

Nuova legislatura, Superministero



Il Ministero della Salute, in attuazione di quanto previsto dalla Legge finanziaria, confluisce nel Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (spesso questo nuovo Ministero viene denominato "Welfare").

Il nuovo Ministro, Maurizio Sacconi (PDL), vanta una lunga carriera politica e parlamentare, prima nel Psi poi in Forza Italia. Negli ultimi anni, ha legato il suo nome in particolare alle politiche per il lavoro, collaborando con Marco Biagi alla stesura del Libro bianco del 2001, e poi impegnandosi per l'approvazione di quei progetti di riforma dopo l'assassinio del giurista bolognese. I 2 sottosegretari di Stato di questo nuovo ministero che hanno, in particolare, la delega alla Salute sono il Prof. Ferruccio Fazio, professore ordinario di Diagnostica per Immagini e Radioterapia all'Università di Milano-Bicocca nonché direttore di Medicina Nucleare e di Radioterapia presso l'Istituto Scientifico H S. Raffaele, Milano e direttore dell'Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare

del CNR e la Dott.ssa Francesca Martini (Lega Nord Padania), laureata in lingue e letterature straniere, assessore alle politiche sanitarie della regione Veneto.

Facendo i nostri migliori auguri ai membri del nuovo governo, siamo fiduciosi che la Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e la Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS abbiano la possibilità di continuare il loro operato che, in un anno e mezzo di lavoro, è stato orientato a salvaguardare l'uniformità della cura e della diagnostica nel nostro paese attraverso precisi documenti indirizzati alle Regioni, nonché ad effettuare campagne di prevenzione in linea con quelle europee.

È, infatti, assolutamente urgente che le basi gettate dai due organismi nel 2007 e nei primi mesi del 2008, possano essere consolidate ed articolate per garantire l'attenzione ad una patologia che per anni è stata 'istituzionalmente trascurata'.

2 IL FUMO
4 QUALITÀ DELLA VITA
5 TERZA ETÀ ED
INFETTIVOLOGIA

6 GIUSTO COMPROMESSO TRA SPESA E
MONITORAGGIO DEL PAZIENTE
7 HIV E GRAVIDANZA
8 NEUROPATIE

10 LA RIFORMA SANITARIA IN CARCERE
12 NUOVI FARMACI ANTI HCV - EASL 2008
14 BREVI
16 ACTG 5142

CATTIVI COMPAGNI DI VIAGGIO: IL FUMO

QUESTO ARTICOLO AFFRONTA IL PROBLEMA DELLE PATOLOGIE E DEI DANNI CAUSATI DAL FUMO, IN PARTICOLARE NELLE PERSONE CON HIV. SONO DESCRITTI ANCHE I BENEFICI NEL TEMPO DELLO SMETTERE DI FUMARE.

SUL PROSSIMO NUMERO DI DELTA PUBBLICHEREMO I TEMI LEGATI ALLA DIFFICOLTÀ E AD ALCUNE METODICHE PER SMETTERE.

È stato accertato che il fumo rappresenta un alto fattore di rischio per lo sviluppo di gravi malattie croniche che includono quelle cardiovascolari ed il cancro. All'inizio della epidemia, molte persone con HIV/AIDS hanno pensato che non vi era bisogno di preoccuparsi del fumo in quanto non avrebbero vissuto abbastanza da subirne i danni. L'avvento della HAART, a metà degli anni 90, ha cambiato decisamente il panorama: il virus è diventato sempre più controllabile, le aspettative di vita si sono allargate al punto di considerare il virus una malattia cronica e, quindi, le persone sieropositive debbono fare attenzione agli stessi problemi di salute che colpiscono la popolazione generale.

Il fumo della sigaretta danneggia ogni organo e le sue funzioni a causa della nicotina, del monossido di carbonio, del catrame e di altri tossine presenti nel fumo. Molti di questi danni sono collegabili ai livelli ridotti di ossigeno nei tessuti. Il fumo, inoltre, crea stress ossidativo, livelli elevati di radicali liberi e infiammazione cronica, problemi che il virus dell'HIV causa già di per sé.

Cancro del polmone

Le persone con HIV hanno un rischio maggiore di cancro del polmone rispetto alla popolazione generale, come confermano vari studi clinici, e l'incidenza è aumentata con l'avvento della HAART. In una recente analisi dello studio Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D), è stato rilevato che i fumatori HIV positivi sono tre volte più a rischio di morte per cancro dei non fumatori.

CANCRO DELLA CERVICE E ANALE

Le donne che fumano hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare cancro della cervice, a causa del virus del papilloma umano (HPV), come dimostrato da molti studi su donne HIV negative. Il rischio per le donne con HIV è di tre volte maggiore. Per tale ragione, debbono sottoporsi con maggiore regolarità al PAP test e a quello per l'HPV per eventuali diagnosi di neoplasia precoci, in fase ancora trattabile.

Non è del tutto certo se il fumo aumenti il rischio del cancro anale, ma dato che tale patologia è causata dagli stessi ceppi dell'HPV, è molto probabile il coinvolgimento degli stessi meccanismi.

ALTRI TIPI DI CANCRO

Malgrado il rischio sia meno elevato di quello al polmone, i fumatori sono maggiormente spinti a sviluppare altri tipi di malignità, tra cui il cancro della gola, dell'esofago, dello stomaco, del pancreas, del fegato, dei reni e certi tipi di leucemia. Non vi sono evidenze riguardo al cancro del colon e della mammella, anche se alcuni studi ne suggeriscono il collegamento.

MALATTIE ED INFEZIONI

- POLMONARI

Il fumo rimane il fattore di rischio maggiore della malattia ostruttiva polmonare, patologia degenerativa diagnosticata generalmente in persone anziane con enfisema e bronchite cronica. L'enfisema è dovuto alla perdita di elasticità delle pareti che supportano i bronchi e gli alveoli e comporta l'insufficienza respiratoria che necessita l'uso supplementare di ossigeno e può portare alla morte. Secondo uno studio dell'Ohio State University, a parità di consumo di tabacco, le persone HIV positive sono più esposte all'enfisema di quelle HIV negative (15% vs 2%).

Ma vi sono altre infezioni del tratto respiratorio a cui le persone con un numero basso di CD4 sono esposte: la polmonite virale (Pneumocystis Carinii, PCP) con un'incidenza di tre volte rispetto ai non fumatori, e la polmonite batterica (8,5 casi vs 0,7 per cento all'anno).

- ALTRE PATOLOGIE

Il fumo può anche peggiorare altre patologie quali:

- candidasi orale
- leucoplakia orale
- osteoporosi
- malattia renale
- fibrosi epatica

- ulcera gastroduodenale
- cataratte e degenerazione maculare
- periodontite
- cicatrizzazione lenta
- invecchiamento della pelle
- disfunzione erettile

Le donne in menopausa che fumano sono più soggette ad una diminuzione della densità ossea rispetto a quelle che non fumano. L'infezione da HIV stessa ed alcuni farmaci antiretrovirali sono associati all'osteopenia. Pertanto il fumo si pone come elemento di rischio addizionale.

Molti studi confermano che il fumo peggiora anche lo stato infiammatorio e fibrotico epatico in presenza di epatite B o C, forse a causa della difficoltà del fegato di metabolizzare nicotina ed altre tossine. Dato che la terapia antiretrovirale è comunque epatotossica, l'aggiunta del fumo è un fattore peggiorativo da evitare. Analoga la situazione per le persone che hanno disfunzione renale.

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

È la causa principale di morte nei paesi occidentali ed il fumo rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio. Si stima che il fumo di un pacchetto di sigarette triplichi il rischio di attacco cardiaco negli uomini, mentre nelle donne l'aumento si moltiplica fino a sei volte. Il fumo raddoppia anche il rischio di ictus ed aumenta la malattia vascolare periferica e l'aneurisma aortico. Le donne oltre i 35 anni di età che fanno uso di contraccettivi orali e fumano sono a maggior rischio di infarto, ictus e flebite.

Il fumo comporta il rischio di infarto attraverso molteplici meccanismi: aumento della pressione arteriosa, della densità sanguigna e dei valori dei trigliceridi con diminuzione del colesterolo buono (HDL), danno alle arterie da monossido di carbonio, respiro corto e conseguente difficoltà a svolgere attività fisica.

Fattori di rischio cardiovascolare che potenzialmente predispongono all'angina o all'infarto:

- Età
- Familiarità
- Obesità
- Assenza di attività fisica
- Livelli elevati di colesterolo (LDL)
- Livelli bassi di colesterolo buono (HDL)
- Pressione arteriosa alta
- Diabete
- Sesso maschile

L'uso di alcuni farmaci antiretrovirali può aumentare il rischio cardiovascolare (come confermato di recente dagli studi D:A:D, SMART e altri), ma tutti concordano che i fattori di rischio tradizionale, tra cui il fumo, giocano un ruolo chiave. Alcuni di questi rischi, come l'età e la familiarità, non possono essere cambiati, ma quelli come fumo, obesità, attività fisica, colesterolo, pressione arteriosa e diabete, possono essere tenuti sotto controllo.

GRAVIDANZA E BAMBINI

Durante la gravidanza o l'allattamento il fumo è estremamente dannoso in quanto la nicotina passa facilmente nella placenta riducendo la quantità di ossigeno che riceve il feto. Fumare durante la gravidanza aumenta la possibilità di parto prematuro e nascita di un bambino sotto-peso. I bambini nati da madri fumatrici, esposti al fumo passivo, hanno maggior rischio di sviluppare asma, infezioni del tratto respiratorio superiore e del cavo oro-faringeo.

HIV E HAART

La ricerca sulla funzione immunitaria nelle persone HIV negative ha dato risultati controversi, ma in generale i fumatori tendono ad avere un numero di CD4 più elevato dei non fumatori, probabilmente a causa della infiammazione cronica e della attivazione immunitaria.

Prima della HAART gli studi non mostravano una forte incidenza di progressione della malattia o di morte tra i fumatori con HIV dato che fumatori e non, spesso, erano molto ammalati e morivano ancora in età giovane. I ricercatori inglesi hanno riportato recentemente i risultati di studi effettuati in epoca precedente alla HAART ove non si riscontrava legame tra il fumo e la progressione all'AIDS. Ma in epoca HAART la situazione è cambiata. Nel 2005 uno studio su oltre 800 nordamericani HIV positivi in terapia ha riscontrato che il tasso di mortalità nei fumatori era del doppio dei non fumatori, anche dopo aver aggiustato il dato includendo gli altri fattori quali l'età, i CD4 e la carica virale. In modo analogo, uno studio su 900 donne

HIV positive ha confermato che quelle che fumavano avevano un rischio maggiore del 36% di progredire a AIDS e del 53% di morte nei 5 anni seguenti. Lo studio ha anche dimostrato una minore risposta virologica ed immunologica alla terapia antiretrovirale e una maggiore facilità all'innalzamento della carica virale: "Alcuni benefici forniti dalla HAART sono negati ai fumatori", hanno concluso i ricercatori.

BENEFICI DI SMETTERE

A prescindere dal tempo in cui si è stati fumatori, smettere comporta benefici chiari e incontrovertibili immediati, di medio e di lungo termine.

BENEFICI NEL TEMPO

Dopo 20 minuti:

Diminuisce la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. Aumenta la temperatura di mani e piedi.

Dopo 8-12 ore:

Si normalizzano i livelli di monossido di carbonio.

Dopo 24 ore:

Iniziano a diminuire i rischi di infarto e di ictus.

Tra 2 settimane e 3 mesi:

Le funzioni circolatoria e respiratoria migliorano; aumenta la capacità polmonare

Tra 1 e 9 mesi:

Migliora la funzione respiratoria e diminuiscono i rischi di infezioni respiratorie.

Dopo 1 anno:

Si dimezza il rischio di malattia coronarica rispetto ad un fumatore.

Da 5 a 15 anni:

Diminuisce il rischio di ictus a livelli di un non fumatore; comincia a diminuire il rischio di cancro polmonare.

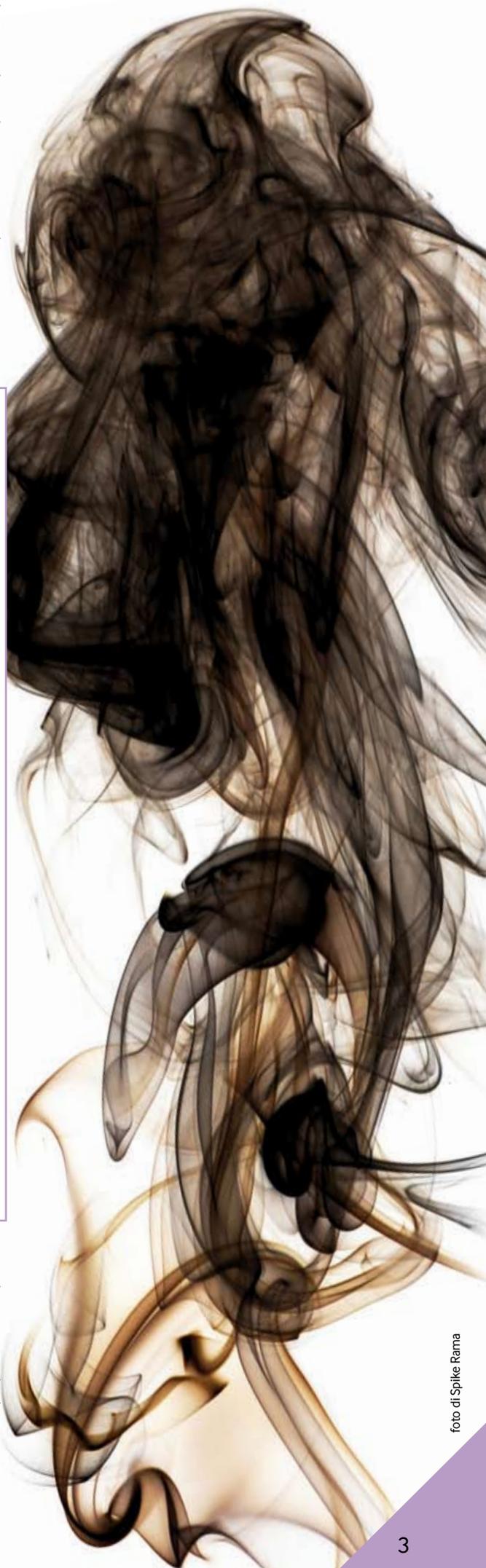
Dopo 10 anni:

Si dimezza il rischio di morte da cancro polmonare e diminuisce anche il rischio di altri tipi di cancro.

Dopo 15 anni:

Il rischio di malattia coronarica se uguaglia a quello di un non fumatore e il rischio generale di morte di uguaglia a quello di una persona che non ha mai fumato.

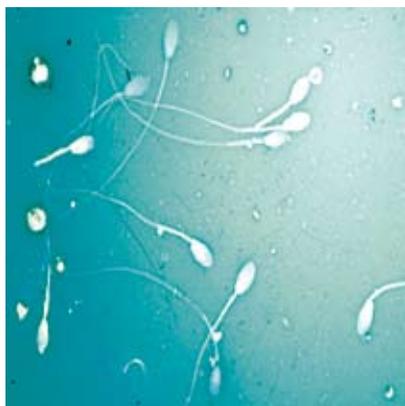
Smettere di fumare migliora la salute anche nelle persone che hanno fumato pesantemente per decenni e in quelle che hanno già sviluppato malattia cardiaca o polmonare. Nonostante molti danni polmonari causati dal fumo siano irreversibili, smettere può evitare ulteriori danni. Anche la malattia cardiovascolare, compresa l'aterosclerosi, migliora significativamente ed il rischio di infarto o di morte cardiaca improvvisa diminuisce del 50% dopo aver smesso di fumare.



QUALITÀ DELLA VITA UNA SFIDA SENZA FINE

DI SEGUITO PROPONIAMO TRE ARTICOLI RECENTEMENTE PUBBLICATI CHE MIRANO AD INDAGARE ASPETTI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DELLE PERSONE CON HIV/AIDS. RINGRAZIAMO BIAIDS PER ESSERE SEMPRE ATTENTI A QUESTO TEMA.

TERAPIA ANTIRETROVIRALE E LIQUIDO SEMINALE



La terapia antiretrovirale riduce significativamente la percentuale di spermatozoi con motilità progressiva. Questo è il risultato dello studio di Elisabeth van Leeuwen e dei suoi collaboratori del Center for Reproductive Medicine dell'Academic Medical Center di Amsterdam pubblicato su AIDS (2008,22,637-642). I ricercatori hanno analizzato il liquido seminale di 34 persone sieropositive prima dell'inizio della HAART e a 4, 12, 24, 36 e 48 settimane. Cinque pazienti assumevano analoghi-timidinici, 23 regimi terapeutici erano invece a base di tenofovir, e 6 pazienti assu-

mevano altre combinazioni di farmaci. La percentuale di spermatozoi con motilità progressiva è risultata, in tutte le valutazioni, inferiore a quella considerata normale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, e si è ridotta significativamente durante il follow-up, passando dal 28% al 17% ($p=0.02$). Gli altri parametri del liquido seminale sono risultati normali e sono rimasti stabili nel tempo. Secondo gli autori dello studio, questi dati dimostrano che la HAART riduce la percentuale di spermatozoi mobili, ma rimane da definire se questa alterazione si associa ad una riduzione delle capacità riproduttive.

DEPRESSIONE, ADERENZA, CO-TERAPIE

La depressione riduce significativamente l'aderenza alla HAART mentre un uso corretto degli inibitori del riassorbimento della serotonina (IRS) a livello delle sinapsi neuronali la migliora sensibilmente. Questo è il risultato dello studio di Michael Alan Horberg e dei suoi collaboratori del HIV Research Unit della Kaiser Permanent Foundation pubblicato su JAIDS (2008,47,384-390). Lo studio ha incluso 3359 pazienti. Di questi, 425 erano affetti da depressione e il 15% assumeva IRS. La depressione, in assenza di trattamento con IRS, si associava ad una significativa minore probabilità di ottenere una aderenza alla HAART > al 90% (odds ratio= 0.81, 95% CI

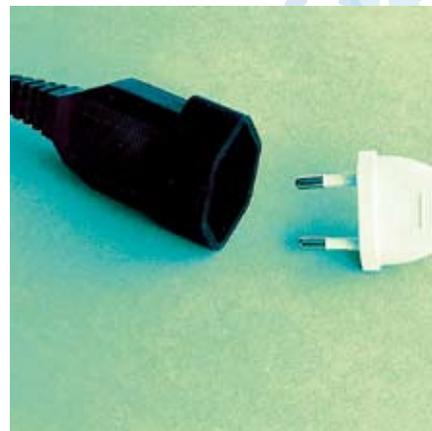


0.70-0.80; $p=0.03$). La depressione si associava, inoltre, ad una significativa minore probabilità di avere una carica virale <500 copie/ml (odds ratio: 0.77, 95% CI 0.62-0.95; $p=0.02$). D'altra parte, i pazienti depressi che assumevano regolarmente gli IRS (aderenza >80%) mostravano una aderenza alla HAART ed un controllo virologico simile a quello dei pazienti non depressi che assumono terapia, con anche un numero di CD4 più elevato.

INTERRUZIONI DI TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE

Le interruzioni del trattamento antiretrovirale CD4 guidate non migliorano qualità di vita. Sono questi i risultati dell'analisi dei dati dello studio SMART di WJ Burman e dei suoi collaboratori pubblicata su JAIDS (JAIDS 2008; 47: 185-193). Ricordiamo che lo studio SMART è uno dei più ampi trial sulle interruzioni della terapia antiretrovirale CD4 guidate. Esso è stato interrotto nel gennaio 2006 perché era risultato evidente che le interruzioni della HAART comportavano un significativo aumento della morbilità e della mortalità. Molto discusse le conclusioni a causa della popolazione inclusa nello studio. Burman e i suoi collaboratori hanno analizzato i dati per definire e valutare l'impatto delle interruzioni della terapia antiretrovirale sulla qualità di vita. 1225 pazienti partecipanti hanno ricevuto il questionario per la definizione della qualità di vita (Short-Form 12-Item Survey) ogni 4 mesi

e successivamente ogni anno. Il 50% dei pazienti riferiva un'eccellente o buono stato di salute. La progressione della malattia (infezioni opportunistiche o decesso) è stata più frequente nel gruppo delle interruzioni ed è stata preceduta da una significativa riduzione della qualità di vita. Tutte le componenti del questionario sulla qualità di vita (salute globale, salute mentale, percezione dello stato di salute generale, funzione fisica, energia) sono risultate più elevate nel gruppo del trattamento antiretrovirale continuativo rispetto a quello delle interruzioni. Secondo gli autori dello studio, questi dati dimostrano che le interruzioni della terapia antiretrovirale CD4 guidate non influenzano positivamente la qualità di vita e rappresentano un ulteriore elemento a sfavore di tale strategia terapeutica. Criticabili queste conclusioni, vista la popolazione presa in considerazione.



TERZA ETÀ: UNA NUOVA SFIDA PER L'INFETTIVOLOGIA E LA GERIATRIA

IN EUROPA E IN NORD AMERICA NEGLI ULTIMI ANNI SI È ASSISTITO AD UNA PROGRESSIVA E PROFONDA MODIFICAZIONE DELL'EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA HIV: DA DATI PUBBLICATI DAL CENTER FOR DISEASES CONTROL (CDC) DI ATLANTA EMERGE INFATTI CHE IL NUMERO DI CASI DI AIDS IN PAZIENTI DI ETÀ SUPERIORE AI 50 ANNI SI È QUINTUPLICATO DURANTE L'ULTIMO DECENNIO ⁽¹⁾.

Parallelamente anche in Italia il Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità ha stimato che se nel periodo 1982-2004 gli over-50 rappresentavano l'8,3% delle diagnosi di HIV; attualmente tale proporzione sta progressivamente assumendo livelli più rilevanti. A conferma di ciò i dati italiani mostravano come al dicembre del 2006 l'età media al momento della diagnosi dell'infezione da HIV era aumentata di circa quindici anni rispetto al 1985, attestandosi intorno ai 43 anni per l'uomo e ai 39 anni per la donna ⁽²⁾. Le principali cause di questo aumento dell'incidenza e della prevalenza dell'infezione da HIV nei pazienti over-50 vanno ricercate nell'allungamento dell'aspettativa di vita dei pazienti in terapia antiretrovirale e nel prolungamento di una vita sessualmente attiva anche nella fascia d'età avanzata. Il fattore di rischio più comune per la trasmissione dell'infezione è rappresentato dai rapporti eterosessuali non protetti, spesso accompagnato da una bassa percezione del rischio, da uno scarso livello di informazione e da un ridotto utilizzo dei mezzi di protezione individuali. Che una quota importante di infezioni dell'anziano sia sostenuto da nuove diagnosi è testimoniato dai dati della coorte ICONA che arruola soggetti naive alla terapia antiretrovirale: tali dati mostrano come i pazienti anziani arruolati sono aumentati negli ultimi anni di circa il 4% e che sono prevalentemente maschi con diagnosi in fase avanzata di malattia ⁽³⁾.

Le ragioni della frequente diagnosi tardiva nell'anziano sono rappresentate dalla concomitanza di fattori medici e socio-psicologici che contribuiscono in varia misura al non riconoscimento dei segni di una infezione da HIV. Infatti la bassa percezione del rischio spesso non lascia emergere tale problematica e non induce l'anziano ad accedere spontaneamente al test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV. Inoltre anche in ambito medico l'infezione da HIV è tuttora posta raramente in diagnosi differenziale in quanto fino a tempi recenti era considerata

un'evenienza epidemiologicamente improbabile. Spesso poi le frequenti co-morbilità dell'anziano possono ulteriormente contribuire a confondere il quadro clinico. Ciò porta ad un mancato riconoscimento di sintomi che potrebbero essere suggestivi di una malattia da HIV ancora non diagnosticata e di conseguenza ad un ritardo di diagnosi con tutti i rischi ad esso correlati.

I dati presenti in letteratura sul paziente anziano HIV positivo sono limitati e frammentari. Se da un lato esistono dati discordanti sulla risposta ai farmaci antiretrovirali in termini di rapidità di negativizzazione della viral load e di capacità di recupero della risposta immune, dall'altro la compliance alla terapia non sembra influenzata dall'età anagrafica del paziente. Infatti l'anziano sembra mostrare livelli di aderenza addirittura maggiori rispetto alle altre fasce di popolazione nonostante la più alta probabilità di co-morbilità, di terapie concomitanti, di depressione e di deficit cognitivi età-correlati ⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁾.

Relativamente al rischio di insorgenza di tossicità bisogna considerare che proprio la frequente presenza di patologie e terapie concomitanti aumenta il rischio di interazioni e di effetti collaterali correlati alla terapia antiretrovirale. Disfunzioni cardiache, renali, epatiche, ipertensione arteriosa, diabete mellito e neoplasie rendono più probabile la comparsa di intolleranza e tossicità farmacologica ⁽⁷⁻⁸⁾.

Infine nell'anziano un fattore che merita particolare attenzione è la necessità di un supporto psicologico indirizzato a contenere il rischio di depressione secondario alla patologia infettiva. Infatti le problematiche conseguenti alla comunicazione della diagnosi comportano importanti modificazioni dello stile di vita, spesso tollerate con difficoltà. Inoltre la scoperta della sieropositività può indurre nell'entourage familiare reazioni imprevedibili che possono sfociare anche in un rifiuto del malato e della malattia. Il timore del giudizio morale e delle relative conse-

guenze sociali spesso rendono necessario quindi un aiuto psicologico indirizzato sia al paziente che alla famiglia al fine di combattere la disinformazione che tuttora circonda tale patologia.

Considerata la particolare vulnerabilità fisica e socio-psicologica dell'anziano emerge in modo chiaro la necessità di formare sia il medico di base che lo specialista alla diagnosi precoce dell'infezione da HIV nella terza età. Inoltre è auspicabile lo sviluppo di linee guida e trials clinici disegnati sul paziente anziano al fine di poter gestire in modo ottimale l'HIV anche in tale fascia d'età.

Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali - Università di Roma "Sapienza":

Gabriella d'Ettore, Martina Carnevalini, Giancarlo Ceccarelli, Charles Kehbama Dinga, Giuseppe Mancini, A.Paola Massetti, Claudio M. Mastroianni, Vincenzo Vullo

Bibliografia

- ¹ Mack K, Ory M. AIDS and older Americans at the end of twentieth century. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: S68-75.
- ² Istituto Superiore di Sanità Notiziario 2006; suppl 1.
- ³ Cicconi P, Sighinolfi L, Cozzi-Lepri A, et al. Progressione clinica della infezione da HIV in soggetti di età >50 anni. Dati della coorte ICONA. Atti IV Congresso Nazionale SIMIT, Fuggi 2005.
- ⁴ Hinkin CH, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology* 2002; 59:1944-50
- ⁵ Aloisi MS, et al. Behavioral correlates of adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 (Suppl. 3):S145-8
- ⁶ Emlet CA, et al. Correlates of service utilization among midlife and older adults with HIV/AIDS: the role of age in equation. *J Aging Health* 2002; 14:315-35
- ⁷ Grabar S, Weiss L, Costagliola D. HIV infection in older patients in the HAART era. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 4-7.
- ⁸ Manfredi R. HIV infection and advanced age. *Emerging epidemiological, clinical, and management issues. Ageing Research Reviews* 2004; 3: 31-54.

QUAL È IL GIUSTO COMPROMESSO TRA SPESA E MONITORAGGIO DEL PAZIENTE?

PRENDIAMO COME SPUNTO IL TEMA A SEGUIRE, PER PROPORRE UN'IDEA PIÙ AMPIA CHE DA TEMPO RITENIAMO IMPORTANTE.

HIV E OSSA: OCCORRE ATTENZIONE

Nelle persone con HIV è stata evidenziata già da tempo un'alta prevalenza di osteopenia e osteoporosi rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, l'associazione tra queste condizioni e la terapia antiretrovirale rimane controversa.

In Canada, tra gennaio 2005 e luglio 2007, è stato condotto uno studio prospettico per identificare i fattori associabili alla ridotta densità minerale ossea (BMD) tra le persone con HIV. 285 pazienti afferenti a più ambulatori hanno compilato questionari specifici in merito alla loro "storia clinica" sull'argomento e si è effettuata a tutti una DEXA alla regione lombare della colonna vertebrale (colonna lombare), appena sopra l'osso sacro, e all'estremo prossimale del femore. Sono stati raccolti anche gli esami classici di laboratorio nonché le informazioni sulla terapia antiretrovirale assunta. I criteri di diagnosi di osteopenia e osteoporosi sono stati quelli secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Rispetto alla popolazione dello studio, l'89% di essi erano maschi caucasici, età media 48 anni. Il 67% dei pazienti presentava DEXA con parametri non normali: 54% con osteopenia e 13% con osteoporosi. I fattori di rischi associati a queste condizioni sono stati l'etnicità caucasica, il basso BMI e la bassa conta di CD4. Tra gli uomini, la scarsa attività fisica, il consumo di alcol e la carica virale alta sono stati associati a bassa densità minerale ossea. Nessuna correlazione tra alterata densità minerale ossea e i parametri metabolici, la storia familiare o la durata dell'infezione. L'esposizione al tenofovir per più di 6 mesi è risultato l'unico farmaco associato a questa condizione, nessuna associazione definita con altri farmaci o con classi di farmaci (sia per l'HIV sia corticosteroidi o farmaci steroidei anabolizzanti).

Fonte: Silvia Guillemi, F Ng, W Zhang, V Lima, C Rocha, M Harris, G Bondy, A Belzberg, J Montaner British Columbia

Centre for Excellence in HIV/AIDS, Providence Health Care and the University of British Columbia, Vancouver, Canada - 15th CROI, Feb 3-6, 2008, Boston.

Commento: abbiamo scelto questo studio in quanto la tossicità all'apparato scheletrico fa parte di 'quelle cose' che a fatica, se non in protocolli di ricerca, si riesce a monitorare. Saranno problemi di spesa? Sarà la mancanza di volontà di intraprendere percorsi multidisciplinari? Tuttavia tutte le linee guida sull'HIV in proposito parlano molto chiaro.

EFFETTI COLLATERALI: ALCUNI "FASHION", ALTRI "ORPHAN". UNA PROPOSTA NELL'INTERESSE DI TUTTI

Non si discute più su l'esistenza di effetti collaterali derivanti dalla terapia antiretrovirale. Anzi: forse sta iniziando a passare il concetto che un farmaco debba avere tra i suoi endpoint approvativi anche questi parametri, soprattutto se appartenenti a classi già in commercio.

Tuttavia si ha l'impressione che ci sia ancora timore nel proporre, da parte della classe medica, una "routine" chiara, completa e ovviamente variabile a seconda degli avanzamenti della ricerca scientifica per il monitoraggio delle persone con HIV. Assistiamo spesso, soprattutto nel nostro paese, a pazienti che, compiendo una giusta operazione di ricerca

di informazione, scoprono di essere seguite non adeguatamente ed iniziano a migrare.

Non è forse ora di tentare di proporre, a livello nazionale, un evento annuale che, periodicamente, definisca gli standard diagnostici per una persona con HIV? E che questi standard diagnostici vengano conseguentemente implementati nella routine degli ospedali, non solamente in quei centri di ricerca avanzata sull'argomento?

Ci rendiamo perfettamente conto che questo implicherebbe un adeguamento generale dei budget sanitari in un periodo di "vacche magre", tuttavia non appare incredibile che centri clinici a soli 30 KM di distanza offrano servizi così differenti?

Se vi fosse chiarezza e aggiornamento periodico sugli standard di cura, almeno per definire criteri accettabili, senza spingersi verso monitoraggi propri della ricerca sperimentale avanzata, non ne trarrebbero giovamento tutti quanti?

Oggi assistiamo a centri clinici che propongono percorsi oltremodo completi e a centri clinici che si limitano al solo monitoraggio viro-immunologico. Questo non è accettabile. Tale situazione, inoltre, comporta che alcuni effetti collaterali siano studiati e valutati con scrupolo (i cosiddetti 'effetti collaterali di moda - fashion') mentre altri siano quasi completamente ignorati ('effetti collaterali orfani - orphan'). Occorre dunque stabilire una situazione di attenzione ed equilibrio nonché attivare percorsi istituzionali affinché il monitoraggio completo non debba essere appannaggio di pochi.

Dal nostro punto di vista, questo aiuterebbe a limitare la migrazione di pazienti e, ovviamente, a garantire un corretto monitoraggio per la patologia: l'appello alla comunità scientifica italiana affinché prenda una forte iniziativa in questo senso, coinvolgendo associazioni di pazienti ed istituzioni per l'attivazione dei percorsi, è dunque d'obbligo.



LA GRAVIDANZA NELLE DONNE CON HIV RAPPRESENTA UNA CONDIZIONE DI CRESCENTE RILEVANZA. TENTIAMO DI RISPONDERE, SERVENDOCI DELLE LINEE GUIDA RECENTEMENTE APPROVATE DAL MINISTERO DELLA SALUTE, AD ALCUNE DOMANDE CHE CI PERVENGONO IN MERITO A QUESTIONI MOLTO SPECIFICHE.

HIV E GRAVIDANZA: DOMANDE E RISPOSTE



PERCORSO 'IDEALMENTE CORRETTO' DELL'APPROCCIO TERAPEUTICO

È quello basato sullo svolgimento combinato di terapia materna antepartum ed intrapartum e sulla profilassi antiretrovirale al neonato. Tale schema terapeutico andrà applicato a tutte le donne con HIV in gravidanza, indipendentemente dai valori di CD4 e di HIV-RNA. Qualora, per accesso tardivo all'assistenza, non sia possibile applicare la terapia antepartum o quella intrapartum, è fondamentale applicare le restanti componenti dello schema. Alcuni farmaci sono consigliabili, altri sono non raccomandabili. Ecco perché, idealmente, per minimizzare il rischio di tossicità al nascituro e alla madre, è consigliabile la programmazione della gravidanza e del percorso terapeutico con il proprio medico.

LE RESISTENZE: CASI PARTICOLARI

Nel caso in cui la donna si presenti tardivamente in gravidanza e la priorità maggiore sia realizzare rapidamente una adeguata soppressione virale, può essere più sicuro iniziare il trattamento prima che siano disponibili i risultati del test di resistenza piuttosto che aspettare di disporre dei risultati per iniziare il trattamento.

In merito alle donne che hanno eseguito in passato terapia antiretrovirale solo in occasione di una precedente gravidanza, soprattutto se è stata svolta terapia con uno o due farmaci, è probabile che si siano selezionati ceppi resistenti che potrebbero non essere più rilevabili in quanto scesi a bassi livelli nella popolazione virale complessiva in assenza di pressione farmacologica. In questi casi, è opportuno un monitoraggio virologico più stretto, considerando la ripetizione del test di resistenza soprattutto in caso di incompleta risposta al trattamento.

LE COINFEZIONI CON VIRUS EPATITICI

In caso di presenza di coinfezioni da HBV o HCV, la terapia antiretrovirale in gravidanza è comunque raccomandata, e la definizione del regime dovrà tenere conto del rischio aggiuntivo di epatotossicità e della indicazione ma-

terna al trattamento dell'HIV e delle coinfezioni. Interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza e la ribavirina è controindicata. Per le donne con coinfezione da HBV ed indicazione materna al trattamento dell'HIV o necessità di trattamento dell'infezione da HBV si raccomanda la selezione di NRTI attivi sia su HIV che su HBV. Per le donne senza indicazione materna al trattamento dell'HIV e dell'HBV per le quali il trattamento dell'HIV andrà sospeso nel postpartum, l'inclusione nel regime antiretrovirale in gravidanza di farmaci attivi anche su HBV deve essere valutata considerando il potenziale rischio di riattivazione dell'HBV alla sospensione del regime nel postpartum. Il monitoraggio per la presenza di segni e sintomi di sofferenza epatica dovrà essere particolarmente attento per tutte le donne durante la somministrazione dei farmaci in gravidanza, all'inizio del trattamento in donne con bassi CD4 per la possibilità di riattivazione dell'HBV o dell'HCV legata all'immunoricostruzione, e nel postpartum in caso di sospensione.

LEI HIV-, LUI HIV+: QUANDO FARE IL TEST?

Le donne con un primo test HIV negativo all'ingresso in gravidanza e che presentano un rischio di sierconversione per partner sieropositivo, sospetto clinico di infezione acuta o altre situazioni di rischio dovrebbero ripetere il test HIV al terzo trimestre, in un'epoca non troppo vicina alla data presunta per il parto per garantire una adeguata soppressione virale mediante terapia di combinazione in caso di test positivo.

SEMPRE IL TAGLIO CESAREO

L'espletamento del parto a 38 settimane di gestazione mediante taglio cesareo elettivo, cioè in assenza di attività contrattile e con membrane integre, è raccomandato come misura efficace nel prevenire la trasmissione dell'HIV al neonato. Indipendentemente dalle considerazioni ostetriche a termine di gravidanza, l'espletamento del parto mediante cesareo elettivo è sempre raccomandato in presenza di carica virale rilevabile. Le attuali linee guida fissano, sulla base dell'opinione di esperti, a 1000 copie/mL di HIV-RNA (Public Health Service Task Force americana per

l'uso dei farmaci anti-retrovirali nelle donne con HIV in gravidanza) ed a 50 copie/mL (linee guida EACS) la soglia di carica virale oltre la quale il parto cesareo è raccomandato. In assenza di dati clinici di confronto fra queste due strategie, ed in considerazione del profilo rischio/beneficio del taglio cesareo nella gravida con HIV, si ritiene preferibile raccomandare la soluzione maggiormente tutelativa per il neonato, fissando al livello minimo di rilevabilità dell'RNA (50 copie/mL) la soglia al di sopra della quale il taglio cesareo è comunque raccomandato.

STOP AI FARMACI NELLA MADRE

Nelle donne senza indicazione personale al trattamento antiretrovirale, esso andrà interrotto nel postpartum. I tempi di interruzione dei singoli farmaci dovranno considerare potenziali differenze nell'emivita dei farmaci, ed è consigliabile, allo scopo di prevenire lo sviluppo di resistenze, graduare l'interruzione dei farmaci, con interruzione posticipata dei farmaci ad emivita più corta in maniera da determinare una caduta contemporanea dei livelli plasmatici per tutti i farmaci del regime (es. interruzione degli NRTI 7gg dopo quella degli NNRTI).

LEI HIV+: L'ALLATTAMENTO

L'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile, deve essere evitato in quanto costituisce una modalità documentata ed importante di trasmissione postpartum dell'HIV.

Fonte: Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV - Documento complementare su specifiche materie - 28 Febbraio 2008, http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_publicazioni_800_allegato.pdf

DOPO LA SCOPERTA DEL VIRUS DELL'HIV, NEGLI ANNI 80, È RISULTATO EVIDENTE UN COINVOLGIMENTO ANCHE DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO (SNP) NEL CORSO DELL'INFEZIONE. CON L'AUMENTO DEI CASI SIA DI HIV CHE DI AIDS, INFATTI, È DIVENTATO CHIARO CHE LE NEUROPATIE POSSONO MANIFESTARSI DURANTE TUTTE LE FASI DELLA MALATTIA, DALLA SIEROCONVERSIONE AGLI STADI PIÙ AVANZATI, ED A CAUSA DI MECCANISMI ETIOPATOGENETICI DIVERSI (GRIFFIN JW, 1994) (VERMA A, 2000).

LE NEUROPATIE: UN PROBLEMA SOTTOSTIMATO

DESCRIZIONE E PREVALENZA

La prima descrizione di una infezione opportunistica a carico del SNP in corso di AIDS risale al 1986 (Eidelberg D, 1986) e, successivamente, si è ipotizzato un ruolo del virus dell'HIV stesso, diretto o indiretto, nella patogenesi della polineuropatia (PN) sensitiva distale (PN-SD), tipologia di neuropatia più frequentemente associata ad HIV (de la Monte SM, 1988) (Bailey RO, 1988) (Barohn RJ, 1993). L'introduzione di farmaci della classe degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), inoltre, ha determinato la comparsa di una PN-SD iatrogena (Moore RD, 2000), clinicamente indistinguibile da quella HIV correlata descritta nel corso della storia naturale della malattia (Ferrari S, 2006) (Wulff EA, 2000).

La prevalenza del coinvolgimento del SNP nei differenti stadi dell'infezione sembra variare dal 30 al 100% dei casi (So YT, 1988) (Moore RD, 2000), dato che riflette la diversità degli studi per i campioni arruolati e le metodologie utilizzate per la diagnosi di neuropatia (Verma A, 2001). Infatti, se alcuni studi condotti su pazienti sieropositivi con conta linfocitaria CD4+ >500 cellule/ μ l hanno riscontrato la presenza di PN sintomatica solo nel 2% dei casi (Farizo KM, 1992), altre osservazioni hanno descritto una prevalenza del 17-89% dei casi in campioni composti da pazienti sia con HIV che con AIDS conclamato, con un più frequente riscontro di neuropatia negli stadi avanzati di malattia (de la Monte SM, 1988) (Gastaut JL, 1989). In studi condotti su biopsie del nervo surale effettuate anche in pazienti con AIDS conclamato, la frequenza della PN è risultata pari al 95% dei casi (de la Monte SM, 1988). Un dato certo è che incidenza e prevalenza delle neuropatie sintomatiche in corso di HIV aumentano con l'avanzare del grado di immunodeficienza e, quindi, con la progres-

siva riduzione dei linfociti CD4+ (Verma A, 2001), anche se dati strumentali sembrano evidenziare un interessamento sub-clinico del SNP sin dalle prime fasi dell'infezione (Parry O, 1997).

LE MANIFESTAZIONI

Le neuropatie descritte durante la sieroconversione (CD4+ >500 cellule/ μ l) si manifestano di solito entro 1-2 settimane dalla fase febbrile acuta dell'infezione primaria (Brew BJ, 2003). Sono caratterizzate da paralisi del facciale (Piette AM, 1986) e polinevrite acuta (sindrome di Guillain-Barre) (Hagberg L, 1986) (Vendrell J, 1987). Sono state descritte anche mononeuropatie del trigemino (Levy RM, 1985) e del nervo acustico-vestibolare (Grimaldi LM, 1993), oltre a quadri più rari di PN sensitiva (Elder G, 1986) e amiotrofia nevralgica (Brew BJ, 1989). Tali manifestazioni possono comparire singolarmente o in associazione tra loro (Brew BJ, 2003).

Negli stadi intermedi della malattia (CD4+ compresi tra 200-500 cellule/ μ l) le neuropatie sono principalmente dovute a meccanismi disimmuni, correlate all'HIV stesso o a infezioni da HCV e HTLV1 (Brew BJ, 2003). Sono state descritte polinevriti croniche (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – CIDP) (Cornblath DR, 1987), multineuropatie dovute a processi vasculitici o a deposizione di immunocomplessi circolanti (Tagliati M, 1999), PN in corso di linfocitosi infiltrativa diffusa (linfociti CD8+ >1000 cellule/mm³) (Itescu S, 1989) e malattie del motoneurone (Giesen HJV, 2002).

Nelle fasi avanzate della malattia (CD4+ <200 cellule/ μ l), infine, le neuropatie possono essere dovute all'infezione da parte dell'HIV stesso o alla coinfezione di agenti opportunistici quali CMV (Brew BJ, 2003). Sono state descritte PN-SD (circa il 30% dei casi)

(Tagliati M, 1999), neuropatie autonome (circa il 12% dei casi) (Villa A, 1992), radicolopatie lumbosacrali HIV-correlate (So YT, 1994) e poliradicolopatie o multilineuropatie da CMV (de Gans J, 1990) (Roullet E, 1994) (circa il 2% dei casi).

I farmaci antiretrovirali ed il loro uso combinato hanno ridotto sia la morbilità e la mortalità da infezione da HIV, che la frequenza del coinvolgimento del sistema nervoso centrale (Sacktor N, 2002) (Wang C, 2004). Tuttavia le neuropatie continuano ad essere una complicanza comune in ogni fase dell'infezione, anche per l'effetto neuro-tossico dei farmaci stessi (Dorsey SG, 2006). Quadri clinici simili alla PN-SD sono stati descritti in corso di terapia con NRTIs (didanosina, zalcitabina e stavudina) con un effetto dose-dipendente, un'incidenza pari a circa il 30% dei casi ed una prevalenza del 42% nei pazienti trattati con tali farmaci (Smyth K, 2007). Recenti osservazioni, inoltre, hanno riportato un aumentato rischio di sviluppo di neuropatia anche in pazienti trattati con inibitori delle proteasi (PIs) quali indinavir, saquinavir, e ritonavir (Ferrari S; 2006).

PATOGENESI E FARMACI

La patogenesi delle neuropatie in corso di infezione da HIV non è al momento ben definita. Il ruolo del virus è sicuramente importante ma, poiché i dati a favore di un'infezione diretta del SNP sono limitati, il suo ruolo potrebbe essere indiretto e mediato dalle proteine virali quali la gp120 (Pardo CA, 2001). Questa, tramite l'attivazione delle cellule di Schwann, potrebbe indurre nei neuroni la produzione di citochine (es. tumor necrosis factor α - TNF α), responsabili della morte primaria del corpo cellulare (Keswani SC, 2003). Secondo altre evidenze sperimentali, invece, la gp120 avrebbe un ruolo nocivo diretto sugli assoni delle fibre nervose, con relativo risparmio del corpo cellulare (Melli G, 2006). Gli NRTIs, invece, potrebbero indurre degenerazione delle fibre nervose alterando il funzionamento della polimerasi- γ del DNA mitocondriale, come evidenziato da studi condotti su biopsie del grasso sottocutaneo (Cherry CL, 2002). La loro assunzione, tuttavia, non sembra correlare con l'incidenza e la severità clinica delle neuropatie ed un potenziale effetto neuro-tossico diretto potrebbe essere implicato, tramite l'alterazione del potenziale di membrana mitocondriale e delle capacità metaboliche vitali per il neurone (Keswani SC, 2003).

Anche i meccanismi di difesa del sistema immunitario potrebbero essere coinvolti, con un'anomala attivazione dei linfociti CD8+ o dei macrofagi nel corso dell'infezione (Cornblath DR, 2006).

I dati relativi agli effetti neurotossici degli IPs, al contrario, sono ancora pochi, ma la loro capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e, come nel caso dell'indinavir, di essere assorbiti attivamente nel liquor, po-



trebbe far ipotizzare un danno neurotossico diretto (Pettersen JA, 2006).

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI

Il discorso diventa più complesso se si considerano pazienti sieropositivi che praticano uso di droghe, circa il 35% dei casi (Berger AR, 1999). È stata riportata una prevalenza del 24.5% di PN in una popolazione di tossicodipendenti sieronegativi, circa 3-4 volte la prevalenza nella popolazione generale (Fuller GN, 1993). Tale valore è risultato pari al 32.1% nei pazienti sieropositivi, anche se la PN era asintomatica nel 71% di loro. Sebbene la preesistenza di PN nei tossicodipendenti sieropositivi non sembri aumentare il rischio di sviluppare neuropatie HIV correlate, la loro presenza dovrebbe indurre ad una cauta ed attenta scelta delle terapie antiretrovirali in tali pazienti, specialmente per quanto riguarda gli NRTIs (Berger AR, 1999).

Sono riportati, infine, ulteriori potenziali fattori di rischio, addizionali ed indiretti, per la comparsa di neuropatie in corso di HIV. L'introduzione di terapie specifiche per HIV, migliorando l'aspettativa di vita, potrebbe aumentare il tempo di potenziale esposizione a sostanze neurotossiche (Goodkin K, 2001). Deficit vitaminici e abuso di alcool sono stati proposti come ulteriori fattori di rischio predisponenti allo sviluppo di neuropatie. Squilibri metabolici, quale il diabete, che possono comparire anche come effetti collaterali della terapia antiretrovirale, possono ulteriormente aggravare quadri di neuropatie preesistenti (Lopez OL, 2004). Il crescente uso di farmaci neuro-tossici non anti-retrovirali (es. etambutolo ed isoniazi-

de) impiegati per contrastare patologie associate all'infezione o gli effetti collaterali delle terapie, inoltre, può contribuire alla progressione di quadri neuropatici (Brew BJ, 2003).

CONCLUSIONE

In conclusione, incidenza e prevalenza delle neuropatie periferiche in corso di HIV rimangono non ben definite, così come i differenti meccanismi etiopatogenetici. Uno studio trasversale e longitudinale su una vasta popolazione di soggetti con infezione da HIV, permetterebbe l'acquisizione di dati epidemiologici sulla frequenza e le caratteristiche del coinvolgimento del sistema nervoso periferico, consentendo un'analisi dei principali fattori rischio nello sviluppo di questa complicanza e la programmazione di strategie preventive.

La bibliografia del presente articolo è disponibile sul sito:
www.nadironlus.org

U.O.S. Malattie neuromuscolari (U.O.C. di Neurologia) - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea - II Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Roma "Sapienza":

Dr. Alessandro Clemenzi,
Dr. Matteo Garibaldi,
Prof. Giovanni Antonini



IL CONSIGLIO DEI MINISTRI IN DATA 1° APRILE 2008 HA APPROVATO IL DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI RIGUARDANTE IL TRASFERIMENTO AL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE DELLA SANITÀ PENITENZIARIA FINORA NELLA COMPETENZA DEL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA. IL PROVVEDIMENTO CONCLUDE UN PERCORSO INIZIATO CIRCA DIECI ANNI FA CON IL DECRETO LEGISLATIVO N. 230/99 DELL'ALLORA MINISTRO DELLA SALUTE ROSI BINDI, FORTEMENTE CONTRASTATO DA POSIZIONI CONSERVATRICI INTERNE ED ESTERNE AL SISTEMA PENITENZIARIO E SANITARIO: È UNA PIETRA MILIARE PER LA TUTELA DELLA SALUTE DEI DETENUTI E UN IMPORTANTE PASSO AVANTI PER LA CIVILTÀ STESSA DELL'ORDINAMENTO PENITENZIARIO CHE SI BASAVA SUL LEGGI DEL 1970, ADDIRITTURA PRECEDENTI LA COSTITUZIONE STESSA DEL SSN. UN PASSO AVANTI ANCHE NELLA RICOMPOSIZIONE DI UN RAPPORTO POSITIVO TRA CARCERE E SOCIETÀ.

LA RIFORMA SANITARIA IN CARCERE

La riforma prevede, dunque, la totale presa in carico dell'assistenza sanitaria in carcere da parte del Servizio Sanitario Nazionale, sottraendo al Ministero della Giustizia – Dipartimento Amministrazione penitenziaria – la funzione sanitaria fin qui impropriamente esercitata. **La legge 222 del 1993** prevedeva la sospensione automatica della pene per persone in aids conclamato (con meno di 200 copie di cd4). Fino al 1995 veniva messa in atto quindi l'incompatibilità con il regime detentivo per le persone affette da aids. Con la "**banda dell'aids**", a seguito di episodi che vedevano coinvolti in reati persone scarcerate grazie a questa legge, la Corte Costituzionale ha annullato l'automatismo e si è stabilito che l'incompatibilità sia lasciata alla discrezionalità del giudice.

Con la legge 230/99 per migliorare la qualità del servizio sanitario nelle carceri, si impegna chi ha la competenza e la responsabilità: il Servizio sanitario nazionale, oggi governato dalle Regioni sulla base di principi stabiliti da leggi nazionali. Dopo 9 anni, di cui 5 persi per l'accanimento prodotto dalle forze conservatrici italiane che hanno messo in sordina la legge, aumentando lo stato confusionale e di precarietà di tutto il sistema. La Regione Toscana è stata la prima che ha rotto l'omertà del fronte istituzionale ed ha approvato una legge regionale che ha fatto propri i principi e le indicazioni della legge nazionale con pieni e ottimi risultati

Con il servizio sanitario delle Regioni si possono migliorare le prestazioni e garantire meglio il diritto alla salute. Si garantisce attività di prevenzione primaria, attraverso un controllo sul sistema igienico e alimentare.

Si provvede alla organizzazione degli accertamenti precoci, in particolare operando per la prevenzione delle malattie infettive e polmonari, dei tumori, del diabete, delle malattie mentali. Si mettono a disposizione una serie di servizi che riguardano il pronto intervento, il medico di base, gli specialisti richiesti dal detenuto e dal medico di base. Si assicura l'assistenza farmaceutica gratuita per tutti i farmaci contenuti nel prontuario, perché il medico penitenziario non può per legge, ad oggi, disporre del ricettario regionale.

Il Forum Nazionale per il diritto alla salute dei detenuti e delle detenute per l'applicazione del D.Lgs. 230/99 è composto da una coalizione di associazioni che forniscono assistenza all'interno delle carceri. Nato per rendere esecutiva la riforma della sanità penitenziaria definita con il suddetto decreto, ne faccio parte come referente della Lila Nazionale.

La situazione sanitaria nelle carceri italiane è fuori controllo. Ci sono malati gravissimi che hanno bisogno di interventi urgenti ma che non riescono a curarsi adeguatamente per mancanza di personale, di specialisti, di medicinali. Gli stessi ambienti carcerari dove si pratica la cura sono assolutamente inadeguati, carenti d'igiene, di attrezzature, di climatizzazione; gli stessi operatori sanitari penitenziari denunciano questa situazione di degrado. La domanda di salute che proviene dalle carceri ha trovato solo continui silenzi istituzionali che ci fanno parlare di malasanità, di suicidi in continuo aumento, di malattie sconfitte nella società ma ancora pericolose tra i reclusi.

Il detenuto hiv positivo è assistito dal servizio sanitario penitenziario; ha comunque

la possibilità di richiedere visite specialistiche al proprio medico penitenziario e essere curato per la patologia specifica dell'hiv presso i centri clinici specializzati in malattie infettive che devono fornire anche i farmaci antiretrovirali. Ma in ogni caso il sistema penitenziario italiano non garantisce né prevenzione, né cure tempestive. Ricordiamo solo poco tempo fa il caso di morte per varicella di una detenuta sieropositiva al penitenziario del reparto femminile di Rebibbia.

Le organizzazioni sociali e le istituzioni raccolte nel Forum, durante la campagna 2006, si sono rivolte al governo per ottenere un impegno esplicito nell'applicazione della legge. Dopo un accurato lavoro di una Commissione Interministeriale, dal 1 gennaio 2008 si prevede l'applicazione e la messa a regime della legge 230 del 99 con un passaggio simultaneo tramite **l'emendamento dell'art. 47 (Riordino delle funzioni sanitarie penitenziarie)** approvato dalla legge finanziaria 2008. La Commissione interministeriale ha tracciato delle linee guida per arrivare alla piena parità di trattamento, in tema di assistenza sanitaria, degli individui liberi e degli individui detenuti ed avviare dunque alle disomogeneità esistenti nel territorio. Linee guida che sono state approvate dalla conferenza Stato - Regioni da poco riunitasi.

Con tali linee il Servizio sanitario nazionale assicura ai detenuti azioni di protezione, di informazione e di educazione ai fini dello sviluppo della responsabilità individuale e collettiva in materia di salute. In accordo con il Piano sanitario nazionale sono, di seguito, indicati i principali obiettivi di salute che devono essere perseguiti: Promozione della salute, anche all'interno dei programmi di medicina preventiva e di educazione sanitaria. Promozione della salubrità degli ambienti e di condizioni di vita salutari, pur in considerazione delle esigenze detentive e limitative della libertà. Prevenzione primaria, secondaria e terziaria, con progetti specifici per patologie e target differenziati; popolazione, età, genere e caratteristiche

socio - culturali, con riferimento anche alla popolazione degli immigrati. Promozione dello sviluppo psico-fisico dei soggetti minorenni sottoposti a provvedimento penale. Riduzione dei suicidi e dei tentativi di suicidio, attraverso l'individuazione dei fattori di rischio.

L'analisi delle patologie infettive più frequentemente segnalate negli istituti penali indica che la prevalenza massima di infezioni è determinata dalle **epatopatie C-correlate prevalentemente all'infezione HIV**, entrambe in diversi stadi di evoluzione. Inoltre, altri stati morbosi segnalati di frequente in carcere sono la scabbia, le dermatofitosi, la pediculosi e la tubercolosi.

Alcune patologie (HIV, epatopatie, ecc.) sono prevalentemente acquisite prima dell'ingresso nell'istituto penale, anche se casi di trasmissione possono verificarsi durante la reclusione attraverso rapporti sessuali, procedure di tatuaggio, scambio di siringhe e oggetti taglienti, etc. Altre patologie (scabbia, pediculosi, ecc.) sono prevalentemente acquisite per trasmissione persona-persona a seguito dell'ingresso di un soggetto infetto.

C'è una reticenza da parte di alcune Regioni che sono preoccupate di aggiungere ulteriori problemi al peso delle complicazioni accumulate nel governo del Servizio sanitario. La riforma della sanità penitenziaria potrebbe incagliarsi nella burocrazia. È necessario che le Istituzioni, le Regioni, le Aziende sanitarie locali, gli enti locali collaborino affinché ai detenuti sia fornito non solo un buon servizio sanitario, ma tutta una rete sanitaria che è a disposizione dei cittadini, dai Servizi di prevenzione primaria e secondaria, alle cure primarie e specialistiche, all'assistenza farmaceutica e ospedaliera.

Il trasferimento della competenza della sanità penitenziaria alle Regioni italiane consente di risolvere, in linea di fatto prima ancora che sul piano legislativo, una delle contraddizioni più stridenti dell'Ordinamento giuridico italiano che ha previsto per



i prosciolti folli il carcere anziché un luogo di cura: nel nostro caso, il Manicomio criminale. Nella nuova situazione istituzionale, si apre la possibilità di un superamento della struttura degli Opg (Ospedali psichiatrici giudiziari), in modo da riportare le persone nei contesti sociali dove è possibile una sinergia dei servizi sanitari e sociali per la cura e il recupero.

L'obiettivo futuro del forum è di "smembrarsi" e fare da coordinamento, costituendo **forum regionali** che possono meglio operare sul territorio. Il forum è consapevole che il provvedimento apre una fase del tutto nuova, nella quale si dovranno misurare, con l'assunzione di precise e dirette responsabilità, le Regioni italiane, le Aziende sanitarie locali (ASL) e il complesso mondo degli operatori, così come sarà necessario informare e coinvolgere a pieno i detenuti sui programmi di promozione della salute, nelle forme possibili determinate dalla condizione carceraria.

Si è certo consapevole che la riforma della sanità penitenziaria, come del resto ogni riforma, ha bisogno dell'adesione, della partecipazione e della motivazione degli operatori sia sanitari che penitenziari, protagonisti, insieme ai detenuti, di una nuova e superiore qualità delle prestazioni preventive, curative e riabilitative in un carcere dove la pratica dei diritti è la garanzia più vera della sicurezza dei cittadini. Il forum proseguirà la propria iniziativa, perché sia garantita a livello nazionale, Regione per Regione, Istituto per Istituto, la piena realizzazione della riforma della sanità penitenziaria e, con essa, la valorizzazione di tutte le professionalità e il pieno rispetto della dignità di tutte le persone detenute e internate.

* Membro LILA-Lazio
Membro I-CAB



NUOVI FARMACI ANTI HCV - EASL 2008

SI È SVOLTO A MILANO DAL 23 AL 27 APRILE 2008 IL 43° MEETING ANNUALE DELL'EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL) CON LA PARTECIPAZIONE DI CIRCA 7000 SPECIALISTI ED ORMAI SI COLLOCA COME CONTROPARTE "PRIMAVERILE" EUROPEA DEL MEETING ANNUALE DELL'AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD), CHE SI SVOLGE IN AUTUNNO NEGLI STATI UNITI.

Entrambi i congressi costituiscono l'occasione per presentare i risultati più "aggiornati" degli studi di fase II e III sui nuovi farmaci anti epatite. Questo fa sì che i risultati di uno studio vengano "snocciolati" in una serie di analisi intermedie, dette ad interim e presentati "a puntate" quindi semestrali. L'uditore viene spesso un po' stordito da queste vere e proprie "soap operas" che, probabilmente, servono più a galvanizzare gli azionisti delle varie aziende piuttosto che ad aumentare le conoscenze su cui si baserà l'impiego terapeutico di questi farmaci.

- **BOCEPREVIR e TELAPREVIR (2 inibitori della proteasi che stanno avanzando a grandi passi verso la fase III di sviluppo).**
- **TMC 435350 (un altro inibitore della proteasi che sta muovendo i primi passi).**
- **R1626 ed R7128 (inibitori della RNA polimerasi).**
- **DEBIO 025 (l'inibitore della ciclofilina).**
- **TARIBAVIRINA (un profarmaco della Ribavirina).**
- **NITAZOXAMIDE (un farmaco ad ampio spettro attivo su parassiti, batteri anaerobi e virus dal meccanismo di azione antivirale ancora da chiarire).**

Nella totalità di questi studi i farmaci sono stati impiegati come terzo farmaco in combinazione con Interferone Peghilato e Ribavirina e mai in regimi "liberi". Questo dato trova una spiegazione nella fragilità di queste molecole dal punto di vista della farmacocinetica, nella scarsa potenza e nella scarsa barriera genetica che ne precludono l'impiego in monoterapia. Due sono le conseguenze:

- l'interferone peghilato e la ribavirina rimarranno 'la pietra angolare' della terapia anti HCV nei prossimi anni con tutto il loro carico di effetti collaterali e di controindicazioni;
- gli schemi terapeutici che scaturiranno da questi studi saranno ancora più impe-



gnativi per l'addizione degli effetti collaterali dei nuovi farmaci e per la necessità di mantenere con somministrazioni ripetute nell'arco della giornata livelli adeguati del terzo farmaco per evitare la comparsa di resistenza e per diminuirne la tossicità.

INIBITORI DELLA PROTEASI

È stato presentato l'aggiornamento dei dati di due studi sull'impiego di Telaprevir in soggetti con infezione da genotipo 1 (PROVE 1 e PROVE 2), già inizialmente presentati all'AASLD nel novembre 2007. I due studi che hanno arruolato rispettivamente 250 e 323 pazienti e avevano un disegno complesso volto a confrontare con la terapia standard (Interferone Peghilato + Ribavirina) l'efficacia

e la tollerabilità di una combinazione con Telaprevir, Ribavirina e Pegasys somministrata per 12 settimane e seguita, in alcuni casi, da una terapia di combinazione con soli Pegasys e Ribavirina condotta per un periodo tra 12 e 36 ulteriori settimane. I dati preliminari consentono di valutare le percentuali di risposta sostenuta dei pazienti trattati con triplice terapia e con una terapia di durata totale inferiore a 24 settimane. Le percentuali di risposta sostenuta sono state comprese tra il 61 ed il 67%, con un importante incremento delle recidive nei pazienti trattati per sole 12 settimane. Tuttavia, la tollerabilità della triplice terapia è stata sicuramente peggiore di quella della terapia di combinazione con soli Pegasys e Ribavirina: tutti gli eventi av-

versi si sono infatti presentati con frequenze 2-4 volte (più elevata frequenza degli effetti collaterali classici -anemia - e più elevata frequenza e gravità del rash cutaneo).

Anche negli studi sul Boceprevir si è valutata efficacia e tollerabilità di diversi schemi di terapia. In due di questi schemi esso veniva iniziato dopo una terapia di 4 settimane (fase di "lead in") con PegIntron + Ribavirina. Le percentuali di risposta sostenuta osservate nei pazienti trattati con schemi più brevi sono state del 55 e 57% con e senza fase di "lead in". Anche qui si è osservato un sensibile incremento degli effetti collaterali nei soggetti trattati con triplice terapia.

Da evidenziare che i dati sull'impiego dei due farmaci in soggetti non responders a terapia con interferone e ribavirina sono poco positivi con percentuali di risposta sostenuta tra 7 e 14%.

Il **TMC 435350** è un nuovo inibitore della proteasi con un profilo farmacocinetico migliore rispetto agli altri due farmaci in fase di sviluppo più avanzato, che consente l'impiego di una sola dose quotidiana. I dati presentati si riferiscono a soli 6 pazienti in cui si è osservato un decremento della viremia HCV di 4 logaritmi dopo soli 5 giorni di terapia.

INIBITORI DELLA POLIMERASI

Presentati i dati di efficacia della combinazione Pegasys + Ribavirina + **R 1626** somministrata per 4 settimane e seguita da una terapia di 44 settimane con Pegasys e Ribavirina. In questo studio, che ha arruolato solo 31 pazienti, si è osservata una negativizzazione della viremia alla fine della terapia in 26 soggetti pari all' 84%, dato sicuramente interessante. Anche in questo caso gli effetti collaterali della triplice terapia sono stati

superiori nei pazienti trattati con triplice terapia ed in particolare l'incidenza di anemia grave è stata 2 volte superiore e quella di neutropenia, 4 volte superiore rispetto alla terapia tradizionale

INIBITORI DELLA CICLOFILLINA

Il **Debio 025** è stato valutato in uno studio di 'dose finding' (presentati i dati delle prime 4 settimane) in combinazione con l'interferone peghilato, ma senza ribavirina. Con la dose più elevata di Debio 025 si è osservata una negativizzazione dell'HCV RNA rispettivamente nel 67% e nell'85% dei pazienti con infezione da genotipo 1 e 2 significativamente più elevata della percentuale osservata con la monoterapia con PEGinterferone (25%).

TARIBAVIRINA

Profarmaco della Ribavirina impiegato in uno studio in combinazione con l'interferone peghilato in 3 dosi diverse (20, 25 e 30 mg/kg) e comparato con la terapia standard (interferone peghilato + ribavirina). I dati presentati si riferiscono alle prime 12 settimane di terapia ed hanno messo in evidenza che la percentuale di negativizzazione di HCV RNA è simile per i pazienti trattati con dosi più basse di Taribavirina (42 e 41%) e sovrapponibile o poco superiore a quella osservata nei pazienti trattati con sola ribavirina (31%). In compenso, la Taribavirina ha indotto anemia in una percentuale di pazienti significativamente inferiore alla terapia standard (7 e 9% vs 24%).

NITAZOXAMIDE

È stato impiegato in uno studio condotto in pazienti con Genotipo 4 determinando ri-

sposta virologica sostenuta nel 79% dei 28 pazienti trattati con triplice terapia (Nitazoxamide + Peginterferone + Ribavirina) contro il 50% osservato nei soggetti trattati con PEG interferone e ribavirina (50%).

CONCLUSIONI

I dati sull'impiego di un terzo farmaco in combinazione con l'interferone peghilato e ribavirina sono interessanti, ma sicuramente non esaltanti. In seguito ad una triplice terapia si potrà arrivare ad ottenere nel genotipo 1 percentuali di risposta sostenuta intorno al 60-70%. Tuttavia, l'incremento degli effetti collaterali correlato all'impiego di un terzo farmaco rende probabile un ulteriore incremento della difficoltà e della complessità della terapia anti HCV.

Per quanto riguarda i soggetti con coinfezione da HIV, oltre all'ulteriore incremento degli effetti collaterali generato dalla possibile contemporanea HAART, un problema non secondario è rappresentato dalle potenziali interferenze di farmacocinetica dei nuovi farmaci anti HCV con i farmaci antiretrovirali. Probabilmente si potranno impiegare gli inibitori della proteasi attivi sull'HCV in pazienti non in HAART o che assumono regimi HAART privi di IP ed NNRTI.

* Clinica Malattie Infettive e Tropicali
A.O. Spedali Civili di Brescia

NOME DEL FARMACO	% DI SOGGETTI CON HCV RNA NEGATIVO A...			
	4 settimane	12 settimane	Fine terapia	6 mesi dalla fine della terapia
R1626	81%		84%	
Telaprevir PROVE 1 PROVE 2	79% 69-80%	70% 73-79%	52-65% 62-78%	61% 67%
Boceprevir Lead-in No lead-in	62% 38%	79% 69%		
Debio 025	66%			
Taribavirina 20 mg/kg 25 mg/kg 30 mg/kg		41.8% 41.4% 25%		



NOTIZIE BREVI

SEMINARIO NADIR, ROMA, 4-5 APRILE 2008

Temi: coinfezioni & comunicazione - 50 partecipanti, 19 Associazioni. Questo il bilancio del seminario annuale di Nadir "Undetectables 2008". Rendiamo disponibili, ringraziando tutti i partecipanti, le presentazioni dei relatori su www.nadironlus.org. Dedicato alla memoria di Riccardo Tomassetti.



HIV & COINFEZIONI

Quest'anno abbiamo chiesto aiuto al team di infettivologi di Brescia, centro leader sulla materia, per esplorare questi temi. Vi sono state quattro relazioni in questa prima sessione presieduta da Filippo von Schloesser e dal Prof. Giampiero Carosi, due a cura di medici e due a cura di attivisti:

- A) Coinfezione con HCV e HBV: le sfide del percorso terapeutico nella pratica clinica
- L'approccio del medico: comunicazione e certezza del percorso terapeutico [Dr. Massimo Puoti]
 - L'approccio del paziente: focus sugli ostacoli e gli obiettivi del percorso clinico [Alessandra Cerioli]

B) Coinfezione con sifilide ed altre MST: le sfide del percorso terapeutico nella pratica clinica

- L'approccio del medico: comunicazione e certezza del percorso terapeutico [Dr. Alberto Matteelli]
- L'approccio del paziente: focus sugli ostacoli e gli obiettivi del percorso clinico [Giulio Maria Corbelli]

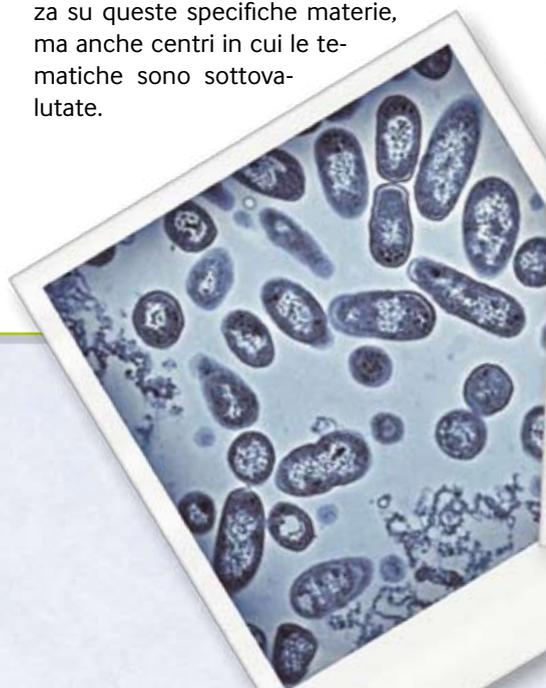
I temi sono stati discussi da tutti i partecipanti, confermando l'attenzione della community alle coinfezioni, soprattutto quelle con virus epatitici. Se il Dr. Puoti ha fatto un riassunto di tutte le problematiche, siano esse diagnostiche e/o farmacologiche, Alessandra Cerioli ha invece esposto il punto di vista del paziente/utente che si trova ad affrontare percorsi terapeutici difficili. Analogamente il Dr. Matteelli, in merito alla crescente situazione epidemiologica della sifilide nel paziente HIV-positivo, e Giulio Maria Corbelli, in merito all'approccio sul tema di persone ad alto rischio. I partecipanti al seminario, con le loro domande, hanno senz'altro fatto capire come nel nostro paese esistano centri di eccellenza su queste specifiche materie, ma anche centri in cui le tematiche sono sottovalutate.

COMUNICAZIONE MEDICO-PAZIENTE

Anche quest'anno La D.ssa Rita Murri ha approfondito questo tema. Diversi gruppi di lavoro hanno tentato di rispondere ad una serie di quesiti, sintetizzabili come segue, per sviluppare durante l'anno un documento da presentarsi in adeguata sede istituzionale. Dal punto di vista dei pazienti, sono esplorate le seguenti aree:

- 1) Cosa vorrei che mi comunicassero in modo soddisfacente?
- 2) Come vorrei che mi venissero comunicate le notizie?
- 3) A cosa non sono disposto a rinunciare?
- 4) Quali strumenti ritengo utili per questo scopo?

Infine sono state esposte le principali novità emerse al CROI tenutosi a Boston dal 3 al 6 Febbraio 2008.





ABACAVIR, ANCORA VIGILANZA.

A seguito della pubblicazione dei dati dello studio D:A:D: al CROI lo scorso febbraio è iniziato un ampio dibattito sui rischi cardiovascolari imputati all'uso di abacavir (Ziagen, in co-formulazione: Kivexa, Trizivir). Sul numero 39 de Delta abbiamo ampiamente illustrato i dati sulla tossicità e sulla tenuta virologica di questo farmaco.

A seguito di questo dibattito, il 12 maggio la rivista The Independent (www.independent.co.uk) accusa GSK di aver sottovalutato l'allarme sul rischio di infarto. L'articolo annuncia che già dal maggio 2005 GSK, pur a conoscenza di tale rischio, dichiarava che i dati erano "non attesi" e "non confermati" in quanto l'azienda non aveva riscontrato alcun meccanismo che collegasse il farmaco agli eventi cardiovascolari.

The Independent riporta anche che nel 2005 erano stati segnalati 34 casi di infarto in pazienti svedesi che assumevano abacavir, ma l'azienda aveva commentato che tale rischio rimaneva basso in termini assoluti e che i pazienti non avrebbero dovuto interrompere il trattamento con il farmaco, salvo diversa prescrizione medica.

Anche la rivista The Lancet, nel mese di aprile, faceva un'analisi sui dati dello studio

D:A:D, dichiarando che il dato fornito dallo studio non era sufficientemente "forte" da stabilire un nesso causale tra uso di abacavir e infarto, ma, sottolineava, l'aumento di rischio cardiovascolare è "troppo forte per essere ignorato".

Attualmente sia FDA che EMEA hanno dichiarato che non vi sono ancora ragioni per cambiare le informazioni sulla scheda dell'abacavir, ma ambedue le istituzioni stanno revisionando i dati di safety del farmaco in luce ai problemi cardiovascolari.

In ogni caso, già dai dati preclinici sull'abacavir, era stata segnalata una "leggera degenerazione al cuore di ratti e topi dopo la somministrazione di abacavir per due anni". Il dato si era evidenziato in dosaggi equivalenti dalle 7 alle 24 volte a quello cui è esposto l'essere umano.

Il 14 maggio GSK ha prontamente pubblicato una risposta all'articolo del The Independent confermando che già dall'agosto del 2005 l'azienda aveva fatto una revisione dei dati forniti dal centro svedese che aveva riportato i casi di infarto, ma aveva concluso che gli elementi forniti non erano validati dai database interni ed esterni. In sintesi, la valutazione non aveva fornito evidenze di una relazione causale tra uso di abacavir e ischemia cardiaca.

La stessa EMEA aveva concordato su tale valutazione e non era necessaria alcuna analisi ulteriore. GSK sottolinea che la stessa letteratura indica che l'aumentato rischio cardiovascolare in pazienti con HIV deve essere relazionato alla durata dell'infezione e a quella del trattamento antiretrovirale. Inoltre la scoperta della leggera degenerazione al cuore dei ratti, riscontrata negli studi preclinici, rappresenta una incidenza minima riscontrata anche in animali non trattati con il farmaco, durante il normale invecchiamento. La lettera si conclude con la conferma dell'azienda a proseguire le ricerche per una più precisa comprensione di questa tematica molto complessa.

GSK Italia, da noi interpellata al riguardo, conferma che la valutazione del rischio cardiovascolare è comunque prescritta dalle linee guida di terapia per l'HIV e deve essere effettuata regolarmente in tutti i centri clinici che trattano questa patologia.

Filippo von Schlösser



VICRIVIROC

Iniziato in aprile lo studio clinico sul Vicriviroc, nuovo antagonista CCR5 di Schering Plough in pazienti non trattati. Obiettivo dello studio è il risultato virologico del dosaggio una volta al giorno di 30 mg (una compressa) in associazione con atazanavir/r. Il braccio di controllo prevede Truvada + atazanavir/r.

Lo studio, a 48 settimane in aperto, arruolerà 200 pazienti in 20 paesi, tra cui anche l'Italia e si propone di fornire anche un'opzione terapeutica di prima linea "NRTI sparing", ovvero senza nucleosidico, per

evitarne la tossicità e rimandare l'uso di questa classe a fasi successive del trattamento. Tale strategia potrebbe anche dare una risposta a quei pazienti che mostrano resistenze NRTI basali.

Sono in corso anche gli studi di fase III su 375 pazienti pre-trattati (Victor-E3 e Victor-E4) per valutare l'efficacia virologica dell'aggiunta di 30 mg di vicriviroc una volta al giorno ad una terapia contenente IP boosterato rispetto ad un braccio di controllo con terapia nuova senza vicriviroc. I criteri di inclusione ammettono anche persone con coinfezione da epatiti B o C.



ACTG 5142 SUL NEW ENGLAND



LO STUDIO, A 96 SETTIMANE, METTE A CONFRONTO 3 REGIMI TERAPEUTICI D'ESORDIO PER I PAZIENTI HIV+: EFAVIRENZ + 2 NRTI (BRACCIO EFAVIRENZ), LOPINAVIR/R + 2 NRTI (BRACCIO LOPINAVIR/R), LOPINAVIR/R + EFAVIRENZ (BRACCIO NRTI SPARING). IL CONFRONTO È DUNQUE TRA DUE REGIMI "TRADIZIONALMENTE CONCEPITI" VERSUS UN REGIME SENZA NRTI (NRTI SPARING) PER PREVENIRE LE TOSSICITÀ CAUSATE DAI NUCLEOSIDICI.

Lo studio è in aperto. Sono stati randomizzati 757 pazienti con CD4 medi pari a 191 cellule/mm³ e 4.8 log cp/mL di HIV-RNA, il follow-up medio è di 112 settimane.

Risultati: il tempo al quale si è verificato fallimento virologico è più lungo nel braccio efavirenz + 2 NRTI rispetto al braccio lopinavir/r + 2 NRTI ($p = 0.006$). Tale differenza non è invece statisticamente significativa tra il gruppo "NRTI sparing" ed i due gruppi "tradizionalmente concepiti". Alla settimana 96, la percentuale di pazienti con carica virale < 50 cp/mL è 89% nel gruppo con efavirenz, 77% nel gruppo con lopinavir/r e 83% nel gruppo NRTI sparing ($p = 0.003$ tra i due gruppi "tradizionalmente concepiti"). Al fallimento virologico, più pazienti avevano resistenze ai farmaci nel gruppo NRTI sparing che in quelli "tradizionalmente concepiti" (16% versus 9% - gruppo efavirenz - e 6% gruppo lopinavir/r, $p < 0.05$). Da notarsi che i pazienti nel braccio lopinavir/r, rispetto agli altri due bracci, hanno avuto un incremento significativo ($p = 0.01$) di CD4 rispetto al basale. Nessuna differenza nell'aderenza. Nessuna differenza significativa nel tempo di interruzione per ragione di tossicità. La proporzione di pazienti con nuovi effetti collaterali dovuti ad alterazioni dei parametri di laboratorio è significativamente più alta nel gruppo NRTI sparing

($p < 0.01$), principalmente a causa dell'aumento dei trigliceridi.

Gli autori concludono che il fallimento virologico è meno frequente nel gruppo 2 NRTI + efavirenz piuttosto che nel gruppo 2 NRTI + lopinavir/r. L'efficacia virologica del gruppo NRTI sparing è simile a quella del gruppo 2 NRTI + efavirenz, ma con più mutazioni e quindi possibili resistenze ai farmaci.

Considerazioni: riteniamo utile, a pura trasparenza del lettore, riportare vari commenti apparsi in parte su un editoriale a latere sempre sul New England ed in parte su numerosi siti internazionali. La varietà di tali commenti fa comprendere bene come le prospettive di scenario future siano ampiamente discutibili.

- 1) Lo studio è su numeri importanti di pazienti. Se si fosse in un contesto elettorale, efavirenz dovrebbe formare "il nuovo governo".
- 2) La 'tenuta immunologica' di lopinavir/r non è messa in discussione, così come la sua alta barriera genetica.
- 3) L'attrattività di un regime NRTI sparing come terapia d'esordio torna in campo se si considerano i parametri virologici, tuttavia i rischi di creare mutazioni con questa strategia è forte. Non bene, inoltre, i parametri metabolici.
- 4) Per i pazienti che non possono utilizzare per

qualche ragione gli NRTI, questo studio rassicura sull'utilizzo del regime NRTI sparing in fase di esordio.

- 5) Lo studio è stato effettuato con vecchie formulazioni e vecchi farmaci (tra gli NRTI non sono stati infatti utilizzati tenofovir ed emtricitabina), questo significa che i risultati, oggi, se lo studio fosse adeguatamente riproposto, potrebbero cambiare.
- 6) Questo studio è una chiara conferma a non utilizzare, nella pratica clinica, i vecchi NRTI come terapia d'esordio.
- 7) Questo studio si basa su concetti vecchi: ha ancora significato porsi il problema dell'NRTI sparing in ragione di tossicità, visti i dati a disposizione, ad esempio, di tenofovir + emtricitabina come NRTI, oggi ampiamente usati nella pratica clinica?
- 8) Lo studio, implicitamente, conferma che i regimi contenenti efavirenz saranno molto utilizzati, visto anche il lancio delle nuove co-formulazioni.
- 9) Il "regime terapeutico magico", che unisce poche pillole, ottima tenuta virologica, nessuna formazione di mutazioni al fallimento, ottimo riscontro immunologico e nessuna tossicità, non esiste ancora.

Fonte: N Engl J Med 2008; 358: 2095-106. N Engl J Med 2008; 358: 2170-72.



41 Giugno 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. 41 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