

2009: TRANSIZIONE DIFFICILE

Dopo la crisi finanziaria dei mesi scorsi che ha devastato gli istituti di credito dei paesi industrializzati, è arrivata quella economica che prevede un 2009 con tasso di crescita negativo e PIL a -1.

Cosa significa per noi? La produzione industriale si contrae, il reddito scende, la gente spende meno, le entrate da tassazione nelle casse dell'erario diminuiranno. Dunque è prevedibile una contrazione del bilancio dello stato.

E questo non aiuterà l'amministrazione pubblica a mantenere la spesa sanitaria ai livelli adeguati alla domanda e contrarrà gli investimenti dedicati alla ricerca, tra di essi quelli necessari per migliorare la qualità della vita delle persone.

Se negli ultimi mesi del 2008 si è assistito ad una distribuzione di farmaci ospedalieri a singhiozzo (per non dire... all'ultimo blister), è prevedibile che il 2009 non si presenti con situazioni più tranquillizzanti per i cittadini affetti da patologie ad esito mortale o croniche e, tra l'altro, il prezzo dei farmaci innovativi, sia oncologici che antivirali, sta aumentando in maniera quasi esponenziale.

Ed infine, chi altro pagherà per la congiuntura negativa? Come al solito i Paesi in via di sviluppo a cui gli aiuti dai paesi industrializzati arriveranno col contagocce. Già il Segretario delle Nazioni Unite ha sollecitato i paesi che finanziano il Fondo Globale al rispetto degli impegni presi. Ma la contrazione ci sarà anche per loro.

Il 2009 non inizia in modo sereno.

Ninth International Congress on
**Drug Therapy in
HIV Infection**

9-13 November 2008
Glasgow, UK



- 2 BREVI
- 4 HPV - HIV
- 6 UN VIRUS CHIAMATO OMOFOBIA

- 8 ANTIDEPRESSIVI
- 9 ICAAC 2008
- 14 HIV9 2008

- 16 TERAPIA ANTIRETROVIRALE:
NUOVE LINEE GUIDA USA
- 16 HIV: OGGI LA PARTITA È PIÙ
SEMPLICE

BREVI

FILIPPO VON SHLÖSSER

LE STATINE CONTRASTANO L'INVECCHIAMENTO DELLE ARTERIE

Le statine, oltre a ridurre il colesterolo, sarebbero in grado di contrastare l'invecchiamento dei vasi sanguigni. A rivelarlo è uno studio dell'università di Cambridge che ha guadagnato le pagine della rivista 'Circulation Research'. Secondo i ricercatori, le statine sarebbero capaci di aumentare i livelli della proteina NBS-1, coinvolta nella riparazione dei danni al Dna cellulare, tenendo così a bada l'invecchiamento delle arterie. Partendo dal presupposto che le cellule del nostro organismo sono in grado di dividersi solo un limitato numero di volte, nelle persone con un cuore malconco le cellule arteriose si dividono molto più rapidamente, tra le 7 e le 13 volte più spesso del normale. Arterie e

vasi, dunque, invecchiano molto più in fretta in questi pazienti. Ma, stando allo studio dell'ateneo di Cambridge, questo processo potrebbe essere contrastato dalle statine, grazie alla capacità di queste molecole di aumentare il livello della proteina NBS-1. "È un eccitante passo avanti - commenta Martin Bennett, a capo della ricerca - che ci consente di capire che non solo le statine abbassano il colesterolo, ma sono anche in grado di proteggere i tessuti dai danni al Dna. Se si mostreranno capaci di fare da scudo anche ad altre cellule, potremmo un giorno impiegarle per limitare, ad esempio, i danni provocati da radio e chemioterapia".

Sanita.news, 29 settembre 2008

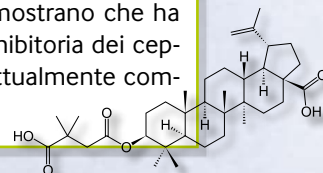
BEVIRIMAT

I risultati dello studio 114 della Panacos, hanno permesso lo sviluppo della formulazione in compresse da 100 mg di Bevirimat, inizialmente presentato su Delta come PA 457, grazie alla conferma della buona biodisponibilità della molecola.

Il Bevirimat (cfr. articolo ICAAC a pag. 10), primo farmaco della nuova classe di inibitori della maturazione, inizialmente previsto solo in formulazione orale, raggiunge il 68% dell'AUC, dato sovrapponibile a quello della soluzione orale.

Lo studio 205, ora in fase di definizione, prevede l'associazione del farmaco con terapia ottimizzata in pazienti il cui virus non abbia tre polimorfismi virali chiave. Tali polimorfismi sono stati identificati alle posizioni 369, 370 e 371 e predicono la risposta al farmaco.

Il farmaco ha una potente attività contro vari ceppi virali dell'HIV e gli studi finora svolti su 500 pazienti, mostrano che ha una notevole capacità inibitoria dei ceppi resistenti a farmaci attualmente commercializzati.



CHAT E HIV: AH, LE CHAT..!

La maggior parte degli uomini che frequentano le chat gay non conoscono il proprio stato sierologico. Il 17% degli uomini HIV positivi e circa tre quarti di coloro che non hanno mai fatto il test, dichiarano online, di essere sieronegativi (Journal of Urban Health, Minnesota, settembre 2008).



Uno studio dell'Università del Minnesota, che ha intervistato oltre 15.425 persone, ha rilevato che per gli uomini HIV positivi esiste un grave problema nel rivelare il proprio stato sierologico in quanto limita l'interesse dei partner eventuali. È stato rilevato anche che la percentuale più alta di rapporti anali non protetti avviene più frequentemente tra uomini HIV positivi.

Il Center for Disease Control and Prevention degli USA (CDC) stima che circa il 25% delle persone HIV positive non conoscono il proprio stato sierologico. Il fatto che un quarto degli uomini intervistati nello studio che non hanno mai fatto il test dichiarino nei loro profili online di essere negativi e che l'11% di essi pratici sesso anale non protetto ha un impatto significativo nella trasmissione dell'HIV.

<http://www.aidsmeds.com/articles/>

TRASPARENZA

Merck & Co. E Eli Lilly hanno annunciato negli Stati Uniti che, a partire dal 2009, dichiareranno pubblicamente tutti gli emolumenti che daranno a medici che parlano a nome delle loro aziende o dei loro prodotti. Ciò in ottemperanza di una nuova norma, ma soprattutto, afferma Merck, per dare

trasparenza alle liberalità devolute a società di medici e alle iniziative di formazione dirette ai medici. L'operazione di trasparenza prevede inoltre, da parte di Merck, la pubblicizzazione di risultati di studi, e di tutte le proprie operazioni, dalla ricerca alle vendite e tutte le tecniche di marketing"

BENEFICI DELLA PEP IN CASO DI INSUCCESSO PROFILATTICO

La profilassi post esposizione, anche nei pochi casi di insuccesso nella prevenzione, permette di avere una infezione da HIV molto debole e con carica virale bassa. È stato affermato sul Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.

Data la casistica esigua dei fallimenti della PEP, il caso riportato sul Journal si riferisce ad un paziente cui è stata somministrata la PEP, con solo Truvada. Nonostante si sia positivizzato, ha mantenuto il proprio patrimonio immunologico ed una carica virale al di sotto della casistica delle persone durante la fase acuta dell'infezione che non hanno avuto accesso alla PEP.

In particolare la viremia plasmatica di questa persona, in due diverse misurazioni, è stata di 213 e 647 copie. In seguito, il picco

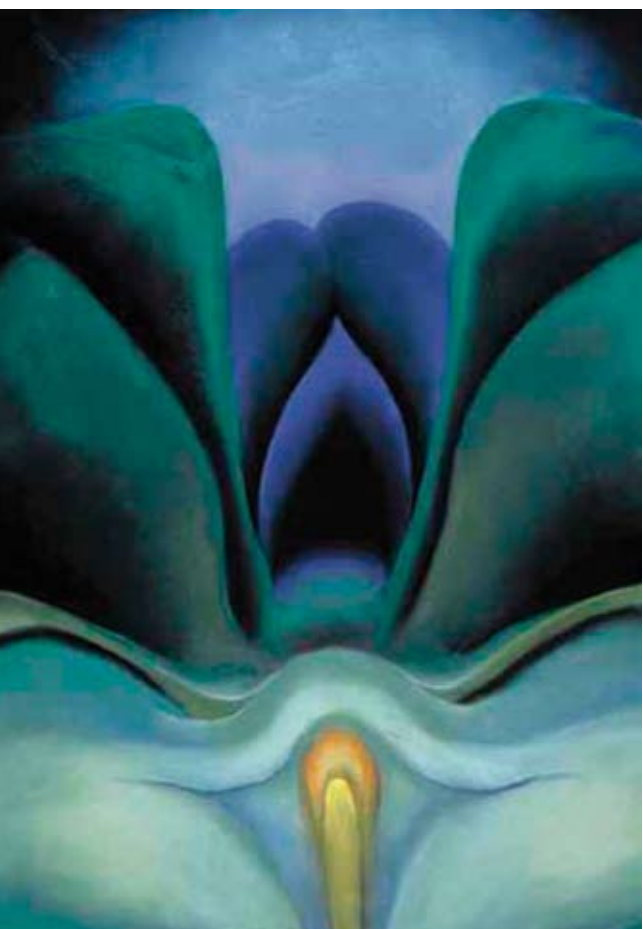
raggiunto è stato di 3500 copie. I CD4 sono scesi ad un nadir di 750 copie. Non si è riscontrata la tipica sindrome da seroconversione. La risposta anticorpale è stata molto bassa e non si sono riscontrate mutazioni genetiche né al tenofovir, né all'FTC.

I ricercatori hanno concluso che questo caso invita ad un approfondimento della ricerca sull'uso di antiretrovirali per ridurre la trasmissione dell'infezione, in uno scenario in cui la prospettiva di un vaccino resta molto distante e i microbici sono ancora molto dubbi nella prevenzione dell'HIV tra uomini.

Gus Cairns, 9/10/2008

Ref. Prada N et al. Drug-susceptible HIV-1 infection despite intermittent fixed-dose combination tenofovir/emtricitabine as prophylaxis is associated with low-level viremia, delayed seroconversion, and an attenuated clinical course. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 49(2):117-122. 2008.

ABCDEFHG **HIV** ABCDEFHG **HPV** ABCDEFHG **HIV** WXY



Opere di Georgia O'Keefe

CHE COS'È L'HPV?

È un virus a trasmissione sessuale tra i più comuni, di cui si conoscono più di 200 tipi. Vive nella superficie più piatta e sottile della pelle, cioè, nell'epitelio. Queste cellule coprono anche la superficie della vagina, della vulva, della cervice, dell'ano, pene, bocca e gola, motivo per il quale il sesso è la via di contagio più comune dell'HPV.

INCIDENZA

Si stima che il 75% delle persone sessualmente attive, tra i 15 ed i 49 anni, ha almeno un tipo d'infezione da HPV. Spesso non provoca sintomi e la maggior parte delle persone supera l'infezione da sola, entro 6 -12 mesi. Per le persone con HIV la situazione, però, può essere molto diversa. Infatti, L'HPV è diventata una preoccupazione crescente in questa categoria della popolazione dato che sono ad alto rischio sia per il contagio che per lo sviluppo della malattia.

RISCHI

Sebbene la maggior parte dei tipi di HPV non causa malattie gravi, alcuni possono comportare **problemi di cancro**. Se non sono trattati, questi tipi di virus ad alto rischio possono causare **tumori anali e alla cervice** e, anche se con meno frequenza, alla vulva, al pene e allo scroto.

Alcuni tipi di HPV causano verruche comuni ai piedi e alle mani. La maggior parte di queste sono causate dai tipi 1, 2 e 4. Circa altri 40 tipi sono responsabili dei condilomi genitali, mentre circa una dozzina può causare displasia, crescita di cellule anormali o atipiche che possono degenerare in cancro. I tipi di HPV 6 e 11 provocano circa il 90% dei condilomi genitali. I tipi 16 e 18 provocano circa il 70% del cancro alla cervice ed all'ano.

La displasia intorno all'ano è chiamata neoplasia anale intraepiteliale (AIN), mentre la displasia nella zona cervicale è chiamata neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN). Uno studio ha trovato AIN e CIN in più del 10% di uomini e donne HIV+. Un altro studio ha dimostrato che le donne con HIV hanno un'incidenza molto maggiore di CIN che le donne HIV negative.

Anche se i tipi di HPV che causano le verruche genitali non sono cancerogeni, bisogna stare attenti dato che se si ha un tipo qualsiasi di HPV, se ne possono avere anche altri tipi che causano il cancro. Questo rischio è maggiore per le persone con HIV.

SINTOMI

Spesso non si manifestano, anche se sei infettato con tipi di HPV ad alto rischio. Questo aspetto rende più difficile sapere se hai il virus, motivo per il quale lo si dovrebbe considerare parte fondamentale della routine sanitaria. Alcuni medici possono ritenerlo poco importante obbligando te a sollevare questo tema durante la visita medica.

Le verruche o condilomi genitali possono comparire in qualsiasi punto (vagina, vulva, cervice, pene, scroto, ano e le zone circostanti gli organi sessuali come l'inguine o l'interno delle cosce) da alcune settimane fino a qualche mese dopo il contatto con il virus. Sono piccole protuberanze isolate o in gruppo e possono essere rotonde o piatte e di diverse dimensioni. Altre volte somigliano un cavolfiore. Possono diventare più grandi con il tempo. Non sono causate dallo stesso HPV che causa il cancro. Comunque, se hai verruche genitali, potresti essere stato esposto anche ad altri tipi di HPV che potrebbero causare il cancro.

Per rilevare la presenza di displasia, dato che i sintomi spesso non sono presenti, è importante praticare regolarmente il Pap test. Questo test può essere utilizzato per rilevare la presenza di displasia nella cervice e nell'ano. La pratica del Pap test di routine nelle donne ha diminuito notevolmente la quantità di casi di tumore alla cervice negli Stati Uniti.

COME SI DIFFONDE?

Durante il sesso orale, vaginale e anale tramite il contatto delle mucose, i fluidi corporei e le piccole ferite della pelle. Ciò comprende le superfici della pelle visibili, come la superficie della vulva, ma anche quelle non visibili, come la cervice o l'ano.

CHI È A RISCHIO?

Le **persone sessualmente attive**, soprattutto in età precoce. Maggior è la quantità

PATOLOGIA

di partners sessuali, maggior è il rischio di contagio. Il virus si verifica più spesso nelle persone tra i 17 ed i 33 anni di età, anche se chiunque, a qualsiasi età, è a rischio di contagio. Inoltre, è stato dimostrato che il fumo rappresenta un rischio ancora maggiore di contagio.

Le persone con HIV, a causa dell'indebolimento del sistema immunitario, sono più vulnerabili al contagio e manifestano sintomi più acuti, cioè, verruche genitali che persistono o ricompaiono dopo il trattamento e tassi più alti di displasia della cervice e anale. Gli omosessuali o bisessuali sessualmente attivi hanno rischi molto maggiori di displasia e cancro anale. Tutte le persone con HIV sono anche a rischio più elevato di displasia anale, anche se non hanno avuto sesso anale.

COME PREVENIRE L'HPV?

Non è facile determinare se qualcuno è infettato con HPV. **Le persone che non hanno sintomi o segni di HPV possono trasmettere l'infezione.** L'uso del profilattico aiuta a prevenirlo, ma non protegge completamente dato che il virus può vivere in zone della pelle che non sono coperte dal profilattico. Tuttavia, gli studi hanno dimostrato che l'uso del profilattico ha comportato un calo significativo dei casi di contagio. È consigliato usarlo **sempre** per averne la massima protezione e **metterlo prima di qualsiasi contatto** con una zona possibilmente infettata.

Inoltre, è stato anche dimostrato che smettere di fumare contribuisce notevolmente a ridurre il rischio di contrarre l'HPV.

VACCINI E HPV

Di recente, è stato messo a disposizione Gardasil, vaccino per le donne, che può ridurre notevolmente il rischio di contagio di alcuni tipi di HPV. Questo vaccino protegge contro i tipi di basso rischio 6 e 11 e contro quelli ad alto rischio del tipo 16 e 18 ed è altamente efficace per le donne che non hanno mai avuto questi tipi di HPV. Le linee guida raccomandano il Gardasil per ragazze

di 11-12 anni, prima che diventino sessualmente attive, ma è raccomandato anche per soggetti tra i 9 ed i 26 anni di età.

Il 13 novembre scorso, Merck ha reso noto che Gardasil è efficace nella prevenzione delle malattie collegate all'HPV anche negli uomini. Lo studio relativo, in fase III, ha esaminato circa 3,400 uomini eterosessuali, tra i 16 ed i 23 anni, e 600 uomini omosessuali tra 16 – 26 anni di età. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi collegati al vaccino. Si tratta di uno studio in corso e i dati successivi saranno inviati alle agenzie regolatorie appena disponibili. Gardasil ha dimostrato di essere efficace nel 90,4%, riducendo lesioni genitali esterne causate dai tipi 6, 11, 16 e 18 di HPV (dati presentati all'EUROGIN).

Cervarix (GSK), un altro vaccino in commercio, protegge contro i tipi di HPV ad alto rischio 16 e 18 e anche contro i tipi 31 e 45 grazie alla sua "cross protection". In particolare, il ceppo 45 insieme al 16 e 18, sono i maggior responsabili del 90% dei casi di adenocarcinoma. Non previene contro i condilomi genitali.

Essere stati vaccinati non esime la donna dalla necessità di essere sottoposta regolarmente al Pap test. Finora, nessuno dei vaccini è usato negli uomini, anche se alcuni studi stanno cercando di valutarne la sicurezza e l'efficacia.

HPV E DISPLASIA DELLA CERVICE

Gli standard di cura per lo screening della displasia della cervice sono in vigore dal 1960. Tutte le donne dovrebbero iniziare

PROTOCOLLI DIAGNOSTICI

Uno studio venezuelano, presentato alla Conferenza Internazionale del Messico, ha studiato l'incidenza dell'HPV ad alto rischio e della neoplasia anale intraepiteliale (AIN) negli omosessuali.

L'AIN è più comune in questo gruppo di persone a causa dei rapporti anali, ma è molto frequente sia nei maschi che nelle femmine anche se non hanno rapporti sessuali anali. Comunque vari studi dimostrano una maggior incidenza di HPV nelle donne.

Questo tipo di studi conferma la necessità di protocolli per la valutazione dell'HPV, soprattutto negli omosessuali e in tutti coloro a rischio di AIN. L'aumento dell'incidenza delle malattie da HPV nelle persone con HIV necessita di una particolare attenzione da parte dei medici che debbono identificare tempestivamente i possibili rischi derivanti da questo virus. Non tutti i centri clinici effettuano esami diagnostici in forma routinaria. Si conferma la necessità di creare uno standard di analisi, controllo e cura tuttora inesistenti.



GARDASIL NON PROVOCA EFFETTI COLLATERALI GRAVI

Le autorità sanitarie americane hanno emesso un rapporto positivo sulla sicurezza del Gardasil, (Merck) dopo aver esaminato i dati di 375.000 donne e ragazze che hanno ricevuto il vaccino.

Sono stati segnalati rapporti di più di 10.000 casi di possibili effetti collaterali connessi con il vaccino. La maggior parte di questi sono problemi relativamente lievi e di breve durata, come nausea e febbre.

Dopo la valutazione di un ampio gruppo di

dati provenienti da diverse organizzazioni di salute, gli ufficiali hanno stabilito che molti effetti collaterali gravi – infarto, trombi, sindrome di Guillain-Barre, che provoca l'indebolimento dei muscoli – non erano più comuni tra le donne che avevano ricevuto il vaccino che tra quelle che non l'avevano mai ricevuto.

Il CDC (Centers for Disease Control) ha notato anche che vi sono stati 26 rapporti di

morti tra le persone che avevano ricevuto Gardasil, ma che "non vi era un modello comune che potesse suggerire che i decessi erano dovuti a causa del vaccino". Ha affermato anche che "la autopsia, i certificati di morte o la documentazione clinica di questi casi non collegavano la morte all'uso del vaccino."

Fonte: The Wall Street Journal, Jacob Goldstein, 23 ottobre 2008

IL CASO:

Giugno 2008. Un paziente HIV positivo, con storia di carcinoma, è sottoposto a visita chirurgica presso il Policlinico Gemelli di Roma, per condilomi anali.

Dopo breve degenza, il paziente, operato, rientra a casa e, controllato de visu il sito dell'intervento, scopre che alcuni condilomi sono ancora presenti.

Visita di controllo a settembre: il chirurgo,

all'anamnesi, sostiene che si tratta di recidive, ma il paziente conferma che i condilomi erano presenti dopo 3 giorni dall'intervento. Dunque, non recidivi, ma lesioni non asportate. Il chirurgo afferma che, dopo aver bruciato la prima lesione, è difficile vedere se ve ne sono altre (sic!).

Il paziente chiede il risultato dell'esame istologico e il chirurgo afferma che si trova in cartella clinica. In cartella clinica, però,

non vi è né l'esame istologico né la tipizzazione dell'HPV in quanto non richiesti dal chirurgo.

Sembra che non siano state rispettate le normali prassi, né la logica, né la "good clinical practice". Insomma, esattamente il contrario di quanto affermato dalle fonti dell'articolo.

F.v.S.

ad essere sottoposte al Pap test di routine entro tre anni dopo essere diventate sessualmente attive e non oltre i 21 anni di età. Nella maggior parte dei casi si intende come routine ogni tre anni se il risultato è normale e più frequentemente in caso di presenza di displasia.

HPV E DISPLASIA ANALE

L'infezione da HPV anale è piuttosto comune. Si trasmette durante il contatto sessuale, ma può anche accadere tramite il contatto con altre zone del corpo infettate. Solo una parte della popolazione con HPV anale sviluppa problemi di neoplasia intraepiteliale (AIN) e sebbene le probabilità di sviluppare cancro anale sono ancora minori, il tasso di questo tipo di complicanza continua a crescere, soprattutto tra le persone sieropositive.

COME VIENE DIAGNOSTICATO L'HPV?

Per diagnosticare l'HPV, i medici controllano la presenza di displasia o di verruche genitali. Il primo approccio è l'esame visivo e le zone del corpo da controllare possono includere le parti esterne, quelle intorno ai genitali e quelle interne, quali vagina, cervice, retto e ano. La displasia può essere individuata con il Pap test. Nelle donne si usa normalmente per controllare la cervice, ma può anche essere usato per controllare l'ano in uomini e donne. Il test consiste in strofinare la zona da studiare per esportare alcune cellule da esaminare al microscopio.

Quando il risultato del Pap test non è chiaro, può essere effettuato anche un test del DNA dell'HPV per vedere quali tipi di HPV sono presenti e valutare se vi è bisogno di un trattamento più aggressivo.

Alcuni ricercatori sostengono che il Pap anale e della cervice dovrebbero essere effettuati ogni anno nelle persone ad alto rischio: persone con HIV, persone con storia di rapporti anali, donne con storia di CIN, chiunque abbia meno di 500 CD4

Altri specialisti pensano che una visita clinica accurata tramite il classico esame rettale può individuare tanti casi di cancro all'ano come il Pap anale. Si può praticare anche la

anoscopia ad alta risoluzione (HRA) per studiare i tessuti più accuratamente.

Per un ulteriore esame della cervice, il medico può utilizzare un colposcopio, che è un microscopio speciale che analizza le cellule della cervice, della vagina e della vulva. La biopsia della cervice o dell'ano può essere effettuata nel corso del Pap-test e consiste nella rimozione di un piccolo estratto di tessuto per controllare se vi sono cellule anormali.

COME SI TRATTA L'HPV?

Non vi è un trattamento specifico contro il virus, tranne nel caso delle donne e di certi tipi di HPV, come abbiamo esposto prima. Dato che il sistema immunitario della maggior parte delle persone è in grado di eliminare l'HPV entro 6-12 mesi, non sono stati sviluppati trattamenti per curare il virus.

Il trattamento contro l'HPV si concentra, quindi, in generale, sull'eliminazione dei sintomi, come verruche genitali e displasie. Esistono molti trattamenti e la scelta dipende dal livello dell'infezione e dal tipo di lesione:

Le displasie e le verruche possono essere rimosse con:

- L'ago elettrico o il laser
- Congelandole con azoto liquido (criochirurgia)
- Con agenti chimici come l'acido tricloracetico, la podofilina o podofilossina (*non debbono essere usati durante la gravidanza*).
- Fluorouracile (Efudix) e interferone-alpha. Il fluorouracile esiste in forma di crema. L'interferone deve essere iniettato sulle verruche.
- Imiquimodina (Aldara) è stato approvato per il trattamento delle verruche genitali (*può essere utilizzato durante la gravidanza*).

È importante parlare con il medico per individuare il trattamento più adatto alla propria situazione. L'infezione da HPV può durare per molto tempo, specialmente nelle persone HIV positive. Dopo il trattamento, le verruche genitali e la displasia possono tornare, quindi il trattamento può richiedere diversi mesi ed è fondamentale il controllo periodico.

Il trattamento delle verruche genitali può

essere fatto da te stesso/a, mentre quello della displasia deve essere effettuato soltanto dal medico. Alcuni trattamenti possono causare più disagio rispetto ad altri, e alcuni richiedono più tempo di guarigione.

VIVERE CON HPV E HIV

Dato che...

- L'HPV e le sue complicanze sono più comuni e persistenti nelle persone con HIV.
- Le donne HIV-positive sono più a rischio di displasia della cervice.
- Gli uomini e le donne HIV-positivi sono più a rischio di displasia anale, anche se non hanno avuto sesso anale.
- L'indice di displasia anale è molto più elevato negli uomini omosessuali e bisessuali con HIV.
- Quasi tutti gli uomini HIV positivi che hanno avuto rapporti anali hanno qualche tipo di infezione da HPV.
- Le persone con meno di 100 CD4 hanno maggiori probabilità di avere HPV persistente e i trattamenti risultano meno efficaci che in quelle con CD4 più elevati.

...è importante impegnarsi con il proprio medico per ottenere controlli di routine più frequenti di displasia anale ed alla cervice.

HPV, GRAVIDANZA, BAMBINI

Il rischio di contagiare con l'HPV al bambino durante la gravidanza o il parto è molto basso, ma il trattamento contro l'HPV può causare problemi durante la gravidanza. Assicurati di informare il medico se sei incinta o hai intenzioni di rimanerci al momento di valutare le opzioni terapeutiche contro l'HPV.

Dato che l'HPV che provoca verruche genitali e displasia è trasmesso sessualmente, vi sono poche preoccupazioni per i bambini. Gardasil, l'unico vaccino approvato finora contro l'HPV, è raccomandato per le ragazze a partire dai 9 anni, prima di essere sessualmente attive, ma non esiste ancora alcun vaccino per proteggere i ragazzi contro l'HPV.

Fonte: www.projectinform.org



UN VIRUS CHIAMATO OMOFOBIA

GRAVISSIME LE DICHIARAZIONI DELL'ONOREVOLE PAOLA BINETTI CHE, CHIAMATA A COMMENTARE LE LINEE GUIDA PER LE AMMISSIONI AL SACERDOZIO, ACCOSTA ESPLICITAMENTE L'OMOSESSUALITÀ ALLA PEDOFILIA.

La deputata democratica afferma che "queste tendenze omosessuali fortemente radicate presuppongono la presenza di un istinto che può risultare incontrollabile. Ecco: da qui scaturisce il rischio pedofilia. Siamo davanti ad un'emergenza educativa".

Parole da brivido. Bertold Brecht, nella sua stagione più ricca quando i suoi tamburi nella notte risuonavano venti di guerra, le avrebbe associate a quelle mani sporche che faticano a lavarsi via le sozzure raccolte.

Tutti a questo punto dovrebbero scendere in piazza: gli ebrei, alla luce di quello che hanno passato, le donne mussulmane, a portare il velo, la comunità GLBT, la cui vita affettiva e sessuale non si esercita certo in istinti brutali e incontrollabili verso nessuno, tanto meno verso i bambini, i preti la cui virilità non può essere omo bensì etero, e le puttane intollerabilmente costrette a far finta di prendere l'autobus per lavorare...!

L'omofobia (il 17 maggio ricorre la Giornata Internazionale Contro l'Omofobia – IDAHO International Day Against Homophobia, una giornata per esprimersi contro l'omofobia in tutto il mondo e per educare al rispetto di gay, lesbiche e transgender) continua a generare una situazione pesante in cui le stesse persone omosessuali rifiutano per prime, almeno in pubblico, la parola "omosessuale". Non a caso la nascita del movimento di liberazione omosessuale ha imposto in tutto il mondo il termine gay, inizialmente usato soprattutto per gli uomini, ma da qualche anno anche per parlare di donne lesbiche, acronimo di quella frase manifesto – Good As You – che alla gaiezza e alla spensieratezza antirazzista (come te, buono come te, siamo tutti uguali nella diversità), troppo spesso fraintese come frivolezza e promiscuità, interpone il senso universale di uguaglianza.

Il piatto della bilancia pende sempre dalla parte dei cosiddetti "integrati" e "integralisti" cattolico-televisivi, tra un'irruzione alla tivù dell'ennesima fiction su un prete buono (senza nulla togliere a chi fa del bene) e un intervento dal pulpito di un politico a cui manca solo il cilicio nell'ennesimo apologo sulla famiglia con la EFFE maiuscola immune

da qualsivoglia malattia, virus, influenza batterica, pestilenza, indecenza, trascendenza, e comunque avulsa dal sottosuolo dei valori etico-morali fondamentali della società.

Perché gli uomini hanno paura di se stessi? Dimenticando i valori più sacri, quelli che si hanno verso di sé, diventano momentaneamente caritatevoli, nutrono chi ha fame e vestono chi è nudo, ma è lo spirito ad essere affamato e rimanere nudo. Se la nostra razza non ha più coraggio è perché forse non ne ha mai avuto. Alla base della morale c'è il terrore della società, e il terrore di Dio è il grande segreto della religione: questi sono i sentimenti che dominano gli uomini.

Eppure, se ogni uomo visse la vita pienamente e completamente, se ogni sentimento prendesse forma, ogni pensiero espressione, se i sogni diventassero realtà, noi vivremmo un nuovo rinascimento, mettendo da parte il cupo medioevo che intride l'anima. Perché non c'è nulla che possa guarire l'anima se non i sensi e non c'è nulla che possa guarire i sensi se non lo spirito.

Da "La corsa di Billy" passando per "Morte a Venezia", vorrei virare la riflessione sull'omofobia in quella che potrei definire "auto-omofobia", incamminandomi nel bosco letterario del furore e dell'auto-censura che emergono in una commedia teatrale cult di Mart Crowley, "Festa per il compleanno del caro amico Harold", scritta alla fine dei caldi anni sessanta.

A differenza del romanzo della Warren, dove l'aspetto omofobico era combattuto sulla pelle dei protagonisti, e del lungo racconto di Mann, dove l'omofobia si identificava nella malattia del professore omosessuale, la commedia drammatica di Crowley pone il tassello dell'auto-accettazione sofferta del proprio io innanzi al mondo, microcosmo cartesiano riflesso di una realtà fittizia, impura, ombra di se stessa.

A casa di Michael è organizzata la festa per il compleanno di Harold. È una festa particolare, perché tutti e sette gli amici sono gay. Prima dell'arrivo del festeggiato, si agguingono alla serata un midnight cowboy, un ragazzo pagato da Emory per cantare gli

Opere di:
Fabrizio Buttafava



sa), a cominciare da quella GLBT, dove, vuoi per cultura, formazione ed educazione religiosa, gran parte dei suoi esponenti ancora oggi, nel ventunesimo secolo, non si accettano, vivendo la propria condizione con frustrazione e a volte sgomento...

Siamo dunque agli antipodi di quello slogan acronimo di GAY (Good As You) che segnava la svolta di Stonewall alla fine degli anni sessanta, i cosiddetti moti di Stonewall, in piena rivoluzione e liberazione sessuale, e la rivincita della comunità contro le forme omofobe degli eterotaleban-sessuali e della società socialmente riconosciuta. Così

andarono le cose quell'estate... Era il 27 giugno 1969 e lo "Stonewall Inn" era pieno di gente. Il locale di Christopher Street, nel Greenwich Village, era uno dei più noti locali gay di Manhattan, discretamente appartato dall'esterno e periodicamente tartassato dalla polizia con una scusa o l'altra. Era frequentato da pochi vistosi travestiti e molti anonimi clienti, soprattutto giovani, assicurati dalla riservatezza del posto e dal fatto che la polizia portasse sempre via per prime le checche e desse loro il tempo di dileguarsi.

Quel venerdì verso mezzanotte sei agenti della polizia di New York, quattro uomini e due donne, piombarono nel locale con un mandato per controllare che non venissero venduti alcoolici, per cui i gestori non avevano mai ottenuto la licenza (fino a due anni prima nessun locale poteva servire alcoolici agli omosessuali, per legge). Il mandato era pretestuoso, il reato tollerato in mille altri casi, ma era un'occasione per far tenere bassa la cresta ai locali gay. I poliziotti minacciarono e ruppero oggetti a colpi di manganello, facendo uscire i clienti a uno a uno e fermando i travestiti. Ma quella sera qualcuno reagì. Non solo le solite energumene truccate e sui tacchi che volevano saggiamente sfuggire alla notte in cella: per la prima volta gli avventori resistettero all'intimidazione assieme, uomini e donne, gay e eterosessuali. Gli scontri durarono un paio

d'ore, con alcuni feriti non in modo grave e una dozzina di arrestati sia eterosessuali che gay. Nelle sere successive le manifestazioni davanti allo Stonewall ripresero e si scontrarono ancora con la polizia che voleva disperderle. Il seme era gettato, e dalle pavide e represses associazioni "omofile" si staccò nelle settimane successive un movimento più radicale di persone che chiedevano di avere i diritti degli altri (e che vennero accusati dalle prime di essere "comunisti" e voler compromettere il quieto vivere) e sceglievano per la prima volta di usare la parola "gay" per le loro rivendicazioni. Tra i volantini diffusi in quei giorni, uno diceva "Pensate che gli omosessuali siano disgustosi? Potete scommetterci il culo che lo siamo!". Per questo motivo il 28 giugno è stato scelto come la "giornata mondiale dell'orgoglio GLBT" o "GAY PRIDE".

Come un virus ha sempre due facce, quella buona e quella cattiva, il volerlo e poterlo tenere sotto controllo attraverso una terapia adeguata, ma anche con la volontà interiore e l'energia positiva delle persone care ragionate di vita, di una vita già di per sé da vivere; come la sindrome della cura soffre di quella schizofrenia che spesso il paziente si impone pur di sfuggire al senso opprimente di sentirsi un malato cronico, così sulla bilancia dell'esistenza, nel giardino del bene e del male, pendono ora da una parte, ora dall'altra, le condizioni dell'essere e dell'apparire, del mostrarsi per quel che si è, combattenti e combattuti, e il volersi a tutti i costi camuffare: lo stigma e il disagio non sono solo esteriori, ma anche interiori, dovuti a un sentire lontano l'appartenenza al mondo.

Questa condizione, spesso associata a un disagio di malattia quale l'hiv, è anche l'handicap dell'auto-repressione sociale, per vincere la quale è necessario quell'orgoglio baldanzoso, ma anche risucchiante, che riesce a rompere il muro di gomma dell'ipocrisia e dei falsi valori.

Oggi giorno la diversità, sia essa dello spirito, sia essa di una qualche patologia clinica, andrebbe affrontata con la serenità dei "tempi moderni". Tutti "potremmo" essere diversi, e "tutti" potremmo essere sieropositivi... senza marchi, senza paure assurde dettate solo dall'ignoranza.

auguri a Harold, ed Alan un vecchio compagno di scuola di Michael, non omosessuale ed al quale il padrone di casa non vorrebbe svelare il segreto. Emory, il più effeminato di tutti, s'impunta nel non voler nascondere la sua verità, irritando tanto Michael quanto lo stesso estraneo. Dopo l'arrivo di Harold, dopo lo scarto dei regali, e dopo che tutti hanno fumato marijuana e bevuto in abbondanza, Michael organizza un gioco con il telefono. Chi avrà il coraggio di chiamare la persona che ha amato di più nella vita, riuscirà a vincere. Molto interessante è il piano narrativo sul quale si sviluppa la storia, con una prima parte corale che vede il gruppo affiatato ed una seconda parte, quella del gioco al telefono, che vede soli tutti i festeggiati, ognuno in difficoltà ad affrontare la propria diversità.

La commedia divenne anche un film nel 1970 diretto da un celeberrimo William Friedkin, quello de "L'esorcista" tanto per intenderci, dove il regista fa della commedia una trasposizione amara e sofferta, i cui personaggi appaiono tutti frustrati dalla loro condizione, dal doversi nascondere, dal non riuscire ad amare come vorrebbero, e difficile è soprattutto la condizione di Michael (il padrone di casa), che alla fine è il più debole di tutti perché ancora non si accetta così com'è. Questo film fu il primo film di Hollywood sull'omosessualità e come tale segnava anche quella che potremmo chiamare l'auto-omofobia all'interno delle minoranze (nessuna esclu-

ANTIDEPRESSIVI: FARMACOCINETICA, FARMACODINAMICA E INTERAZIONI CON GLI ANTIRETROVIRALI

LA PREVALENZA DEI DISTURBI MENTALI NEI PAZIENTI SIEROPOSITIVI È PARI A CIRCA IL 50% DEI CASI, TRA I QUALI I DISTURBI DEPRESSIVI PRESENTANO UNA PREVALENZA DEL 36%. IL DISTURBO DEPRESSIVO, INOLTRE, SEMBRA ASSOCIARSI AD UNA RIDOTTA COMPLIANCE FARMACOLOGICA ANTIRETROVIRALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA HIV ^(1,2).

I farmaci antidepressivi più frequentemente prescritti alle persone con HIV appartengono a tre classi (triciclici - TCAs, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina - SSRIs e inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e noradrenalina - SNRIs). Nella malattia da HIV, così come in altre patologie croniche, i pazienti sono sottoposti ad un regime terapeutico composto da più medicinali e, di conseguenza, ad un maggior rischio di interazioni farmacologiche. Per tale motivo, la scelta di un farmaco antidepressivo dovrebbe essere dettata dalle possibili interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali, essendo entrambi metabolizzati dal sistema citocromo P450 o CYP, complesso enzimatico prevalentemente epatico e deputato al metabolismo dei farmaci stessi.

I farmaci inibitori delle proteasi e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, infatti, sono metabolizzati dal CYP, ma allo stesso tempo possono inibirne o indurne l'attività enzimatica stessa. Il ritonavir, ad esempio, è metabolizzato da alcune isoforme del citocromo P450 (CYP3A4 e 2D6) ed inibisce, allo stesso tempo, gli isoenzimi 3A, 2D6, 2C9 e 2C19, generando interazioni con farmaci metabolizzati da questi stessi isoenzimi. fosamprenavir, indinavir e nelfinavir, oltre ad essere metabolizzati dal CYP3A4, inibiscono moderatamente lo stesso enzima e le loro proprietà farmacocinetiche possono variare per la comparsa di reazioni avverse, anche a dosaggi terapeutici. Il CYP3A4 può essere indotto da nevirapina e, in parte, da efavirenz, mentre può essere inibito, come anche gli isoenzimi 2C9 e 2C19, dall'efavirenz stesso. Gli inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici e l'inibitore della fusione virale enfuvirtide non sono, invece, metabolizzati significativamente dal CYP e, quindi, presentano un minor rischio di interazione con altri farmaci.

Interazioni con gli antiretrovirali sono possibili con tutti i farmaci SSRIs, per il loro potere inibente sul CYP2D6 (3). Fluoxetina e paroxetina, ad esempio, possono indurre tossicità incrementando i livelli degli inibitori delle proteasi. Effetto analogo si ha con fluvoxamina, inibitore del CYP1A2. Setralina, citalopram ed escitalopram, invece, sembrano avere meno effetti sul CYP e, quindi, minori

probabilità di interazioni.

Gli SSRIs, quali fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram ed escitalopram, trovano largo impiego nella cura della depressione maggiore e di altri disturbi psichiatrici. In diversi trials clinici, fluoxetina si è dimostrata efficace nel trattamento della depressione maggiore in pazienti affetti da HIV (4). La sua associazione con ritonavir, tuttavia, ha determinato incrementi nelle concentrazioni di quest'ultimo. L'insorgenza, inoltre, di una sindrome serotoninergica, con agitazione, diarrea, febbre, iperreflessia, incoordinazione, cambiamento dello stato mentale, mioclono e tremore, conseguente al trattamento antidepressivo stesso, è stato attribuito all'incremento di serotonina a livello cerebrale, probabilmente per l'azione inibente di ritonavir sul CYP2D6 ed il conseguente aumento delle concentrazioni di fluoxetina stessa.

Gli SNRIs presentano le stesse indicazioni terapeutiche degli SSRIs e sono anch'essi metabolizzati dal CYP. Venlafaxina riduce la concentrazione plasmatica di indinavir. Poco è invece noto sugli effetti della duloxetina nei pazienti HIV, anche se, essendo metabolizzata dal CYP2D6 e 1A2, la sua combinazione con un inibitore del CYP stesso, come ritonavir, potrebbe incrementarne la gravità degli effetti avversi.

I TCAs, meno utilizzati per il loro scarso profilo di sicurezza e tollerabilità, sono metabolizzati dal CYP e gli antiretrovirali, inibendo tali enzimi, possono indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei TCAs stessi, con insorgenza di reazioni avverse anche gravi per il loro basso indice terapeutico.

In conclusione, i disturbi depressivi presentano un'alta incidenza in corso di infezione da HIV ed un monitoraggio psichiatrico sarebbe auspicabile per un

loro pronto ed adeguato trattamento. Una terapia antidepressiva, dove indicato, potrebbe migliorare sia la qualità di vita che la compliance farmacologica in tali pazienti ^(3, 4), ma il rischio di interazioni farmacologiche è un'evenienza da non sottovalutare per gestire al meglio la politerapia del paziente con HIV.

È quindi auspicabile lo sviluppo di trials clinici di valutazione delle correlazioni tra farmaci antidepressivi, trattamenti antiretrovirali e monitoraggio viro/immunologico, per meglio definire i benefici "indiretti" della terapia antidepressiva sul controllo dell'infezione da HIV.

Alessandro Clemenzi
U.O.S. Malattie Neuromuscolari (U.O.C. di Neurologia), Azienda Ospedaliera Sant'Andrea - Il Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università di Roma "Sapienza"
 Francesco Matrisciano,
 Ferdinando Nicoletti
Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Università di Roma "Sapienza"

Bibliografia

- 1 Storace F. et al. 2002. Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, S136-S139.
- 2 Kalichman SC. 2008. Co-occurrence of treatment nonadherence and continued HIV transmission risk behaviors: implications for positive prevention interventions. *Psychosom Med*, 70: 593-597.
- 3 Evans DL. Et al., 1996. Depression in the medically ill: management considerations. *Depress Anxiety*, 4: 199-208.
- 4 Kalichman SC. Et al., 1994. Factors associated with risk for HIV infection among chronic mentally ill adults. *Am J Psychiatry*, 151: 221-227.





ICAAC

DELTA N.44 - DICEMBRE 2008

CONFERENZA

SIMONE MARCOTULLIO
FILIPPO VON SCHLÖSSER

48th Annual ICAAC® / IDSA 46th Annual Meeting

Washington, DC ~ October 25-28, 2008

A Joint Meeting of ASM and IDSA

ALLA PRESENZA DI 40.000 DELEGATI, SI È SVOLTA LA CONFERENZA ORGANIZZATA DALL'AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY IN ASSOCIAZIONE, PER LA PRIMA VOLTA, CON IDSA (INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA).

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA?

Al simposio sullo stato dell'arte dell'inizio di terapia (147H), da sottolineare l'interessante presentazione di José Arribas (Madrid) il quale ha mostrato l'incidenza della mortalità in tre periodi: il pre-HAART, il primo post-HAART (inizio a 200 CD4) e l'attuale che prevede l'inizio più precoce (inizio sopra i 350 CD4). Le curve dimostrano che con l'inizio della terapia antiretrovirale al di sopra dei 350 CD4, l'aspettativa di vita di una persona con HIV si avvicina molto a quella della popolazione generale. Anche se non vi è una chiarezza scientifica validata da studi, appare evidente che, in termini strettamente virologici, i risultati migliori si ottengono con l'inizio della terapia al di sopra dei 350 CD4. A tale proposito i fattori in gioco sono vari:

- il rischio di trasmissione diminuisce (particolarmente delicato è questo aspetto in caso di coppie sierodiscordanti)
- il rischio di effetti collaterali, da valutare caso per caso e comunque non definibile a priori
- il rischio cardiovascolare (elemento contraddittorio in quanto alcuni studi mostrano una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari in presenza di terapia antivirale, altri mostrano notevole rischio in assenza di HAART)
- il problema dell'aderenza, della scelta dei farmaci, della eventuale presenza di coinfezioni, l'aumentata esposizione a interazioni con farmaci non antivirali.
- i costi. È evidente che una persona trattata per un periodo più lungo, rappresenta un costo maggiore in termini di acquisto di antivirali e i governi dei paesi industrializzati viceversa pongono sempre maggior attenzione alla spesa sanitaria.



Foto di Filippo von Schläsler

Fintanto che uno studio prospettico ad hoc non fornisca ulteriori elementi di giudizio, la decisione finale sul quando iniziare la terapia deve essere adattata al caso singolo.

Anche secondo un'analisi (NA - ACCORD) che raggruppa 22 studi di coorti americane e canadesi (Kitahata M.M. et al, abstract H-896b), iniziare la terapia antiretrovirale tra i 351 e i 500 CD4 porta a maggior sopravvivenza. Sono state presi in considerazione 8374 pazienti nella decade 1996-2006, per un totale di 24994 persone-anno di follow-up. Nessuno degli individui, quando ha iniziato la terapia, aveva sintomi legati all'AIDS. Si è messo a confronto il rischio-morte per

ogni causa nei pazienti che hanno iniziato il trattamento tra i 351 e i 500 CD4 e in quelli che l'hanno iniziato sotto i 351: 2473 pazienti (30% della coorte) ricadevano nel primo caso e 5901 nel secondo. **Nei pazienti in cui si è differito il trattamento al di sotto dei 351 CD4 il rischio-morte è risultato essere del 71% maggiore ([RH] di 1.7, con un intervallo di confidenza del 95% [CI] di 1.4 - 2.1). Tale differenza è statisticamente significativa ($p < 0.001$). La carica virale al basale non è risultata essere un predittore indipendente di mortalità, così come la coinfezione con HCV o l'essere un fruitore di droghe iniettive.**

COMMENTO: IL PARAMETRO X

Quando e come iniziare la terapia antiretrovirale e soprattutto, come continuarla? Questo è un quesito che, oltre che scientifico, è oramai diventato anche 'economico'. Le future linee guida (nazionali ed internazionali) avranno il coraggio di dare 'un colpo al cerchio e uno alla botte'?

L'introduzione di nuove classi di farmaci (oltre le classiche 3 – NRTI, NNRTI, IP) ha portato alla possibilità di avere più 'spazi di manovra' per gestire l'infezione da HIV e per costruire un percorso terapeutico corretto per il singolo paziente, assieme all'utilizzo della diagnostica appropriata. Esistono varie considerazioni che, a seconda della sensibilità di ognuno, pesano diversamente nel 'giudizio finale', ossia nel disegno del percorso terapeutico. Affermazioni che qui riporteremo che, prese una a una, sono 'più o meno accettabili'. Tuttavia, forse, è necessario introdurre un parametro X tanto necessario quanto scomodo, che ci aiuti a prendere delle decisioni che scontentano un po' tutti, ma che sono necessarie per la sostenibilità del sistema 'beneficio-costi' a fronte della garanzia dell'accesso alla cura per tutti.

1. Ogni persona con HIV/AIDS ha diritto a ricevere adeguata assistenza sanitaria;
2. Il percorso terapeutico deve essere guidato dalla corretta diagnostica;
3. La terapia prescritta deve tenere conto dello stile di vita della persona, affinché sia sostenibile e duratura;
4. L'inizio della terapia deve contemplare un corretto peso tra l'esigenza clinica e la capacità dell'individuo di sostenerla;
5. La qualità della vita della paziente deve essere salvaguardata;
6. Sono gli studi clinici di un certo respiro a guidare le decisioni in merito alla prescrizione. Questi studi (per lo più, ma non sempre, regolativi) portano a differenti indicazioni terapeutiche;
7. La personalizzazione del percorso terapeutico è un fattore cruciale per la riuscita della cura prescritta.
8. Nuovi farmaci di nuove e vecchie classi dimostrano efficacia parimenti negli individui pre-trattati come in quelli naive, è dunque verosimile ipotizzare a breve che quasi tutti i farmaci (con veramente poche eccezioni) riceveranno una approvazione 'full', ossia 'a tutto tondo', prescrivibili 'sulla carta' per tutte le tipologie di pazienti;
9. Interessanti spunti arrivano da regimi terapeutici 'non proprio classici' in merito al mantenimento di un regime terapeutico abbastanza sostenibile (vedi, ad esempio, le mono-terapie con certi farmaci);
10. Il prezzo dei farmaci è molto variabile, soprattutto quello delle nuove classi ha subito un'impennata non trascurabile;
11. I effetti collaterali dei vari regimi terapeutici sono differenti: negli anni abbiamo assistito al fatto che le nuove molecole sono più friendly rispetto alle vecchie e, ovviamente, questo parametro ha inciso sui cambiamenti delle linee guida;
12. Formulazioni più compatte consentono un aumento della qualità della vita e dell'aderenza del paziente alla terapia antiretrovirale;
13. Diversi studi dimostrano che è opportuno iniziare la terapia antiretrovirale abbastanza presto. La soglia minima dei CD4 si alza sempre di più;
14. Per la tutela della persona con HIV/AIDS, ma anche dell'intera società, sarebbe opportuno intraprendere delle politiche di screening più incisive: sono troppe le persone che arrivano in ospedale con manifestazioni cliniche della malattia.

In un mondo ideale, in cui non si dovesse combattere contro problemi di budget sanitari e contro problemi di stigma nei confronti della patologia, queste affermazioni potrebbero tutte essere compatibili. Tuttavia il nostro mondo non è così: ogni trimestre occorre fare battaglie per garantire la terapia alle persone e le politiche di screening proattivo non sono incentivate non solo per ragioni di stigma e di privacy, ma anche per ragioni di costi. Ci troviamo di fronte ad un bivio cruciale: introdurre un parametro X, multifattoriale, che deve essere accuratamente pensato, che contempli il fatto di pesare adeguatamente le affermazioni precedenti. La realtà è che il progresso della scienza deve fare i conti con l'oste, il quale è sempre meno disponibile.

Sulla carta ci troveremo regimi terapeutici prescrivibili in certe situazioni che costeranno anche il doppio rispetto ad altri. È anche vero che il farmaco o l'associazione di farmaci che azzerano eventuali problemi connessi alle terapie non sono ancora stati inventati. Avremo il coraggio di introdurre il parametro X?

E, soprattutto, avremo il coraggio di spiegarlo, sostenerlo e giustificarlo?

PAZIENTI NAIVE

Kivexa o Truvada? (Hill AM et al, poster abstract H-1254). Gli autori propongono una meta-analisi ITT su 4896 pazienti in 21 bracci di 12 studi clinici (nota: lo studio ACTG 5202 non è stato incluso per la mancanza dei dati relativi al braccio con carica virale al basale < 100.000 cp/mL). 3340 pazienti hanno iniziato con Truvada (TDF+FTC) e 1556 con Kivexa (ABC + 3TC). Si è andato a vedere la percentuale di pazienti che a 48 settimane hanno raggiunto carica virale < 50 cp/mL. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata rispetto al valore basale di CD4 e/o di carica virale. Tuttavia, nel momento in cui sono stati fatti raggruppamenti per IP/r accompagnatorio, è emerso che l'associazione a LPV/r dà ragione a Truvada (74% versus 66%). Nessuna differenza con l'associazione ad ATV/r. Non è stato invece possibile il confronto in associazione a DRV/r e SQV/r, tuttavia la performance è stata, con TDF/FTC, rispettivamente dell'84% e del 65%. In tutti gli studi esaminati, la soppressione virologica era maggiore ovunque se al basale la carica virale era inferiore alle 100.000 cp/mL versus quelli in cui era superiore (75.1% vs 68.7%, p = .0019). Inoltre, per i tre IP/r in cui era possibile il confronto (LPV/r, FAPV/r e ATV/r) Truvada è andato meglio che Kivexa, e tale differenza era statisticamente significativa in coloro che avevano carica virale al basale < 100.000 cp/mL. Gli autori ricordano che non siamo di fronte ad uno studio randomizzato, tuttavia la tendenza, a loro giudizio, è chiara a favore di TDF/FTC.

Studio STARTMRK (J Lennox et al, abstract H-896a). Su 563 pazienti mai trattati, combina TDF/FTC con efavirenz o raltegravir. Al basale i pazienti risultavano avere in media 220 CD4 e cariche virali attorno alle 100.000 cp/mL. Si è verificata la 'non inferiorità' di raltegravir rispetto ad efavirenz a 48 settimane, con percentuali oltre l'80% di carica virale < 50 cp/mL in entrambi i bracci. Simili le percentuali di fallimento (14% versus 10%) e simili i guadagni di CD4 (170 nel braccio efavirenz, versus 197). Meglio il braccio con raltegravir per gli effetti collaterali (44% versus 77%, p >0.001), soprattutto sull'alterazione di colesterolo e trigliceridi. Riscontrati eventi avversi a livello di SNC, in particolare di depressione, nel 17,7% di pazienti con efavirenz versus 10,3% di pazienti con raltegravir.

Studio ARTEMIS (A Mills et al, abstract H-1250c). Su 689 pazienti, presentati i risultati a 96 settimane. Combina TDF/FTC con DRV/r (800/100 mg QD) versus LPV/r (800/200 mg QD o BID). Conferma-

ta la non inferiorità di DRV/r nei confronti di LPV/r: l'analisi ITT mostra un 79% di efficacia virologica (carica virale < 50 cp/mL) versus 71%, $p = 0.012$. Le percentuali di risposta di DRV/r sono significativamente superiori nei pazienti con carica virale al basale alta e bassi CD4 (76% versus 63%). Confermato il trend, seppur non statisticamente significativo, anche negli altri pazienti. Riportiamo le tabelle degli effetti collaterali, ricordando che Prezista (darunavir) ha già ricevuto in USA l'approvazione per pazienti naive.

ARTEMIS: Grade 2-4 AEs at least possibly related to treatment over 96 weeks ($\geq 2\%$ incidence)		
	DRV/r (N=343)	LPV/r (N=346)
Mean exposure (weeks)	95.0	91.4
Any grade 2-4 AE at least possibly related ¹	80 (23)	119 (34)
Gastrointestinal AEs (all types), n (%)	23 (7)	52 (15)
Diarrhea	14 (4)*	38 (11)
Nausea	6 (2)	10 (3)
Rash (all types), n (%)	9 (3)	5 (1)

* $p < 0.001$ vs LPV/r, no other AEs showed a statistically significant difference between the two treatment arms; 1 Excludes laboratory abnormalities reported as AEs

- No additional case of grade 2-4 rash was seen for DRV/r after Week 48
- Grade 2-4 treatment-related hepatitis was reported in one patient (<1%) in each arm
- No renal serious AEs and no treatment discontinuations due to renal AEs were reported over 96 weeks

ARTEMIS: Grade 2-4 laboratory abnormalities over 96 weeks ($\geq 2\%$ incidence)		
n (%)	DRV/r (N=343)	LPV/r (N=346)
Alanine aminotransferase	38 (11)	40 (12)
Aspartate aminotransferase	39 (11)	35 (10)
Neutrophil count	30 (9)	11 (3)
Hyperglycemia	28 (8)	26 (8)
Pancreatic amylase	25 (7)	18 (5)
Alkaline phosphatase	5 (2)	5 (2)
Partial thromboplastin time	8 (2)	9 (3)
Pancreatic lipase	8 (1)	8 (2)
Hyperbilirubinemia	4 (1)	17 (5)
Prothrombin time	2 (1)	7 (2)
Total cholesterol	60 (18)*	95 (28)
Calculated low-density lipoprotein (LDL) 1	62 (18)	50 (15)
Triglycerides	15 (4)**	46 (13)

* $p = 0.0016$ vs LPV/r, ** $p < 0.001$ vs LPV/r, 1 Not calculated where triglycerides were >400mg/dL

- No significant changes in calculated creatine clearance between baseline and Week 96 visits

Studio CASTLE (J Molina et AL, abstract H-1250d). Su 883 pazienti, presentati i risultati



a 96 settimane. Combina TDF/FTC con ATV/r 300/100 mg QD versus LPV/r 400/100 mg BID. Confermata la non inferiorità di ATV/r nei confronti di LPV/r: l'analisi ITT mostra un 74% di efficacia virologica (carica virale < 50 cp/mL) versus 68%, $p < 0.05$. Nei pazienti con carica virale al basale > 100.000 cp/mL si è raggiunta la non rilevabilità nel 74% versus 66%, mentre nei pazienti con CV al basale < 100.000 cp/mL le percentuali diventano 75% versus 70%. Simile l'incremento di CD4 (268 versus 290). Riportiamo le tabelle degli effetti collaterali, ricordando che Reyataz ha già ricevuto l'approvazione per pazienti naive e si mostra sempre molto 'friendly' nei confronti delle variazioni dei lipidi.

CASTLE: Adverse Events Summary			
	ATV/RTV (N=441)	LPV/RTV (N=437)	
Serious adverse events (SAEs), n (%)	63 (14)	50 (11)	
Grade 2-4 treatment-related AEs ^a , n (%)	133 (30)	140 (32)	
Grade 2-4 treatment-related AEs $\geq 3\%$ ^{a, b} , n (%)	Jaundice	18 (4)	0
	Nausea	18 (4)	33 (8)
	Diarrhea	11 (2)	54 (12)

CASTLE: Selected Grade 3-4 Laboratory Abnormalities		
	ATV/RTV (N=441) n (%)	LPV/RTV (N=437) n (%)
Total bilirubin elevation (> 2.5 x ULN)	192 (44)	3 (<1)
ALT elevation (> 5 x ULN)	11 (3)	7 (2)
AST elevation (> 5 x ULN)	11 (3)	5 (1)
Total cholesterol (TC) (≥ 240 mg/dL)	47 (11)	108 (25)
Triglycerides (TG) (≥ 751 mg/dL)	3 (<1)	18 (4)
Hyperglycemia (≥ 251 mg/dL)	3 (<1)	2 (<1)

CASTLE: As-treated mean Fasting Lipids at Baseline and Week 96							
Mean Value (mg/dL)	ATV/RTV (N=441)			LPV/RTV (N=437)			
	B/L (SE)	Wk 96 (SE)	Δ	B/L (SE)	Wk 96 (SE)	Δ	
TC	149 (1.8)	169 (2.0)	13%	150 (1.7)	186 (2.4)	25%	-8.9% ^a (-11.6% to -6.1%)
LDL-C	92 (1.5)	105 (1.7)	14%	93 (1.4)	110 (2.0)	17%	-1.7% ^a (-5.9% to 2.6%)
HDL-C	37 (0.6)	44 (0.6)	21%	36 (0.6)	46 (0.8)	29%	-5.5% ^a (-10.0% to -0.8%)
Non-HDL-C	112 (0.5)	125 (1.9)	11%	114 (1.5)	140 (2.3)	23%	-9.7% ^a (-13.0% to -6.3%)
TG	126 (3.7)	140 (4.1)	13%	129 (3.9)	184 (5.9)	50%	-24.5% ^a (-29.9% to -18.8%)

Studio ARIES (K. Squires et al, abstract H-1250a). Ancora preliminari (a sole 36 settimane) i risultati di questo studio che associa Kivexa ad atazanavir/r in pazienti HLA-B*5701 negativi. 515 soggetti naive sono stati stratificati e randomizzati a seconda della carica virale al basale (> o < di 100.000 cp/mL) per poi ricevere una terapia a base di ABC/3TC + ATV/r. Alla 36-esima settimana saranno soggetti a randomizzazione 1:1 nel continuare il regime o nell'assumere ATV 400 mg QD (quindi senza ritonavir, ma con aumento di dosaggio di ATV). Riportiamo i risultati a 36 settimane sia in termini di efficacia che di effetti collaterali di grado 2-4, evidenziando che al momento non si ravvisano differenze statisticamente significative sulle risposte virologiche in pazienti che al basale hanno < 100.000 cp/mL o > 100.000 cp/mL (criterio che oramai, per ABC, dopo i risultati dell'ACTG 5202, è diventato uno standard di analisi).

COMMENTO: TRUVADA, JOLLY DELLE COMBINAZIONI

Ciò che emerge dagli studi Castel, Artemis e Startmrk non è solamente il fatto che le opzioni per stabilire 'il terzo farmaco della combinazione' di prima linea sono sempre più numerose, ma piuttosto il fatto che la combinazione di backbone TDF + FTC è l'unica presa in considerazione in importanti studi registrativi. Cosa implicherà questo in un prossimo futuro?

A rigor scientifico, vengono promosse tutte un unico comune denominatore. Se da un lato sembrano aprirsi le opzioni di scelta di 'anchor', dall'altro si restringono notevolmente quelle di 'backbone'. Infatti, secondo Startmrk è Truvada che,

associato a raltegravir, funziona bene. Di Kivexa o Combivir non se ne parla. Ancora, secondo Artemis la sicurezza di DRV/r è garantita da Truvada, e non da altri backbone. Infine, i risultati a 96 settimane su ATV/r (Castle) li abbiamo con l'associazione a Truvada. Lo studio Aries si configura dunque come un tentativo di superare questa situazione.

Si potrebbe dire ugualmente dello studio Merit (sul maraviroc) che tuttavia rimane ancorato a logiche di backbone che, nel 2008, sembrano un po' obsoleti, ma sono in corso nuovi studi di associazione per dare la giusta collocazione a questo inibitore di CCR5.

ARIES	
Week 36 Result, n/N (%)	ABC/3TC + ATV/r N=515
vRNA<50/200 c/mL, TLOVR	410/515 880%/422/515 (82%)
BL vRNA <100,000c/mL	190/227 (84%)/193/227 (85%)
BL vRNA <100,000c/mL	220/288 (76%)/229/288 (80%)
Utilizing A5202 primary efficacy endpoint	96.5%
BL vRNA <100,000c/mL	98.1%
BL vRNA <100,000c/mL	95.1%
VF	15/515 (3%)
CD4 + cell count (Δ BL)	+171 cells/mm ³

Studio MERIT (M Saag et al, abstract H-1232a). "Un gran rientro" di maraviroc (Celsentri) come possibile opzione di prima linea. È stata infatti presentata una analisi retrospettiva dei dati dello studio MERIT che confrontava maraviroc a efavirenz, entrambi in associazione con AZT/3TC. Ricordiamo che lo studio, oltre un anno fa, non promuoveva maraviroc per la prima linea, non avendo dimostrato la "non inferiorità" richiesta. Questa nuova analisi su tutti i campioni è

ARIES	
	ABC/3TC + ATV/r N=515 N (%)
Any Grade 2-4 Adverse Event (AE)	339 (66%)
Treatment-Related Grade 2-4 AE, ≥3%	142 (28%)
Hyperbilirubinemia ¹	68 (13%)
Diarrhea	19 (4%)
Any Serious AE	39 (8%)
All Treatment-Related SAEs ²	6 (1%)
Hypersensitivity ³	4 (<1%)
Hepatobiliary disorders	2 (<1%)
Gastrointestinal disorders	1 (<1%)
Headache	1 (<1%)

stata compiuta con un test diagnostico 30 volte più sensibile alla rilevazione del tropismo (Enhanced Trofile) rispetto al precedente (non più in uso). Con questa nuova revisione dei dati, MERIT si trasforma in 'MERIT ES', nel quale maraviroc mostra un'ottima performance (in termini di efficacia virologica, guadagno di CD4, ecc.), se si escludono i pazienti che non si sarebbero dovuti arruolare in MERIT a causa di errori compiuti nella rilevazione del tropismo con il vecchio test.

Questo nuovo test ha permesso la riclassificazione di circa il 15% dei pazienti come 'non R5 tropici' e ne ha identificato circa il 52% 'a tropismo misto' o al basale o in corso di studio.

Presentata una post-hoc analisi del MERIT che si concentra solo sui dati immunologici del maraviroc (**A Lazzarin, Poster H-1248**). La differenza di aumento di CD4 nei due bracci in studio è notevole: di 151 cellule il braccio con maraviroc, di 122 il braccio con efavirenz. Anche il tempo di aumento di tali valori è molto più breve nel braccio con MVC. A 40 settimane si nota una leggera flessione della curva con efavirenz, mentre la curva con MVC continua la propria ascesa. Gli sperimentatori hanno concluso che la percentuale di pazienti con valori immunologici maggiori e più rapidi si è riscontrata nel braccio MVC e la percentuale di pazienti con risposta immunologica discordante è inferiore in questo braccio.

NUOVI FARMACI

Vicriviroc (LM Dunkle et al, abstract H-1269 e Z Su et al, abstract H-895). È il secondo antagonista del co-recettore CCR5 che, dopo maraviroc, dovrebbe vedere l'approvazione. Sono state presentate due analisi: la prima coinvolge dati di sicurezza su oltre 200 pazienti che hanno ricevuto il farmaco durante gli studi di fase II (ACTG 5211 e VICTOR-E1). Ai partecipanti alla fase II è stato consentito di continuare ad assumere il farmaco. Ricordiamo che i pazienti erano fortemente pre-trattati. La durata media dell'assunzione della nuova molecola è di 80 settimane, le complicanze riportate includono 9 infezioni opportunistiche, 2 Sarcomi di Kaposi, 2 wasting syndrome e 1 caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva. Rispetto all'insorgenza di tumori sono stati riportati 7 tumori cutanei (compresi due KS), 5 linfomi, 1 carcinoma gastrico. Ottimo il profilo epatico. Di tutto rispetto gli aumenti medi di CD4 (120-140 cellule) e le altrettanto diminuzioni di carica virale plasmatica (oltre i due log). Gli autori concludono che la molecola nel lungo termine ha mostrato efficacia e sicurezza. La seconda analisi presentata riguarda lo studio ACTG 5211: utilizzando il test del tropismo più sensibile i risultati sono più favorevoli a favore della molecola. Attualmente vicriviroc è in fase III di studio (VICTOR E3 e E4) su 850 pazienti pretrattati, gli arruolamenti sono stati conclusi. Sono anche in corso nuovi studi di fase II sui pazienti naive.

Bevirimat (Lalezari J. et al, abstract H-891). Si tratta di un inibitore della maturazione. Gli studi di fase II continuano a mostrare risultati preliminari interessanti (in termini di sicurezza ed efficacia dose-relata) in pazienti



che non hanno mutazioni 'chiave' al basale nel gene Gag di HIV. I problemi di questa molecola sviluppata dalla Panacos sono anche rispetto alla formulazione e alla biodisponibilità. Inoltre, sembra che le mutazioni di Gag siano meno presenti nei pazienti pre-trattati rispetto ai naive: in sintesi, la 'questione epidemiologica' di queste mutazioni non è secondaria nello sviluppo e nella possibile efficacia del farmaco. Nonostante l'idea di avere una nuova classe a disposizione sia certamente stimolante, si è ancora lontani da poter pensare nel breve-medio termine che questa molecola possa essere una opzione praticabile.

Elvucitabina (De Jesus E. et al, abstract H-892). Questo farmaco sviluppato dalla Achillion Pharmaceuticals nasce come una seconda lamivudina, ed a essa è molto simile in tutto. In uno studio randomizzato, prospettico ed in cieco su 77 pazienti naive a 96 settimane (sono qui presentati i risultati interinali a 48) i partecipanti sono stati randomizzati nel ricevere o 10 mg/die QD del farmaco o 300 mg/die QD di lamivudina, in combinazione con tenofovir ed efavirenz. Le caratteristiche al basale dei 2 bracci erano simili (rispettivamente 4.7 versus 4.9 log di carica virale e 328 versus 324 CD4). Per ragioni probabilmente non legate al farmaco ci sono state più interruzioni nel braccio con elvucitabina. Le analisi ITT sono dunque a favore di lamivudina, pur non avendo significatività statistica, le analisi OT sono invece paragonabili. Maggiore l'incremento di CD4 col farmaco sperimentale (132 versus 203). Al momento, faticiamo a comprendere il razionale dello sviluppo di questo farmaco, considerando anche la presenza sul mercato di emtricitabina.

Altro - Sono ancora molto preliminari i risultati su un nuovo NNRTI sperimentato su 48 pazienti naive (**RDEA806**) in regime

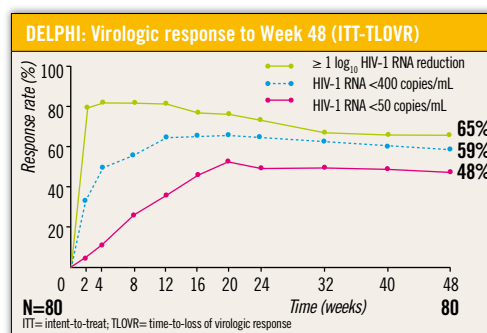


di monoterapia a differenti dosaggi per 20 giorni per poter concludere qualche cosa, se non la riuscita nell'abbassamento della carica virale dose-relata rispetto al placebo. Diffuso inoltre un comunicato stampa su un farmaco a somministrazione iniettiva (PRO 140), che riporta risultati interessanti di studi di fase II. Si tratta di un anticorpo monoclonale che agisce contro il recettore CCR5. Diciamo con franchezza che è molto tempo che sentiamo parlare di questo farmaco ed i passi in avanti nello sviluppo sono molto timidi.

BAMBINI

Studio Delphi (S Blanche et al, abstract H-894). In questo studio di fase II, in aperto, 80 bambini e adolescenti tra i 6 e i 17 anni hanno ricevuto darunavir/ritonavir + un regime ottimizzato per almeno 48 settimane. La maggior parte di essi aveva una infezione da HIV per trasmissione materno-fetale (71%). La carica virale media era di 4.64 log e i CD4 erano 330 cellule, con una percentuale del 17%. I partecipanti avevano in media già utilizzato 9 farmaci antiretrovirali e quasi tutti avevano anche utilizzato degli IP. Le mutazioni primarie presenti in media agli IP erano 3, 11 con quelle secondarie, 2 mutazioni agli NNRTI e 4 agli NRTI. Darunavir/ritonavir è stato somministrato in base al peso: dai 20 ai 29 Kg 375/50 mg BID (n=20), dai 30 ai 39 Kg 450/60 mg BID (n=24) e per >

40 Kg 600/100 mg BID (n=36). Molto buoni i risultati di farmacocinetica. A 48 settimane si è avuto un aumento medio di CD4 pari a 147 cellule. Riportiamo i risultati virologici a 48 settimane, che, assieme a quelli immunologici e alla buona tollerabilità, hanno fatto concludere a favore dell'IP in questa popolazione.



RESISTENZE

Raltegravir (Hazuda DJ et al, abstract H-898). È stata fatta più chiarezza nel pattern di resistenze associate all'inibitore dell'integrasi sviluppato dalla Merck, grazie ad un'attenta analisi degli studi BENCHMRK I e II (quelli registrati). I percorsi di resistenza sono 3 distinti, contrassegnati dalle mutazioni primarie 143, 148 e 155. In particolare, la mutazione 148 è quella preferita. I pazienti arruolati erano tutti resistenti a tre classi di antivirali.

DELTA
rivista di informazione sull'HIV
n.44, Dicembre 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 Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin Markowitz (USA), Dr. Simone Marcotullio, Dr. Filippo von Schlösser, Dr.ssa Cristina Mussini, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella

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 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 **Abbott S.r.l.** per il contributo per la stampa e la grafica del n. 43 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

Si ringrazia Fabrizio Buttafava per le immagini concesse (www.fabriziobuttafava.it).



PARTICOLARMENTE INNOVATIVA LA PRESENZA DI MOLTI POSTER E PRESENTAZIONI DI SPERIMENTATORI ITALIANI. ANCHE SE LA SEDE DELLA CONFERENZA È UN PO' DISAGIATA, HIV 9 SI CONFERMA COME UNA CONFERENZA CHE AFFRONTA I TEMI DELLO STATO DELL'ARTE IN MODO INNOVATIVO. PROPONIAMO ALCUNI SPUNTI, PROPONENDOCI DI RIPRENDERNE ALTRI NEI PROSSIMI NUMERI.



PAZIENTI NAIVE

TMC 278 (Molina, P002) - I dati a 96 settimane con 3 dosaggi del farmaco (25, 75 e 150 mg QD) portano alla scelta del dosaggio ottimale a 25 mg. Non si è riscontrata alcuna differenza significativa nell'efficacia tra i bracci col farmaco sperimentale versus efavirenz: migliore il profilo lipidico, gli eventi avversi sul sistema nervoso centrale (32 vs 8%) e i disturbi del sonno (1 versus 11%) nel dosaggio prescelto.

Darunavir/r (Banhegyi, P022) - I dati a 96 settimane dello studio TITAN confermano la superiorità della molecola rispetto a LPV/r nella risposta virologica (60 versus 55%, VL < 50 cp/mL). Più favorevole anche il profilo degli effetti collaterali gastro-intestinali (8 versus 15%) e dei lipidi (31 versus 44% trigliceridi e 12 versus 18% colesterolo totale). Più comune il rash con DRV (3 versus 1%).

Tenofovir (Antinori, P003) - 480 pazienti

dello studio GNOMO sono stati selezionati per questa analisi, dalla quale emerge che i regimi basati sul farmaco a somministrazione 'once a day' impattano favorevolmente sul mantenimento della soppressione virologica, in particolar modo se il 'pill burden' è basso. Questo studio può essere letto come una prova del fatto che le co-formulazioni incidono positivamente sull'aderenza del paziente.

Atazanavir (Moreno, O415) - Mantenimento dell'efficacia terapeutica a 48 settimane in pazienti che iniziano la terapia con atazanavir/ritonavir + 2NRTI e semplificano eliminando il ritonavir dopo 26-30 settimane, con carica virale non quantificabile, migliorando il profilo lipidico. Analoghe conferme (in pazienti pretrattati) sono date dallo studio osservazionale SCOLTA nel follow up a 22,6 mesi (**Menzaghi, P074**): un braccio con atazanavir/r ed uno senza /r. Lo studio conclude che nella pratica clinica ambedue i regimi contenenti ATV sono

INTERVISTIAMO IL PROF. ADRIANO LAZZARIN, PRIMARIO DELLA DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE IRCCS SAN RAFFAELE

Le linee guida DHHS/USA del 3 Nov'08 su 'strategie di semplificazione in mantenimento terapeutico' non sdoganano la strategia di monoterapia con IP/r, ed in particolare con LPV/r, a causa del rischio di fallimento virologico. A suo giudizio, che tipo di studio/studi sarebbero necessari per deliberare o meno con sicurezza sull'utilizzo di questa strategia?

A.L. Non sorprende la decisione presa da parte del panel di esperti di non considerare una indicazione la monoterapia nella fase di mantenimento di un paziente trattato sulla base dei risultati di un solo studio convincente su questa strategia terapeutica, d'altra parte la stesura di linee guida universali non può prescindere dalla qualità e quan-

tità di dati a sostegno degli schemi di trattamento che vengono indicati. Purtroppo nello specifico della terapia antiretrovirale caratterizzata dalla complessità delle combinazioni possibili, dalla insufficiente conoscenza degli effetti collaterali a medio-lungo termine e dal rapido cambiamento dei farmaci impiegati, le indicazioni delle linee guida rischiano di arrivare dopo e non prima della buona pratica clinica. Indubbiamente i risultati ottenuti con lo studio OK04 devono essere confermati da studi più ampi che abbiano nella semplificazione sia del numero di compresse, che delle classi di antiretrovirali nello schema, il loro obiettivo.

Qual è il Suo personale parere su questa strategia e perché?

A.L. Il quadro generale della terapia antiretrovirale necessita una riflessione sulla modalità di 'trattamento antiretrovirale' sul lungo periodo, la cui inevitabile conseguenza è una riduzione del carico complessivo dei

medicinali assunti: un semplice postulato è quello di ridurre il carico di terapia quando il virus ha bassa intensità di replicazione con adeguata risposta immunitaria, possibilmente con molecole potenti ad elevata barriera genetica e privi di effetti collaterali imprevedibili.

Oltre al LPV/r, vede altri farmaci candidabili per analoghi tentativi?

A.L. Lopinavir/ritonavir è al momento l'unico farmaco che, rispondendo ai requisiti di cui sopra, ha dato prova di poter essere impiegato da solo con un soddisfacente bilancio in termini di costi/benefici nelle terapie di mantenimento in pazienti con viremia soppressa, tuttavia per tutti i farmaci che abbiano le stesse caratteristiche (ricordo: elevata potenza, alta barriera genetica e tollerabilità) si può prevedere analogha indicazione (naturalmente previa dimostrazione mediante studi clinici della loro efficacia).



efficaci e durevoli, mentre il braccio senza /r mostra miglior profilo lipidico.

PAZIENTI PRE-TRATTATI

Maraviroc (Hardy, O425) – Risultati a 96 settimane dello studio MOTIVATE. Nella pool analisi è stato segnalato che non vi sono problemi di tossicità tra le 48 e le 96 settimane. L'efficacia rimane invariata. Il dato particolarmente interessante è legato all'aumento dei CD4 (rispetto al braccio con placebo). Confermata, quindi, l'azione immunostimolante di questo farmaco, mentre proseguono gli studi per comprenderne meglio i meccanismi.

Un altro studio (**Almasi, P046**) dimostra l'efficacia e la safety della combinazione TMC114/r, TMC126, MK0518 in associazione con Maraviroc in pazienti pre-trattati ed in fallimento che diminuiscono la viremia plasmatica di 3 – 4 log in 3 settimane e raggiungono la non quantificabilità in meno di 12 settimane.

Nevirapina (Maserati, P056) - Switch con NVP, QD o BID in pazienti con viremia azzerata provenienti da regimi con IP, per dimostrarne l'efficacia e tossicità. Lo sperimentatore conclude che ambedue le posologie all'analisi interinale sembrano ugualmente efficaci e ben tollerate. E' stato anche dimostrato che le persone intolleranti all'efavirenz, possono mantenere la viremia azzerata in caso di switch con nevirapina migliorando i parametri lipidici e controllando gli effetti collaterali neuropsichiatrici dell'efavirenz.

I risultati a 4 anni (**Rodriguez - Arrondo, P033**) confermano l'efficacia in regimi di prima e seconda linea con NVP. Anche i profili di tossicità sono favorevoli con pochi eventi avversi che portano all'interruzione della terapia. Notato l'aumento del colesterolo HDL che può avere un impatto protettivo sul rischio cardiovascolare. Analogo il profilo di safety in pazienti co-infetti con HCV.

Studio metabolico e di rischio cardiovascolare (**Guaraldi, P034**) in regimi con NVP (+ Truvada o Combivir o Kivexa). Il ricercatore conclude che il braccio con Kivexa mostra un maggior profilo di rischio aterogenico rispetto a Combivir e Truvada. Lo studio, non randomizzati, non riesce a discriminare se i pazienti con maggior rischio cardiovascolare possano inizialmente assumere Kivexa e se abbiano un profilo metabolico peggiore rispetto agli altri 2 bracci.

Raltegravir (Blanco, P020) – Favorevole l'impatto sul profilo cardiovascolare e lipidico. Dimostrata nello studio l'ottima efficacia virologica ed immunologica del farmaco come componente di regime di salvataggio ed in strategie di switch in pazienti con viremia non quantificabile, ma che sono intolleranti ad altri antiretrovirali. Si è concluso che il raltegravir potrebbe essere utilizzato in fasi più precoci dell'HIV, soprattutto nel caso di pazienti con rischio cardiovascolari o con epatiti virali.

Analoghi risultati dello studio osservazionale sul raltegravir (**Capetti, P031**), che è ben tollerato in tutti i pazienti e mostra ottimo profilo metabolico, renale ed epatico in una coorte con alto tasso di pazienti coinfecti.

SEMPLIFICAZIONE CON LPV/R
ICAAC (F Pulido, Abstract H-1240) e HIV 9 (**JR Arribas P308**) propongono risultati di efficacia (144 settimane) e farmaco economici (96 settimane) con la strategia di semplificazione con LPV/r con reintroduzione di NRTI (studio OK 04), in caso di fallimento virologico, mostrando 'non inferiorità' della strategia rispetto alla classica

triplice. In sintesi gli autori hanno concluso che questa strategia è sicura, con incidenza bassissima di mutazioni agli IP. Lo studio è su 100 pazienti e l'analisi farmaco-economica svolta secondo la prospettiva del sistema sanitario nazionale spagnolo contempla, oltre che risparmi notevoli principalmente dovuti al risparmio del costo dei farmaci, anche il fatto di non aver riscontrato differenze sul numero di future opzioni terapeutiche.

TERAPIA DI SALVATAGGIO

Raltegravir + Maraviroc + Etravirina (Nozza, P 045) – Questa associazione si dimostra valida (a 24 settimane) su pazienti in cui ci sia storia di fallimento estensivo a tutti i farmaci delle classi tradizionali. Lo studio è del S. Raffaele, su 95 pazienti in totale, e mostra un guadagno immunologico importante dei 24 pazienti rispetto ai bracci che contemplavano altre associazioni (216 cellule versus una media di 100).

TOSSICITÀ

Le persone con viremia non controllata sono a più alto rischio di **sviluppo di osteopenia e osteoporosi (Chew O323)** rispetto a chi ha viremia soppressa. Questi risultati sono in conflitto con quanto emerge dallo studio SMART, che invece ascriveva più ruolo di danno agli osteoblasti alle terapie. I ricercatori concludono sostenendo che i danni all'osso sono provocati quindi sia dall'HIV stesso che dalle terapie.

EATG - PUÒ LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE PREVENIRE LA TRASMISSIONE DEL VIRUS?

Questo è il tema affrontato nel simposio organizzato dall'EATG. Ideato in seguito a quanto affermato dalla Commissione Nazionale AIDS della Svizzera in merito alle pratiche di sesso sicuro: "le persone con HIV non rischiano di trasmettere il virus al loro partner se sono aderenti alla terapia, se la loro carica virale è < 50 cp/mL da almeno 6 mesi, se sono in una relazione stabile e se non hanno nessuna altra malattia a trasmissione sessuale".

Il Prof. Hirschel e il D. Vernazza, co-autori del documento in linea guida, hanno concordato sul fatto che tale frase potrebbe essere mal interpretata se non inserita nel giusto contesto: appare chiaro che dalla letteratura emergono dati incoraggianti che, in assenza di carica virale plasmatica ed durante la terapia, non vi sono dati epidemiologici di tra-

missione (citati: un ampio studio spagnolo su coppie siero discordanti e molti studi di trasmissione materno-fetale).

Comunque, in assenza di vaccini o microbici, le uniche strategie di prevenzione della trasmissione sono l'uso del preservativo e la terapia.

Interessante la posizione di AIDES (B. Spire) che esorta a rendere le persone consapevoli di tutti gli elementi in gioco affinché ognuno possa scegliere secondo coscienza. Rimarcato il fatto che molte persone che si contagiano oggi, essendo consapevoli dell'esistenza di un rischio, hanno scelto la pratica del sesso non sicuro. Molti se ne chiedono il perché. Il Dr. Vernazza ha notato che si sa anche che il fumo causa tumori e malattia cardiaca... eppure la gente fuma.

TERAPIA ANTIRETROVIRALE: NUOVE LINEE GUIDA USA

IL 3 NOVEMBRE '08 GLI USA HANNO EMANATO LE NUOVE LINEE GUIDA PER L'UTILIZZO DI FARMACI ANTIRETROVIRALI IN SOGGETTI ADULTI E ADOLESCENTI CON HIV/AIDS. MOLTE LE NOVITÀ, COMPRESO IL FORMAT DEL DOCUMENTO, CHE SI AVVICINA NOTEVOLMENTE A QUELLO ITALIANO PER STILE, POPOLAZIONI SPECIALI PRESE IN CONSIDERAZIONE, FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI E GRADO DI EVIDENZA.

Queste le principali variazioni rispetto alle precedenti:

1) Forza delle raccomandazioni e grado di evidenza. Viene ripreso lo schema proposto nel nostro paese oltre un anno fa. Forza delle raccomandazioni A (fortemente raccomandato), B (moderatamente raccomandato), C (opzionale). Livello I (I dati sono ricavati da uno o più studi randomizzati con obiettivi clinici e/o validati da end-points laboratoristici), Livello II (I dati sono ricavati da una o più ricerche ben disegnate non randomizzate o da studi osservazionali di coorte con obiettivi clinici a lungo termine), Livello III (Raccomandazione basata su consenso di esperti).

Commento sulle novità del rating: sono stati inseriti a pieno titolo gli end-points laboratoristici nel livello I di evidenza e si distingue il criterio della randomizzazione (livello I) da quello dello studio di coorte o non randomizzato, con la clausola degli obiettivi clinici a lungo termine (livello II). **È importante dire che in tutto il documento, anche a causa di questa riclassificazione, molti punteggi hanno subito un cambiamento.**

2) Diagnostica e monitoraggio. Inserita una Tabella (n.3) che finalmente definisce

la diagnostica ed il monitoraggio del paziente con HIV/AIDS, sia in terapia di esordio che in mantenimento. Con raccomandazione 'BII', il test di resistenza va effettuato anche in pazienti con cariche virali tra le 500 e le 1000 cp/mL.

3) Come iniziare la terapia antiretrovirale. Darunavir/ritonavir ottiene una raccomandazione AI. Lopinavir/ritonavir a somministrazione una volta al giorno ottiene raccomandazione AI (ad eccezione delle donne in gravidanza). L'unica coppia di nucleosidici a mantenere la raccomandazione AI risulta tenofovir + emtricitabina (coformulato). L'associazione abacavir + lamivudina è stata declassata a BI e 'alternativa' causa rischio cardio-vascolare e dati non certi sull'efficacia in pazienti con carica virale > 100.000 cp/mL. Nevirapina in BI con specifiche sulla popolazione di utilizzo. Efavirenz in AI. Fosamprenavir/ritonavir BID in BI. I restanti farmaci in BI (crf. Pagina 38 tabella 6).

4) Combinazioni da non utilizzarsi: atazanavir non boostato + didanosina + emtricitabina per problemi di efficacia. Cautela anche nell'utilizzo della combinazione nevirapina +



tenofovir + emtricitabina per simili problemi.

5) Aggiunta una sezione nuova sui regimi di semplificazione per pazienti in soppressione virologica. I regimi a monoterapia di semplificazione attualmente non sono raccomandati causa mancanza di dati estensivi e di ampio respiro.

6) Novità e aggiornamenti su conta dei CD4, test di carica virale, test del tropismo, TDM, Aderenza, Donne, Effetti collaterali, Interazioni, caratteristiche dei farmaci antiretrovirali.

COMPILA IL QUESTIONARIO SU www.nadironlus.org



HIV:
oggi la partita
è più semplice

HAI TEMPO FINO AL 31 DICEMBRE 2008. PUOI VINCERE
UN TELEFONO CELLULARE APPLE IPHONE 3G 8GB

Oggi convivere con l'HIV è più semplice: esistono co-formulazioni di farmaci che consentono di avere una qualità della vita molto elevata (meno pillole, meno volte al giorno) e ci sono test diagnostici che permettono di mirare meglio quali medicinali utilizzare, verificandone l'efficacia e prevenendo possibili complicazioni.

Talvolta in Italia non tutti i centri di cura mettono a disposizione gli ultimi sviluppi della ricerca, soprattutto per motivi economici. Spesso i medici sono costretti alle imposizioni dei loro dirigenti amministrativi e chi ci rimette sono le persone in cura, che invece devono avere accesso a tutti gli stru-

menti (esami e farmaci) disponibili e approvati dalle autorità sanitarie nazionali.

Oggi, con i nuovi farmaci, le nuove terapie, le co-formulazioni e la diagnostica giusta, la partita contro l'HIV è più semplice.

- Se non hai mai fatto il test per l'HIV, per scelta o per paura, ripensa a questa decisione. Il test, in caso di positività, ti permette di capire in tempo utile se e quando dovrai iniziare la terapia. Agire tempestivamente è un fattore chiave nella gestione della tua salute.

- Se sei già in terapia contro l'HIV, sai bene il beneficio che essa ha sulla tua vita, ma sai anche le difficoltà di essere aderenti alla cura, ossia di rispettare gli orari, di portare sempre

con te i farmaci, ecc.. Devi quindi essere sicuro che la terapia che assumi è quella giusta per te, in quanto disegnata attraverso le corrette procedure di diagnosi.

Abbiamo realizzato un video, che ti invitiamo a diffondere il più possibile, per aiutarci a trasmettere questi concetti e anche un questionario anonimo - rivolto alle persone con HIV - per comprendere meglio i problemi presenti sul territorio italiano. Raccogliere nuovi dati ci consente di essere sempre più aggiornati per continuare a dialogare con le istituzioni e far sì che i diritti dei pazienti siano garantiti.