

Ciao, Ministro Turco!

Ora che il Suo mandato è terminato e la legislatura è stata chiusa, Le possiamo dire che ci dispiace molto che un Ministro come Lei termini il proprio incarico solo dopo due anni. In questi 24 mesi abbiamo avuto la sensazione che il Ministro della Salute era dalla parte della gente, che è anche sceso in piazza a dimostrarlo a fianco delle donne. Dalla parte dei cittadini. E che i cittadini hanno partecipato, almeno per il Suo dicastero, alla "cosa pubblica".

Per la patologia di cui ci occupiamo, abbiamo visto la costituzione di una Commissione Nazionale AIDS, con una più ampia rappresentanza di pazienti, e operativa come mai prima d'ora. Ma non solo: questa Commissione ha varato nuove linee guida di terapia all'avanguardia, nonché il piano strategico per dimensionare l'infezione da HIV nel nostro paese. La Consulta, anch'essa allargata a un numero di associazioni più rappresentativo, è stata in condizioni, assieme alla Commissione, di elaborare un serio programma di prevenzione. È in onda in questi mesi lo spot che per la prima volta, nella storia della repubblica, ammette l'uso del preservativo come metodo di prevenzione dell'epidemia.

Le sembra poco?

Dopo tanti anni di porte e di menti chiuse, abbiamo assistito ad un cambiamento epocale. Il primo dicembre 2006, giornata mondiale AIDS, Lei riuscì a organizzare la prima e più grande manifestazione tenuta in Italia per richiamare l'attenzione del Paese su questo problema ormai ignorato da tutti. Riuscì ad ottenere la presenza del Presidente della Repubblica, Giorgio Napolitano, il quale ascoltò le presentazioni delle associazioni invitate a portare la propria testimonianza. Seguì un concerto ove parteciparono migliaia di giovani e che si realizzò nuovamente nel 2007.

Le sembra poco?

Ci auguriamo dunque di rivederLa presto, magari con lo stesso incarico o almeno nel Parlamento italiano, quale persona sensibile ai nostri problemi, che ha saputo fondere l'aridità del lavoro ministeriale con i problemi della gente: una vera rappresentante dei cittadini e, certamente, un'alleata.

**Grazie,
Ministro Turco!**



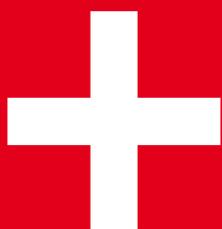
2 UN PASSAPORTO PER I RAPPORTI NON PROTETTI?
3 PREMIO GIORNALISTICO RICCARDO TOMASSETTI
4 NOTIZIE BREVI

7 LOTTA AL DOLORE TRA LE PRIORITÀ DEL NUOVO GOVERNO
8 ATTENZIONE AI RENI
10 IL MONDO CAPOVOLTO

12 CROI 2008
14 TPV/R SIMPLIFICATION REGIMEN
15 ABACAVIR PIÙ DIFFICILE

UN PASSAPORTO PER I RAPPORTI NON PROTETTI?

LA COMMISSIONE NAZIONALE AIDS ELVETICA HA RECENTEMENTE ESTERNATO IN MERITO ALL'**ASSENZA DI RISCHIO** DI TRASMISSIONE SESSUALE DELL'HIV DA PERSONE HIV+ IN TERAPIA ANTIRETROVIRALE CON CARICA VIRALE < 50 CP/ML DA ALMENO 6 MESI E "PIENAMENTE ADERENTI" AL REGIME TERAPEUTICO PRESCRITTO.



NUMEROSE LE REAZIONI "NEGATIVE" ALLA POSIZIONE ELVETICA: DAI CDC STATUNITENSIS ALL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ. VA COMUNQUE TENUTO CONTO IL CONTESTO "DI CRIMINALIZZAZIONE" DELLA PERSONA CON HIV/AIDS PRESENTE IN MOLTE LEGISLAZIONI, COMPRESA LA NOSTRA.

ALCUNE CONSIDERAZIONI

Sebbene sia vero che minore è la carica virale plasmatica, minore è la possibilità di trasmissione dell'infezione da HIV, effettivamente sembra quanto meno "imprudente" affermare che una persona sieropositiva in trattamento antiretrovirale con carica virale non rilevabile da almeno sei mesi non possa assolutamente trasmettere l'infezione per via sessuale e quindi sdoganare il concetto che la terapia antiretrovirale possa, in futuro, essere utilizzata come metodica di prevenzione. Tali informazioni fornite in un contesto di "campagne/indicazioni" per la popolazione generale, potrebbero far calare ulteriormente il livello di guardia sulla patologia già notevolmente compromessa. Le errate interpretazioni produrrebbero un effetto negativo in termini di salute pubblica con conseguenze non auspicabili.

Se anche nel lungo periodo, si dovesse confermare l'ipotesi della non infettività di un soggetto in trattamento "efficace" (visti gli studi citati dalla commissione elvetica), l'utilizzo della terapia antiretrovirale come metodica di prevenzione per la popolazione generale risulterebbe comunque altamente sconsigliabile per ragioni intrinseche all'ipotesi di partenza: infatti la consapevolezza della condizione immuno-virologica da parte del soggetto infetto e la relativa conoscenza del partner di questi aspetti dell'infezione

non sono elementi scontati e non sarebbero comunque sufficienti per "azzerare" il rischio di infezione relativo all'eventuale presenza di altre MST non diagnosticate o sospettate dal paziente. Anche se è presumibile che il rischio di trasmissione tenda allo zero, di fatto, non esiste attualmente in tal senso evidenza scientifica e non esiste la certezza che, in un paziente con carica virale non rilevabile, non possa ricomparire - anche transitoriamente - il virus nel plasma e/o nelle secrezioni genitali. Questo aspetto in particolare va sottolineato: la presenza di virus nel sangue (o la sua assenza) non necessariamente riflette la presenza (o l'assenza) di virus nel tratto urogenitale. Analoga considerazione va fatta per quanto concerne la presenza di virus nel retto.

In modo provocatorio, facciamo un esempio: come giustificare a livello legislativo una situazione in cui una persona dichiara la sua situazione "viro-immunologica" magari riferita ad un paio di mesi prima. Come "porre evidenza" della dichiarazione? (non esiste un timbro 'istantaneamente verificabile'). Come essere certi dell'aderenza della persona? Ecco dunque che si torna sempre alla qualità del rapporto tra le persone e alla comunicazione.

Quindi, l'importanza di non "abbassare mai la guardia" sul tema della trasmissione di tutte le Malattie Sessualmente Trasmissibili attraverso l'utilizzo del preservativo rimane, al momento, imprescindibile.



foto di David Osorio

UNA SPERANZA...

IL TEMA È CERTAMENTE DI INTERESSE ED ATTUALITÀ, MA ANCORA NON SUFFICIENTEMENTE ESPLORATO SCIENTIFICAMENTE DA POTER RICADERE IN UN CONTESTO DI RACCOMANDAZIONE GENERALE.

Un adeguato counselling soprattutto all'interno di coppie "sierodiscordanti" guidato da specialisti della materia è una via da percorrere. Questa raccomandazione è valida soprattutto per quelle coppie che decidessero un percorso di procreazione, con l'obiettivo imprescindibile di proteggere la salute del nascituro. In questo contesto, questo tipo di informazione potrebbe essere applicata a livello individuale in casi selezionati dal medico che, seguendo direttamente il paziente ed il partner,

potrebbe ipoteticamente assumersi questa grande responsabilità professionale nei casi in cui si ritenesse utile un approccio di tipo "olistico" (eventuali coppie discordanti con la volontà di procreare senza ricorrere alla fecondazione assistita).



Il 30 luglio del 2007, a soli 39 anni, è scomparso a Roma **Riccardo Tomassetti**, giornalista unanimemente apprezzato per le sue qualità umane e per le sue capacità professionali nell'ambito del giornalismo medico-scientifico.

Dal rimpianto per la sua improvvisa scomparsa è nato il desiderio di realizzare un progetto a lui dedicato, che, nel ricordarne la figura, favorisca la comunicazione giornalistica sul tema dell'HIV/Aids: l'istituzione di un premio giornalistico a lui intitolato.

PREMIO GIORNALISTICO RICCARDO TOMASSETTI

PER LA DIVULGAZIONE SCIENTIFICA E SOCIALE SULL'HIV/AIDS

Il Premio Giornalistico Riccardo Tomassetti - che sarà ufficialmente presentato nel mese di giugno - al momento è promosso congiuntamente da NADIR, POSITIFS, ANLAIDS e patrocinato dall'Ordine Nazionale dei Giornalisti, con il sostegno di Pfizer Italia.

Il Premio intende riconoscere e stimolare l'impegno dei giovani giornalisti che contribuiscono alla diffusione ed allo sviluppo della cultura scientifica in Italia. È quindi ri-

servato a giovani giornalisti under-35 con l'obiettivo di contribuire, in particolare, alla conoscenza ed alla corretta informazione relativa all'HIV/Aids ed alle tematiche sociali e scientifiche ad esso correlate.

Possono concorrere al Premio i giornalisti autori di servizi in lingua italiana pubblicati da quotidiani, agenzie di stampa, settimanali, periodici, testate on-line e servizi e rubriche radiotelevisivi, pubblicati, tra-

smessi o diffusi nel periodo compreso tra il 1° novembre 2007 e il 31 ottobre 2008, che abbiano attinenza con l'informazione scientifica e sociale relativa al mondo dell'HIV/Aids. La cerimonia di premiazione si svolgerà nel mese di novembre.

Per tutte le informazioni e per conoscere le modalità di partecipazione, presto sarà attivo il sito:

www.premiotomassetti.it

NOTIZIE BREVI

DATI NON FAVOREVOLI AL KALETRA IN MONOTERAPIA DALLO STUDIO MONARK.

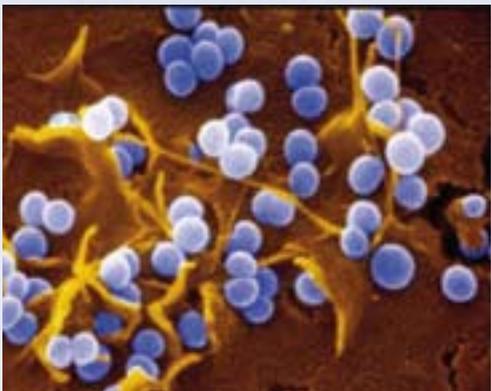
A fine gennaio 2008 sono stati presentati i risultati a 48 settimane dello studio che mirava a verificare se un inibitore della proteasi potente come il Kaletra, da solo potesse essere efficace nel trattamento dell'HIV in persone non trattate. In particolare si voleva verificare, oltre al risultato immuno-virologico, se la monoterapia potesse ridurre gli effetti collaterali della terapia standard a 3 farmaci.

Lo studio, su 136 persone di cui 83 nel braccio in monoterapia e 53 nel braccio a 3 farmaci, dopo le 48 settimane di trattamento ha concluso che il 64% dei pazienti in monoterapia aveva la viremia plasmatica sotto le 50 copie, rispetto al 75% del

braccio a tre farmaci (intent to treat).

Si è fatta anche l'analisi "as treated" e i risultati hanno mostrato che il 98% delle persone in triplice terapia avevano viremie minori di 50 copie, mentre tale risultato era stato raggiunto dall'80% delle persone in monoterapia. Inoltre, il 12% di quelle nel braccio con solo Kaletra (ancora le vecchie soft-gel) avevano riscontrato almeno un effetto collaterale grave rispetto all'8% di quelle in triplice.

Gli sperimentatori hanno concluso che la monoterapia con Kaletra non può essere raccomandata come strategia terapeutica di prima linea.



UN NUOVO CEPPLO DI STAFILOCOCCO AUREO MULTIRESISTENTE RISCONTRATO IN VARIE CITTÀ NORDAMERICANE

Il ceppo resistente si sta espandendo soprattutto tra le persone omosessuali che hanno rapporti non protetti, ma può essere contagiato anche attraverso il contatto casuale della pelle o toccando superfici contaminate, sostengono gli infettivologi americani. Produce ulcerazioni alla pelle e ascessi oltre a infezioni polmonari e cardiache. Il ceppo, denominato USA300, è resistente a due delle tre combinazioni terapeutiche raccomandate dal CDC americano e pertanto gli specialisti che lo hanno

dovuto curare suggeriscono, in presenza di stafilococco aureo, effettuare i test di resistenza onde evitare l'uso di antibiotici non adatti o insufficienti e per prevenire ulteriori resistenze. I ricercatori dell'Università della California e di Boston, che ne hanno curati 313 casi, sostengono che, quando dovesse raggiungere la popolazione generale, l'epidemia sarà inarrestabile.

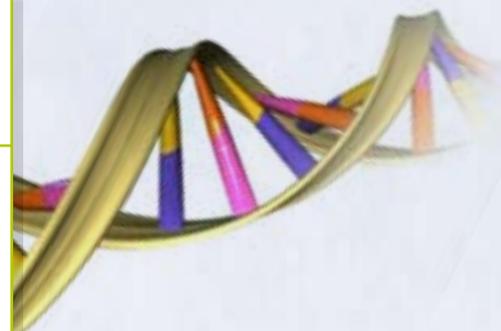
Fonte: **New York Times e Wall Street Journal, 15/1/08**

SCOPERTO DA UN TEAM DI BIOLOGI MOLECOLARI DELL'UNIVERSITÀ DELL'ALBERTA (CANADA) UN GENE CHE BLOCCA L'ASSEMBLAGGIO DEL VIRUS.

Il gene, chiamato TRIM 22, quando è stato immesso nelle cellule, ha prevenuto l'assemblaggio del virus, che pertanto non è riuscito a uscire dalle cellule per infettarne altre, bloccandone di conseguenza il ciclo riproduttivo. Questo gene potrebbe essere una parte essenziale del corpo umano utile ad eliminare l'HIV.

I ricercatori sostengono che, vista l'abilità del virus a mutare ed evadere i farmaci, tale scoperta potrebbe portare alla creazione di farmaci o vaccini che imitino gli effetti di tale gene attraverso un meccanismo nuovo.

Fonte: **Public Library of Science Pathogens, Feb. 2008**





MINOR RISCHIO DI AIDS PER LE PERSONE IN FALLIMENTO CHE CONTINUANO LA TERAPIA.

Quando le opzioni terapeutiche si riducono e si sviluppano resistenze, si è sempre detto che le strategie da applicare sono due: mantenere il trattamento in corso o interrompere la terapia in attesa che si manifesti la sensibilità ai farmaci. Non abbiamo dimenticato anche i tentativi di GigaHaart con un numero di farmaci riciclati insostenibile a lungo termine. Ambedue le strategie potevano essere criticabili.

Di recente, in Francia è stato studiato un ampio database di vari centri clinici su 12.765 pazienti in trattamento tra il 2000 e il 2005 con CD4 minori di 200.

I dati sono stati stratificati in 3 gruppi: uno per quelli che hanno interrotto la terapia

(2.399 pazienti di cui il 39% con viremia sopra le 30.000 copie), un altro per quelli che avevano viremia maggiore di 500 copie e sono rimasti in terapia (8.783 pazienti di cui il 46% con viremia >30.000 copie), un terzo per quelli che erano in terapia e hanno mantenuto viremia non quantificabile (4.351).

Sono stati registrati eventi definitivi AIDS in 348 pazienti che hanno interrotto la terapia (18,5%). Il 99% di questi è avvenuto nel primo mese di interruzione.

Eventi AIDS si sono riscontrati in 1.483 pazienti del gruppo che ha continuato la terapia (14,5%). Solo il 13% degli eventi è avvenuto nel primo mese.

Del terzo gruppo, solo il 4,5% dei pazienti ha manifestato eventi AIDS.

La maggiore incidenza si è avuta, dunque, nel braccio che ha interrotto la terapia.

I ricercatori hanno concluso che l'interruzione del trattamento antiretrovirale ha un impatto prognostico negativo, anche nei pazienti più avanzati: il mantenimento di un regime farmacologico anche in presenza di fallimento viro-immunologico può interferire con la replicazione virale e quindi rallentare il deterioro immunologico e clinico.

Fonte: Aidsmap, Ref. Kousignian et al. Clin Infect Dis 46:296-304, 2007

TASSI DI MORTALITÀ DOPO SETTE ANNI DI TERAPIA.

Uno studio osservazionale da 2 coorti francesi su 13.970 pazienti/anno che hanno iniziato la terapia antiretrovirale tra il 1997 e il 1999, ha dimostrato che i tassi di mortalità delle persone sieropositive sono simili a quelli della popolazione sieronegativa dopo sette anni dall'inizio della terapia e con cd4 maggiori di 500. I pazienti in studio assumevano tutti HAART con IP.

Lo studio, pubblicato in JAIDS, settembre 2007, ha permesso ai ricercatori di affermare che il raggiungimento e la stabilizzazione a lungo termine di valori di cd4 >500 evidenzia l'importanza di iniziare la terapia quando si può ottenere una buona e veloce risposta immunologica.



L'USO DI COCAINA E DI ANTIRETROVIRALI È ASSOCIATO ALLA SINDROME CORONARICA "SILENTE".

Come noto, l'uso di cocaina produce sindrome coronarica acuta. In particolare, la malattia cardiaca "silente" è quella che si riscontra nelle persone che ha o del Johns Hopkins di Baltimora, su 165 persone sieropositive afro-americane, tutti fumatori, che facevano uso di cocaina. Il 15% di essi aveva stenosi coronaria. Nel sottogruppo che aveva fatto uso di cocaina per oltre 15 anni, l'incidenza era almeno 3 volte maggiore del sottogruppo che l'aveva assunta per un periodo più breve.

Ad un'ulteriore stratificazione, i ricercatori hanno riscontrato che anche l'assunzione di alcuni antiretrovirali era associato a ste-

nosi coronarica. Il team del Johns Hopkins ha anche riscontrato che l'incidenza era maggiore nelle persone che assumevano terapia con Combivir (zidovudina e lamivudina, Retrovir e Epivir) o stavudina (d4T, Zerit). Questo dato in particolare non è assoluto in quanto i partecipanti a questo studio erano tutti ampiamente pretrattati e quindi è difficile definire la contribuzione di un particolare farmaco alla stenosi.

Ma il dato omogeneo in tutta questa popolazione in studio è, appunto, l'uso di cocaina in persone con HIV.

Fonte: aidsmeds.com





TRATTAMENTO DELLE LESIONI ANALI.

Uno studio pubblicato sul JAIDS di gennaio 2008 conferma che il trattamento delle lesioni anali pre-cancerose con coagulatore a infrarossi è efficace e tollerabile. Le lesioni anali come il cancro della cervice sono preceduti da lesioni precancerose intraepiteliali e sono sempre più frequenti tra le persone con HIV. Il trattamento tipico di tali lesioni è chirurgico, ma l'incisione di ampie zone a livello anale può produrre eventi avversi significativi. Spesso queste lesioni sono trattate con laser o più frequentemente con la crioterapia.

Lo studio multicentrico (HPV Working Group of the AIDS malignancies Consortium) è stato effettuato su 18 pazienti durante anoscopia con anestesia locale. Il 63% dei pazienti ha risposto al trattamento in maniera risolutiva, mentre nel 37% le lesioni si sono ripresentate. Nel successo della terapia non si è riscontrata alcuna relazione con il numero di cd4 o di viremia. Dolore e sanguinamento si sono risolti in breve. È in programma uno studio più ampio di efficacia.

LA PRIMA DEAR DOCTOR LETTER SUL PREZISTA.

FDA e Tibotec hanno deciso di informare che, dopo la fase di commercializzazione del farmaco negli USA, sono sorte evidenze della rilevanza clinica della tossicità epatica da darunavir/r (Prezista).

Si tratta di epatiti indotte dal farmaco (epatite acuta e/o epatite citolitica) che nella fase di sviluppo del farmaco erano già state evidenziate nello 0,5% dei pazienti sottoposti a darunavir/r. I pazienti con disfunzione epatica preesistente, comprese l'epatite B o C, hanno rischio aumentato di funzioni epatiche anomale tra cui gravi eventi avversi epatici.

Sono stati riportati, infatti, casi di danno epatico, ma mai casi mortali negli studi di fase IIb e III. Tali eventi si sono riscontrati in pazienti con HIV 1 avanzato che assumono molti farmaci, con coinfezioni tipo epatite B o C e/o che stanno riscontrando sindrome da immunoricostruzione (IRIS). Tuttavia non è stata definita la relazione causale con Prezista/r. Dunque, nei pazienti con coinfezione da epatite, sia B che C, in quelli con cirrosi o con transaminasi elevate prima del trattamento con darunavir, devono essere condotte le analisi appropriate e devono essere ripetute per un numero ragio-

nevole di mesi dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco.

Se vi è evidenza di peggioramento della funzione epatica (tra cui aumento degli enzimi, sintomi di astenia e affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, epatomegalia), deve essere considerata la possibilità di sospendere il trattamento.

A tale proposito sarà cambiato e aggiornato il foglietto illustrativo del farmaco negli Stati Uniti. Il foglietto illustrativo in Europa non sarà variato in quanto questi concetti erano già stati espressi per raccomandazione EMEA.

LE NAZIONI UNITE SULLA DISCRIMINAZIONE.

UNAIDS ha riunito una task force in febbraio per discutere un documento che sarà presentato ai governi dei 104 paesi che limitano o proibiscono l'entrata di stranieri con HIV.

Il lavoro preparatorio, elaborato dall'EATG (European AIDS Treatment Group), prevede la pubblicazione del documento da parte di UNAIDS alla prossima Conferenza Internazionale sull'AIDS che avrà luogo a Città del Messico il prossimo 3 agosto e si basa sui diritti umani di non-discriminazio-

ne e di libertà di movimento per le persone che vivono con HIV.

Il 10 marzo 2008 i senatori John Kerry e Gordon Smith, del Senato USA, hanno sottoscritto il documento proposto dalla Human Rights Campaign, organizzazione per i diritti civili che chiede l'eliminazione della discriminazione delle persone con HIV. Il documento sarà presentato in aula e chiede l'abolizione delle leggi che limitano l'ingresso nel territorio americano di stranieri con HIV. L'iniziativa era stata già supportata dalla senatrice Barbara Lee nel 2007.



LOTTA AL DOLORE TRA LE PRIORITÀ DEL NUOVO GOVERNO

Il Ministro della Salute, Livia Turco, ha inviato una lettera a Walter Veltroni, a Silvio Berlusconi e agli altri candidati premier alle elezioni politiche di aprile per sollecitare il loro impegno nella legislatura affinché sia approvata subito la legge che facilita la prescrizione dei farmaci contro il dolore.

Come è noto, questa legge, presentata dal Ministro Turco il 19 ottobre 2006, era stata già approvata dal Senato nel dicembre 2007. Le elezioni anticipate hanno impedito che fosse approvata anche dalla Camera. Di seguito il testo della lettera.

Carissimi,

Vi scrivo per richiamare la Vostra attenzione su una battaglia di civiltà per la quale ho speso una parte rilevante delle mie energie nel corso del mio mandato di governo, e che purtroppo non è stata coronata da successo. Mi riferisco alle norme per la semplificazione della prescrizione dei farmaci oppiacei per il dolore severo, approvate in via preliminare dal Consiglio dei Ministri il 19 ottobre 2006 e, a larga maggioranza, dal Senato della Repubblica nella seduta del 12 dicembre 2007. L'interruzione prematura della Legislatura non ha consentito, purtroppo, la approvazione definitiva di quel provvedimento, tanto atteso e sollecitato dalla comunità scientifica e professionale, dalle organizzazioni di tutela, dai cittadini come una svolta decisiva per la terapia del dolore nel nostro Paese.

È noto che ancora oggi, nonostante i progressi compiuti nel corso degli ultimi anni, l'Italia si colloca agli ultimi posti per la prescrizione di questi farmaci. I dati a nostra disposizione ci dicono che ogni anno in Italia circa 160 mila malati muoiono di cancro, ma se calcoliamo le fasi terminali conseguenti ad altre malattie, e le cronicità che richiedono interventi lenitivi del dolore, le persone interessate superano il milione.

Il dolore che caratterizza le fasi terminali della vita e molte malattie croniche è inutile e ingiusto. La scienza afferma, ormai da tempo, che il dolore fine a se stesso va contrastato perché toglie lucidità, compromette la qualità della vita, accresce la solitudine di fronte alla sofferenza, avvicina il desiderio della morte. Combattere il dolore significa anche questo, allontanare il desiderio della morte di fronte ad una grande sofferenza.

Le norme che abbiamo tentato di introdurre:

- consentono al medico di famiglia di utilizza-

re il ricettario normale, anziché quello speciale, per la prescrizione di farmaci oppiacei per la terapia del dolore, eliminando così qualunque difficoltà di tipo burocratico;

- **estendono la prescrizione dei farmaci oppiacei per l'assistenza domiciliare anche al di fuori delle patologie oncologiche e quindi per quelle malattie croniche o invalidanti per le quali un'adeguata terapia del dolore è essenziale per garantire una migliore qualità della vita;**
- semplificano l'aggiornamento periodico dell'elenco dei farmaci oppiacei che potrà avvenire con Decreto Ministeriale, sentito il Consiglio superiore di sanità, senza dover ricorrere a modifiche legislative come è invece previsto oggi;
- rendono più agile la gestione dei registri per il controllo del movimento degli stupefacenti ad uso terapeutico facilitando il lavoro dei medici e dei farmacisti.

Per alleviare e combattere efficacemente il dolore abbiamo bisogno, ovviamente di molto altro: di risorse umane, formazione, organizzazione più efficiente dei servizi, e su questo abbiamo investito. Dobbiamo rafforzare la rete di cure palliative, puntando sulla sinergia tra hospice e assistenza a domicilio, entrambi settori sui quali abbiamo orientato, anche grazie al sostegno del Parlamento, risorse finanziarie significative con le due ultime leggi di bilancio.

Abbiamo bisogno, inoltre, di sostenere e promuovere una cultura della lotta al dolore e alla sofferenza inutili, guardando alla qualità della vita in tutte le fasi della malattia come parte integrante e strutturale dei percorsi assistenziali, tanto quando si sarà costretti a convivere a lungo con una patologia cronica che quando restano pochi mesi di vita. Ma quelle norme possono fare molto, rendendo più semplice il lavoro dei medici prescrittori, e alleggerendone il carico burocratico.

Per tutte queste ragioni Vi chiedo di assumere un impegno formale perché quelle misure, chiunque risulti vincitore della competizione elettorale e titolare della azione di Governo nella prossima Legislatura, siano riprese e approvate dal primo Consiglio dei Ministri e possano così riprendere il loro cammino parlamentare. Una misura concreta per impedire che il dolore si trasformi in un impoverimento della dotazione di diritti della persona e per garantire l'eguaglianza di fronte alla sofferenza e alla morte che, ne sono certa, potrà contare sulla sensibilità e sul sostegno di Voi tutti.

Con i più cordiali saluti
Livia Turco
Ministro della Salute

(Fonte: Ministero della Salute
10/03/2008).



ATTENZIONE AI RENI



I RENI SONO RESPONSABILI DI DIVERSE FUNZIONI DI VITALE IMPORTANZA, IN PARTICOLARE LA **DEPURAZIONE ED IL RICUPERO** DI ELEMENTI DI CUI IL CORPO HA BISOGNO, QUALI IL GLUCOSIO. UN'ALTRA FUNZIONE CRUCIALE DEI RENI È LA **REGOLAZIONE DEL VOLUME DI ACQUA NEL CORPO.**

Durante l'ultima sessione dell'EACS 2007, dedicata all'invecchiamento con l'HIV, tema ormai inevitabile nelle conferenze, è stato ampiamente analizzato il problema dei reni. La presentazione del dott. Isnard Bagnis, dell'Ospedale de la Pitié Salpêtrière di Parigi, è diventata addirittura un avvertimento alle persone sieropositive e ai medici: «Attenzione ai reni!»

I FATTORI POTENZIALI

Nel caso delle persone sieropositive, i reni possono essere a rischio di malattia –nefropatie– causata direttamente dall'HIV. Prima dell'arrivo delle terapie di combinazione contro l'HIV, queste nefropatie collegate al virus rappresentavano la terza causa di insufficienza renale terminale (ESRD) nei pazienti tra i 20 e i 64 anni di età. Dopo i primi trattamenti con antiretrovirali potenti, l'incidenza delle ESRD è diminuita, anche se meno rapidamente di quella delle morti dovute all'AIDS. L'HIV è ancora oggi il responsabile principale delle nefropatie che colpiscono le persone HIV positive (che rappresentano il 40% delle persone sottoposte a dialisi in Francia). Queste nefropatie causate dall'HIV – non dimentichiamo che il virus infetta le cellule renali e rimane presente, anche quando la carica virale diventa non quantificabile – sono molto più frequenti tra le persone di origine africana. E anche se queste nefropatie non si manifestano necessariamente secondo il quadro classico con l'edema e l'ipertensione, si riscontra un elevato tasso di proteinuria, un aumento del volume dei reni visibile con l'ecografia, una insufficienza della funzione filtrante che, tra l'altro, può diventare cronica.

Altri fattori potenziali di cronicizzazione della insufficienza renale che debbono essere presi in considerazione possono essere riassunti in:

- l'infezione del virus dell'HIV
- l'esposizione a molti farmaci

- l'esposizione ad altre malattie e complicanze quali l'invecchiamento, l'ipertensione o il diabete

parole che risultano familiari alle persone sieropositive...

L'INCIDENZA

Nel 2004, il 18,6% delle persone diagnosticate HIV positive recentemente (meno di 6 mesi), aveva più di 50 anni ed il 50% di esse era di origine africana; il 23% aveva l'epatite C ed il 7% l'epatite B; infine, il 56% di questi erano fumatori. Nel 2006, uno studio nordamericano ha dimostrato che i tassi di insufficienza renale acuta erano più elevati nei pazienti sieropositivi che nella popolazione generale, tanto nel 1995 (prima dell'era delle terapie triplici) come nel 2003. La mortalità ospedaliera a causa di insufficienza renale acuta era molto più elevata tra i pazienti sieropositivi che tra i pazienti sieronegativi (26.6% vs 4.5%).

Un altro studio che ha affrontato il problema dell'ipertensione, di cui sapevamo già che si tratta di una patologia frequente nelle persone HIV positive, ha dimostrato che la prevalenza di ipertensione nella popolazione in studio era del 12-21%, che lopinavir/ritonavir possono essere associati a questo problema, che è un fattore predittivo di mortalità e che è molto legata alla sindrome metabolica.

LA PREVENZIONE

Quali sono gli strumenti a disposizione dei medici per prevenire l'insufficienza renale nei pazienti HIV positivi? Secondo le raccomandazioni internazionali, pubblicate nel 2005, la prevenzione della malattia renale deve essere fatta al momento della diagnosi di HIV, poi una volta all'anno se non si rileva nessun problema durante il corso della terapia antiretrovirale e ogni volta che essa viene cambiata. Si basa principalmente sulla sorveglianza di proteinuria, di creatinina e di valutazione della filtrazione glomerulare. Cerchiamo di completare queste raccomandazioni internazionali citate: ogni

paziente sieropositivo che presenta una proteinuria e/o una valutazione del DGF inferiore a 60 ml / min deve essere indirizzato ad una visita nefrologica ed eventualmente a ecografia dei reni e delle arterie renali. È stato dimostrato da numerosi studi che più precoce è la diagnosi di insufficienza renale, più probabili sono le opportunità di rallentare l'evoluzione con l'intervento terapeutico.

Un altro strumento di prevenzione di cui dispongono i medici è l'adattamento dei dosaggi degli antiretrovirali. Alcuni dati dimostrano l'opportunità di adattare i dosaggi degli inibitori nucleosidici (tranne dell'abacavir) e dei nucleotidici della trascrittasi inversa (il tenofovir può essere responsabile di anomalie renali, anche se succede con meno frequenza che all'epoca delle prime terapie). È da segnalare che, in generale, questi aggiustamenti non sono necessari per gli inibitori della proteasi né per gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. Pertanto, sembra che i medici non abbiano accesso facile alle informazioni utili per adattare la prescrizione degli antiretrovirali alla funzione renale.

LA DIAGNOSTICA

Considerata per molto tempo un semplice indicatore di malattia renale, la proteinuria può essere anche un fattore di peggioramento della funzione renale. Una volta che si mette in evidenza, bisogna cercare se vi sono altre anomalie, ad esempio, la creatinina troppo elevata.

La creatinina serica (o plasmatica) è l'indicatore più ampiamente utilizzato per misurare il bilancio della filtrazione glomerulare (DFG) nella pratica clinica, anche se a causa della sua sensibilità di fronte a molteplici fattori quali il sesso, la razza, l'età, il peso e dell'uso di alcuni farmaci, fornisce una risposta imprecisa della funzione renale. L'utilità della valutazione del DFG per un paziente che presenta le anomalie riferite prima è fuori dubbio. Uno studio presentato alla CROI 2005 aveva paragonato l'uso della creatinina serica (CS) per la diagnosi di malattia renale cronica di stadio 3 a quella della valutazione del DFG. I risultati parlano da sé. La percentuale di partecipanti ai quali era stata riscontrata una malattia renale cronica grazie alla CS era del 2% e del 10% quando era stato usato il DFG. Riguardo le donne incluse nello studio, le percentuali passavano da 0% a 7,4%. Per i pazienti di più di 50 anni, bisogna quintuplicare (3,9% vs. 21,5%). Il rischio di malattia renale cronica per pazienti con diabete o con ipertensione era moltiplicato, rispettivamente, per 8 e per 5.

IL DOSAGGIO DEGLI ANTIRETROVIRALI

Uno studio pubblicato nel 2006 ha dimostrato che il 25,8% dei 209 pazienti sieropositivi ammessi in un reparto di nefrologia negli USA, per un anno, avevano ricevuto prescri-

zioni sbagliate di antiretrovirali. In 18 di 34 casi, le prescrizioni non erano state adattate ai livelli di funzione renale. Un altro errore rilevato nel 5,2% dei casi: i farmaci controindicati nell'associazione con gli antiretrovirali. Un altro studio ancora del 2006 ha dimostrato che gli errori delle prescrizioni erano stati comprovati nel 19,7% della popolazione in studio che avevano rischio di malattia renale, con una mortalità dell'87% dei casi.

Nel 2007, i ricercatori hanno analizzato i dati provenienti da una coorte di 145 persone sieropositive in dialisi e sono stati rilevati errori riguardanti l'adattamento dei dosaggi degli antiretrovirali nel 58,2% dei casi (sovradosaggi 38,1% - sottodosaggi 18,6% - controindicazioni 1,4%). Soltanto l'8,5% di questi pazienti ricevevano gli antiretrovirali nei dosaggi adeguati, e per l'insieme degli ARV prescritti, il tasso delle prescrizioni erronee sale al 23,9%. Bisognerebbe chiedersi seriamente le ragioni di tanti errori. Sarà il risultato di un'assenza d'informazione o di una reticenza all'adattamento dei dosaggi perché appaiono troppi complessi o, ancor peggio, la paura di curare inadeguatamente il paziente e di assistere ad un fallimento terapeutico?

Molto semplice, comunque, è la sorveglianza dell'ipertensione, possibile indicatore della malattia renale e fattore anche aggravante.

A Madrid, un'altra presentazione che affrontava i problemi cardiovascolari aveva appena dimostrato che i medici, compresi gli infettivologi, trascurano l'uso di questo mezzo di prevenzione così utile. Non è vero che quando si verifica un'insufficienza renale le cose diventano molto più complesse per tutti, soprattutto per i pazienti?

Dato che un'insufficienza renale aumenta la creatinina serica oltre il 20% durante la terapia ARV, come debbono essere gestiti i farmaci? La sospensione del tenofovir, del ddi e dell'abacavir sono raccomandati in tutti i pazienti che presentano la sindrome di Fanconi. Ad ogni modo, bisogna cercare le possibili cause dell'insufficienza renale, sorvegliarla da vicino e adattare i dosaggi degli ARV. Secondo il dott. Isnard Bagnis, la gravità della malattia renale non deve privare i pazienti sieropositivi di una terapia ARV, la quale deve essere, invece, prescritta in modo corretto e seguita nel tempo.

IN CONCLUSIONE

La prevenzione della malattia renale è, quindi, fondamentale per le persone sieropositive, in particolare per quelle che "invecchiano" con l'HIV. Solo ricordando al medico di misurare la pressione e di prescrivere il follow up della funzione renale, i pazienti possono diventare protagonisti della prevenzione. E anche i medici vi si possono impegnare. Come ha ricordato il dott. Bagnis a Madrid, «non è necessario essere nefrologo per prendersi cura dei propri reni!»

* Info Traitments, Parigi
 Membro dell'EATG



*"PERÒ DISSÌ.
LIZZY SI RIALZÒ E COMINCIÒ
A DIGITARE UNA RISPOSTA
CON LE SUE PICCOLE DITA AGILI,
RIDENDO SOTTO I BAFFI.
IN CONFIDENZA MI DISSE:
E NOTA BENE CHE È GIÀ
LA TERZA VOLTA.
COSA, CHE STORM SI INNAMORA?
LEI MI GUARDÒ CON COMPASSIONE.
POVERINO, DISSE."*

IL MONDO CAPOVOLTO

In un giorno qualsiasi, uno come tutti gli altri, può succedere di rendersi conto di quanto sia meravigliosa la normalità solo quando qualcosa la interrompe. *"Mentre mio figlio fa l'amore"* è il titolo emblematico ed evocativo della passeggiata nel bosco letterario odierno, romanzo della scrittrice olandese Renate Dorrestein. Di fatto il protagonista del titolo in questione, il diciassettenne Storm, non appare mai dalla prima all'ultima pagina del libro, è in Australia, in un viaggio sabbatico prima dell'università. La vera protagonista è sua madre, la cinquantenne Heleen, figlia, sorella, moglie, madre e donna alle prese con le vampate della menopausa, la caduta di desiderio sessuale nei confronti del marito, il quieto vivere e l'improvviso ictus di sua madre Margriet, la cui monolitica autonomia si trasforma in uno stato di completa non autosufficienza.

Di fatto tra queste pagine di vita quotidiana ho rivisto un prototipo, un archetipo, un'idea platonica che occhieggia dal mondo delle idee la vera dimensione in proiezione: un ragazzo poco più che adolescente che si affaccia all'amore: la maschera appartenuta a ciascuno di noi: uomo o donna: forse la più bella mai avuta (se retrospettivamente e senza inutili rimpianti ci guardiamo indietro accorgendoci di aver vissuto, e quanto!), quella più spensierata, viva e libera, ma anche la più fragile, perché esposta al caso, alla realtà dei fatti, all'esperienza già corrotta di quanti, già disillusi, per esperienza o semplicemente per un'inclinazione naturale, mettono a repentaglio un attimo di vita troppo intriso di idealismo, di quel vedere le cose, come scrive Storm in una e-mail a sua madre e alla sorella "SO MUCH IN LOVE".



Il dialogo è tra la madre di Sorm, Heleen (io narrante), e la sorella minore Lizzy:

“Però dissi.

Lizzy si rialzò e cominciò a digitare una risposta con le sue piccole dita agili, ridendo sotto i baffi. In confidenza mi disse: E nota bene che è già la terza volta.

Cosa, che Storm si innamora?

Lei mi guardò con compassione. Poverino, disse.

Sconcertata, andai a vedere tra i suoi libri. Cercai di immaginare Storm sulla sua bicicletta, ma lo vidi a letto con una ragazza. Del resto aveva diciassette anni. Probabilmente oggi come oggi a diciassette anni era perfino tardi per iniziare. Mentalmente presi a comporre il testo confuso di un'e-mail, con l'unico obiettivo di concluderlo con un PS all'apparenza casuale: E mi raccomando, sesso protetto.”

Ecco allora che se per caso quell'adolescente, per eccesso d'amore (e l'amore può trascendere nella stupidità per alcuni, ma anche nel sublime per altri, o nel semplice empirismo per altri ancora, empirismo a cui siamo innegabilmente destinati) risultasse hiv positivo si troverebbe “rovesciato” in un contesto familiare come quello che vive la protagonista del romanzo, Heleen, costretta a recuperare un rapporto perduto con sua madre (con la quale peraltro ha sempre avuto conflitti e contrasti considerandola una cattiva madre che oltretutto l'ha “rovinata” per le sue stupide superficiali manie dell'apparire), costretta quindi a farsi forza e coraggio, e per di più non priva di sensi di colpa da cui liberarsi.

Il senso di colpa è molto presente nella vita delle persone, è uno stato d'animo comune, che spesso blocca, interrompe la percezione di quello che sta più a cuore, senza più riuscire a stabilire un contatto, con la sensazione di non essere ascoltati e capiti a causa degli errori fatti. Il senso di colpa è la piaga della nostra generazione. Eppure è strano come lo spirito reagisca sempre con forza alle avversità.

“Mi sembrava di sentire ogni molecola del mio corpo che cercava di andare in direzione opposta rispetto alla consapevolezza che potesse essere accaduto qualcosa di irreparabile.”

Leggo spesso che tra i giovanissimi le malattie sessualmente trasmesse aumentano, l'attenzione è poca, forse per ingenuità, o per mancanza di informazioni da parte delle istituzioni, o più semplicemente per debolezza umana di sentimenti...

Molti anni fa, verso la fine dei diabolici anni

'80 e l'inizio dei '90, nel momento in cui un giovane scopriva di essere sieropositivo non era informato, le associazioni scarseggiavano brancolando anch'esse nel buio, ed era facile che, non supportato da amici, fosse assalito da una solitudine infinita e da un'impotenza sorda dinnanzi a quella energia che fino ad allora era stata il vettore della pienezza della vita – venendo scaraventato in un mondo rovesciato, in una combinazione di circostanze che in genere si legavano alla morte e a quanto di più brutto e nefasto potesse capitare.

Come la protagonista del romanzo rovescia il proprio mondo tornando a essere quella bambina che aveva avuto un pessimo rapporto con sua madre (che a sua volta torna a essere bambina per lei, come a doversi riscattare da quella medesima esperienza andata male), così un giovane (e mi riferisco a un giovane perché in un certo senso più fragile rispetto alla scorza della vita) che oggi risulti sieropositivo non sarebbe catapultato in una dimensione di solitudine e impotenza.

Oggi giorno una persona che fa la scoperta della propria sieropositività può contare su anni di sviluppi scientifici, su molte Associazioni ormai articolate, sugli stessi sieropositivi che, in prima linea, sono riusciti ad arrivare a fare parte della Consulta Nazionale Aids per garantire al massimo la compartecipazione di tutti; la stessa Fondazione Nadir fa ricerca sulla qualità della vita: che non è più un mero optional alla sopravvivenza, ma un concreto risultato di un'attesa di vita più lunga. Ciò comporta anche un desiderio di genitorialità da parte di chi, sieropositivo, può fare progetti a lungo termine (all'inizio del 2000 Nadir pubblicò proprio un libro sulla maternità). Sta poi al singolo individuo mettere in pratica tutto questo armamentario costruito in tutti questi anni.

Uno dei luoghi deputati più importanti del romanzo che ho letto è l'ospedale dove Margriet (la madre della protagonista) è ricoverata in attesa di una diagnosi per poi essere trasferita in un centro di lungo-degenza. È interessante analizzare agli occhi della figlia il rapporto che va instaurandosi tra lei, gli infermieri e i medici. Quel rapporto medico-paziente e paziente-personale paramedico risultato di tanto lavoro sinergico un tempo impensabile.

Mi sono piaciuti alcuni passaggi che io reputo “universali”. Molti di noi non hanno mai avuto un'esperienza di ospedalizzazione, ma altri sì (io stesso l'ho avuta). E quel tabù che era l'ospedale, questo regno inespugnabile, ora come ora, è un luogo di cui potersi fidare: ma grazie ai medici illuminati, a protocolli

inflexibili, ai pazienti impegnati e battaglieri, al tempo che su ogni cosa ha dato merito ai tenaci.

A proposito dell'infermiere nel romanzo c'è il seguente passaggio...

“Pronto, disse una voce, sono Bill, le telefono per chiederle di portare ancora un po' di vestiti per sua madre, ne ha troppo pochi, soprattutto per il problema dell'incontinenza, e volevo anche ricordarle la cena di Natale. Sarebbe utile se, già che c'è, domani quando viene a cena qui, potesse darci una mano a convincerla a usare i pannoloni.”

Gli infermieri, almeno nei reparti di malattie infettive, sono “persone nuove”: pronte, preparate, cortesi, accorte.

E a proposito del dottore...

“Allora andai dal dottor Staalman. Fu una conversazione breve. Non sapevo come impostare il discorso (...) e dopo due minuti ero di nuovo in corridoio con l'assicurazione che l'anca di mia madre sulla radiografia aveva un ottimo aspetto.”

Ci sono medici e medici, ma sono dell'avviso (e spero che molti di voi possano segnalarmelo, anche il contrario è ovvio) che con la determinazione, che fa di questa malattia un orrore “quasi” sotto controllo, oggi i medici riescono “quasi” a comunicare con il paziente. Mi dico spesso che l'hiv-aids ha cambiato il concetto di sanità.

E infine a proposito dei sanitari, l'autrice aggiunge...

“A forza di stare tutto il giorno in mezzo ad anziani affetti da demenza, dovevano essersi costruiti una specie di corazza, anche per autodifesa, ed evidentemente non lo ritenevano così grave.”

È chiaro che ognuno reagisce non solo in base a una preparazione professionale, ma soprattutto in conseguenza alla propria sensibilità o inclinazione sentimentale (che non si impara, ma si ha!).

In conclusione, al momento di scoprire una patologia grave accade di perdere il controllo di tutto e l'esistenza è minacciata come in un grande complotto. E spesso è difficile trovare quel canale di comunicazione tanto utile per capire che, pur essendosi il mondo di punto in bianco capovolto (ma non per questo distrutto), nel momento di affrontare una malattia (sia essa l'hiv, piuttosto che un cancro), esistono Associazioni di pazienti ed esistono le cure. E sebbene quella terapia quotidiana assume sempre più la cronicizzazione dei passi falsi fatti, vale la pena comunque affrontarla nella forza della conoscenza e della cognizione, patrimonio di tutti questi anni.

**RAPPORTO
DA UNA CONFERENZA**

DAVID OSORIO

FILIPPO VON SCHLÖSSER

CROI 2008

DOPO IL RAPPORTO DAL CROI PUBBLICATO NEL PRECEDENTE NUMERO, PROPONIAMO ALTRI STUDI E LETTURE CHE FORNISCONO **SPUNTI DI RIFLESSIONE**. ABBIAMO SCELTO I TEMI LEGATI ALL'UTILIZZO OTTIMALE DEGLI ANTIRETROVIRALI E AL RICORRENTE TEMA DEL "QUANDO INIZIARE".



CROI 2008

*15th Conference on Retroviruses
and Opportunistic Infections*

CONFERMA LA SUA EFFICACIA IL VIRAMUNE ASSUNTO UNA VOLTA AL GIORNO.

L'FDA e l'EMA hanno approvato a suo tempo la somministrazione in due volte al giorno. Tuttavia, con la sempre maggiore disponibilità di NRTI assunti una volta al giorno, si è confermato l'interesse dei pazienti e dei prescrittori nell'utilizzo di questo farmaco una sola volta al giorno. Di fatto, molti medici già propongono il farmaco per uso QD.

In attesa della formulazione a rilascio lento che è in fase di studio clinico anche in Italia, per verificare l'efficacia dei due diversi dosaggi, è stato elaborato uno studio osservazionale su due coorti europee (olandese e svizzera) in pazienti che avevano assunto il Viramune QD e BID (Calmy, poster 786). Dei 5244 pazienti in studio, 4471 avevano assunto NVP due volte al giorno e 629 una volta al giorno.

Tra i pazienti che hanno iniziato il trattamento con Viramune per la prima volta, l'84% degli 82 in regime QD e l'84% di quelli in BID hanno confermato viremia non rilevabile dopo 2 anni di terapia. In particolare i pazienti con regime BID hanno tardato più di quelli a regime QD per raggiungere la non rilevabilità e l'aumento di CD4 è stato notevolmente maggiore tra quelli che assumevano il Viramune QD (aumento di 110 contro 80 del gruppo BID). I ricercatori hanno concluso che per le persone con viremia rilevabile che iniziano la terapia con

Viramune, il dosaggio una volta al giorno fornisce risultati immunologici e virologici migliori.

SUB-ANALISI DELLO STUDIO STACCATO.

Lo studio, presentato lo scorso agosto, ha analizzato pazienti in terapia e in interruzione di terapia. Presentati a Boston (Calmy, abs 140) i dati sui marker di rischio cardiovascolare. È stato riportato che la disfunzione endoteliale durante l'interruzione di terapia può contribuire all'aumento di eventi cardiovascolari. Notevoli infatti le differenze nei marker durante l'interruzione: 30% di diminuzione dell'adiponectina, 76% di diminuzione dell'IL-10 e aumento del 55% del s-VCAM.

Gli sperimentatori hanno concluso che, con l'interruzione della terapia, la replicazione virale acuta è collegata al cambiamento dei marker di rischio cardiovascolare. Tali cambiamenti sono parzialmente reversibili al rientro in terapia.

ANALISI "POST HOC" DELLO STUDIO CASTLE.

Presentato lo studio di dettaglio della risposta virologica sulla base dei CD4 all'inizio del trattamento (abs 37LB). Si ricorda che lo studio Castle paragonava Kaletra e Reyataz in pazienti non pre-trattati concludendo che l'efficacia dei due regimi era simile.

In particolare si è riscontrato che a 48 settimane l'80% dei pazienti che avevano

iniziato la terapia con CD4 >200 aveva HIV RNA <50. Diverso il risultato nei pazienti con CD4 tra 50 e 100: il braccio con Kaletra dava viremia non quantificabile nel 69% e quello con Reyataz nel 76%. Ancora più distanziato il risultato nei pazienti con CD4 basali <50: nel braccio con Kaletra la risposta virologica era del 63%, mentre nel braccio con Reyataz del 78%.

Tale analisi ha dimostrato che nel braccio con Reyataz/r la risposta virologica non varia in base al numero di CD4 basali, ma si mantiene omogenea, mentre nel braccio con Kaletra la risposta virologica sembra progressivamente minore nei soggetti con valori di CD4 più bassi.

FATTORI DI RISCHIO LEGATI AI CARCINOMI.

Dati di coorte che collegano la durata dell'immunodeficienza e la viremia in due presentazioni (abs 15 e 16). La prima, francese, su 4194 pazienti tra il 1998 e il 2006, conferma l'incidenza maggiore di carcinomi da AIDS, associandola a durata della viremia maggiore di 500 copie e CD4 minori di 200. La durata dell'esposizione alla terapia riduce il rischio relativo.

Il secondo studio, tedesco, su 6458 pazienti in HAART, nei quali si sono riscontrati 94 linfomi. L'analisi multivariata identifica come fattori di rischio principalmente: gli omosessuali, l'infezione oltre i 10 anni, i CD4 minori di 200 e la viremia >500 copie.

Questi studi supportano la teoria di iniziare il trattamento antiretrovirale presto, mantenere i CD4 sempre al di sopra di 500 e l'importanza della soppressione virale per ridurre nel lungo termine i rischi di eventi collegabili all'AIDS.

ANTI-CCR5 E AUMENTO DI CD4.

L'uso degli inibitori del CCR5 è associato con un maggiore aumento delle cellule CD4 nelle persone pre-trattate. La risposta immunologica spesso non si collega a quella virologica e l'aumento di CD4 non rispecchia la caduta della viremia. Presentata la metanalisi su 37 bracci di studio di 16 studi clinici (Gulick, poster 800) con regimi contenenti nuovi NNRTI (etravirina), nuovi IP (Aptivus, Prezista), inibitore dell'integrasi (raltegravir), inibitore di fusione (enfuvirtide), anti CCR5 (maraviroc e vicriviroc).

I ricercatori hanno valutato la diminuzione di HIV RNA e l'aumento di CD4 a 24 settimane. Si è riscontrato che il braccio con anti CCR5 ha ottenuto un aumento addizionale di 32 CD4 rispetto agli altri bracci. Tale risultato era "indipendente da grado di soppressione virologica" e "la durata ed il significato clinico di tale scoperta rimangono da determinare, ma il dato potrebbe esse-

re interessante per i pazienti con risposte viro/immunologiche discordanti".

ACTG 5164, TRIAL DI STRATEGIA TERAPEUTICA.

Zolopa (abs. 142) ha effettuato uno studio di fase 4 di strategia terapeutica per comprendere la tempistica ottimale di inizio del trattamento antiretrovirale in presenza di altre infezioni acute.

Sono stati studiati 282 pazienti che avevano una malattia opportunistica e non erano in trattamento al basale. Viremie medie oltre i 5 log e CD4 sotto i 29. Le infezioni più diagnosticate erano la Pneumocisti, la meningite criptococcica e la polmonite batterica.

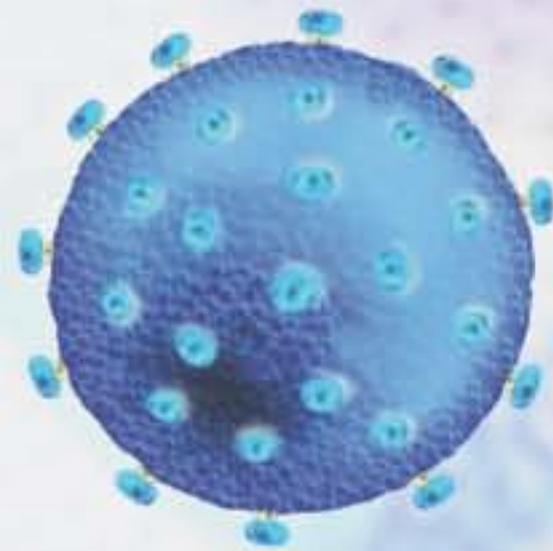
Un braccio di pazienti ha iniziato la HAART entro 12 giorni dalla diagnosi, l'altro ha iniziato dopo 45 giorni e cioè dopo aver terminato la terapia per l'infezione opportunistica. Obiettivi primari la progressione dell'HIV o la soppressione virale, secondari i risultati clinici, viremia e cd4, eventi avversi, aderenza e switch.

Sono morti il 14% dei pazienti del primo braccio e il 24% del secondo, ma la proporzione maggiore (45% e 48%) non ha avuto progressione della malattia e ha soppresso la viremia entro le 48 settimane. Ma il dato più interessante è che si è riscontrato la metà del rischio di progressione AIDS o morte nel braccio con HAART immediata. Mentre le risposte virologiche e immunologiche non erano diverse nei due bracci, i pazienti cui si è somministrata la HAART subito hanno avuto un recupero immunologico nella metà del tempo dei pazienti del secondo braccio.

Gli autori hanno concluso che non vi è maggior rischio ad iniziare subito la HAART, non si sono riscontrate differenze negli effetti collaterali e la sindrome da immunoripristinazione è stata analoga nei due bracci. Pertanto, dato l'aumento dei CD4 più rapido nel braccio con HAART immediata, attraverso questa strategia terapeutica si ottiene di diminuire "la finestra di vulnerabilità" della progressione dell'AIDS o della morte.

RISCHI DELLE PERSONE NON IN TERAPIA ANCHE SOPRA 350 CD4.

Anche con CD4 maggiori di 350, la popolazione con HIV non in trattamento sembra più esposta al rischio di morte della popolazione HIV-. Dato che fino ad oggi non è chiaro quale sia il momento ottimale per l'inizio della terapia antiretrovirale, R. Lodwick e A. Phillips di Londra hanno presentato i risultati di uno studio osservazionale su persone non in terapia e con cd4 oltre i 350 (abs 141). Sono stati rilevati i dati di 23



coorti di paesi occidentali (46.400 persone) e messi in paragone a quelli dei tassi di mortalità della popolazione generale (stratificati per età, sesso, paese e modalità di contagio).

Sono stati riscontrati tassi di mortalità più elevati nella popolazione con HIV, con una differenza marginale per gli omosessuali, una differenza di tre volte negli eterosessuali rispetto alla popolazione generale ed una differenza di 10 volte maggiore nel gruppo che faceva uso di droghe iniettive.

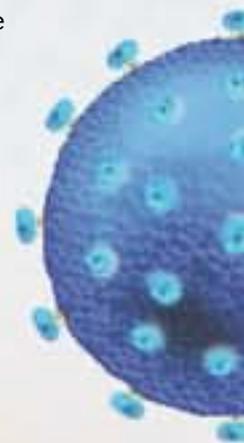
Il rischio di morte era più elevato con il numero di cd4 più basso e viremia più elevata. Dopo l'aggiustamento per fattore di rischio, si è osservato che ad ogni raddoppio del numero di cd4 corrisponde una diminuzione dei due terzi delle morti.

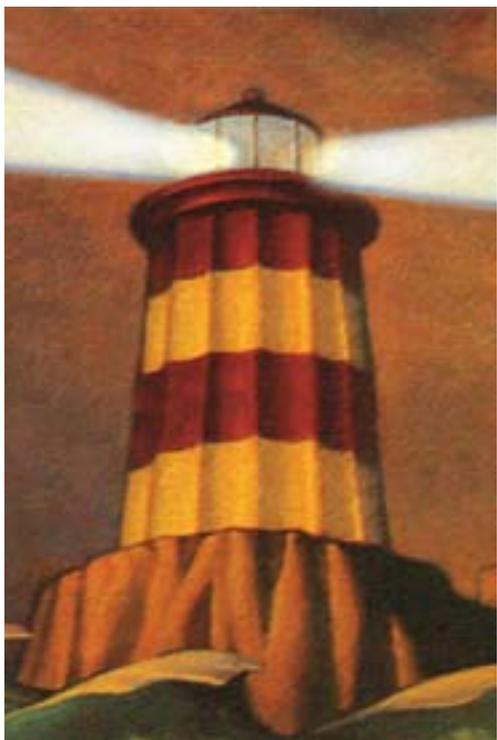
Phillips conclude "è possibile che iniziando la terapia molto prima si riduca il tasso di morte". Forse il dato importante è che "bisognerebbe avere diagnosi più precoci e metodi omogenei di aggregazione dei dati".

Phillips suggerisce l'elaborazione di uno studio che paragoni l'inizio di ART in persone con CD4 sopra i 500 e in persone con inizio a 350. Lo studio potrebbe essere giustificabile in quanto fornirebbe risposte a vari temi tra cui:

1. valutazione dei rischi-benefici della ART precoce
2. valutazione dei benefici virologici a lungo termine
3. valutazione del costo-beneficio in rapporto alla diminuzione di rischio di trasmissione del virus
4. elementi di comprensione della patogenesi.

Lo studio START inizierà a breve e valuterà appunto "early versus deferred" cioè precoce contro ritardato e mira a fornire tali risposte.





INTRODUZIONE E RAZIONALE

Il miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita, nei pazienti con infezione da HIV, è sicuramente legato all'ampia disponibilità di farmaci antiretrovirali attualmente in commercio. Questa notevole disponibilità di opzioni farmacologiche fornisce un insostituibile aiuto per i pazienti multi resistenti, per i quali le alternative terapeutiche erano fino ad oggi limitate.

In questo contesto riveste una particolare importanza, anche lo sviluppo e la disponibilità dei recenti inibitori delle proteasi (tipranavir, darunavir), che hanno giocato un ruolo importantissimo nel costruire regimi di salvataggio efficaci nei pazienti multiresistenti. Tipranavir (TPV) è il primo inibitore delle proteasi (PI) non peptidico ed è caratterizzato da un profilo di resistenza unico¹⁻².

I due studi clinici internazionali che ne hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità in pazienti multiresistenti (RESIST 1-2)³ hanno evidenziato come, all'interno di un terapia di combinazione, TPV/r sia risultato significativamente più efficace dal punto di vista della soppressione virale e del recupero immunologico rispetto al PI di confronto (indinavir/r, saquinavir/r, lopinavir/r, amprenavir/r).

Pur in considerazione dell'ottimo profilo di efficacia e della specificità del profilo di resistenza, l'utilizzo di TPV/r è penalizzato dalla presenza di una discreta proporzione di effetti collaterali⁴⁻⁵.

L'incidenza di effetti avversi gastrointestinali, di alterazioni a livello del metabolismo lipidico e le interazioni con altri farmaci di TPV/r potrebbero essere almeno in parte attribuibili al dosaggio di ritonavir (200mg BID*) ne-

TPV/R SIMPLIFICATION REGIMEN

PROTOCOLLO DI SEMPLIFICAZIONE A TIPRANAVIR/RITONAVIR 500/100MG IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON TIPRANAVIR/RITONAVIR 500/200MG E CARICA VIRALE INFERIORE A 50 COPIE/ML.

cessario per mantenere adeguate concentrazioni plasmatiche del farmaco.

Lo studio TPV/r Simplification vuole verificare se la riduzione della posologia del ritonavir a 100mg BID riduce l'incidenza di effetti collaterali, migliora la compliance del paziente senza compromettere l'efficacia virologica.

DISEGNO DELLO STUDIO, OBIETTIVI, CRITERI D'INCLUSIONE.

TPV/r Simplification è uno studio prospettico, in aperto, multicentrico, randomizzato, controllato.

Possono partecipare a questo studio pazienti i pazienti in fallimento terapeutico con le seguenti caratteristiche:

- non aver mai utilizzato Tipranavir/r in precedenza
- avere un test di resistenza allo screening che documenti la suscettibilità a TPV/r, la resistenza ad almeno uno degli altri inibitori delle proteasi e la possibilità di associare almeno altri due farmaci attivi, inclusi i nuovi farmaci non ancora commercializzati.

Anche i pazienti con coinfezione da HBV e/o HCV possono partecipare allo studio purché con valori delle transaminasi inferiori a 5 volte il limite di norma.

A tutti i pazienti arruolati verrà somministrato per 12 settimane TPV/r a dosaggio standard (500/200mg) più due farmaci attivi selezionati sulla base del test di resistenza effettuato allo screening. Al termine delle 12 settimane i pazienti che presenteranno carica virale < 50 copie/ml verranno monitorati per le successive 12 settimane per verificare il mantenimento della soppressione virologica. Alla 24 settimana i pazienti con carica virale persistentemente soppressa verranno randomizzati (suddivisi in maniera casuale) in due gruppi:

Gruppo A: i pazienti continueranno con la terapia in atto (TPV/r 500/200mg BID)

Gruppo B: la dose di ritonavir verrà ridotta (100mg BID), i restanti farmaci del regime terapeutico non saranno modificati.

L'obiettivo primario dello studio è quello di confrontare la frequenza di fallimento virologico nei due gruppi dopo 48 settimane dalla randomizzazione (proporzioni di pazienti

con carica virale >50 cp/ml e >400cp/ml).

La tollerabilità dei due regimi sarà valutata esaminando le variazioni nel tempo degli indici di funzionalità epatica, del profilo glicemico, la frequenza di alterazioni gravi degli esami di laboratorio e la proporzione dei pazienti che hanno richiesto l'introduzione in terapia di farmaci ipolipemizzanti.

CENTRI PARTECIPANTI

L'**IRCCS San Raffaele di Milano** (prof. A. Lazzarin) è il centro coordinatore dello studio. Gli altri centri già attivi nell'arruolamento dei pazienti sono l'**IRCCS Spallanzani di Roma** (Dr. A. Antinori, dr. P. Narciso, dr. V. Tozzi), il **Policlinico di Modena** (prof. R. Esposito), l'**Arcispedale S. Anna di Ferrara** (prof. Ghinelli), il **Policlinico Consorziale di Bari** (prof. G. Pastore), l'**Ospedale di Circolo di Busto Arsizio** (Dr.ssa T. Quirino), gli **Ospedali Riuniti di Bergamo** (prof. F. Suter).

Altri 10 centri, ad oggi, hanno avviato le procedure necessarie per l'adesione allo studio. Per eventuali informazioni sul protocollo è possibile telefonare al Clinical Trial Unit San Raffaele (tel 0226437934, fax 0226437903).

Ref:

¹ Rusconi S, La Seta Catamancio S, Citterio P, et al. Susceptibility to PNU-140690 (tipranavir) of human immunodeficiency virus type 1 isolates derived from patients with multidrug resistance to other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*; 2000; 44: 1328-1332.

² Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000; 14: 1943-1948

³ Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multidrug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006; 368: 466-475

⁴ Luna B, Townsend ML. Tipranavir: the first non peptidic protease inhibitor for the treatment of protease resistance. *Clinical Therapeutic* November 2007. Volume 29, number 11.

⁵ Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-1 infected patients *Journal of Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1195-1205r

* **Medico Infettivologo,
Ospedale San Raffaele
del Monte Tabor, Milano**

ABACAVIR PIU' DIFFICILE

SEGNALATI CAMBIAMENTI NELLA PRESCRIZIONE, NUOVI DATI SULLA TOSSICITÀ E SULLA TENUTA VIROLOGICA.

LA PRESCRIVIBILITÀ LA REAZIONE DI IPERSENSIBILITÀ

Una ipotetica reazione clinica indesiderata ad abacavir si manifesta nel 5-8% dei pazienti esposti al farmaco e consiste nell'insorgenza di una sindrome clinica multiorgano caratterizzata da febbre, rash cutaneo, cefalea e disturbi gastrointestinali che si osservano generalmente entro 6 settimane dall'inizio del trattamento. I sintomi si risolvono con l'interruzione del farmaco, ma nel caso che in futuro si verifichi una ulteriore esposizione ad abacavir e nel caso in cui si fosse trattato di una reale reazione di ipersensibilità (hypersensitivity reaction, HSR) al farmaco, esiste il rischio di manifestazioni sistemiche severe che possono causare anche la morte del soggetto. In ogni caso, la comparsa di reazioni cliniche indesiderate ad abacavir è la principale causa di interruzione del trattamento e l'incertezza della diagnosi clinica ha spesso condotto ad un mancato utilizzo del farmaco.

IL TEST GENETICO

Diversi studi hanno dimostrato che la negatività per l'allele MHC di classe I HLA-B*5701 ha correlato con la mancata insorgenza della reazione di ipersensibilità ad abacavir. All'interno dello studio PREDICT-1, recentemente pubblicato, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con abacavir previa esecuzione o meno di un test genetico per l'individuazione dell'allele HLA-B*5701 (i pazienti il cui test era risultato positivo non hanno assunto il farmaco). In questo studio il risultato del test ha mostrato un valore predittivo negativo del 100% in quanto nessun paziente con un test negativo ha sviluppato la reazione di ipersensibilità e ha permesso di ridurre la quota di diagnosi di reazione di ipersensibilità rispetto al criterio clinico.

Tuttavia, il test genetico non deve sostituire un accurato counselling sulle possibili reazioni avverse e un'attenta osservazione clinica, dal momento che un test negativo non esclude del tutto la possibilità che l'evento avverso si manifesti. Da notare

come, attualmente, nessun test per la determinazione dell'HLA su campione salivare sia stato appropriatamente validato.

ESITO: NUOVE NORME PER LA PRESCRIZIONE

Da poco tempo sono in vigore nuove indicazioni per la prescrizione di abacavir (principio attivo contenuto nei farmaci Ziagen, Kivexa, Trizivir, prodotti e distribuiti sul territorio italiano da GlaxoSmithKline). **È attualmente controindicato l'impiego di abacavir in pazienti portatori dell'allele HLA-B*5701.**

LA TOSSICITÀ

La coorte D:A:D (ricordiamo: ampio studio di coorte con pazienti molto eterogenei), forte di 33.347 pazienti arruolati, di 159.912 anni/persona di osservazione e di 517 infarti del miocardio documentati, ci ha mostrato (Febbraio 2008, CROI; Lancet in press) che l'uso corrente di abacavir incrementa il rischio di infarto del miocardio di 1,9 volte. In pratica, **il rischio di sviluppare un infarto raddoppia se una persona assume abacavir. Il rischio è reversibile con la sospensione del trattamento e si esprime in maniera più significativa nelle persone con rischio iniziale più elevato.**

Da puntualizzare:

- questo possibile incremento è poca cosa rispetto al fumo di sigaretta che aumenta del 150% la probabilità di infarto; così come la sospensione del trattamento antivirale, come confermato dallo studio SMART, rappresenterebbe un rischio di evento cardiovascolare ancora maggiore di quello indotto dalle terapie;
- gli studi registrativi di GSK non avevano evidenziato questo problema.

Non conoscendo i meccanismi biologici che giocano in tutto questo, non è tuttavia una ipotesi nuova che determinati farmaci possano aumentare o diminuire il rischio di infarto.



LA TENUTA VIROLOGICA

Lo studio ACTG 5202 pone un dubbio sulla efficacia virologica del farmaco in pazienti che iniziano la terapia con abacavir con carica virale > 100.000 cp/mL. Da segnalarsi il fatto che altri studi (per lo più sponsorizzati GSK) non hanno mostrato questa tipologia di problemi. Si è in attesa della pubblicazione dettagliata dei dati per comprendere meglio.

È POSSIBILE UN COLLEGAMENTO?

Si inizia ad ipotizzare che "una azione immunologico/infiammatoria forse legata a meccanismi genetici espressi solo in alcuni individui" possa essere "la complessiva causa di responsabilità" di tutti questi problemi. Al momento, comunque, solo tante ipotesi.

CONCLUSIONE

Non fa parte di noi condannare specialità medicinali che, comunque, aiutano le persone con HIV/AIDS a fare un percorso "a lungo termine". È invece corretto divulgare informazioni aggiornate su quanto la conoscenza scientifica mette a disposizione, per utilizzare al meglio (e correttamente) le risorse terapeutiche disponibili.

FILIPPO
VON SCHLÖSSER

L'OPINIONE DEL DIRETTORE

ABACAVIR: SIAMO ALL'ABC...

Nell'agosto 2002 l'FDA chiese a Merck di aggiungere nel foglietto del Vioxx (farmaco antinfiammatorio non steroideo) un avviso che il farmaco poteva produrre rischio di eventi cardiovascolari trombotici. Nell'agosto 2004, sulla base di uno studio su oltre un milione di pazienti, l'FDA dichiarava che chi usava Vioxx era esposto a maggior rischio di chi assumeva Celebrex. Conseguenza: Merck ritirò il Vioxx dal mercato nel settembre 2004. Per contro, chi lo aveva preso per anni non aveva notato cambiamenti nei valori dei lipidi, né alcun altro fattore predittivo di rischio cardiovascolare. Merck fu portata in tribunale da circa 5000 familiari di persone decedute per eventi cardiaci trombotici.

Sono dunque i dati di lungo termine su grandi numeri di pazienti che evidenziano

gli effetti collaterali o gli eventi avversi che possono derivare dall'uso di farmaci.

L'analisi dello studio DAD al CROI 2008 sul rischio cardiovascolare non ci rassicura. Per inciso, ricordiamo ai nostri lettori che una attenta valutazione del rischio cardiovascolare delle persone in terapia antiretrovirale deve essere richiesta al medico infettivologo, come raccomandato anche dalle linee guida di terapia per l'HIV elaborate di recente dalla Commissione Nazionale AIDS.

La cautela nella valutazione complessiva "rischio-beneficio" di un farmaco è d'obbligo. Tuttavia, la triste storia del Vioxx ci deve far riflettere: la costante vigilanza per prevenire rischi maggiori della patologia stessa ed il concetto di personalizzazione della terapia sono fattori imprescindibili.



40 Aprile 2008

Direttore Responsabile

Filippo von Schlösser

Redazione

Simone Marcotullio, David Osorio,
Roberto Biondi, Filippo von Schlösser

Comitato scientifico

Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosen (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

Grafica e impaginazione

Proforma - Roma

Supervisione

David Osorio

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 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. 40 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