

## NADIR 2009

Delta diventa trimestrale. Il piano editoriale da questo numero prevede l'uscita in marzo, giugno, settembre e dicembre. Diminuendo le uscite, abbiamo aumentato il numero di pagine, che da 16 passano a 20, per non sacrificare l'informazione che Delta fornisce ai propri lettori legata alle nostre ricerche e alla partecipazione alle conferenze nazionali ed internazionali.

Inoltre la nostra associazione continuerà a pubblicare notizie che riguardano terapia, salute, aggiornamenti sul tema HIV, sul sito [www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org) ove si potranno anche trovare tutte le monografie che abbiamo pubblicato in questi anni e, più di recente, i primi sei numeri di NadirPonte a cui, nel 2009, se ne aggiungeranno altri sei. Sarà costantemente aggiornato anche il progetto POSIT, censimento socio-demografico della popolazione con HIV in Italia iniziato nel 2007. A pag. 19 e 20 di questo numero abbiamo riportato i dati che si riferiscono ad uno dei "cluster" (per la descrizione generale del progetto, vedi Delta n. 42).

Visibili sul nostro sito anche i filmati che abbiamo realizzato sui temi di particolare interesse in questi anni come quello la terapia più semplice che ha come obiettivo, oltre che di informare sulle co-formulazioni, anche di stimolare a farsi il test, e quello sugli effetti collaterali per sensibilizzare su rischi e prevenzione della lipodistrofia.

**Buona lettura!**

## Nuova Commissione Nazionale Aids

Il Sottosegretario alla Salute Prof. Ferruccio Fazio ha firmato il 21 gennaio il Decreto di ricostituzione della Commissione Nazionale per la lotta contro l'Aids (CNA). La Commissione, presieduta dallo stesso Sottosegretario, resta in carica fino al 21 luglio 2010. Tre mesi prima della scadenza, la CNA presenterà una relazione sull'attività svolta al Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali. Per la lista dei componenti: <http://www.ministerosalute.it/> [sezione commissioni e comitati].

2 MITI E VERITÀ SUL TEST  
4 RISCHIO DI TRASMISSIONE  
5 RECUPERO IMMUNOLOGICO

6 BREVI  
10 VACCINO HPV  
11 FARMACOGENETICA

12 LA SINDROME DI DORIAN GRAY  
14 ATAZANAVIR  
15 CROI  
20 POSIT



# NEGATIVO o POSITIVO? MITI E VERITÀ SU FARE IL TEST

ANCOR OGGI ESISTONO MOLTI MITI SULL'INFEZIONE DA HIV, SUI RISCHI DI CONTAGIO E, SOPRATTUTTO, SEMBRA GENERALIZZATA L'IDEA CHE SIA UN PROBLEMA CHE RIGUARDA SOLO GLI ALTRI. LA MANCANZA DI INFORMAZIONE GRAVA SULLA DISPOSIZIONE PSICOLOGICA A SOTTOPORSI AL TEST E AUMENTA LA PAURA DI DOVER AFFRONTARE QUESTA PROBLEMATIC. IL "NON SAPERE" COMPORTA SPESSO DANNI PEGGIORI, A VOLTE IRREPARABILI, DEL TRAUMA CHE "SAPERE" PUÒ DESTARE INIZIALMENTE, MA CHE LA STESSA CONOSCENZA DEL PROBLEMA AIUTA POI A SUPERARE.

**Non ho bisogno di fare il test per l'HIV, non è possibile che l'abbia contratto** ⊖

⊕ **Non sapere ti può fare male... e anche a coloro cui tieni.**

Si stima che la maggior parte dei nuovi casi di infezioni sono trasmesse da persone che non conoscono il proprio stato sierologico. Chiunque abbia avuto sesso non protetto con una persona HIV positiva (o che non sappia di esserlo), che si sia scambiato siringhe infette, che sia stato sottoposto a un piercing o a un tatuaggio, o che abbia avuto contatto con sangue o emoderivati, anche per motivi professionali, è a rischio di aver contratto l'HIV e di contagiare altre persone, soprattutto se non lo sa di se stesso.

**Il pericolo dell'AIDS è finito. È solo un problema di altri paesi.** ⊖

⊕ **Ogni giorno migliaia di persone diventano HIV positive nel mondo.**

L'epidemia dell'HIV continua a colpire in tutto il mondo. In Italia vivono 150 mila persone con HIV/AIDS e si stima che i nuovi contagi siano di 4 – 5 mila all'anno. L'aspetto più grave, almeno nel nostro paese, è che la maggior parte dei cittadini non sa come prevenire l'infezione da HIV e vi è, tutt'oggi, molta disinformazione al riguardo.

**Da uno sguardo posso capire se una persona è HIV positiva** ⊖

⊕ **Le persone possono essere HIV positive da oltre 10 anni senza mostrarne segni o sintomi**

Non ti fidare di un'intuizione. Le apparenze non sempre corrispondono alla realtà.

**Sono monogamo, quindi, non ho bisogno di fare il test.** ⊖

⊕ **La "monogamia" non è una garanzia... a meno che tu sia sicuro al 100% della fedeltà del tuo partner**

Conosci con certezza la storia intima di tutti i tuoi partner? Per quanto riguarda la sessualità, se sei HIV negativo e monogamo in relazione con un'altra persona HIV negativa, non esiste, virtualmente, il rischio di contrarre l'HIV. Ma fintanto che ambedue non fate il test, non vi è garanzia che siate HIV negativi. Anche perché il contagio potrebbe essere avvenuto tramite un altro tipo di esposizione (professionale, siringhe infette, tatuaggio, piercing).

**Quando faccio un controllo del sangue, è compreso anche il test dell'HIV?** ⊖

⊕ **No. A meno che tu lo chieda specificatamente o si tratti di un'analisi durante la gravidanza**

Attualmente il medico deve chiederti se vuoi essere sottoposto al test dell'HIV. Non esiste alcuna legge che lo imponga, ma sarebbe opportuno che alla prima occasione sia tu a proporlo al medico.

**Se il mio medico mi propone di fare il test per l'HIV, sono costretto a farlo?** ⊖

⊕ **Nessuno può farti il test senza il tuo consenso.**

La decisione di fare il test spetta solo a te. Ma ricorda che se non lo fai e sei HIV positivo, non solo fai del male a te stesso ma rischi di contagiare altre persone.

**Non faccio il test perché ho paura che si sappia se il risultato è positivo** ⊖

⊕ **Gli operatori sanitari sono tenuti a rispettare la tua privacy**

Nessun operatore che contatterai nel centro clinico ove fai il test potrà, in nessun caso, fornire a nessuno dati sulla tua salute.

**Alla mia età non devo preoccuparmi dell'HIV** ⊖

⊕ **L'infezione è in aumento nelle persone adulte tra i 30 e i 50 anni, mentre inizialmente sembrava colpire più la fascia di popolazione più giovane.**

La popolazione maggiormente colpita negli ultimi anni è quella oltre i 50 anni. Ciò si deve al miglioramento della qualità di vita e alle false credenze sulla vita sessuale delle persone mature. Attualmente non si riesce a stimare la quantità di persone oltre i 50 anni con HIV in quanto non si sottopongono al test. In altre parole, il test per l'HIV non è solo per i giovani.

**Se risulta negativo, non mi devo più preoccupare.** ⊖

⊕ **Se continui ad fare sesso non protetto con partner HIV positivi o di cui non conosci lo stato sierologico, sei a rischio e devi farti il test regolarmente**

Ricorda sempre che dall'ultima esposizione o situazione a rischio di contrarre l'HIV, passano da due settimane ad alcuni mesi prima che il risultato sia certo. Gli anticorpi del virus hanno bisogno di un certo tempo per essere riscontrabili nel test. Devi sottoporerti ad un altro test ogni volta che sei stato in una situazione a rischio.

**Preferisco non fare il test pur di evitare l'ansia dell'attesa del risultato.** ⊖

⊕ **Il risultato è pronto entro una settimana. Vale la pena affrontare questo periodo perché utile per prevenire danni peggiori alla tua salute.**

Infatti l'attesa del risultato può destare ansia e preoccupazione. Cerca di condividere questo periodo con una persona di fiducia che ti possa offrire appoggio morale e psicologico. I centri AIDS offrono un servizio di psicologi che ti possono sostenere. Ci sono anche associazioni sparse sul territorio italiano a cui ti puoi rivolgere per parlare del tuo problema. Ad ogni modo, aggrappati all'idea che hai intrapreso un percorso necessario, utile e soprattutto efficace per la tutela della tua salute.

**Preferisco non fare il test: tanto se sono positivo morirò di AIDS. A cosa mi serve saperlo prima?** ⊖

⊕ **Assolutamente errato. Avere l'HIV non significa morire o sviluppare l'AIDS.**

Sapere il tuo stato sierologico in tempo, cioè, prima che il sistema immunitario sia troppo indebolito, ti permette di usare gli strumenti che la scienza ha messo a disposizione in 26 anni di ricerca. Se lo sai in tempo, probabilmente non avrai bisogno di iniziare subito una terapia. Sarà il medico, a seconda della tua situazione, a proporti l'eventualità di una terapia. Oggi, i farmaci contro l'HIV permettono di lottare efficacemente contro l'infezione prevenendo le malattie che ne derivano e avere una buona qualità della vita.

Convivere bene con l'HIV richiede una collaborazione costante con il medico per verificare l'andamento del tuo stato di salute. Milioni di persone convivono con l'HIV per un periodo lunghissimo e continuano ad avere uno stato di salute stabile con il supporto dei medici.

**Perché devo fare il test? Oggi non si muore più di AIDS** ⊖

⊕ **Anche se la morte da AIDS è drasticamente diminuita, l'HIV, se non curato, continua ad essere potenzialmente mortale**

Non abbassare la guardia! Se il tasso di mortalità da AIDS è diminuito è stato grazie alla terapia antiretrovirale e al fatto che possa essere prescritta in tempo utile, prima che il danno immunologico sia irreparabile. Uno dei gravi problemi nel nostro paese è che oltre il 60% delle persone che scoprono di essere HIV positive hanno già l'AIDS conclamato e si presentano ai centri clinici solo quando hanno una infezione opportunistica ed un livello di CD4 al di sotto dei livelli di guardia.

Non morire più di AIDS non è un fatto automatico. Anzi, implica una presa di coscienza e il proprio intervento che comincia con il conoscere il proprio stato sierologico in tempo utile.

[www.amfar.org](http://www.amfar.org)

[AIDS.org: guide to HIV testing](http://AIDS.org/guide%20to%20HIV%20testing)

[www.aids.org/info/testing.html](http://www.aids.org/info/testing.html)

## TEST HIV IN CALO

Continua a calare il numero delle persone che si sottopongono all'esame per la diagnosi di sieropositività. Da 5 anni ad oggi, gli infettivologi denunciano un progressivo abbassamento della guardia. È la conseguenza del differente atteggiamento nei confronti della malattia. Gli italiani, erroneamente, credono non costituisca più un pericolo, perché oggi si può curare con farmaci sempre più efficaci, capaci di indurre la cronicità. Malgrado sia vero che esistono, l'infezione da HIV non può essere ancora considerata una malattia cronica.

Negli ultimi 2 anni circa la metà dei pazienti cui viene diagnosticato l'Aids scoprono solo in quel momento di essere sieropositivi. È un segnale allarmante di mancanza di consapevolezza, da parte soprattutto degli eterosessuali, che si contagiano con rapporti non protetti. La gente deve capire l'alto rischio di contrarre il virus e della

gravità delle sue conseguenze. Le campagne di prevenzione debbono rinnovare la raccomandazione sull'uso del profilattico, senza fare terrorismo, ma con decisione. Il richiamo sull'importanza dei test diagnostici è prioritario.

Anche nell'ambito carcerario è stata osservata, dal 90 ad oggi, una elevata diminuzione della percentuale dei detenuti che ha eseguito l'accertamento per l'HIV e, con riguardo alla categoria dei tossicodipendenti i dati sono ancora più allarmanti: secondo la relazione annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia, nel 2007 sono stati testati il 39% degli utenti (il 12% risultano positivi). La situazione dimostra un calo di attenzione dei servizi, conseguenza di una minore attenzione da parte del sistema sanitario.

Fonte: [corriere.it](http://corriere.it), 30 novembre 2008



# COPPIE SIERODISCORDANTI: RISCHIO DI TRASMISSIONE

RIPRENDIAMO UN TEMA CHE ESORTA AD APPROFONDIRE TUTTI GLI ELEMENTI IN GIOCO NELLA PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE DEL VIRUS TRA COPPIE SIERODISCORDANTI, AFFINCHÉ OGNUNO POSSA SCEGLIERE IL RISCHIO A CUI È DISPOSTO A CORRERE, SECONDO COSCIENZA.

La commissione nazionale AIDS svizzera aveva affermato l'anno scorso che "le persone con HIV non rischiamo di trasmettere il virus se sono aderente alla terapia, se la carica virale < 100 copie da almeno 6 mesi, se sono in una relazione stabile con un solo partner e se non hanno nessuna altra malattia a trasmissione sessuale". Lancet ha pubblicato il 26 dicembre scorso un articolo di David Wilson che illustra le implicazioni dell'ottimismo creato da queste posizioni.

Dato che il rischio di trasmissione dell'HIV in coppie sierodiscordanti dipende principalmente dalla carica virale, generalmente mantenuta sotto i livelli di quantificabilità dalla terapia, continua il dibattito sul potenziale ruolo del trattamento ARV nella riduzione del rischio.

Secondo un modello di relazione tra carica virale e rischio di un evento di trasmissione per singolo atto sessuale, il ricercatore mostra come esso aumenti ad ogni rapporto. Gli autori prendono il modello al di là dei dati disponibili supponendo che vi sia una riduzione continua nel rischio piuttosto che un limite al di sotto del quale non vi sia possibilità di trasmissione.

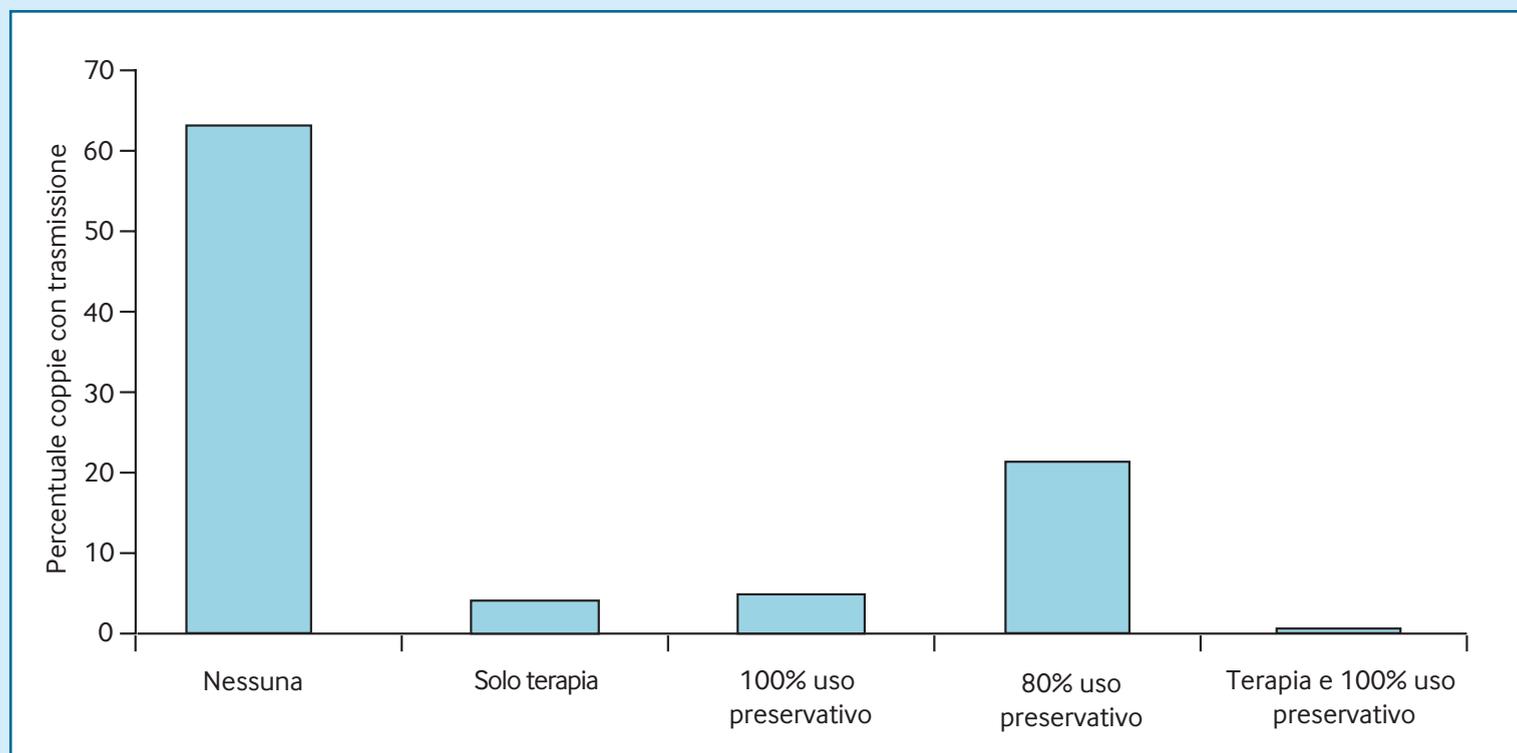
Wilson concorda con gli svizzeri che la trasmissione dell'HIV è molto ridotta quando la viremia plasmatica è azzerata dal trattamento. **Ma dimostra anche che associare l'uso del preservativo a quello degli antiretrovirali riduce maggiormente le possibilità di trasmissione.** Viceversa, non paragona l'uso del preservativo da solo durante la soppressione della viremia plasmatica. Se, a causa di un uso non corretto o discontinuo, il preservativo è efficace solo nel 95% dei casi, il sesso sicuro è meno sicuro con il solo preservativo che con preservativo e riduzione della viremia plasmatica.

L'uso degli antiretrovirali dovrebbe, dunque, diminuire direttamente l'incidenza dell'infezione, ma il contagio sarà limitato solo se la diagnosi è tempestiva e il trattamento viene prescritto precocemente, soprattutto in vista di ragioni di salute pubblica e non solo cliniche. Iniziare la terapia al di sopra di 350 CD4 è una risposta in questa direzione, così come lo sono gli sforzi per **stimolare e migliorare l'accesso al test e alla diagnosi in quelle persone infette, ma non consapevoli del proprio stato sierologico.**

Rimane però la preoccupazione del contagio di altre malattie a trasmissione sessuale (MST) se non si usa il preservativo. Anche se alcuni studi suggeriscono che il controllo di infezioni sessuali asintomatiche ha un effetto limitato sul contagio dell'HIV, la situazione può essere diversa se il trattamento antiretrovirale è usato per prevenire la trasmissione dell'HIV: le MST asintomatiche possono, a causa della replicazione virale dell'HIV, reintrodurre il rischio di trasmissione in coppie sierodiscordanti.

In qualche modo, l'affermazione svizzera fornisce l'occasione di messaggi propositivi sulla salute pubblica, promuovendo l'aderenza al trattamento e la preoccupazione per le altre MST. Deve essere stimolato l'uso del preservativo, in aggiunta alla assunzione di antiretrovirali, per ridurre ulteriormente il rischio e prevenire altre infezioni.

*Bibliografia*  
Geoffrey P. Garnett, Brian Gazzard Department of Infectious Disease Epidemiology, Faculty of Medicine, Imperial College London, and Chelsea and Westminster Hospital, London, UK  
Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS* 2000; 14: 117-21.  
Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 2008; 372: 314-20.



# RECUPERO IMMUNOLOGICO

LA MALATTIA DA HIV DANNEGGIA IL SISTEMA IMMUNE IN VARI MODI. L'ASPETTO PIÙ GRAVE È LA DIMINUIZIONE DELLE CELLULE CD4+, CHE SI OCCUPANO DELLA DIFESA DELL'ORGANISMO.

## L'USO DEI PROFILATTICI

*L'uso dei profilattici è la maniera più efficace di prevenire la trasmissione dell'HIV/AIDS o di altre Malattie Sessualmente Trasmissibili.*

### Che tipi di profilattici esistono?

I profilattici maschili si mettono sul pene e quelli femminili si mettono dentro la vagina. Possono essere di lattice o poliuretano. Quelli fatti di tessuto animale (i profilattici di "pelle naturale") non sono raccomandati, poiché i virus possono passare attraverso i buchi o i pori microscopici di questi tessuti. Non è stato provato che l'uso di profilattici lubrificati con spermicidi incrementi l'efficacia nel ridurre la trasmissione dell'infezione.

### Come usare i profilattici maschili?

Esistono molti tipi di profilattici di diversi spessori e di diverse forme per soddisfare le preferenze individuali. Alcuni paesi hanno più varietà disponibili di altri. Devono essere freschi (appena prodotti) e possono essere usati solo una volta (verificate la data di scadenza sul retro della confezione o se è presente la data di produzione, non usatelo se ha più di cinque anni). Non usate mai i profilattici che appaiono rigidi, appiccicaticci, che sono stati esposti ad altissime temperature, o se la confezione è danneggiata o se il sigillo è strappato. Se viene usata la lubrificazione, deve essere acquosa. Non usate mai sostanze oleose, come petroli, burro e oli vegetali in quanto rompono la gomma. I profilattici devono essere indossati prima della penetrazione, e devono essere usati correttamente ogni volta che si ha un rapporto sessuale.

### Come usare i profilattici femminili?

Quello femminile ha due anelli, uno per ogni estremità di un tubo di poliuretano (plastica) che è chiuso ermeticamente ad una estremità. L'anello chiuso viene inserito nella vagina sopra la cervice mentre l'anello aperto rimane fuori del corpo. Il contraccettivo di plastica si dispone lungo le pareti della vagina. Il profilattico femminile, come quello maschile, deve essere inserito prima della penetrazione e deve essere usato correttamente ogni volta che si ha un rapporto sessuale. È possibile usare qualunque tipo di lubrificante, sebbene i lubrificanti acquosi sono più igienici. In commercio si trova già lubrificato ed è spesso venduto con lubrificante aggiuntivo nel caso in cui sia richiesto.

Fonte: [www.sieropositivo.it](http://www.sieropositivo.it)

## INTRODUZIONE

Le infezioni opportunistiche correlate all'HIV si possono manifestare con più probabilità quando il numero di CD4 diventa troppo basso (sotto le 200 cellule/ $\mu$ l). Ma, anche con livelli intermedi di CD4+ (tra 200 – 350), è stato dimostrato un maggior rischio di progressione nel lungo termine verso patologie HIV correlate e non. Una situazione di tranquillità si ha dunque quando i CD4 sono maggiori di 500 cellule/ $\mu$ l (il cosiddetto 'recupero immunologico'). È importante ricordare il ruolo dei CD4+: essi proteggono il corpo dall'invasione di alcuni batteri, virus, funghi e parassiti; dirigono le principali 'battaglie' del nostro corpo contro gli invasori, attraverso l'attivazione di precisi segnali chimici e distruggono alcune cellule tumorali.

## TERAPIA ANTIRETROVIRALE E RECUPERO IMMUNOLOGICO

La terapia antiretrovirale altamente efficace (ART) blocca la replicazione virale e ferma la distruzione dei CD4+, consentendo ad essi di ritornare a livelli di sicurezza (> 350 cellule/ $\mu$ l). *Tuttavia, il pieno recupero immunologico non accade sempre:* non è ancora noto perché alcuni pazienti "stabilizzano" il proprio recupero immunologico dopo pochi mesi di ART, mentre altri ne traggono un beneficio, estremamente variabile da caso a caso, che può durare per lunghi periodi o, viceversa, risultare limitato o insufficiente.

Fino a qualche tempo fa l'immunoricostruzione era affidata essenzialmente alla sola efficacia della ART, in quanto i risultati derivanti da studi effettuati con diversi composti ad attività immunomodulatrice (fattori di crescita, interleuchina-2, anticorpi monoclonali) erano limitati. Ultimamente invece è emerso come i farmaci della nuova classe 'antagonisti del co-recettore CCR5', agendo all'esterno della cellula ospite, la proteggano, prevenendo l'ingresso della particella virale. Pertanto, associata ad un'azione di abbattimento della carica virale, tali molecole giocano un ruolo primario nel recupero immunologico con performance fino ad ora impensabili. Tale classe ha anche dimostrato minore tossicità nel breve e nel medio termine e minore rischio di selezionare farmacoresistenza. Tuttavia, sull'intensità, la qualità e la velocità di risposta immuno-

logica alla terapia antiretrovirale esistono ancora molti interrogativi.

## UN FILONE DI RICERCA DA APPROFONDIRE

È importante iniziare a fare una interpretazione più raffinata del recupero immunologico del paziente con HIV: in realtà, l'infezione non porta solo un calo della conta dei CD4, ma anche, soprattutto, a una "immunodisregolazione" che si evidenzia in uno stato di attivazione dei CD8 e in un sovvertimento del rapporto CD4/CD8. Semplicemente il ristabilire un rapporto CD4/CD8 esprime un recuperato equilibrio immunologico.

Anche il tempo in cui avviene il fenomeno immunoricostruttivo è un fattore non trascurabile: un sovvertimento rapido dell'immunità cellulomediata può essere responsabile dell'acutizzarsi di malattie dermatologiche (es. condilomatosi), di patologie neurologiche *simil PML* (Leucoencefaliti Multifocali Progressive), *ma JCV* (John Cunningham virus) *negative*, e potenzialmente del quadro di IRIS (sindrome da immunoricostruzione). Non è inoltre da escludersi che l'immunorestituzione possa essere coinvolta anche nei fenomeni di accelerazione dell'immunosenescenza. Per comprendere meglio questi aspetti è necessaria una più vasta applicazione clinica della citometria.

## CONCLUSIONI

Il benessere del paziente con HIV/AIDS è garantito non solamente dall'azzeramento della carica virale plasmatica, ma anche da un adeguato recupero immunologico: CD4 > 500 cellule/ $\mu$ l è un valore 'di sicurezza' che consente al medico la possibilità di compiere scelte di affinamento/aggiustamento dello schema terapeutico.

I co-recettori del CCR5, nuova classe di farmaci al momento con bassa tossicità, oltre ad un'azione di interferenza sull'ingresso del virus nelle cellule CD4 e quindi sulla replicazione virale, hanno anche un ruolo positivo nella immunoricostruzione, aspetto che richiede ulteriori approfondimenti, ma che *non può essere ignorato*.

È dunque necessario che medici e pazienti, utilizzando tutte le armi oggi a disposizione, pongano l'obiettivo del *successo viro-immunologico* come imprescindibile del trattamento a lungo termine.

# BREVI

FILIPPO VON SHLÖSSER

STUDI

## NUOVO FARMACO QUATTRO IN UNO

La Gilead sta sviluppando una nuova pillola che contiene quattro farmaci: tenofovir, emtricitabina, elvitegravir (inibitore dell'integrasi sperimentale) e GS9350 (potenziatore dell'elvitegravir). La coformulazione in sviluppo entrerà in fase di sperimentazione clinica entro la prossima estate. Attualmente, l'azienda sta discutendo con l'FDA dimensioni e obiettivo dello studio. Infatti, dovrà essere verificata l'efficacia di questa nuova combinazione e la non tossicità del GS9350. Ricordiamo che elvitegravir è nella fase III in persone pre-trattate, mentre il GS9350 è in una fase meno avanzata.

Se i risultati dello studio saranno positivi, la nuova coformulazione può diventare un'alternativa all'unico trattamento che contiene l'intera terapia ARV (Atripla: tenofovir, emtricitabina e efavirenz).

AIDSmeds.com, 15/01/09



## PROMETTENTI MA NON DEFINITIVI I DATI DI MONOTERAPIA CON INIBITORI DELLA PROTEASI POTENZIATI

La maggior parte dei pazienti in HAART con soppressione virale prolungata può essere trattata con monoterapia basata su IP. Tale strategia nasce dalla necessità di diminuire la quantità di pillole, migliorare le tossicità e ridurre i costi della terapia.

AIDS ha pubblicato, il 24 dicembre 2008, uno studio di ricercatori olandesi che hanno analizzato 22 studi sulla monoterapia.

Dall'analisi risulta che 395 dei 582 pazienti in monoterapia avevano HIV/RNA non quantificabile alla fine del periodo di studio. In 6 studi con Kaletra, il rischio di fallimento terapeutico era maggiore nei bracci in monoterapia: 121 dei 364 pazienti (33,2%) contro i 64 dei 289 (22,9%) in HAART tradizionale.

Gli autori dello studio hanno concluso che l'efficacia di IP potenziato è inferiore

a quella della HAART tradizionale e hanno anche notato che l'efficacia migliora nei pazienti che hanno iniziato la monoterapia dopo aver raggiunto la non quantificabilità virale per almeno 6 mesi.

Solo quando sarà provato che reintrodurre gli NRTI nei pazienti con aumento di carica virale è efficace, si potrà giustificare un schema di semplificazione più ampio basato su IP in monoterapia.

WF Bierman, MA van Agtmael, M Nijhuis, and others. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. AIDS. December 24, 2008 [Epub ahead of print]. (Abstract).



## TERAPIA ANCHE IN CASO DI FALLIMENTO

Uno studio presentato all'International Congress on Drug Therapy in HIV, a Glasgow, ha dimostrato che i pazienti che assumono una terapia fallimentare mantengono un livello stabile di CD4 con carica virale > 10.000 copie/ml se continuano a ricevere il trattamento. Viceversa, i pazienti che hanno interrotto il trattamento hanno avuto una diminuzione della quantità di CD4 pur in presenza di carica virale < 500 copie/ml. I ricercatori hanno concluso, quindi, che è meglio continuare ad assumere la terapia, anche se in fallimento, invece che interromperla.

Un altro studio ha rilevato che è meglio continuare a assumere la terapia nello scenario opposto, quando i pazienti raggiungono valori non quantificabili di viremia plasmatica ma non una buona risposta a livello di

CD4. Questi pazienti hanno un rischio molto minore di sviluppare AIDS o di mortalità che i pazienti che interrompono la terapia.

È stato anche accertato che è meglio assumere la terapia antiretrovirale invece che interromperla a prescindere dalla carica virale. I pazienti in terapia con viremia plasmatica < 500 copie/ml avevano un guadagno medio di circa 40 CD4 all'anno.

In termini di CD4, è più opportuno assumere una terapia con IP rafforzato in quanto l'aumento è maggiore rispetto ad altri regimi: tutti i pazienti con viremie plasmatiche > 10.000 copie/ml hanno avuto una diminuzione di CD4, ma coloro che assumevano IP avevano una diminuzione molto più lenta.

Un altro studio di coorte ha riscontrato

che è meglio continuare la terapia anche in assenza di sostenuto recupero immunologico. In particolare, è stato riportato che i pazienti sotto 200 CD4 che hanno interrotto la terapia avevano più rischio di morte di coloro che rimanevano in terapia, a prescindere dalla carica virale quantificabile (dati dalla coorte EUROSIDA).

1. Phillips AN et al (presenter Mocroft A). Rate of change in CD4 counts in patients with stable HIV viremia. Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow. Abstract O212. 2008.
2. Bannister W P et al. Opportunistic infections in immunocompromised but virologically suppressed HIV-1 infected patients. Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow. Abstract O332. 2008.

Ninth International Congress on  
Drug Therapy in  
HIV Infection  
9-13 November 2008  
Glasgow, UK



## MAGGIORI I RISCHI PER CHI COMINCIA TARDI

Le persone HIV positive che non iniziano la terapia ARV finché il sistema immunitario è seriamente compromesso hanno alcune difficoltà a ridurre la viremia plasmatica e hanno un rischio maggiore di sviluppare malattie collegate all'AIDS e di mortalità per un periodo di due anni dopo l'inizio della terapia.

Nonostante la maggior parte delle persone HIV positive nei paesi occidentali abbia accesso alla terapia in caso di necessità, oltre un terzo di essi non inizia la terapia fintanto che i CD4 non scendono al di sotto di 350. Ciò accade in quanto una elevata percentuale di persone non apprende di essere HIV positiva finché sviluppa un'infezione opportunistica o quando ha un valore di CD4 inferiore a 100.

La dott.ssa Mussini e colleghi, dell'Università di Modena e Reggio Emilia, per conoscere l'impatto della terapia tardiva, hanno esaminato le cartelle cliniche di pazienti arruolati in diversi studi di coorte in Europa e in Canada. I ricercatori hanno studiato 760 pazienti che hanno iniziato la terapia tra 1997 e 2004, con un livello medio di 42 CD4 e una malattia correlata all'AIDS come polmonite virale (PCP), tubercolosi e sarcoma di Kaposi.



L'82% dei pazienti è stato messo in terapia nei 31 giorni seguenti la diagnosi, generalmente con un regime che conteneva IP. L'89% di essi ha avuto una diminuzione della viremia al di sotto di 500 copie per circa due anni di follow-up. Circa il 19% dei pazienti in terapia tardiva ha sviluppato una nuova malattia opportunistica ed il 16% è morto nel periodo di follow-up. Secondo la d.ssa Mussini, i due fattori associati al maggior rischio di morte in terapia erano l'età più avanzata ed i livelli di viremia plasmatica al momento della diagnosi. Tra i fattori associati a una migliore risposta clinica vi era l'inizio della terapia più vicino al 2004 rispetto al 1997 a causa del miglioramento degli schemi terapeutici.

AIDS, 30 novembre 2008

## NON CONFERMATA LA SUPERINFEZIONE TRA COPPIE CHE PRATICANO SESSO NON PROTETTO

Uno studio dell'Università di San Francisco su 49 coppie, con viremia plasmatica non quantificabile ed in terapia antiretrovirale, non è riuscito a evidenziare il rischio di superinfezione tra coppie che praticavano sesso senza protezione.

Viceversa, è stata dimostrata una chiara correlazione con la forte risposta immu-

nologica in caso di esposizione al virus del partner. Ciò ha suggerito che le molteplici esposizioni al virus del partner possono creare immunità contro la superinfezione.

Attualmente molte fonti riportano che i rapporti sessuali non protetti tra persone sieropositive espongono al rischio di superinfezione, ovvero di infezione con nuovi ceppi di HIV che si sovrappongono alle popolazioni esistenti. Viceversa, dallo studio si desume che tale teoria non sarebbe attendibile.

Anche se la superinfezione è stata associata ad una diminuzione delle cellule CD4 e ad un certo numero di casi di trasmissione di ceppi resistenti, non vi è evidenza della compromissione sulla salute né sui risultati terapeutici delle persone in trattamento.

*Willberg CB et al. Immunity to HIV-1 is influenced by continued natural exposure to exogenous virus. PLoS Pathogens 4 (10): e1000185, 2008.*



## COMPLICANZE

### RISCHIO MAGGIORE DI TUMORI NON AIDS PER LE PERSONE HIV+

Il rischio di tumori non AIDS è più alto nelle persone con HIV che nella popolazione generale, secondo una meta-analisi presentata alla Seventh Annual International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research.

Il rischio, rispetto alla popolazione generale, è di 2.3 volte maggiori negli uomini e di 1,5 nelle donne.

Tra le persone con HIV l'incidenza è simile tra coloro con o senza AIDS rispetto alla popolazione in generale.

Nonostante i ricercatori non abbiano esaminato la ragione, è importante che medici e persone HIV+ siano al corrente di questo potenziale aumento di rischio, af-

ferma M. Shiels, del Johns Hopkins School of Public Health.

Tale affermazione deriva dall'analisi di 11 studi che confrontano l'incidenza di cancro con e senza HIV, pertanto è importante che i medici effettuino regolarmente i test tumorali e che incoraggino i pazienti a modificare i fattori di rischio quali il fumo e la nutrizione.



## POSSIBILI CAUSE DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

Da una pubblicazione del gruppo interdisciplinare modenese della clinica metabolica [Antivir Ther, 2007; 12(7):1059-1065] e da un poster presentato dallo stesso gruppo al decimo workshop internazionale sulla lipodistrofia e gli effetti collaterali (novembre 2008) è emerso come la disfunzione erettile (DE) in persone HIV+ sia da attribuirsi all'immagine corporea e alla salute mentale, e non ad altri fattori.

Gli studi si basano su analisi di utenti afferenti alla clinica. Nel primo sono stati coinvolti 357 pazienti, di cui 336 sessualmente attivi. Quasi la metà di quest'ultimi segnalava problemi sessuali, di cui il 10% giudicati gravi.

È emerso che la terapia e l'ipogonadismo non sono fattori legati a DE, viceversa lo sono la salute mentale e l'immagine corporea.

Nel secondo studio (più limitato, su 133 pazienti) si è confermato che la soddisfazione estetica del viso e l'età, e non fattori legati alla terapia quali l'aterosclerosi subclinica coronarica e la disfunzione endoteliale, sono fattori predittivi di DE.

È auspicabile che nel futuro vi siano altre pubblicazioni sul tema.



## TESAMORELIN VS LIPODISTROFIA

Sono stati confermati, nello studio di fase III, i dati di non tossicità e di efficacia del tesamorelin sulla lipodistrofia. I pazienti hanno avuto una diminuzione del 18% di tessuto viscerale adiposo dopo 52 settimane di trattamento. Il tesamorelin sarà sottoposto all'approvazione dell'FDA.

Il farmaco è un analogo sintetico del fattore di rilascio dell'ormone della crescita ed agisce sulla ghiandola pituitaria stimolando la formazione e la secrezione di ormone della crescita, fondamentale per regolare il metabolismo dei lipidi, la composizione corporea ed il glucosio.

Dott. S Grinspoon (Harvard School of Medicine) ha commentato che i parametri di glucosio ed insulinici sono stati modificati in un terzo dei pazienti che hanno assunto tesamorelin per il trattamento della lipodistrofia.



## L'ATTIVAZIONE INFIAMMATORIA ENDOTELIALE RAFFORZATA NELLE PERSONE HIV+ A PRESCINDERE DALLA TERAPIA E DALLA LIPOATROFIA

La ricerca suggerisce che l'infiammazione associata all'HIV contribuisce alla presenza di varie condizioni non opportunistiche, tra cui la malattia cardiovascolare, ma le complesse interazioni tra il virus, i cambiamenti metabolici e immunologici e la terapia ARV sono ancora poco conosciute.

Un studio recente (K Samaras e A Carr) hanno riscontrato che i pazienti in terapia, specialmente quelli con lipoatrofia, presentano una situazione proinfiammatoria simile a quella di persone HIV negative e obese con resistenza insulinica.

Ma un altro studio (JAIDS, dicembre 2008), spiega che i cambiamenti infiammatori endoteliali che colpiscono le arterie avvengono nelle persone con HIV non in ARV e, quindi, senza lipoatrofia e che la terapia può ridurre l'infiammazione.

A Ross e colleghi hanno esaminato l'associazione tra attivazione infiammatoria endoteliale e la presenza di lipoatrofia, tenendo anche in conto il ruolo dell'HIV stesso, lo schema terapeutico ed i parametri metabolici.

Lo studio effettuato su 182 pazienti prevedeva il rilevamento di varie citochine infiammatorie e dei marker di attivazione endoteliale. Si è riscontrato che:

- grasso viscerale e lipoatrofia non erano collegate ai markers endoteliali
- i livelli di markers endoteliali erano maggiori nei pazienti naive sia nelle persone in ARV e nei controlli negativi
- i livelli erano simili nelle persone in trattamento e nei controlli negativi
- né i markers endoteliali né quelli infiammatori erano collegati con la durata dell'infezione, con i CD4, con i livelli lipidici, con quelli del gruppo osseo o con l'uso specifico di farmaci ARV.
- è stata osservata una forte correlazione tra alcune citochine infiammatorie ed i marker endoteliali

I ricercatori hanno concluso che le persone con HIV non in terapia

hanno maggiore attivazione endoteliale mentre chi è in terapia presenta valori simili al braccio di controllo. La lipoatrofia non sembra influire sulla attivazione endoteliale.

*A Ross, R Armentrout, MA O'Riordan, and others. Endothelial Activation Markers Are Linked to HIV Status and Are Independent of Antiretroviral Therapy and Lipoatrophy. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 49(5): 499-506. December 2008. (Abstract).*



## RISCHIO BASSO MA NON NULLO NEL SESSO ORALE

Continua il dibattito sul rischio di trasmissione dell'HIV durante il sesso orale (cfr. Delta 31). I ricercatori dell'Imperial College ed il London School of Hygiene and Tropical Medicine (International Journal of Epidemiology, dicembre 2008) hanno tentato di identificare da studi osservazionali sul tema (studi di coorte su persone eterosessuali, omosessuali e lesbiche) se si può formulare una conclusione sul rischio di tale pratica.

Dato che le stime dei vari studi presi in considerazione hanno fornito dati contrastanti (alcuni davano un rischio del 20%, altri dell'0%) i ricercatori hanno concluso che si necessitano studi ad hoc per poter fornire

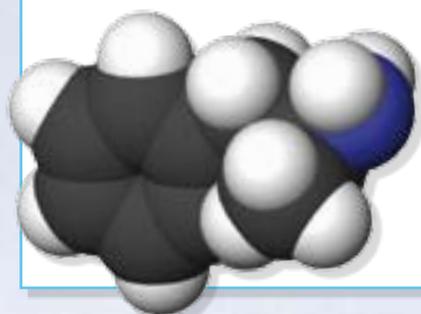
stime più precise, ma "il fatto che sia difficile identificare il tipo di esposizione dei partecipanti ai vari studi, suggerisce che il rischio nel rapporto orogenitale rimane basso". Quindi, raccomandano che per azzerare questo rischio basso, è opportuno l'uso del preservativo.

*Baggaley RF et al. Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities. International Journal of Epidemiology 37: 1255-65, 2008.*



## L'USO DELLE ANFETAMINE È COLLEGATO AL CANCRO

Uno studio americano che monitorizza l'uso di sostanze nelle persone con HIV ha rilevato che, in particolare, l'uso di anfetamine appare collegato allo sviluppo del cancro del sistema immunitario (linfoma). L'infezione da HIV, di per sé, indebolisce il sistema immunitario, aumentando il rischio di alcuni tumori (sarcoma di Kaposi, linfoma, cancro della cervice).



Nonostante la HAART ripristini il sistema immunitario, il recupero è parziale e le persone con HIV hanno un rischio maggiore di sviluppare tumori.

In particolare, coloro che fanno uso di droghe ricreative (anfetamine, metanfetamine, cocaina, ecstasy, eroina, poppers, ketamina, marijuana) rischiano di indebolire ulteriormente il sistema immunitario.

Lo studio, centrato su 2.249 uomini sieropositivi, ha rilevato 171 casi di linfoma (linfoma non Hodgkin). Tra di essi, coloro che usavano anfetamine settimanalmente erano 5 volte più esposti degli altri. Viceversa, coloro che assumevano altre droghe non hanno avuto analoghe conseguenze.

## NOMINATO NUOVO SEGRETARIO DI UNAIDS



Il segretario generale dell'ONU, Ban Ki-moon, ha nominato Michel Sidibé direttore esecutivo di UNAIDS, programma congiunto delle Nazioni Unite per l'AIDS.

In tale occasione, Ban Ki-moon ha confermato il proprio impegno per l'accesso universale alle cure preventive e all'eliminazione della discriminazione contro le persone con HIV e contro le restrizioni imposte da alcuni paesi in caso di viaggio.

L'impegno dell'ONU è quello di raggiungere tali obiettivi entro il 2010.

<http://www.newswise.com/>



## LA COMMISSIONE EUROPEA CHIEDE ALLE AUTORITÀ DI IMMIGRAZIONE USA DI SMETTERE DI RICHIEDERE AGLI STRANIERI IL PROPRIO STATO SIEROLOGICO.

George Bush, nell'estate 2008, aveva deciso di escludere l'HIV tra le malattie trasmissibili che limitano l'ingresso degli stranieri negli USA. Il Ministero della Salute USA (HHS), nel settembre 2008, aveva confermato che l'avrebbe rimosso da tale lista.

Un portavoce dell'Unione Europea ha dichiarato il 13 gennaio che "la misura ancora non è stata applicata e il riferimento all'HIV c'è ancora". Dal 12 gennaio scorso gli stranieri di 35 paesi, inclusa l'Italia,

debbono richiedere tramite internet al sito ESTA l'autorizzazione per entrare negli USA.

Tra le domande a cui gli stranieri debbono rispondere, vi è ancora il riferimento alle malattie infettive.

Teoricamente ogni turista dovrebbe dichiarare se ha la gonorrea, la sifilide, la lebbra, la TBC, oltre all'HIV.

*Kaisernetwork.org, 14/1/2009*



# VACCINI HPV A CONFRONTO: QUALI OBIETTIVI?

ESISTONO IN NATURA OLTRE 100 TIPI DI HPV (PAPILLOMA VIRUS UMANO): 30 CEPPI POSSONO INFETTARE L'AREA GENITALE E DI QUESTI UNA QUINDICINA SONO ONCOGENI. TRA QUESTI ULTIMI, I TIPI 16, 18 E 45 CAUSANO OLTRE 80% DEI CASI DI CANCRO (DELLA CERVICE UTERINA, E, MENO FREQUENTEMENTE DELL'ANO E ALTRI DISTRETTI GENITALI). QUESTO È UNO DEI FORTI RAZIONALI DELLA RICERCA DI UN VACCINO PER QUESTA INFEZIONE.

## INTRODUZIONE

La larga diffusione del virus è attribuibile al suo particolare ciclo vitale, caratterizzato dall'abilità dell'HPV di infettare primariamente le cellule profonde del tessuto contagiato, riuscendo a sfuggire al sistema immunitario. Il meccanismo di difesa naturale contro tale virus è, anche in condizioni normali, tardivo e poco efficace: questo spiega la possibilità di avere infezioni da HPV recidivanti e/o persistenti. Attecchito allo strato più nascosto dell'epitelio genitale, l'HPV infetta progressivamente gli strati più superficiali, determinandone una modificazione cellulare che può arrivare al cancro. Fortunatamente questa lenta evoluzione oncogena dei tessuti genitali interessa solo una limitata percentuale di casi.

## CO-FATTORI DI RISCHIO

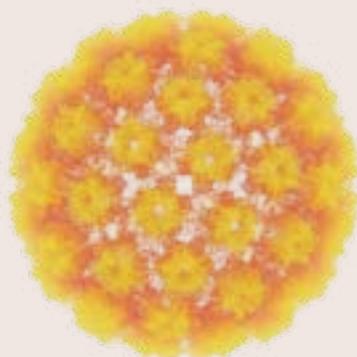
È anche noto come alcuni co-fattori (promiscuità sessuale, fumo e altre infezioni genitali) possano favorire lo sviluppo del cancro da HPV. Inoltre si visto che in alcune popolazioni, come quella HIV+, l'infezione da Papillomavirus è più frequente e, forse a causa della immuno-compromissione, ha maggiore possibilità di evoluzione verso il cancro essenzialmente per una persistenza dell'infezione da HPV stessa.

## EPIDEMIOLOGIA

Si stima che attualmente il cancro della cervice, la forma neoplastica HPV-indotta più frequente e meglio conosciuta, rappresenti nel mondo la seconda causa di morte tra le donne e solo in Italia si associ a 1000-1200 decessi/anno, con una sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi che non raggiunge il 70% dei casi. Questo anche perché il test di screening (Pap-test), consigliato a tutte le donne triennialmente dopo i 21 anni, è poco attendibile nella diagnosi di alcune forme di cancro particolarmente aggressive, come l'adenocarcinoma, oltre che poco utilizzato in diverse regioni italiane.

## PERCHÉ UN VACCINO?

La diffusione dell'HPV, la sua capacità di eludere il sistema immunitario, gli altri fattori di rischio concomitanti e il mancato riscontro con il Pap-test del 100% delle lesioni precoci giustifica la necessità di disporre di un vaccino che possa limitare, soprattutto nelle popolazioni a rischio come quella HIV+, l'acquisizione di un'infezione potenzialmente oncogena.



## 2 VACCINI IN COMMERCIO

In Italia sono in vendita due vaccini anti-HPV, diversi per tecnologie produttive, composizione e impostazione degli studi. Il vaccino della GlaxoSmithKline (GSK) è un vaccino bivalente, specifico per due ceppi di HPV 16 e 18 (ad alto rischio oncogeno, legati a lesioni maligne), mentre il vaccino di Sanofi-Pasteur è tetravalente, attivo anche verso i ceppi 6 e 11 (legati ad infezioni benigne). Ambedue i vaccini, risultati sicuri all'analisi degli eventuali effetti collaterali, agiscono inducendo produzione di anticorpi circolanti, che creano una "barriera artificiale" alla penetrazione tessutale dell'HPV.

Confrontando però i due vaccini rispetto all'efficacia nella protezione dal cancro cervicale, dovuto ai ceppi oncogeni di più frequente riscontro (16-18-45-31), si osservano differenze sia per durata d'azione che per quantità di anticorpi prodotti. Il vaccino bivalente ha dimostrato un'efficacia immo-dificata per un periodo superiore a 6 anni dalla

vaccinazione, senza ricorrere alla dose di richiamo (booster). Invece, dagli studi del vaccino tetravalente è emerso che la quantità di anticorpi, specie per il ceppo 18, scende tanto da dovere ricorrere necessariamente ad una dose booster a 54 mesi dalla prima dose.

I differenti livelli di anticorpi registrati per i due prodotti sarebbero legati alla loro diversa composizione e alla presenza, nel vaccino bivalente, di una sostanza immunopotenziante, l'MPL (monofosforil lipide A). Tale composto, già usato anche in altri vaccini dell'azienda GSK, è stato studiato per stimolare il sistema immunitario e indurre una risposta immune amplificata e mantenuta nel tempo, considerando che il vaccino anti-HPV, inoculato in età giovanile, dovrebbe assicurare una protezione protratta per tutta la vita sessualmente attiva. L'MPL del vaccino bivalente giustificherebbe anche la sua azione protettiva verso altri ceppi ad alto rischio oncogeno, HPV 45 e 31. Questi ceppi, in particolare il 45, pur essendo poco diffusi tra la popolazione generale, risultano dotati di *elevato potere oncogeno*, giacché frequentemente legati a forme neoplastiche a rapida evoluzione e/o a diagnosi tardiva, come l'adenocarcinoma. La protezione, dimostrata solo dal vaccino bivalente verso il ceppo HPV 45 costituirebbe quindi un vantaggio aggiuntivo, non trascurabile, nella prevenzione del cancro cervicale.

## CONCLUSIONI

È necessario approfondire bene le scelte del mondo sanitario pubblico nella diffusione di un prodotto di prevenzione. Qual è l'obiettivo della somministrazione di un vaccino? E, soprattutto, in quale popolazione e per quali obiettivi? Questa risposta, spesso complessa e multidisciplinare, è quella che si deve dare l'istituzione sanitaria nel momento in cui compie le scelte di diffusione di un prodotto alla popolazione.

# FARMACOGENETICA E MEDICINA PERSONALIZZATA

DELTA N.45 - PRIMAVERA 2009

RICERCA

SIMONE MARCOTULLIO

IN FUTURO SARÀ POSSIBILE  
UNA TERAPIA ANTIRETROVIRALE  
DISEGNATA SULLE ESIGENZE  
INDIVIDUALI DEL PAZIENTE?

## DI COSA STIAMO PARLANDO?

Negli ultimi anni i termini "farmacogenetica", "farmacogenomica", "medicina personalizzata" sono entrati nel lessico non più solo del genetista, ma anche dei medici e delle associazioni dei pazienti. In generale, questi termini si riferiscono all'uso di test genetici o genomici per realizzare una terapia che tenga conto delle caratteristiche del genoma del paziente e consenta di migliorare l'impiego dei farmaci riducendone gli effetti collaterali ed aumentandone l'efficacia. Il loro significato preciso è ancora controverso: la recente emissione, da parte dell'EMA, di un documento specifico, ha fatto però un po' di chiarezza.

Farmacogenetica e farmacogenomica sono due termini in passato spesso usati come sinonimi. Entrambe le discipline studiano l'effetto esercitato da fattori genetici sulla variabilità che si osserva nella risposta ai farmaci, ma impiegando approcci diversi. La farmacogenetica studia il DNA per scoprire gli effetti esercitati da variazioni nella sequenza dei geni sulla risposta ai farmaci. La farmacogenomica studia ampie porzioni di DNA e dei suoi prodotti (in particolare gli RNA) per scoprire gli effetti esercitati da variazioni nel funzionamento dei geni sulla risposta ai farmaci. Quindi, utilizzando le informazioni ricavate dallo studio del DNA o degli RNA, si possono identificare le persone che rispondono o meno ai farmaci, o che possono avere effetti collaterali. L'obiettivo ultimo è dunque poter personalizzare le terapie farmacologiche attraverso lo sviluppo di test che permettano di predire la risposta individuale.

Si parla dunque di medicina personalizzata quando l'approccio alla terapia riconosce e tiene conto delle differenze individuali nella risposta ai farmaci. Il paziente, in questo contesto, diventa quindi il fulcro della terapia, che viene adattata alle sue individuali

esigenze, molte delle quali dipendono dalla costituzione genetica del paziente. Potremo quindi avere nuovi farmaci, che soddisferanno bisogni terapeutici tuttora presenti, e farmaci impiegati in modo personalizzato, e quindi più efficaci e meglio tollerati a livello individuale.

In questa sede ci occuperemo della farmacogenetica, poiché è la disciplina che ha più possibilità di entrare a modificare la terapia antiretrovirale.

## PROBLEMATICHE NELL'APPLICABILITÀ

La portata del cambiamento che la farmacogenetica può indurre nella terapia è davvero ampia. E' ormai una conoscenza acquisita che per nessun farmaco può essere esclusa a priori l'influenza di fattori genetici sulla efficacia o sicurezza individuale. Ma quanto di queste entusiasmanti prospettive è diventato o diventerà pratica clinica? Quanti nuovi o vecchi farmaci saranno affiancati da un test farmacogenetico che ne orienti la prescrizione a pazienti con le caratteristiche adatte?

Esiste un notevole divario tra rilevanti ricerche finora prodotte e l'effettivo limitato utilizzo nella pratica clinica di test farmacogenetici: il fattore che ha finora frenato il trasferimento alla pratica clinica e quindi la contestualizzazione, nel sistema sanitario, della medicina personalizzata è la mancanza di percorsi strutturati sia per lo sviluppo di test farmacogenetici sia per la loro efficace introduzione nella pratica medica.

## FARMACOGENETICA DEGLI ANTIRETROVIRALI

La ricerca farmacogenetica in ambito antiretrovirale ha la sua punta di diamante negli studi per la reazione di ipersensibilità ad abacavir (screening per l'HLA-B\*5701), che ha prodotto il primo test farmacogenetico al

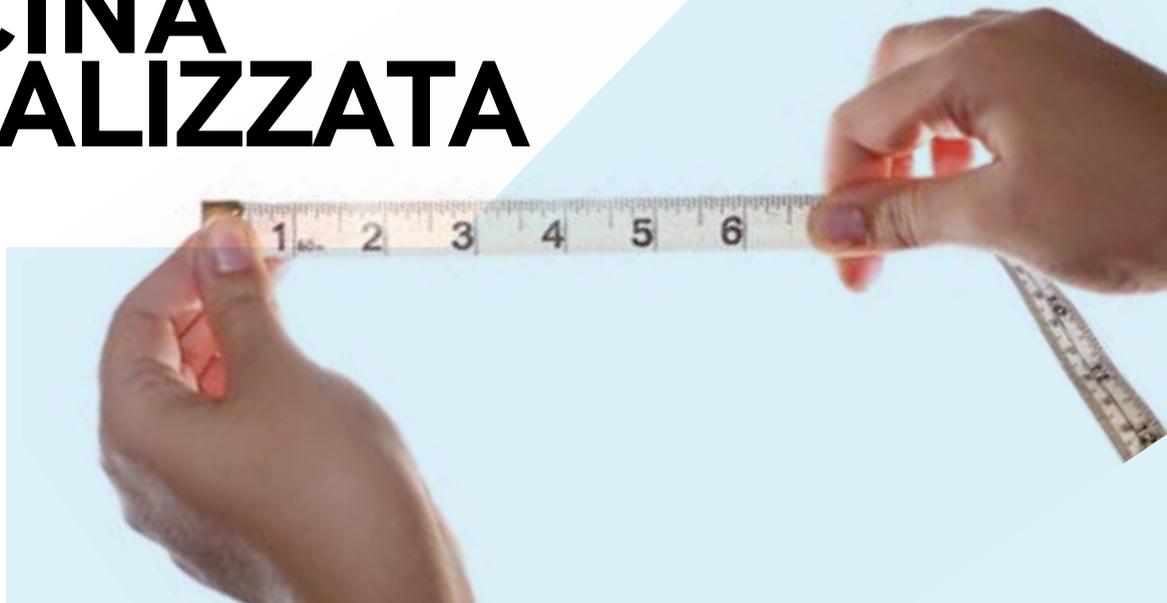
mondo ad essere formalmente sviluppato ed impiegato nella pratica clinica. I risultati dello studio PREDICT-1 dimostrano che lo screening dell'HLA-B\*5701 annulla le reazioni di ipersensibilità diagnosticate clinicamente e confermate con patch test e riduce a meno del 50% le reazioni di ipersensibilità diagnosticate con solo criterio clinico.

La letteratura scientifica riporta altri esempi per farmaci antiretrovirali, alcuni dei quali hanno una sufficiente solidità dal punto di vista scientifico da far presupporre, in un futuro, un potenziale impiego clinico: i geni HLA e l'ipersensibilità da nevirapina, il CYP2B6 e la tossicità centrale da efavirenz, l'UGT1A1 e l'iperbilirubinemia da atazanavir e indinavir, i polimorfismi di APOC3 ed APOE e la ipertrigliceridemia da ritonavir e da inibitori delle proteasi.

## PROSPETTIVE

L'approccio farmacogenetico consentirebbe di sapere al momento della diagnosi, o dell'inizio del trattamento, quali delle terapie teoricamente a disposizione per quel singolo paziente siano effettivamente utilizzabili per il suo trattamento. Queste informazioni potrebbero essere importanti per impostare una terapia nel lungo termine che minimizzi i fallimenti e gli effetti collaterali.

La medicina ha già iniziato il suo cambiamento verso la medicina personalizzata, che non può più essere considerata un'astrazione o una prospettiva solo concettuale. Con l'esclusione forse della terapia oncologica, ad oggi la maggior parte delle acquisizioni scientifiche e degli studi in corso riguardano l'ambito della farmacogenetica e non della farmacogenomica. I test che nei prossimi anni entreranno a modificare la pratica clinica saranno quindi test farmacogenetici.



**DORIAN GRAY**, scritto da Oscar Wilde nel 1891 e ambientato nella Londra del 19° secolo, parla di un giovane di straordinaria bellezza, purezza e ingenuità, capace di trasmettere sensazioni uniche a chi lo circonda, e di un quadro maledetto, un ritratto per l'appunto, che vi si trasfigura al posto della persona reale a cui appartiene: Dorian. La storia ha inizio nello studio del pittore Basil Hallward, un uomo dotato di particolare sensibilità e che prova forti sentimenti nei confronti di questo ragazzo, del quale sta eseguendo il ritratto. Insieme a loro c'è Lord Henry Wotton, men-

tore cinico e dotato di particolare eleganza. Lord Henry avrà un ruolo decisivo nella vita di Dorian: infatti, con i suoi discorsi estremamente articolati, cattura l'attenzione di questo ragazzo, rendendolo, a poco a poco, quasi l'incarnazione del suo modo di pensare. E Dorian, dopo un lungo discorso con Wotton, comincia a guardare alla bellezza come ad un qualcosa di veramente raro e importate, tanto da provare invidia verso il suo ritratto, opera davvero superba, e stringe una sorta di "patto col demonio", grazie al quale lui rimarrà eternamente giovane mentre il qua-

dro invecchia al suo posto. Ogni tanto si reca segretamente presso la soffitta per controllare e schernire il suo ritratto che invecchia sempre di più giorno per giorno, ma che gli infonde anche tanti rimorsi, conflitti, ansie, paura. Finché un giorno, tormentato da uno dei suoi sensi di colpa, lacera il quadro con il coltello col quale aveva ucciso anche il pittore Hallward. I suoi servi troveranno il ritratto incontaminato ed un irriconoscibile, precocemente avvizzito Dorian Gray, morto ai suoi piedi con un coltello conficcato nel cuore.

## LA SINDROME DI DORIAN GRAY

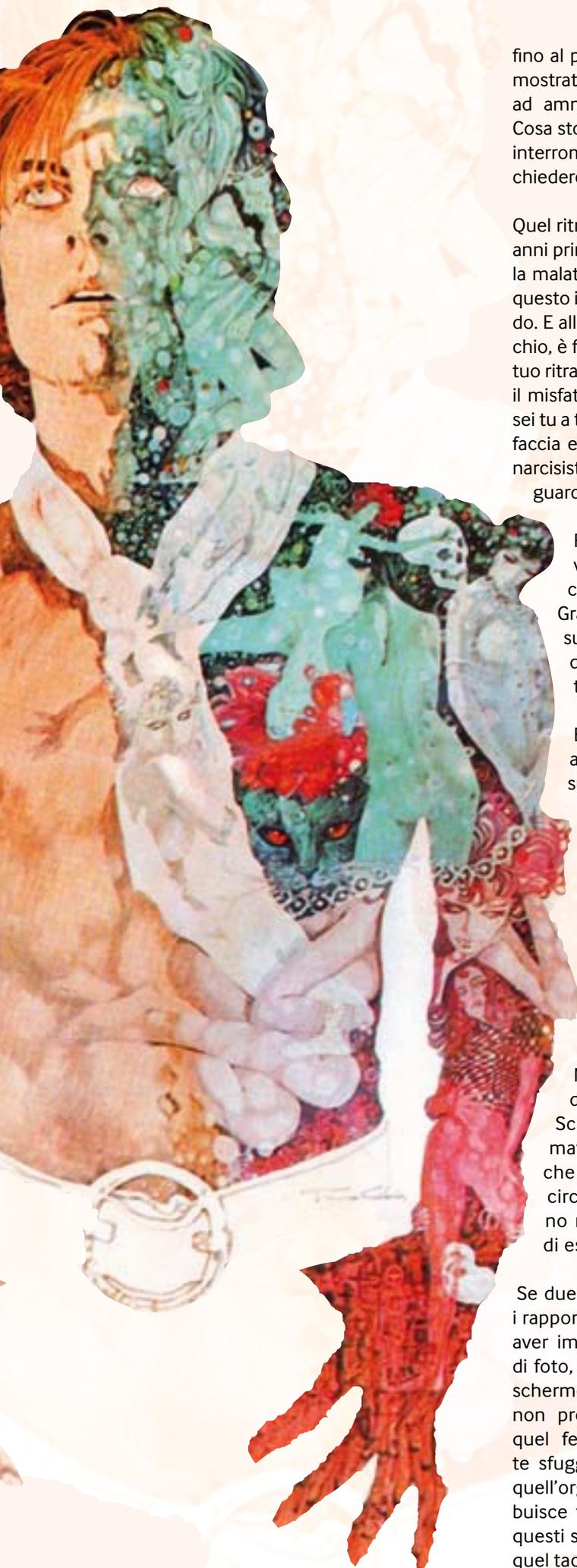
QUEL DEGRADO CHE NEL QUADRO LO NASCONDE ALLA VITA DI TUTTI I GIORNI, IN UN SIEROPOSITIVO, IL QUALE RISCHIA ANCHE LA LIPODISTROFIA, PUÒ ESSERE IL RIFLESSO DELLA SUA IMMAGINE NELLO SPECCHIO, TROPPE VOLTE MESSA DA PARTE PUR DI AFFRONTARE LA MALATTIA...

Potrei azzardare a dire, anche per una malcelata esperienza personale, che nel corso degli anni ha assunto sempre più maggiore coscienza, che molti sieropositivi sono affetti, consapevolmente o inconsapevolmente, dalla sindrome di Dorian Gray. Uno stato di necessità guidato dall'amore, e da una certa ossessione della ricerca dell'amore, che può essere perseguita attraverso il sesso, l'auto-distruzione, o la traslazione dalla realtà, ma anche tramite la ricerca, l'esperienza proficua, la vita che vuol vivere. Una sindrome, quella di Dorian Gray, di inappagato appagamento che, come dice Lord Wotton a Dorian sono le persone che amano una sola volta nella vita, **solo se stesse**.

Nel grafico immaginario di questo assunto pongo al vertice della questione alcuni punti in antitesi che si diramano in sotto-punti: l'ideale – il reale; l'astratto – il concreto; il teorico – il sensibile. Ciò che siamo e la percezione di quel che siamo – il nascondiglio del nostro io e la proiezione dell'immagine corrotta nel ritratto nascosto nella soffitta della nostra esistenza. Sieronegatività – sieropositività; terapia – non terapia; effetti collaterali visibili, illusione e disillusione – corsa ai ripari, **narcisismo**.

Quel degrado che nel quadro lo nasconde alla vita di tutti i giorni, in un sieropositivo, il quale rischia anche la lipodistrofia, può essere il riflesso della sua immagine nello specchio, troppe volte messa da parte pur di affrontare la malattia, prenderla con forza e non subire i suoi attacchi attraverso l'offensiva delle medicine che, a poco a poco, si impossessano dell'organismo, reale campo di battaglia di una guerra senza fine e, forse, senza vincitori né vinti.

Si arriva dunque al punto di voler smettere la terapia senza più difendersi nella trincea dei farmaci che, in un campo di battaglia devastato dalle piogge, tracimano fango su un volto sempre più sfinite. Arriva quel giorno in cui, pur continuando a fare tutte le cose della quotidianità come prima, e forse più di prima e meglio di prima, come spinti da una forza di un esercito interiore instancabile, lo specchio ti mostra ciò che sei diventato e ti domandi: come ho fatto a non accorgermene prima? Come ci sono arrivato? Forse lo specchio mio scivolava via



fino al punto che nello scontro finale mi ha mostrato tutto me stesso costringendomi ad ammettere: ma cosa sono diventato? Cosa sto diventando?... E, in preda al terrore, interrompere tutto, alzare bandiera bianca e chiedere la resa...?!

Quel ritratto allora diventa una foto di pochi anni prima. La prendi, la guardi e realizzi che la malattia, la terapia, l'autocontrollo... tutto questo insieme di meccanismi ti sta rovinando. E allora non puoi più guardarti allo specchio, è finita! Vivi, ma non ti puoi guardare. Il tuo ritratto è lì e ti guarda alla rovescia, sei tu il misfatto vivente di ciò che ti porti dietro, sei tu a tenere il peso della dissoluzione sulla faccia e sul corpo. Allora ti guardi e diventi narcisista? O non ti guardi perché non vuoi guardare la malattia?

Forse ci si comincia a guardare davvero quando il danno è ineludibile, come in quella soffitta ha fatto Dorian Gray, che non ha retto più al peso della sua oppressione compressa talmente dentro da implodere tutta in una volta e spingerlo nel baratro.

Ecco, un sieropositivo deve evitare di arrivare a mettere la punta dei piedi sul limite del baratro: il non riconoscimento di sé... si rompe lo specchio, crolla il narciso, non riconosci l'amato.

Oscar Wilde, da acuto osservatore analitico e sagace della società contemporanea, è talmente moderno da prevedere quel senso di oblio che il mondo virtuale di oggi ingloba nei rapporti fra persone. Le chat.

Nel numero 44 di Delta, ultimo dello scorso anno, Filippo von Schlösser in un breve articolo confermava un dato assai allarmante e cioè che il 17% degli uomini HIV positivi e circa tre quarti di coloro che non hanno mai fatto il test, dichiarano online di essere sieronegativi.

Se due uomini, ma questo vale anche per i rapporti eterosessuali, si incontrano dopo aver imbastito un approccio in rete fatto di foto, codici e web-cam, al riparo da uno schermo, e hanno un rapporto sessuale non protetto, perché magari è scattato quel feeling inaspettato e probabilmente sfuggente alla razionalità, inebriato da quell'orgoglioso individualismo che attribuisce tanto fascino al peccato, e uno di questi sa di essere sieropositivo, si innesca quel tacito accordo del "io so che tu sai..." e viceversa, per cui si possono lasciare anda-

re. Ma quello che sa di essere sieropositivo sa anche di essere curato, di avere sotto controllo il virus... la sua viremia sotto le cinquanta copie... si lava la coscienza così, pensando che anche l'altro partner la pensi allo stesso modo. Ma ecco che, dal secondo incontro in poi, l'altro partner tira fuori una frase del tipo... "Tanto tu sei sicuro, vero...? perché io sono a posto..." – E magari non lo sa nemmeno lui con certezza se è davvero a posto! Potenzialmente potrebbe anche essere sieropositivo senza rendersene conto e avere una carica virale alta... A quel punto il partner numero uno (quello sieropositivo) è costretto a fare retromarcia... dirglielo o non dirglielo... scansare il problema come un effetto collaterale non gradito e tamponato da una pillola di rimozione, o andare incontro a quella forma di inibizione spesso cartina di tornasole per qualcosa che non va...? – Allora l'altro, si domanda il partner numero uno, è un coglione...? O è un semplice idealista...? O uno sconsiderato? No, forse è uno cascato dal camion del latte? Un personaggio uscito da una commedia di Tennessee Williams? O uno che sfida solo la sorte perché si reputa escluso da un rischio che, a detta di molti, è minore di una qualsiasi altra malattia sessualmente trasmessa? O magari pensa che oggi col platò di farmaci a portata di mano... una passeggiata! (Povero illuso).

Allora ecco la sindrome di Dorian Gray emergere. Il quadro, segregato nel ripostiglio della mente si fa largo, mostrando la nuda verità, quel che saremmo se non avessimo un viso che non sia lipodistrofico perché curato da sapienti infiltrazioni di acido ialuronico, un fisico ben messo perché supportato da una dieta equilibrata e da una sana attività fisica... Ma il vero volto è là, in quell'angolo, e sanguina di tutti i mali che l'anima ha accumulato nel corso del tempo. Sta a noi rendere uno stato dell'esistenza normale e far sì che gli altri non lo considerino un abominio, rinchiudendosi in un mondo asettico o, al contrario, gettandosi a capofitto nell'illusione del voler distogliere lo sguardo da una realtà che si può, si deve controllare.

Non bisognerebbe mai entrare nella soffitta del proprio animo e scoprire il nostro io come quello di Dorian: "...uno specchio malvagio, quello specchio dell'anima sua che stava guardando. Vanità? Curiosità? Ipocrisia? Non c'era nient'altro nella sua rinuncia? C'era stato qualche cosa di più. Almeno lo aveva creduto. (...) Era per lui come la sua coscienza. L'avrebbe distrutta. (...) Avrebbe ucciso la mostruosa anima vivente, senza i suoi odiosi rimproveri, avrebbe finalmente potuto godere la pace."

# DUE NOVITÀ PER ATAZANAVIR

ANCHE IN ITALIA  
L'INIBITORE DELLE PROTEASI  
DI BRISTOL-MYERS SQUIBB  
(NOME COMMERCIALE  
REYATAZ) DIVENTA 'A TUTTO  
TONDO', OSSIA PRESCRIBIBILE  
NON SOLO PER I PAZIENTI GIÀ IN  
TERAPIA, MA ANCHE PER COLORO CHE  
INIZIANO IL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE.  
APPROVATA ANCHE LA NUOVA CAPSULA DA 300 MG.



L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato l'impiego, in regime di rimborsabilità, di atazanavir in combinazione con ritonavir nei pazienti adulti affetti da HIV mai trattati con farmaci antiretrovirali. Il via libera dell'AIFA alla nuova indicazione (rimborsato dal SSN in classe H) segue l'autorizzazione all'estensione di indicazione già rilasciata dalla Commissione Europea lo scorso giugno, a seguito del parere positivo precedente del CHMP (EMA).

## STUDIO CASTLE

L'indicazione nei pazienti che iniziano la terapia si basa sui risultati a 48 settimane di efficacia, sicurezza e tollerabilità dello studio CASTLE, studio internazionale, multicentrico e randomizzato, cui hanno preso parte anche importanti centri italiani e che ha coinvolto 883 pazienti naïve. Di questi, 440 hanno ricevuto atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg (ATV/r) una volta al dì e 443 sono trattati con lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg (LPV/r) due volte al giorno, entrambi combinati con tenofovir/emtricitabina. Tutti i pazienti, al basale, avevano una carica virale superiore o uguale a 5.000 copie/mL; il disegno dello studio non prevedeva restrizioni all'arruolamento correlate alla conta delle cellule CD4+. In generale, si è riscontrato un più favorevole impatto sul profilo lipidico - con variazioni contenute dei livelli di colesterolo totale, non HDL e trigliceridi - ed una ridotta incidenza di effetti collaterali sfavorevoli (episodi di nausea e diarrea).

Alla fine del 2008, in due importanti conferenze internazionali (crf. Delta 44), anche i dati a 96 settimane hanno confermato 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 rilevanza 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). Confermato il buon profilo di tollerabilità, con un miglioramento del profilo lipidico (CT, non-HDL, TG) e una ridotta incidenza di eventi avversi di tipo gastrointestinale (diarrea di grado 2-4 a 96 settimane pari al 2%).

## SOTTOSTUDI: ADVANCED NAIVE, COINFEZIONI CON VIRUS EPATITICI, QUALITÀ DELLA VITA

A corollario dello studio principale, sono stati eseguiti una serie di sottostudi, volti ad analizzare l'efficacia di un trattamento con atazanavir/ritonavir in diverse "popolazioni speciali" di pazienti. Il più rilevante, da un punto di vista di pratica clinica, è l'analisi dei pazienti advanced naive, che ad oggi rappresentano una importante realtà epidemiologica. Anche in questa fascia di pazienti, atazanavir/ritonavir si è dimostrato efficace (dal punto di vista virologico), evidenziando, una ottima tollerabilità, aspetto di particolare peso in questi pazienti, che possono presentare una situazione sintomatologica e terapeutica più delicata.

Durante lo scorso ICDT, è stato inoltre presentato un sottostudio dello studio CASTLE che analizza la popolazione di pazienti con coinfezione con virus dell'epatite B o C. Anche in questo caso la risposta viroimmunologica è risultata sovrapponibile nei due bracci

di trattamento, con l'ulteriore conferma di un miglior profilo lipidico ed una migliore tollerabilità gastrointestinale di atazanavir/ritonavir rispetto a lopinavir/ritonavir. Inoltre, solo un piccolo numero di pazienti trattato con atazanavir/ritonavir ha mostrato un rialzo delle AST. La contestualizzazione di questo dato nella pratica clinica risulta di particolare interesse nella popolazione italiana, nella quale una rilevante percentuale di persone che vivono con infezione da HIV presenta una concomitante infezione con virus epatitici. Inoltre, ulteriori analisi effettuate a partire dallo studio CASTLE hanno dimostrato l'efficacia di atazanavir/ritonavir a prescindere dal genere e dal sottotipo virale infettante (B e non-B).

La qualità della vita dei pazienti che cominciano una terapia comprendente atazanavir risulta migliore già nelle prime 4 settimane di terapia, che nella pratica sappiamo essere le più delicate, per persistere nelle settimane successive. È auspicabile che la riduzione ulteriore del numero di compresse giornaliere da assumere di atazanavir+ritonavir, che passa da 2+1 a 1+1 con la formulazione a 300 mg, conduca ad una sempre migliore aderenza.

### Fonti:

GU 11/12/2008, serie generale n. 289

Abstract book ICDT 2008, Glasgow

Abstract book ICAAC 2008, Washington DC

SIMONE MARCOTULLIO  
 FILIPPO VON SCHLÖSSER  
 DAVID OSORIO

Non è stata una conferenza centrata su nuovi farmaci o su nuove classi di antiretrovirali. Forse non è un male dato che quelli entrati nel prontuario negli ultimi due anni sono ancora distribuiti a pochi pazienti in Italia, a causa delle restrizioni nei bilanci. E del resto in Italia ancora non sono disponibili in maniera routinaria neppure tutti i test diagnostici necessari per l'utilizzo ottimale della terapia antiretrovirale. In Italia la pratica clinica per la cura dell'HIV rischia di rimanere sottomessa alle raccomandazioni di quelle amministrazioni che non permettono l'utilizzo di tutto l'armamentario per la diagnostica e la cura. Dalle conferenze internazionali, come in particolare dal CROI, si apprendono risultati di studi che rischiano di rimanere pura accademia.

Di particolare interesse gli spunti nella terapia di mantenimento. Emergono inoltre, sempre di più, dati non rassicuranti rispetto a 'tutto ciò che va oltre' tradizionale monitoraggio del paziente HIV: rischio di sviluppo di tumori, rischio cardiovascolare. Presentati vari studi sull'associazione di fumo, diabete, ipertensione con rischio morte nelle persone con HIV (**D:A:D, Smith C abs. 145**). Nel monitoraggio del paziente con HIV/AIDS occorrono inderogabilmente esami di routine che verifichino gli indicatori di comorbidità ed urge implementare strategie di informazione rispetto all'importanza di uno stile di vita sano.

**CROI**  
**2009**

16th Conference on Retroviruses  
 and Opportunistic Infections

**MONTREAL,**  
**8-11**  
**FEBBRAIO**

## QUANDO INZIARE LA TERAPIA? DATI CONFLITTUALI

Uno studio di coorte nordamericano (**Kitahata M, abs. 71**) ha riscontrato che le persone che iniziano la terapia con CD4 al di sotto dei 500 hanno il 60% di rischio in più di morire rispetto a coloro che iniziano la terapia sopra i 500, ma uno studio di coorte, nato da una collaborazione Europa-USA (**Sterne J, abs 72**) non ha riscontrato beneficio particolare nell'iniziare sopra i 400 CD4. Questo studio parla di 'chiaro beneficio nell'iniziare la terapia' tra i 350 e i 450 CD4, ma non tra i 450 e i 550.

**Commento** – Occorre buon senso e, come spesso accade, gli studi di coorte ci danno quesiti e non risposte. Forse il numero perfetto non lo troveremo mai, tuttavia che i CD4 non debbano essere troppo bassi e che vada pure valutato il trend di discesa dei CD4 stessi è molto chiaro. Il principio di prudenza rispetto al fatto che il sistema immunitario non debba essere troppo compromesso è comunque ineludibile. Riusciremo a buttare via altri milioni di dollari nel realizzare uno studio prospettico che ci dica il numero esatto (ad esempio 364, o 457), per poi scoprire, dopo anni, che sono troppi i fattori confondenti ed individuali dell'interazione virus-ospite per rispondere a questo quesito? Speriamo proprio di no.

## NUOVI FARMACI

**Raltegravir (Steigbigel RT, abs. 571b, Cooper D, abs. R-106, poster 859)** – i dati a 96 settimane degli studi registrativi di fase III BENCKMRK I e II confermano la validità della

molecola versus placebo in presenza di OBT: 57% versus 26% nel mantenimento della carica virale < 50 cp/mL e 123 versus 49 il guadagno di CD4. La molecola (400 mg BID), come atteso, agisce meglio in presenza di altri farmaci prescritti nuovi e quindi attivi nell'OBT (79% la percentuale di carica virale < 50 cp/mL). Confermati, nei fallimenti, la presenza delle mutazioni Q148, N155, o Y143. Anche il rischio di sviluppo tumore è simile, ma non inferiore, al braccio di controllo nei dati mostrati a 48 settimane.

**Maraviroc (Jubb R, abs. 639 – poster M-199)** - Una analisi degli studi registrativi Motivate 1 e 2 ha mostrato che in quei pazienti che hanno fallito il regime prescritto contenente il farmaco stesso + OBT, e ancora con un tropismo R5, la resistenza a maraviroc è stata riscontrata solo nel 4% dei pazienti. Inoltre, si è verificato come nel 73% (n = 16/22) dei pazienti con documentata resistenza a maraviroc al fallimento, i pazienti erano esposti ad un solo farmaco attivo

(maraviroc o un NRTI), mentre nessun caso di resistenza a maraviroc è stato riscontrato nei pazienti falliti al maraviroc e che nell'OBT avevano almeno due farmaci attivi. In sintesi, questi dati suggeriscono che maraviroc possa essere classificato come un farmaco ad alta barriera genetica.

**Etravirina (Marcelin AG, abs. 145)** – uno studio francese su 243 pazienti pretrattati che assumevano etravirina da almeno tre mesi ha riscontrato che la presenza della mutazione K103N e il fallimento ad efavirenz (piuttosto che nevirapina) sono fattori che correlano con la risposta virologica al farmaco: l'aver assunto e fallito efavirenz (piuttosto che nevirapina) comporta una miglior risposta ad etravirina, così come la presenza della mutazione K103N (più selezionata da efavirenz). Inoltre, le mutazioni E138A e Y181V (ma non la più attesa Y181C) sono predittive di bassa risposta virologica. Molti pazienti hanno assunto etravirina con





numerose pubblicazioni di altissimo profilo, come occorre **una consensus nazionale sulla diagnostica e sul monitoraggio delle persone con HIV/AIDS**, che contempli numerosi parametri. Non possiamo più lasciare alla sola discrezione del medico o del singolo centro clinico questo aspetto.

raltegravir o enfuvirtide. Il più frequente IP prescritto era darunavir (79%), così come gli NRTI più utilizzati erano tenofovir (49%), abacavir (21%), in associazione con lamivudina/emtricitabina (53%).

### EUROSIDA: L'HIV PROVOCA IL CANCRO NON AIDS CORRELATO

L'HIV è colpevole di molte cose: accelera l'invecchiamento del sistema immunitario (il virus infatti accelera un cambiamento delle cellule CD4, naive e memory, verso la tipologia delle stesse presente nella popolazione anziana), provocando conseguentemente l'emersione di malattie e complicanze di tipo neurologico, renale, ossee, cardiovascolari. Questa analisi di EUROSIDA - **Reekie J, Abstract 860a** - (che ricordiamo essere una coorte di 12865 pazienti che registra i parametri viro-immunologici e la terapia fin dall'arruolamento) mostra come il raddoppiamento di CD4 correla significativamente con una bassa incidenza di cancro anale ( $P=0.02$ ) e al sistema digerente ( $P=0.003$ ). Meno significativa, ma presente, la differenza su tumore ai polmoni, al sangue, all'apparato genitale o urinario (causa minor diagnosi). L'ipotesi è che il potenziale oncogenico di virus pro-oncogeni sia aumentato in presenza di bassi CD4. Un esempio di questo è l'HPV. Un altro dato emerso è che le persone infettate per via eterosessuale hanno una più bassa incidenza di cancro 'non AIDS correlato' rispetto alle persone che si sono infettate tramite rapporti omosessuali ( $P=0.02$ ). Più bassa l'incidenza anche nelle persone di razza 'non bianca' ( $P=0.01$ ). Sono sempre complesse le analisi di EUROSIDA, tuttavia questi dati fanno ben comprendere come occorre una politica di screening e monitoraggio proattiva sui tumori nelle persone con HIV.

**Commento – "Occorrono standard internazionali di monitoraggio"** Esprimiamo preoccupazione sulle routine di monitoraggio dell'infezione da HIV presenti nel nostro paese. Ci rendiamo perfettamente conto che il costo di una serie di marcatori messi sia non trascurabile. Tuttavia appare oramai chiaro, non solo dagli studi di coorte ma anche da

### RISCHIO CARDIOVASCOLARE: D:A:D, ANRS CO4 E ACTG A5001/ALLRT

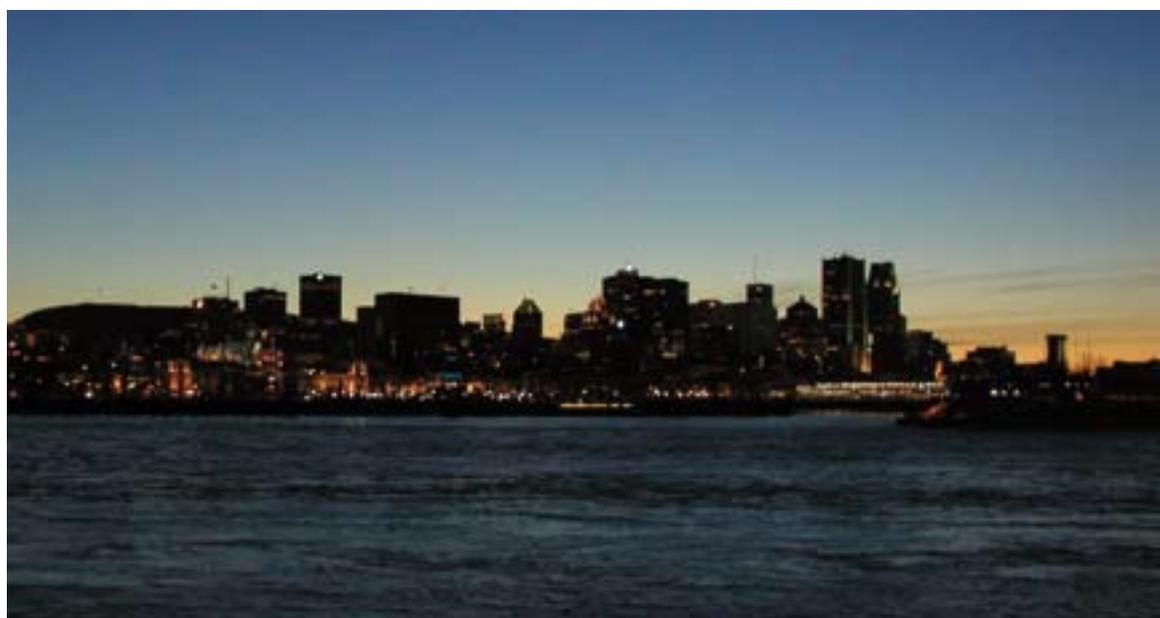
Le analisi dello studio D:A:D del 2009 (**Lundgren J, abs. 44LB**) e di un'altra coorte francese chiamata ANRS CO4 (**Lang S, abs. 43LB**) ci danno ancora spunti per concludere come alcuni IP e alcuni NRTI siano associati ad un più alto rischio di problemi cardiovascolari. 580 pazienti dello **Studio D:A:D** nel periodo di osservazione indicato tra parentesi (33308 pazienti seguiti dall'arruolamento fino a febbraio 2008, che riflettono un totale di 178835 di persone-anno di follow-up) hanno avuto un infarto. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra rischio di infarto e NNRTI (esposizione recente o cumulativa), nel finavir, saquinavir e molti NRTI. E' risultata invece significativa l'associazione con esposizione recente (ma non cumulativa) a indinavir e lopinavi/r. Il quadro non è cambiato dopo aver escluso il boosting di ritonavir. Confermati i dati su abacavir (esposizione recente o cumulativa). Esclusa l'associazione con tenofovir (esposizione recente o cumulativa). Nessuna correlazione con la conta dei CD4 e la carica virale: questi parametri non predicano infarto miocardico. Lo **studio ANRS CO4** (nested caso-controllo di oltre 11500 pazienti arruolati nel database ospedaliero nazionale francese) conferma che tra gennaio del 2000

e dicembre del 2006, 289 pazienti hanno avuto infarto. Ogni paziente ha avuto 5 controlli omogenei per caratteristiche (questa la metodologia utilizzata del caso-controllo). Con la sola eccezione del saquinavir, l'esposizione cumulativa agli IP è stata associata ad incrementato rischio di infarto. La significatività si è avuta solo con lopinavi/r, amprenavir o fosamprenavir. Confermato un trend di associazione con AZT e d4T (senza differenza statisticamente significativa). Nessuna associazione con didanosina o tenofovir e altri NRTI. Interessante notare come su abacavir sia riportato un segnale 'leggermente differente' rispetto a quanto emerso nel D:A:D: implicata l'esposizione recente, ma nessuna associazione trovata tra abacavir e altri fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre, la coorte **ACTG A5001/ALLRT** di circa 3200 pazienti non ha riscontrato l'associazione tra abacavir e rischio di infarto o malattia cardiovascolare.

**Commento – confermiamo quanto detto un anno fa. In particolare, emerge come i dati degli studi di coorte possano essere indicativi di trend e campanelli di allarme, ma forse non tanto affidabili per processare (o scagionare) qualcuno. Fa certamente piacere vedere come, ad esempio, tenofovir – farmaco oggi molto utilizzato – sia stato prosciolto dal rischio CV, tuttavia, come già detto in precedenza, riteniamo che sia oggi cruciale un attento e sistematico monitoraggio ad ampio spettro del singolo paziente con HIV/AIDS, con algoritmi chiari, uguali ovunque, aggiornati.**

### STUDI DI SWITCH

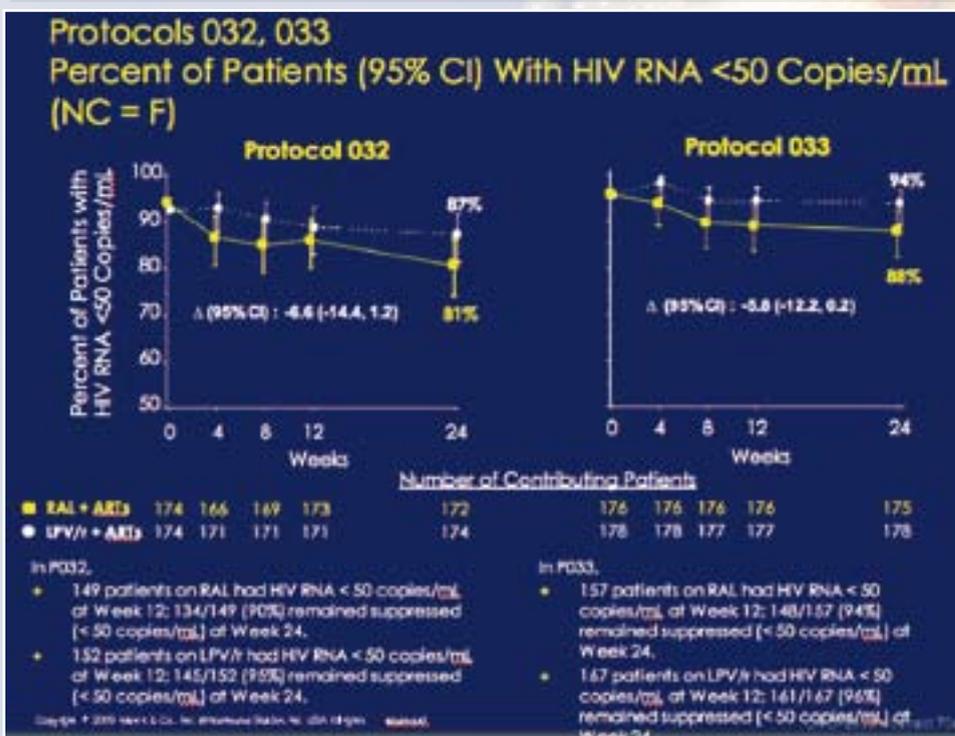
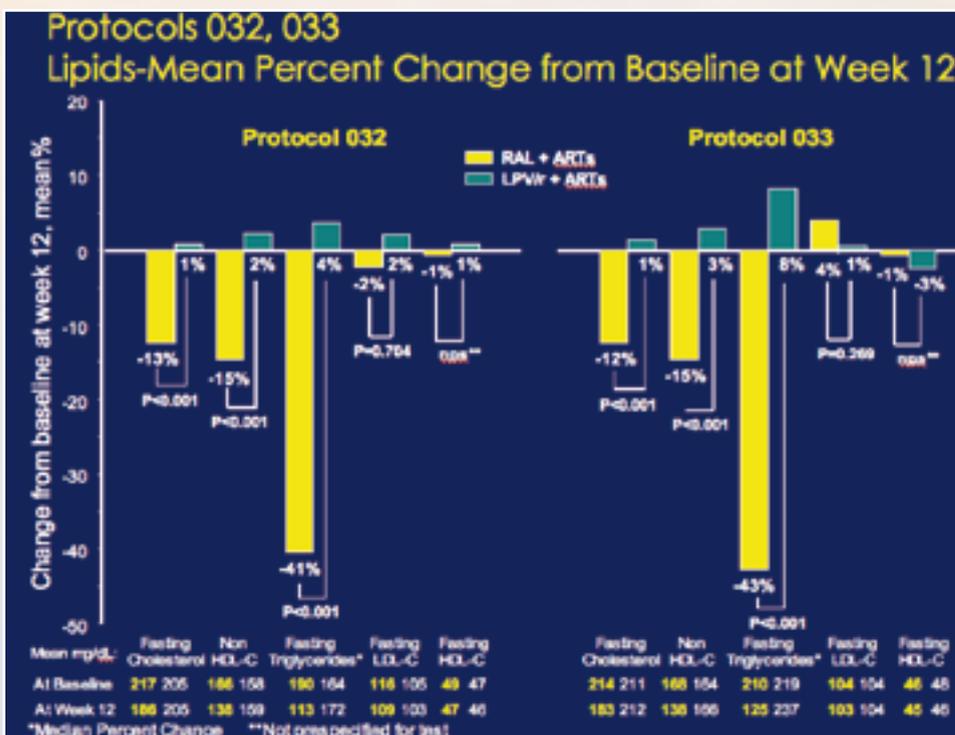
**SWITCHMRK [da lopinavi/r a raltegravir] (Eron J abs 70aLB):** gli studi SWITCHMRK I e II (P032 e P033), con siti in Europa, Australia, Nord America, America Latina, Africa e Asia del Sud-Est, hanno arruolato 702 persone 'stabili' che assumevano LPV/r in condizione di soppressione virologica da almeno 3 mesi.



Esclusi gli assuntori di farmaci per abbassare i lipidi negli ultimi 12 mesi. In sintesi, si può speculare che le persone arruolate tolleravano bene LPV/r. Tutti i pazienti assumevano un backbone di 2 NRTI (che hanno mantenuto) e nessun altro IP poteva essere assunto. Inclusi pazienti con precedenti fallimenti virologici. Gli studi erano randomizzati (1:1) e controllati (ossia i randomizzati a LPV/r assumevano placebo di raltegravir e viceversa), in doppio cieco. Nonostante il 'pill burden' non trascurabile, la percentuale di interruzione è stata del 14,4% nel gruppo di raltegravir e di 9,8% nel gruppo di LPV/r in SWITCHMRK I e rispettivamente 5,7% versus 5,4% in SWITCHMRK II). Gli obiettivi primari erano la % media di cambiamento dei lipidi alla settimana 12 (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi), la

proporzione di pazienti con carica virale < 50 cp/mL alla settimana 24, con una ipotesi di non inferiorità con margine del 12%, la sicurezza e la tollerabilità. Risultati: raltegravir si è dimostrato superiore a LPV/r (in misura di cambiamento rispetto al basale della percentuale) nella diminuzione dei trigliceridi, colesterolo), tuttavia non ha raggiunto la non inferiorità rispetto alla carica virale < 50 cp/mL alla settimana 24. Buona la tenuta dei CD4. In sintesi, nonostante la forte diminuzione dei lipidi (in particolare dei trigliceridi), i ricercatori concludono che occorre cautela nello switch a raltegravir, soprattutto in quei pazienti che hanno fallimenti nella loro storia terapeutica, vista, dalle analisi specifiche sui fallimenti, la possibile riemersione specialmente di mutazioni agli NRTI e agli NNRTI.

**EASIER – ANRS 138 [da enfuvirtide a raltegravir] (De Castro N, abs 572):** questo studio francese su 170 pazienti fortemente pretrattati con viremia < 400 cp/mL 'formalmente conclude': "dopo 6 mesi di switch da enfuvirtide a raltegravir, nessun vantaggio virologico e nella conta dei CD4". Questo è il classico esempio della differenza di prospettiva tra ricercatori e pazienti. I pazienti avrebbero infatti scritto: "Dopo aver switchato da enfuvirtide a raltegravir non vi è stata alcuna caduta di CD4 e nessun fallimento virologico". Probabilmente, come il nome dello studio suggerisce, molte persone preferiscono assumere un paio di compresse al dì (raltegravir) piuttosto che farsi due iniezioni (enfuvirtide). Anche se non vi è stato un beneficio negli effetti collaterali (ma enfuvirtide, a parte le reazioni locali nei siti di iniezione, non era mai stato un farmaco a rischio da questo punto di vista, ndr), lo switch è percorribile con ragionevole sicurezza. Sono stati randomizzati 85 pazienti per braccio (chi ha continuato enfuvirtide versus chi ha switchato a raltegravir). Caratteristiche al basale simili. Nell'analisi a 24 settimane vi è stato 1 solo fallimento per gruppo. Leggermente superiori gli effetti collaterali di grado 3 e 4 nel gruppo di raltegravir, ma con differenza non statisticamente significativa (19% versus 11%).



**IL-2: UN FALLIMENTO TOTALE**

**Studi ESPRIT (Losso M, abs. 90aLB) e SILCAAT (Levy Y, abs. 90bLB):** i risultati di questi studi internazionali della durata di 7 anni, che hanno coinvolto 5800 partecipanti e sono costati 85 milioni di dollari USA, sanciscono la fine della molecola immunostimolante: nessun beneficio clinico nell'utilizzo dell'interleuchina 2 (IL-2) e molti effetti collaterali gravi nei fruitori di IL-2 rispetto al placebo. Nessuna differenza in termini di morte o diagnosi di AIDS (obiettivo primario degli studi), nonostante l'aumento di CD4 nei partecipanti rispetto al placebo (in media 153 in ESPRIT e 67 in SILCAAT). Nessun ritardo nella progressione della malattia, manifestazioni opportunistiche e nessun potenziamento del sistema immunitario. L'IL-2 è una citochina (sostanza naturale) prodotta dalle cellule T, che può anche essere sintetizzata artificialmente. Stimola la produzione e la maturazione di cellule CD4. La principale differenza tra i due studi consisteva nel numero di CD4 al basale dei pazienti: ≥ 300 in ESPRIT (4111 partecipanti di 252 centri clinici) e tra 50 e 300 in SILCAAT (1695 pazienti di 114 studi clinici). Età media dei pazienti 40 anni, per 4 anni in media in terapia ART, 80% con carica virale < 50 cp/mL. Il verdetto dei ricercatori è stato categorico: "Non esiste più alcun dubbio: il teorico beneficio dell'IL-2 non si rispecchia nella pratica clinica. Nessun beneficio". Siamo fiduciosi che analisi

## CONFERENZA

più approfondite possano almeno dare qualche spunto sul funzionamento del sistema immune.

**Commento: "Amari ricordi"** – anche se *ESPRIT* e *SILCAAT* derivano da una vecchia concezione di studi clinici, non può non tornare alla nostra mente il fallimento di *ALDSVAX*. Seppur, in quel caso, si trattasse di un composto preventivo, tuttavia non possiamo più permettere che sia la mera logica dell'epidemiologo, che vuole e pretende sempre che siano 'grandi numeri' a guidare il disegno di studi clinici di terapie immunostimolanti/immunomodulanti (anche vaccini terapeutici) o vaccini preventivi, a prevalere sulla logica del buon senso. Prima di andare in fase III, occorre verificare, 'oltre ogni ragionevole dubbio', su studi più piccoli, che esiste un vero rationale per spendere non solo energie, non solo soldi, ma anche il sangue dei pazienti.

### NUOVI FARMACOPOTENZIATORI (BOOSTER)

E' nota l'importanza che piccole dosi di ritonavir (100 mg o 200 mg) hanno avuto nella definizione dell'efficacia, della farmacocinetica e della posologia della classe degli inibitori delle proteasi anti-HIV, interferendo con l'azione dell'enzima citocromo P4503A (CYP3A), che metabolizza molti farmaci. Nel momento in cui l'eliminazione di un medicinale è rallentata dalla presenza di ritonavir, le concentrazioni del farmaco principale rimangono più alte e per più tempo nel corpo. Tuttavia l'assunzione di ritonavir (Norvir®, prodotto dalla Abbott) non è 'a costo zero' per il paziente, soprattutto a livello di effetti collaterali: ricordiamo l'innalzamento dei grassi nel sangue. La molecola, inoltre, è attualmente in capsule molli e necessita di refrigerazione, seppur la Abbott, dopo tanti anni, abbia di recente sottoposto alle autorità regolatorie una formulazione in compresse, di cui è attesa l'approvazione entro l'anno.

Altre aziende, sotto spinta degli attivisti e dei medici, hanno iniziato a lavorare su possibili alternative.

**GS-9350 (Mathias A, abs. 40):** stesso meccanismo di azione del ritonavir (RTV), ma senza attività anti-HIV. A livello preclinico è più specifico nell'inibizione del CYP3A dell'RTV, non associabile ad accumuli lipidici negli adipociti, minima la stimolazione del meccanismo generanti l'insulino-resistenza e più solubile, quindi adatto alle coformulazioni con altri farmaci. Il sapore del farmaco 'non è significativo' (ricordiamo il terribile sapore di RTV). Gli studi di fase I hanno mostrato non solo l'azione richiesta, ma anche

una buona tollerabilità a dosaggi multipli QD. Il farmaco è prodotto dalla Gilead.

**SPI-452 (Gulnik S, abs. 41):** il profilo di questo booster è molto simile a quello precedente, come anche molto simili sono i risultati mostrati sia a livello clinico che preclinico. In particolare sono buoni gli studi specifici su saquinavir, darunavir, lopinavi e atazanavir. Mostrata anche un'attività di boosting su boceprevir, l'inibitore delle proteasi per HCV. Il farmaco è prodotto dalla Sequoia Pharmaceuticals.

### NUOVE COFORMULAZIONI IN VISTA

Se la Sequoia Ph, a detta dei suoi dirigenti, si orienta ad ampio spettro per possibili accordi con altre aziende, sia sull'HIV che sull'HCV, Gilead ha invece dei piani ben chiari. Il primo obiettivo è la realizzazione del cosiddetto **QUAD**, una supercompressa QD (più piccola di Atripla) comprendente 300 mg di tenofovir + 200 mg di emtricitabina + 150 mg di elvitegravir (il loro inibitore dell'integrasi che necessita di potenziamento) + GS-9350. E' stato infatti presentato uno studio di fase I (**GS-236-0101**) di bioequivalenza, farmacocinetica e sicurezza su 44 volontari sani, che fa ben sperare rispetto ad un rapido sviluppo di questa nuova combinazione. Il potenziatore (GS-9350) era presente in QUAD ai dosaggi di 100 e 150 mg. Nel 2009 inizieranno studi di QUAD versus Atripla in pazienti naive, ma è anche in corso uno studio del potenziatore con atazanavir (Fonte: Gilead press).

### MICROBICIDI: "RISULTATI PROMETTENTI?"

Un microbicide ad uso esclusivamente vaginale (PRO 2000 Indevus Pharmaceuticals, Inc., Lexington, Mass) ha dimostrato risultati incoraggianti (?) in uno studio clinico (HPTN 035) condotto in Africa e negli USA su 3099 donne. Lo studio ha testato 2 candidati microbicidi: quello citato ed un altro chiamato BufferGel (ReProtect Inc., Baltimore). La ricerca è stata cofinanziata dall'NIH (Istituto di Sanità USA). Le volontarie dello studio sono state randomizzate in 4 gruppi: 1 ha utilizzato

PRO2000 prima dei rapporti sessuali, l'altro BufferGel, il terzo placebo, il quarto nulla. E' stata alta la percentuale di utilizzo dei gel, come anche quella dei preservativi (ovviamente a dichiarazione delle volontarie). Risultati: sono accadute 36 infezioni nel primo gruppo, 54 nel secondo, 51 nel placebo e 53 nel quarto gruppo. La conclusione dei ricercatori è che PRO2000 è risultato efficace nel prevenire l'infezione nel 30% dei casi, anche se tale differenza non è statisticamente significativa. Fonte: NIH/NIAID press release al CROI.

**Commento** - Non ci sembra, come invece dichiarato nel press release, che ci siano gli estremi per proseguire in fasi III più ampie. Tra l'altro, il prodotto in questione è in sperimentazione in un altro studio, i cui risultati dovrebbero essere divulgati alla fine di quest'anno. Forse, forti delle lezioni del passato, potremmo attendere anche i risultati speriamo più consistenti dell'altro studio, prima di decidere se investire qualche altra 'milionata' di dollari USA. Forse, azzardiamo, è proprio in questi casi che occorrerebbe convocare uno scientific advisory board internazionale per decidere se proseguire o meno.



# POPOLAZIONE SIEROPOSITIVA ITALIANA IL PAZIENTE OMOSESSUALE



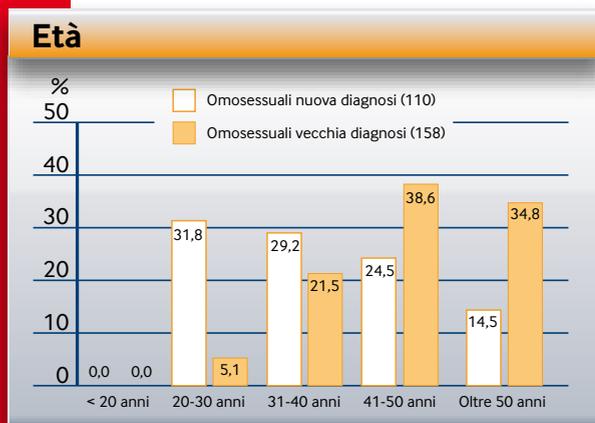
DALLA VARIABILE "SULL'ORIENTAMENTO SESSUALE", EMERGE UN PROFILO DEL PAZIENTE HIV+ SU CUI OCCORRE RIFLETTERE, SIA PER LE POLITICHE DI PREVENZIONE CHE PER QUELLE DI TRATTAMENTO E COMUNICAZIONE.

## IL METODO

POSIT è un'indagine socio-epidemiologica ideata e curata da Edge Consulting, con il supporto scientifico della Fondazione Nadir Onlus ed il supporto incondizionato di Abbott. Le variabili prese in esame sono demografiche, epidemiologiche, fattori di rischio, patologie concomitanti, utilizzo di altri farmaci non ARV, stile di vita, cura della persona, percezione del medico inerente il profilo psicologico del paziente.

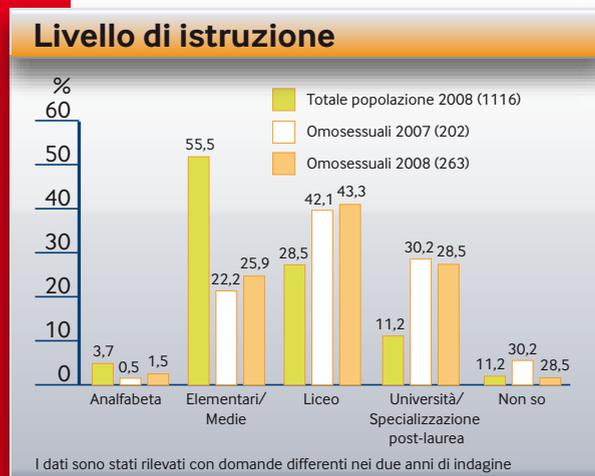
L'indagine consiste in due rilevazioni svolte una nel 2007 e una nel 2008 (un mese cadauna) con l'aiuto di 30 infettivologi afferenti ai principali centri italiani di Malattie Infettive ed i dati sono raccolti mediante compilazione di un questionario anonimo (oltre 1200 questionari nel 2008, circa 320 in più rispetto al 2007). 36 sono i quesiti posti ai medici sui loro pazienti nel 2008 (con 14 nuove domande rispetto al 2007).

Nell'indagine del 2008, l'inserimento del dato relativo all'anno di diagnosi del paziente permette di confrontare abitudini e stili di vita di persone HIV+ con diagnosi effettuata tra il 2004 e il 2008, rispetto a quelle con diagnosi precedente il 2004, consentendo di vedere l'evoluzione sia della popolazione generale che dei singoli profili.



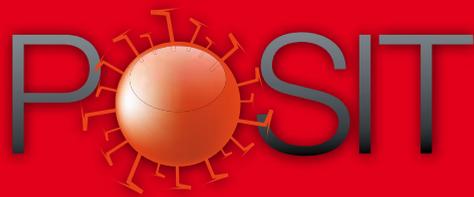
## PIÙ PREVENZIONE NEI GIOVANI OMOSESSUALI!

Preoccupante l'impennata 'in giovane età' nelle diagnosi successive al 2004 (nuove diagnosi): l'abbassamento della percezione del rischio nei giovani omosessuali è considerevole. **Emerge quindi l'esigenza di attuare politiche di prevenzione specifiche.** Il dato è confermato anche da numerosi colloqui con i medici stessi.



## ISTRUZIONE ELEVATA

Un altro dato su cui occorre riflessione è l'elevato livello d'istruzione del paziente omosessuale rispetto alla popolazione generale: questo implica **l'attuazione di strategie di comunicazione e counselling di alto profilo, sia nel momento in cui si fa prevenzione che nel momento in cui si prescrive una terapia.** Le tecniche di comunicazione devono, infatti, rispondere all'esigenza di un paziente informato.



## UN PAZIENTE CHE "SI PRENDE CURA DI SÉ"

L'elevata percentuale di pazienti omosessuali che svolge attività sportiva e l'equilibrio nell'alimentazione consentono di affermare una **particolare attenzione alla cura della salute e della propria immagine**. Si rende, quindi, necessario in questi casi l'utilizzo di

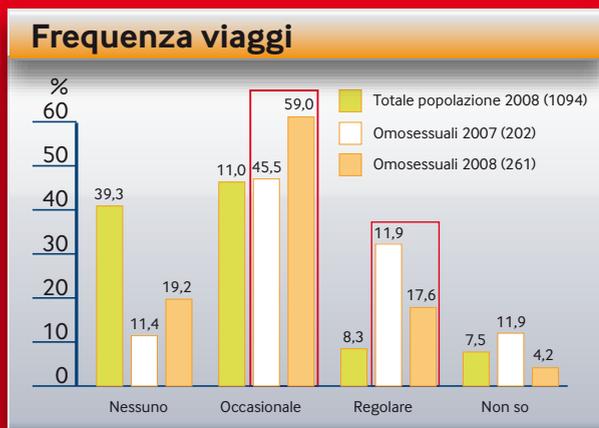
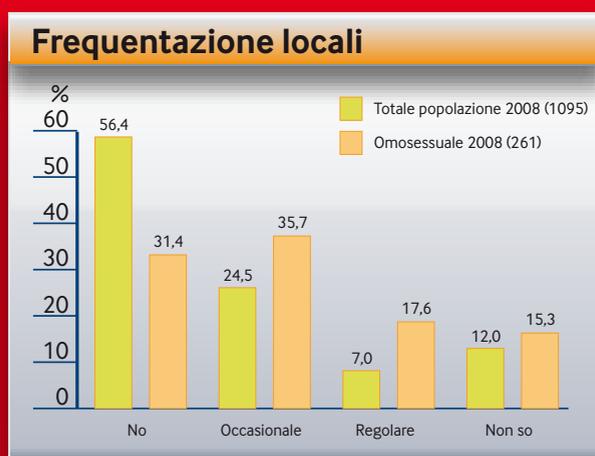
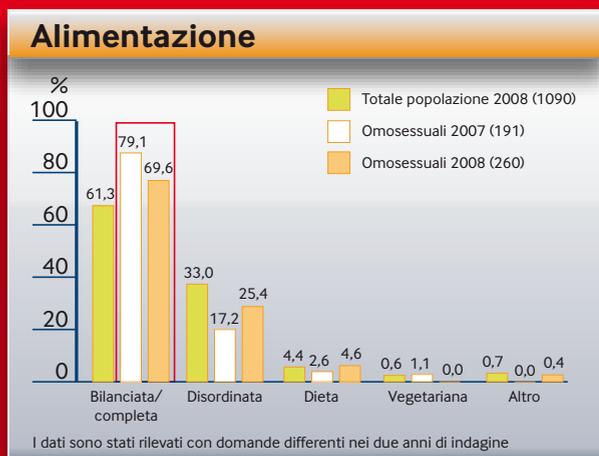
terapie che non determinino modificazioni corporee (es: lipodistrofia, ittero...), eventi che potrebbero contribuire a compromettere l'aderenza al trattamento.

Inoltre, la frequenza dei viaggi, probabilmente legata al tipo di lavoro svolto (dall'indagine emerge un profilo molto impegnato professionalmente), il maggior utilizzo di sostanze fitoterapiche/integratori rispetto alla popolazione generale e la tensione all'ansia e alla depressione implicano la **prescrizione di terapie poco impattanti sulla quotidianità (ossia le più flessibili possibili)** e che abbiano limitate interazioni con altri farmaci.

Diventa quindi cruciale, per questa tipologia di persone spesso sottoposte a stress e a orari irregolari e non prevedibili, **una terapia 'maneggevole', che non abbia particolari restrizioni dietetiche o modalità di conservazione**, né, ovviamente, effetti indesiderati quali insonnia, ansia.

## CONCLUSIONI

Il focus sul paziente omosessuale ci consente di affermare ancora una volta come sia fondamentale, nell'ottica di una gestione a lungo termine dell'HIV, personalizzare non solo gli interventi prescrittivi, ma anche quelli di comunicazione.



**DELTA**  
rivista di informazione sull'HIV  
n.45, Primavera 2009

**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 **Gilead Sciences s.r.l.** per il supporto al n. 45 di Delta.

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

È possibile abbonarsi gratuitamente a Delta collegandosi al nostro sito e compilando l'apposito modulo o scrivendo all'indirizzo della nostra Associazione, riportato qui sopra. È possibile scrivere alla redazione di Delta, per qualunque segnalazione, utilizzando la seguente e-mail:  
**redazione@nadironlus.org**