprattutto incolpare del contagio.

L'idea di non-uomini, come direbbe Vittorini, sembra allontanarsi sempre di più da chi è affetto dall'hiv-aids, e sempre di più alcuni Governi sembrano essere veramente intenzionati a investire sul futuro dell'umanità non solo a parole, ma soprattutto nei fatti. Ma "se non ora, quando?"

# La sindrome da immunoricostruzione (SIR) o sindrome infiammatoria da immuno ricostituzione (IRIS)

Gianpiero D'Offizi e Chrysoula Vlassi

La terapia antiretrovirale efficace (HAART) ha determinato un sostanziale declino dell'incidenza dell'AIDS e della mortalità nel paziente con infezione da HIV.

Accanto all'indubbio beneficio clinico, la terapia presenta aspetti che richiedono una particolare attenzione e sorveglianza, essendo condizionata da quadri di tossicità acuta e cronica non trascurabili per incidenza e gravità. In aggiunta, nei primi mesi di trattamento antivirale efficace nonostante una riduzione della carica virale di HIV nel plasma e un aumento della conta dei linfociti T CD4+, i pazienti possono sviluppare gravi infezioni opportunistiche.

Si può verificare, insomma, una reazione paradossa alla terapia antiretrovirale definita sindrome da immunoricostruzione (SIR) o sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS).

La sindrome da immunoricostruzione è quindi un effetto possibile secondario alla terapia efficace anti-HIV, in cui, la rigenerazione della competenza immunitaria determina l'esacerbazione della risposta infiammatoria nei confronti di agenti infettivi già presenti nell'ospite prima di iniziare il trattamento antiretrovirale.

Molto spesso, si presenta durante le prime settimane di HAART specialmente in pazienti in fase avanzata di malattia e con grave deplezione del compartimento dei linfociti T CD4+ (< 100/mm<sup>3</sup>).

Vi sono tendenzialmente 2 aspetti clinici in corso di SIR: una forma che si manifesta con un peggioramento del quadro clinico di un'infezione opportunistica già in trattamento antifettivo quando si inizia l'HAART, ed una forma che si manifesta durante l'HAART come una nuova espressione di una nuova infezione dovuta ad un agente microbico latente.

Esempi di infezioni che possono attivarsi in corso di una sindrome da immunoricostruzione sono la retinite da citomegalovirus, l'infezione da *Mycobacterium avium*-intracellulare, la tubercolosi, la criptococcosi, la leucoencefalite multifocale progressiva, l'herpes zoster, l'epatite B e C.

I segni clinici di una SIR possono includere febbre ed esacerbazione della sintomatologia clinica caratteristica della patologia dell'organo colpito. Così ad esempio assisteremo a febbre, tosse e peggioramento del quadro radiologico in corso di polmonite da *P. Carinii* o Tubercolosi polmonare ovvero a disturbi del visus in caso di infezione da citomegalovirus (CMV). La patogenesi della sindrome da immunoricostruzione resta ampiamente speculativa.

È chiaro che la SIR fa seguito ad un cambiamento immunologico ma si manifesta in modi diversi, dovuti a differenti meccanismi patogenetici. Uno dei meccanismi responsabili

delle manifestazioni di SIR è considerato il miglioramento quantitativo e qualitativo dei linfociti T in corso di HAART. In particolare più è rapida e marcata l'elevazione dei livelli dei linfociti T CD4 circolanti maggiore è il rischio di insorgenza di una sindrome da immunoricostruzione.

Un'altra plausibile spiegazione potrebbe essere legata alla carica antigenica microbica, in grado di promuovere una risposta immunitaria amplificata quando si accompagna ad un elevato numero di cellule funzionalmente competenti e attive per l'antigene.

La SIR è associata ad una persistente immunoattivazione e differenze nel profilo genetico sono alla base di distinti meccanismi patogenetici per i diversi agenti patogeni. In tal modo si potrebbe spiegare perché manifestazioni della SIR differiscono, con simile carica antigenica e con medesimo profilo di recupero immunologico in risposta alla HAART.

Un altro meccanismo invocato per spiegare la SIR è che queste reazioni infiammatorie potrebbero essere mediate da

una complessa cascata di citochine pro-infiammatorie.

La diagnosi di sindrome da immuno ricostituzione può creare difficoltà legate soprattutto alla valutazione che il medico deve effettuare rispetto a quadri clinici caratterizzati dal fallimento nel trattamento delle infezioni opportunistiche oppure reazioni allergiche ai vari regimi terapeutici antivirali.

Un aspetto peculiare della SIR è che la presentazione clinica delle varie infezioni opportunistiche appare spesso atipica rispetto a quella che si osserva classicamente nei pazienti senza sindrome da immunoricostruzione.

Si assiste quindi a forme di infezioni locali da *M. avium* senza batteriemia, a meningiti da criptococco con una marcata pleiocitosi del liquido cefalo-rachidiano, a vitriti associate all'infezione da citomegalovirus, a forme cliniche attenuate di herpes zoster e a manifestazioni di leucoencefalite multifocale progressiva con immagini alla risonanza magnetica nucleare piuttosto atipiche.

L'analisi delle varie reazioni infiammatorie osservate nei pazienti con infezione da HIV-1 dopo l'inizio della HAART ha permesso di caratterizzare diversi quadri clinici peculiari dell'agente patogeno coinvolto.



# QUADRI PARADIGMATICI DI SINDROME DA IMMUNORICOSTITUZIONE

## MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

I primi casi paradigmatici di sindrome da immunoricostruzione sono legati alla riattivazione di infezioni da micobatteri. In pazienti affetti da infezione da HIV-1 e da tubercolosi polmonare o extrapolmonare trattati con terapia anti-tubercolare e HAART sono state documentate gravi reazioni infiammatorie. I pazienti, in trattamento anti-tubercolare, svilupparono reazioni infiammatorie alcune settimane dopo l'inizio della HAART malgrado l'efficace risposta iniziale alla terapia specifica. Esempi di questo tipo di reazioni sono: la ricomparsa della febbre, il peggioramento degli infiltrati polmonari, e marcate linfoadenopatie. Generalmente, nell'espettorato e nei linfonodi non venivano messi in evidenza bacilli acido-alcol resistenti. In questi pazienti, si assisteva ad un miglioramento impiegando antinfiammatori in associazione alla HAART.

## CYTOMEGALOVIRUS (CMV)

L'immunoricostruzione che segue alla terapia antiretrovirale efficace caratterizza quadri infiammatori particolarmente rilevanti nei pazienti con manifestazioni oculari da CMV. Una delle prime segnalazioni descriveva 5 casi di pazienti affetti da malattia da HIV-1, senza precedenti di patologie oculari e che avevano avuto la diagnosi di retinite da CMV dopo che il numero di CD4+ era salito da 85/mmc a più di 195/mmc in seguito ad HAART.

In aggiunta, altri autori hanno descritto lo sviluppo di vitrite in pazienti sotto HAART e con antecedenti di retinite da CMV attiva o inattiva. Analogamente per le infezioni oculari da CMV sono state riportate, coliti, pancreatiti e infiammazione sottomandibolare dopo inizio della HAART in pazienti senza storia di infezione da CMV.

## HERPES ZOSTER (HZV)

Molti studi hanno riportato lo sviluppo di herpes zoster dopo HAART. In uno studio sono stati raccolti prospettivamente i dati di 193 pazienti HIV positivi, dopo l'aggiunta di un inibitore della proteasi alla terapia con NRTI. 40 pazienti hanno sviluppato un herpes zoster o hanno avuto una ricaduta di herpes zoster dopo un follow-up medio di 64 settimane; molti casi sono stati osservati tra la quarta e la sedicesima settimana. La sintomatologia osservata era lieve senza complicanze. I fattori di rischio associati allo sviluppo di herpes zoster identificati erano: un valore baseline dei linfociti T CD8+ >66% e un aumento della percentuale dei CD8+ >5% un mese dopo l'inizio della HAART. L'elenco delle patologie infettive che nell'ospite HIV+ possono determinare una sindrome da immunoricostruzione in corso di trattamento antiretrovirale è particolarmente esteso e è rappresentato da tutte le infezioni opportunistiche sia maggiori che minori. La Leucoencefalopatia progressiva multifocale (LPM) è un'alterazione demielinizzante della sostanza bianca cerebrale causata da un papovavirus. In molti studi, la comparsa di disturbi neurologici in pazienti HIV positivi poco tempo dopo l'inizio della HAART e alterazioni a livello delle immagini di risonanza magnetica erano compatibili con LPM. Un studio retrospettivo su tutti i pazienti affetti da malattia da HIV-1 con meningite criptococcica diagnosticata mediante colture positive tra il 1996 e il 1999 ha identificato tre pazienti nei quali la meningite criptococcica si è sviluppata dopo l'inizio della HAART.

## La sindrome da immunoricostruzione in altre patologie non infettive

L'immunoricostruzione potrebbe provocare un'esacerbazione delle malattie autoimmuni nei pazienti HIV positivi sotto HAART. L'esacerbazione del morbo di Graves, della tiroidite autoimmune e del LES è stata correlata alla HAART. Nello stesso modo le condizioni maligne correlate all'AIDS come i linfomi e il sarcoma di Kaposi si sono sviluppati o si sono ripresentati poco tempo dopo l'inizio della HAART.

La lipodistrofia potrebbe essere in realtà una manifestazione clinica legata ad una intensa reazione infiammatoria come si osserva nell'immunoricostruzione.

I risultati di studi epidemiologici hanno indicato con chiarezza che lo sviluppo della lipodistrofia è multifattoriale. In particolare la disregolazione immunologica piuttosto che l'infezione da HIV potrebbe giocare un ruolo predominante nello sviluppo della lipodistrofia.

La strategia terapeutica da adottare in corso di sindrome da immunoricostruzione mira essenzialmente al trattamento dell'infezione "riattivata" e quindi antitubercolari associati a corticosteroidi nel caso di infezioni da MAC e da TB, antivirali in caso di CMV e HZV, antifungini nel caso di criptococco e infine in caso di riattivazione di infezione virale a carico del fegato con intenso quadro di citonecrosi, valutazione della sospensione della terapia antiretrovirale.

Nel caso di grave patologia infettiva in un paziente naive alla terapia antiHIV e senza grave deficit dell'immunità cellulare, si può trattare con priorità la manifestazione infettiva acuta e successivamente alla risoluzione del quadro clinico iniziare una terapia antiretrovirale efficace.

Concludendo, anche se non vi è una esatta stima dell'incidenza, la sindrome da immunoricostruzione rappresenta un rilevante problema clinico in pazienti sottoposti a trattamento antiretrovirale. Non vi sono test che possono indirizzare con chiarezza alla diagnosi di SIR, che resta pertanto essenzialmente clinica e problematica per la varietà delle presentazioni cliniche.

Ulteriori studi sono necessari per identificare i meccanismi patogenetici implicati al fine di focalizzare strategie di prevenzione e di trattamento della SIR con successo.

*Il Dott. **Gianpiero D'Offizi** è infettivologo responsabile del D-H della IV Divisione dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani;  
la dott.ssa **Chrysoula Vlasi** è medico specializzando in Malattie Infettive presso la IV Divisione dello stesso Istituto.*



## Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Filippo von Schlösser

*L'incontro annuale della American Microbiology Society ha avuto luogo nell'avveniristico e meraviglioso Centro Mc Cormick ove hanno partecipato scienziati e ricercatori interessati allo sviluppo di nuovi antibiotici, antifungini, agenti chemioterapici e antiretrovirali. Riportiamo alcuni studi e presentazioni sui temi legati all'HIV, che rappresenta soltanto uno dei capitoli della conferenza.*

### NUOVI FARMACI

Anche a Chicago sono stati riferiti gli studi di efficacia già presentati a Sydney su **raltegravir, etravirina e vicriviroc**. Ulteriore conferma che i farmaci nuovi oggi ci sono e gli studi per comprenderne meglio il ruolo vanno avanti con molta velocità e la quantità di informazioni si concentra nelle poche sessioni dedicate all'HIV.

Appare evidente che siamo di fronte a un cambiamento di scenario della terapia. I nuovi orizzonti e i nuovi criteri dovranno tenere sempre di più in conto **gli eventi avversi e la tollerabilità** di lungo termine, l'importanza di somministrare farmaci che penetrino la barriera emato-encefalica per prevenire la demenza dato che l'allungamento della vita è un ulteriore fattore di rischio, lo stress ossidativo e tutti gli elementi che, oltre al successo viroimmunologico, permettano alle persone con HIV di migliorare la qualità della vita e di rendere la patologia una infezione cronica.

Ma quando si approcciano nuovi farmaci e nuovi schemi terapeutici, molte sono le domande che ci poniamo le cui risposte arriveranno con la pratica clinica e gli studi di lungo termine. Il maraviroc sembra funzioni solo in presenza di altri due o tre farmaci di associazione nei pre-trattati, ma nei naive raggiunge il criterio di non inferiorità se paragonato all'efavirenz (Johnson) solo grazie a una differenza "non statisticamente significativa". Lo stesso raltegravir ha fornito dati migliori in pazienti naive e nei pre-trattati ed è maggiormente attivo in presenza di T-20 o darunavir... allora, quando e come usare i nuovi strumenti terapeutici?

Sono davvero farmaci migliori, o sono soltanto farmaci diversi, nuovi? E quando, o con quali di essi iniziare o migliorare la terapia? Quale sarà inoltre il ruolo del Fuzeon in uno scenario con farmaci meno tossici? Le risposte, al di là dell'efficacia virologica, dovranno tenere in conto l'estrema variabilità tra gli individui, le proprie esigenze e i propri stili di vita.

**ELVITEGRAVIR:** inibitore dell'integrasi da associare con 100 mg di ritonavir, una volta al giorno, a 24 settimane su 73 soggetti ampiamente pre-trattati, con OBT ha soppresso la viremia al di sotto della quantificazione nel 74% dei pazienti, con una diminuzione di 2,6 log di HIV-RNA (poster A-1417). Gli sperimentatori hanno riscontrato nei pazienti cui si è aggiunto un inibitore della proteasi, una diminuzione ulteriore di 1,1 log di viremia. Da notare però la diminuzione di concentrazione ematica dell' EVG se associato al Kaletra (poster A-1418). Studiata anche l'associazione di EVG con etravirina, il nuovo NNRTI in sviluppo da Tibotec, che non presenta interazioni (poster H-1049). Sempre in termini di farmacocinetica, la combinazione con maraviroc (Selzentry) non altera le concentrazioni ematiche e permette l'uso della formulazione a 150 mg di maraviroc (poster H-1050).

**CELSENTRI** (maraviroc). Studio sul tropismo (dal Motivate 1 e 2): dei 63 pazienti che hanno fallito la terapia, quelli con tropismo X4 o misto hanno fallito la terapia 30 giorni prima dei fallimenti con R5. Il numero di CD4 nei soggetti in fallimento anche X4 tropici era maggiore di quello dei pazienti trattati con placebo (poster H-715), dato questo che necessita di ul-

teriori approfondimenti per una corretta interpretazione. Con l'interruzione di Selzentry scompare il tropismo X4 e riappare l'R5. Sembra quindi che il tropismo X4 possa essere pre-esistente e archiviato e che ricompaia solo in presenza della pressione R5. Sono tutti dati che impongono maggiori approfondimenti in vista di un utilizzo ottimale del farmaco. Ogni test per definire il tropismo negli USA costa 1.890 dollari. In Europa tale costo non è stato ancora comunicato. Attualmente Monogram ha il monopolio per questa metodica, ma si ritiene che presto si possa affacciare al mercato un concorrente. Sarà il benvenuto in quanto il costo del test deve essere più contenuto per essere accettato dai sistemi sanitari dei paesi europei e non rischiare di vanificare l'accesso al Selzentry. O Pfizer sarà in condizioni di assorbitarne il costo? Presentati anche i dati a 48 settimane del farmaco, dallo studio MOTIVATE (H-718a), ove si conferma l'efficacia, ma si sottolinea la cautela nell'uso in pazienti con problemi di infarto o di ischemia cardiaca e in presenza di coinfezione con HBV o HCV.

**RALTEGRAVIR.** Studio sulla tossicità renale del farmaco (A-1424). A due bracci, uno in pazienti sani e l'altro in persone con insufficienza renale grave, il raltegravir

ha confermato che non vi sono variazioni nella clearance di creatinina nelle persone con tale patologia e pertanto può essere somministrato a dosaggio pieno.

Confermata anche l'assenza di effetti clinici o dati di laboratorio nella co-somministrazione di raltegravir con contraccettivi orali a base di estradiolo o di norgestimato. Pertanto non si necessita riduzione del dosaggio dei contraccettivi in presenza di raltegravir (A-1425).

**TMC 278:** il farmaco, NNRTI di nuova generazione già descritto (Delta 36), ha confermato che la somministrazione a 16 volontari sani di 150 mg qd e di DRV/r 800 qd è ben tollerata anche se si sono riscontrati 5 casi di dislipemia di grado 3. Il DRV ha aumentato l'esposizione al TMC 278 di 2-3 volte. Si studierà inoltre il dosaggio a 75 mg qd in quanto si ritiene che a dosaggio ridotto la farmacodinamica non presenti significato clinico. Migliori i dati sulla lipemia in confronto a quelli forniti dal braccio con efavirenz.

**PRO 140:** anticorpo monoclonale CCR5. Somministrato per infusione, ma verrà studiato anche come iniezione sottocutanea con dosaggi più elevati. Nei 40 soggetti in studio non sono apparsi effetti collaterali. Il



Fotografie: Filippo von Schlösser

dosaggio usato nello studio ha portato ad una diminuzione di viremia di  $-1,70 \log$  a dieci giorni e dopo l'interruzione dello studio è risalita in 2-3 settimane. Non sono ancora state riscontrate resistenze.

**UK-453,061:** nuovo NNRTI ancora in fase di studio pre-clinica, dimostra in laboratorio

che ha una potente efficacia sui ceppi resistenti agli altri NNRTI e mostra dati di farmacocinetica e di tollerabilità interessanti per proseguirne gli studi sull'uomo (poster F1-945).

**GS 9148:** nuovo nucleotidico studiato ancora solo in vitro, mostra un profilo di

resistenze favorevole ai ceppi resistenti NRTI tipici nelle persone pre-trattate. Seleziona in vitro la K70E come mutazione primaria (H-1037), ma si devono presentare anche due mutazioni secondarie (la D123N e la T165I) per riscontrare una diminuzione della suscettibilità al farmaco.

## FARMACI COMMERCIALIZZATI

**PREZISTA:** interessanti i dati sullo Studio ARTEMIS che paragona l'efficacia e la tollerabilità del farmaco con quelle del Kaletra (slide H-718B) in pazienti mai trattati. I due bracci con Truvada, hanno assunto rispettivamente DRV/r 800 qd o LPV/r 800 qd o 400 bid per 96 settimane. I risultati virologici sono equivalenti, con un leggero vantaggio per il braccio DRV a 48 settimane, solo sui i pazienti con  $>100.000$  copie al basale, dimostrando così la non inferiorità rispetto al Kaletra. Si sono riscontrati anche livelli più bassi di colesterolo totale e di effetti collaterali a livello gastrointestinale nel braccio DRV. Vi è da sottolineare che il Kaletra che si è usato in questo studio era ancora in capsule molli e con una somministrazione al giorno. Se tale studio fosse ripetuto con le compresse ora in commercio, i dati sugli effetti intestinali dovrebbero essere meno sfavorevoli all'utilizzo di Kaletra.

**KALETRA:** studiate le concentrazioni di Kaletra a livello cerebrospinale. Si è confermato che la concentrazione dei livelli "trough" di lopinavir/r sono superiori alla IC50 inibendo la replicazione in tale compartimento (A-1419).

**TELZIR:** i dati dello studio ALERT hanno dimostrato soppressione virologica equivalente in pazienti naive a 48 settimane. I due bracci, uno con ATV/r e l'altro con FPV/r ambedue con Truvada, nonostante le resistenze genotipiche o fenotipiche al FPV riscontrate in 3 pazienti al basale, hanno dato risultati sovrapponibili (H - 360).

## COMPLICANZE DELLA TERAPIA

Di notevole interesse lo studio sul rischio cardiovascolare durante l'interruzione di terapia (H - 378). Dallo studio SMART si era riscontrato un aumento di eventi cardiovascolari durante l'interruzione della terapia. Gli sperimentatori hanno ora valutato i cambiamenti metabolici e li hanno correlati ai cambiamenti dei marker di attivazione immunitaria durante l'interruzione. In particolare il colesterolo LDL e HDL e i trigliceridi sono diminuiti mentre i livelli di glucosio e insulina non sono variati.

Il rapporto TC/HDL non ha subito variazioni. I ricercatori hanno concluso che l'interruzione di terapia non riduce il rischio cardiovascolare in presenza di diminuzione dei valori HDL. In particolare, notano che la risposta infiammatoria si associa all'aumento di viremia, esponendo i pazienti a un rischio cardiovascolare maggiore di quelli in terapia.

In un altro studio (H - 380), i ricercatori, sulla base dei dati sull'aterosclerosi già provata in persone con HIV, hanno confermato che la prevalenza di malattia dell'arteria periferica sintomatica o asintomatica è alta nella popolazione con HIV rispetto alla popolazione generale. **Questi studi sono importanti in quanto adombrano la possibilità che l'aterosclerosi e il rischio cardiovascolare siano legati alla sindrome infiammatoria tipica dell'HIV. I dati, se confermati, responsabilizzerebbero l'HIV e la relativa sindrome infiammatoria che colpisce l'endotelio e non la terapia e gli effetti lipemici collegati ad essa.**

# USA, HIV E STRANIERI

Francesco Rota

Il recente tentativo di Barbara Lee, deputato democratico alla Congresso degli USA, di far approvare la revoca del divieto di immigrazione per sieropositivi riapre un caso molto dibattuto negli Stati Uniti. E' infatti riservata alla discrezione dell'ufficio immigrazione la possibilità di far entrare o meno uno straniero affetto dalla malattia. Al momento dell'ingresso nel paese, infatti, viene richiesto di compilare un documento, il "VISA", il visto, quel foglietto verde che in molti casi viene distribuito sull'aereo, una sorta di questionario a risposte multiple. Tra le domande c'è anche quella delle "communicable diseases", ovvero le malattie contagiose. E anche se non è specificato, si è obbligati a segnare con un "Si" se la persona che fa richiesta del visto è sieropositiva. Paradossalmente, nello stesso quesito, vengono assimilate le malattie contagiose e di una qualche "importanza pubblica" ai tossicodipendenti e alle malattie psichiatriche (vedi HYPERLINK "<http://evisaforms.state.gov/>" "<http://evisaforms.state.gov/>").

Barbara Lee si era già distinta per essersi schierata contro la dichiarazione di guerra di Bush all'Afganistan, all'indomani dell'attentato dell'11 settembre. Ed è sempre lei che chiede un ritiro immediato delle truppe americane in quell'area. La sua battaglia personale contro il veto agli immigrati con malattie contagiose non si presenta facile: "Questa legge è ingiusta e inutile - sottolinea la Lee - ed è arrivato il momento di cambiarla". Le sue critiche non si limitano solo alle difficoltà cui proprio quella categoria di persone vanno incontro. "Per una cattiva interpretazione della legge - spiega il deputato - non è possibile ospitare da noi congressi internazionali sull'Aids". La Lee, da quando è stata eletta al Congresso nel 1993, ha sempre partecipato alle conferenze mondiali sull'infezione, dimostrando infatti l'interesse e la sua grande preoccupazione sull'argomento.

Ma gli Stati Uniti non sono soli: a negare il permesso di ingresso per i sieropositivi ci sono molti altri paesi, tra cui la Cina, l'Iraq, la Libia, l'Oman, la Russia, gli Emirati Arabi, il Sudan, l'Australia e - caso molto singolare, dal momento che da qualche anno fa parte dell'Unione Europea - anche la Polonia.



Quest'ultima ha posto il divieto solo per coloro che chiedono asilo politico sul territorio.

Nel 1987 Regan aveva già decretato delle norme contro l'invasione del virus, chiudendo le porte agli immigrati e ai viaggiatori ammalati. Nell'ottobre 1990, sotto l'amministrazione Bush senior, viene ritoccata la legge sull'immigrazione e nazionalità (INA, Immigration and Nationality Act), mediante la nuova Legge sull'immigrazione (Immigration Act, noto anche come IMMACT 90) modificando il passaggio "pericolose malattie contagiose" nell'attuale "malattie contagiose". A questo proposito il dipartimento di Salute pubblica propone di togliere dall'elenco di tali malattie proprio l'HIV, per il fatto che il virus non può essere trasmesso per semplice contatto, attraverso l'aria o tramite acqua o alimenti contaminati,

e di conseguenza non rappresenta una immediata minaccia per la popolazione. Ma una campagna denigratoria impedisce tale iniziativa, e nel maggio 1993 il Congresso approva una legge che sancisce definitivamente l'esclusione di stranieri che hanno contratto il virus, nonostante Bill Clinton avesse fatto dello stralcio di tale divieto uno dei cavalli di battaglia della sua campagna elettorale. A tutt'oggi vige tale imposizione, nonostante oltre 200 organizzazioni per la salute, tra cui la American Medical Association, l'OMS, l'Organizzazione Mondiale per la Salute, e la American Public Health Association abbiano espresso una netta opposizione a tale divieto.

Il progetto di legge che Barbara Lee si appresta a discutere si basa in primo luogo sull'evidenza che l'HIV non rappresenta una minaccia per la salute pubblica. Inoltre verrà anche messo in evidenza il carattere discriminatorio di tale provvedimento. "Il veto alle persone con HIV è frutto di paura, ignoranza e intolleranza" sottolinea Nancy Ordovery, vice presidente della GMHC, la Gay Men's Health Crisis, una delle più combattive associazioni americane contro l'AIDS. "Per oltre vent'anni - spiega la Ordovery - questa politica ha minacciato gli immigrati e i turisti. In questo modo ha costretto coloro che cercavano asilo nel paese a restare senza una terra, senza assistenza sanitaria, conducendoli praticamente alla morte".



#37 OTTOBRE 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](http://www.mkandwhite.com)

#### Stampa

Tipografia Messere Giordana - Roma

#### Editore

Associazione Nadir Onlus

via Panama, 88 - 00198 Roma

C.F. 96361480583 - P.IVA 07478531002

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 sieropositivo. 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 **Abbott Spa** per il contributo per la stampa e la grafica del n. 37 di Delta

Sito web di Nadir - [www.nadironlus.org](http://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](mailto:redazione@nadironlus.org)