

CROI 2010

Pagina 14



Lettera aperta

**Al Ministro della Salute Ferruccio Fazio
Al Ministro per la Pubblica Amministrazione
e Innovazione Renato Brunetta**

Oggetto: prontuari farmaceutici territoriali

La salute è fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività. Tuttavia, la giungla dei prontuari farmaceutici territoriali mette seriamente a rischio questo principio.

L'Agenzia Italiana del Farmaco è titolata a deliberare se un farmaco debba essere disponibile per i cittadini. Tra i suoi compiti vi è la valutazione tecnico-scientifica e la decisione sul prezzo di vendita. In molti casi l'AIFA accoglie le decisioni dell'Agenzia Europea per le Medicine (EMA), soprattutto per i farmaci - sovente ospedalieri - riguardanti gravi patologie tra cui l'AIDS, il cancro, ecc. Così si forma il prontuario farmaceutico nazionale.

Ma un medicinale, dopo l'approvazione AIFA, per essere usufruibile deve seguire un iter burocratico aggiuntivo complesso: è soggetto anche alla approvazione di commissioni regionali, di area regionale, di provincia, di singolo ospedale (titolari di rispettivi prontuari farmaceutici).

Come conseguenza, la disponibilità e l'accesso a farmaci innovativi non è omogeneo nel nostro paese e in alcune regioni vi arriva con estremo ritardo.

Non sembra quindi possibile parlare di 'cittadinanza' e tutela della salute, bensì di 'residenza' e 'lotta al diritto della salute'. Un cittadino, se non bene informato, non sa che a 40/50 Km da casa sua, in un'altra città, in un'altra regione, potrebbe avere accesso a farmaci innovativi.

Queste complicazioni di tipo medievale appaiono come un trucco per modulare, attraverso ritardi calibrati di spesa sanitaria, i bilanci regionali e locali. L'aspetto più grottesco è che le commissioni si arrogano competenze scientifiche per vanificare l'accesso ai farmaci. Tra l'altro godono di 'budget specifici' per il loro funzionamento e di cariche retribuite all'interno del sistema sanitario.

I farmaci sono da considerarsi alla stregua di livelli essenziali di prestazione. L'Aifa ha come condizione per l'approvazione di un medicinale l'obbligo di dimostrare la sua valenza aggiuntiva rispetto ai prodotti preesistenti. Se una Regione, una provincia o un ospedale non li mette a disposizione o ne ritarda l'accesso, i cittadini di un territorio hanno un livello essenziale di assistenza iniquo.

Chiediamo ai Ministri competenti di "tagliare" proprio questi organi e iter, in modo da ristabilire il diritto alla cura e all'assistenza omogenei nel nostro paese.

Pagina 4



- 2 BREVI
- 4 MIND YOUR MIND
- 6 PROGETTO ISS
- 7 CARCERI PIENE, SALUTE NEGATA

- 8 LA CINA DELL'HIV
- 10 TERAPIA IMMUNOLOGICA: IL FUTURO DELL'HIV?
- 11 INVECCHIAMENTO E SISTEMA IMMUNITARIO

- 12 PRUDENZA PER LE COMBINAZIONI ATIPICHE
- 13 VIREMIA RESIDUA
- 14 CROI 2010
- 18 POSIT: NUOVA INDAGINE 2010

RIMOSSE LE RESTRIZIONI DI INGRESSO NEGLI USA

Il 4 gennaio 2010 il Dipartimento della Salute degli Stati Uniti ha rimosso l'HIV dalla lista delle malattie contagiose che limitano l'ingresso nel paese.

Nella lista rimangono la gonorrea, il granuloma inguinale, la lebbra, il linfogranuloma venereo, la sifilide in fase infettiva, la tubercolosi clinicamente attiva e contagiosa.

Ciò significa che le persone con HIV che desiderano viaggiare negli USA, da qualsiasi paese e per qualsiasi periodo, anche per motivi di

lavoro o residenza non debbono più dichiarare la propria sieropositività.

Il processo per l'annullamento della restrizione era iniziato nel 2008 e finalmente è entrato in vigore con il plauso anche del Segretario Generale dell'ONU, il quale ha richiamato tutti i 57 paesi che ancora non hanno rimosso la misura discriminatoria a depernare urgentemente qualsiasi limitazione di ingresso dovuta all'HIV in quanto inutile per la protezione della salute pubblica.



LA COCAINA PUÒ CAUSARE LA MORTE IMPROVVISA

La cocaina si nasconde dietro non pochi casi di morte improvvisa di giovani adulti. È quanto emerge da uno studio pubblicato sull'European Heart Journal condotto su una serie di casi di morte improvvisa avvenuti tra 2003 e 2006 in Spagna. Il 3,1% dei casi è risultato legato all'uso di cocaina.

Anche gli altri paesi europei sono sicuramente nelle stesse condizioni, ha sottolineato il patologo che ha condotto lo studio, J. Lucena, dell'Istituto di Medicina Legale di Siviglia: per esempio

Spagna e Italia hanno la stessa prevalenza di consumatori, il 3% circa della popolazione adulta, quindi si può dedurre che anche in Italia un numero simile di casi di morte improvvisa sia ricollegabile alla cocaina.

Gli esperti hanno considerato 666 casi di morte improvvisa e, sulla base di autopsia e analisi tossicologiche, hanno ricollegato all'uso di cocaina 21 di questi casi. Si è trattato di maschi di età compresa tra 21 e 45 anni, tutti morti per problemi cardiaci.

La dose risultata fatale varia da caso a caso, si va da un minimo di 0,1 milligrammi per litro di sangue a 1,5 milligrammi/litro.

Quindi, hanno sottolineato gli esperti, tutti i

consumatori sono a rischio perché la dose fatale può essere anche molto piccola, soprattutto se trovata associata a alcol e fumo in un cocktail mortale, come nella grande maggioranza dei casi esaminati nello studio.

In Europa ci sono circa 12 milioni di consumatori di cocaina, ha rilevato il patologo; Spagna, Italia e Gran Bretagna sono tra i paesi a prevalenza maggiore di consumatori. In particolare nel 2007 si stima che i consumatori di coca siano stati in Europa 3,5 milioni (ovvero il 2,4%) di giovani adulti, con la prevalenza maggiore (3%) registrata proprio in Spagna, Italia e Gran Bretagna.

Sanita.news 14 gennaio 2010

ADERENZA: STUDIO COMPARATIVO TRA IP E NNRTI

Il numero di AIDS del 28 gennaio 2010 riferisce i dati dello studio US CPCRA FIRST 058 su 900 pazienti che tra il 1999 e il 2002 hanno iniziato la terapia antiretrovirale con vari schemi terapeutici. 457 assumevano inibitori della proteasi e 446 un regime con NNRTI.

I fallimenti virologici rilevati, collegati all'aderenza alla terapia, riportano che solo un 8% si riferiva a regimi contenenti inibitore della proteasi, mentre il 59% si riferiva a regimi contenenti NNRTI.

Non si è rilevata alcuna associazione tra aderenza e sviluppo di resistenze

agli inibitori della proteasi, mentre la mancata aderenza a regimi con NNRTI, oltre al fallimento virologico, aumentava il rischio di sviluppare resistenze specifiche di classe.

L'imperfetta aderenza (tra l'80 e il 99%) rappresentava un rischio di resistenza alla terapia con NNRTI, mentre quella del 79% aumentava ulteriormente tale rischio.

La conclusione dei ricercatori è che "in una popolazione che inizia la terapia, il livello elevato di aderenza cumulativo porta risultati migliori e resta l'obiettivo principale per ottenere una piena soppressione virologica"

Fonte: Garnder EM et al. Antiretroviral medication adherence and class-specific resistance in a large prospective clinical trial. AIDS 24: 395-403.



VITAMINA D E RISCHIO DI PATOLOGIE CARDIACHE

Uno studio dell'Institute Intermountain Medical Center suggerisce che la vitamina D contribuisce ad avere un cuore forte e sano, e che inadeguati livelli possono aumentare il rischio di ictus e malattie cardiache.

Per più di un anno i ricercatori hanno osservato 27.686 pazienti di 50 anni o più, con nessuna precedente storia di malattie cardiovascolari. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi in base ai loro livelli di vitamina D: normale (più di 30 nanogrammi per millilitro), basso (5-30 nanogrammi/ml) o molto basso (meno di 15 nanogrammi/ml).

Lo studio ha dimostrato che nei pazienti con livelli molto bassi di vitamina D aumentava del

77% le probabilità di morte, del 45% le probabilità di sviluppare malattie coronariche, del 78% le probabilità di avere un ictus rispetto a pazienti con livelli normali. Inoltre i pazienti con livelli molto bassi di vitamina D avevano anche due volte più probabilità di sviluppare una insufficienza cardiaca rispetto a quelli con un normale livello.

I risultati della ricerca sono stati presentati all'American Heart Association's Scientific Conference. In passato era già stato dimostrato che la vitamina D è coinvolta nella regolazione del corpo di calcio, nel rafforzamento delle ossa, e, di conseguenza, la sua carenza è associata a disturbi muscolo-scheletrici.

Recentemente si è dimostrato la associazione tra la vitamina D e la regolazione di molte altre funzioni corporee tra cui la pressione arteriosa, il controllo del glucosio e delle infiammazioni, tutti importanti fattori di rischio legati alla malattia di cuore. Da questi risultati, gli scienziati hanno ipotizzato che la carenza di vitamina D può anche essere collegata alla malattia del cuore stesso.

Ovviamente lo studio non garantisce l'evidenza scientifica di un collegamento tra vitamina D e le malattie di cuore, ma getta le basi per ulteriori studi.

Sanita.news 17 novembre 2009



NUOVA COMBINAZIONE IN SVILUPPO

Tibotec e Gilead stanno studiando la realizzazione di una pillola unica che contenga Truvada (tenofovir+emtricitabina) e Rilpivirina (TMC278) in co-formulazione. La combinazione sembrerebbe avere un profilo di tossicità più favorevole rispetto all'efavirenz (Sustiva), uno dei componenti dell'Atripla. La nuova formulazione non sarà disponibile fino al 2018. Attualmente la rilpivirina è in studi di fase III anche in combinazione con Truvada.



Il razionale deriva dai risultati degli studi a 96 settimane che hanno dimostrato efficacia paragonabile a quella dell'efavirenz in pazienti non pretrattati, ma con una minore percentuale di effetti collaterali, come riportato sul numero di gennaio della rivista AIDS. I dosaggi in studio erano di 25, 70 o 150 mg di rilpivirina. Gli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale e di rash si sono riscontrati sul 20,4% dei pazienti (non dipendenti dal dosaggio) rispetto al 37,1% dei bracci con efavirenz. Anche l'aumento dei valori lipidici era inferiore nei bracci con rilpivirina. Il dosaggio prescelto per i prossimi studi è quello di 25 mg.

Rif: AIDSmeds.com 04/01/2010

LIVELLI DI VITAMINA D RIDOTTI CON EFAVIRENZ

I ricercatori della Johns Hopkins di Philadelphia hanno rilevato, con uno studio retrospettivo, il collegamento tra efavirenz (Sustiva) e la riduzione di livelli di vitamina D in pazienti che assumono questo NNRTI. Pur essendo presente una lieve o moderata diminuzione al basale nell'84% di tutti i soggetti in studio, nei 12 mesi seguenti l'inizio della HAART, la diminuzione di livelli di

vitamina D nel braccio con efavirenz, dopo l'aggiustamento per età, sesso e durata dell'infezione, è aumentata nel braccio con efavirenz dal 27% al 48%, mentre nei bracci senza efavirenz si è ridotta dal 42% al 31%.

Rif: Brown TT et al. Oral abs O-20, Intl Workshop on Adverse Drug reactions, 26-28 ottobre 2009. Welz et al. 5th IAS Conference, Cape Town, 19-22 luglio 2009 poster TUPEB186

FDA: STUDI GARDASIL SULLE DONNE TRA 27 E 48 ANNI

La Merck ha presentato alle autorità regolatorie americane tutti i dati necessari per iniziare la pratica per l'approvazione del Gardasil nelle donne tra 27 e 48 anni.

Approvato come vaccino per l'HPV (papilloma umano, causa principale del carcinoma

ma della cervice) nel 2006 nelle donne tra 9 e 26 anni, il Gardasil ha ora fornito dati di efficacia anche nelle donne di età adulta. Si stima che il processo approvativo duri circa sei mesi.

Fonte: Reuters 15/1/2010

FDA: INTERAZIONI E CONTROINDICAZIONI

Il 27 gennaio 2010 l'FDA ha approvato le revisioni delle indicazioni del darunavir (Prezista) sulla base dei risultati di efficacia e tossicità a 96 settimane degli studi registrati sui pazienti pretrattati e sui naive. In particolare, per i naive nelle sezioni 6.1 e 6.2 tra le reazioni meno frequenti sono state aggiunte l'ipersensibilità, l'angioedema e l'orticaria (quest'ultima anche per i pretrattati).

È stata aggiunta una nuova sezione per includere l'osteonecrosi come evento avverso (EA) e il Prezista è citato come causa dell'osteonecrosi, dato proveniente da altri studi clinici (sez. 6.4). Inoltre è stata ag-

giornata la sezione sui risultati degli studi post registrativi per includere tra gli effetti collaterali la redistribuzione del grasso corporeo e la necrosi epidermica tossica (sez.6.7).

È stata aggiornata la tavola 7 sulle interazioni (sez. 7) del maraviroc (Celsentri) in quanto le concentrazioni ematiche del farmaco sono aumentate se somministrato con Prezista/r: la dose di maraviroc deve essere di 150 mg due volte al giorno.

Il documento pubblicato dall'FDA, è a firma Richard Klein, Office of Special Health Issues e Kimberly Struble, Division of Antiviral Drug Products.



**OVVERO "ATTENTI ALLA MENTE!"
È IL MESSAGGIO CHE NADIR LANCIA
ATTRAVERSO UNA CAMPAGNA INFORMATIVA
DEDICATA ALL'IMPORTANZA DI MANTENERE
UNA BUONA SALUTE MENTALE COME
ELEMENTO FONDAMENTALE NELLA
GESTIONE DELL'HIV.**

DELTA N.49 - PRIMAVERA 2010

PATOLOGIA

DAVID OSORIO

mind
**your
mind!**

"Mind your Mind!" è un progetto composto da sei opuscoli che descrivono i principali disturbi psichiatrici (ansia, depressione) e neurocognitivi (attenzione, memoria, flessibilità e adattamento, "problem solving" ovvero risoluzione del problema) per aiutare a capire se si ha qualcuno di questi disturbi e ad imparare concetti utili da discutere con il medico. La campagna è stata presentata al Seminario di Nadir 2010 ed il materiale è già in distribuzione ai centri clinici e alle associazioni HIV in Italia.

Perché questo progetto?

Molti eventi della vita provocano disturbi a livello psicologico ed emozionale. Possono colpire tutti, normalmente sono gestibili e superabili, ma quando diventano pesanti al punto di ostacolare lo svolgimento delle proprie attività e funzioni, bisogna prendere delle misure appropriate e parlarne con il medico.

Scoprire di avere l'HIV, convivere con la sieropositività, affrontare la terapia e condurla in modo corretto richiedono serenità ed un adeguato approccio mentale per diventare alleati di se stessi nella lotta contro il virus e mantenere buoni rapporti con l'esterno -famiglia, amici, lavoro.

Inoltre, le **problematiche psichiatriche** possono essere frutto di problemi "sociali", della tossicità di alcuni farmaci ARV o dalla penetrazione del virus nel cervello.

Le **problematiche neurocognitive** sono invece legate a danni del sistema nervoso centrale da HIV dovuti all'inefficienza dei farmaci per bloccare la penetrazione del virus nel santuario.

Le problematiche psichiatriche possono essere fenomeni confondenti di una presenza di malattia neurocognitiva, ma spesso, erroneamente, si imputano alle prime per la loro cura e gestione. E' quindi necessario che, in presenza di disturbi apparentemente psichiatrici, si accerti, con l'aiuto dello

specialista, se si tratta di un problema meramente psichiatrico o di danno al sistema nervoso centrale da HIV, quindi neurocognitivo.

A partire da questo numero, Delta pubblicherà una sezione dedicata ai problemi di salute mentale legati all'HIV.

RASSEGNA:

Riscontrato l'invecchiamento precoce del cervello nelle persone con hiv

La terapia di combinazione riduce i livelli di HIV nel sangue e permette al sistema immunitario di ricostituirsi e chi aderisce alla terapia ha un'attesa di vita normale. Ciononostante, vi sono ancora alcuni aspetti di incertezza collegati a diversi fattori tra i quali:

nessuna terapia disponibile riesce a curare l'infezione da HIV il sistema immunitario si ricostituisce, ma non completamente e le persone con HIV sono più vulnerabili ai tumori e alle malattie cardiovascolari non si sa con certezza che cosa produca l'HIV a lungo termine nel corpo umano (ad esempio oltre 40 anni di esposizione all'infezione) non si conoscono ancora gli aspetti di lungo termine degli effetti collaterali

L'infiammazione

Nonostante la terapia riduca i livelli di HIV nel sangue fino alla non quantificabilità, persiste la produzione di piccole quantità di copie di virus nei linfonodi. Questo basso livello di riproduzione del virus causa la costante attivazione del sistema immunitario. Tale attivazione è la normale risposta ad un'infezione. A lungo termine, essa può danneggiare organi e tessuti del corpo disturbandone il regolare funzionamento.

Il cervello

Uno degli organi che può essere in qualche

modo aggredito dalla presenza prolungata del virus nel corpo è il cervello. Fin dai primi anni dell'infezione, la ricerca clinica ha riconosciuto che, in alcuni casi, l'HIV poteva produrre cambiamenti nel comportamento e nelle funzioni cognitive, tra cui la chiarezza di pensiero, la memoria, la confusione, il delirio ed, in casi estremi, la demenza. In questi anni di terapia antiretrovirale potente, la demenza AIDS correlata è poco frequente nei paesi occidentali con accesso ai farmaci. Ma la recente ricerca clinica suggerisce che alcune insufficienze nelle capacità cerebrali si riscontrano anche in persone con HIV aderenti alla terapia che non assumono sostanze tossiche. E questo ha fatto emergere l'esigenza di nuovi studi mirati al tema dell'impatto dell'HIV sulle funzioni cerebrali.

Lo studio

Gli sperimentatori dell'Università di California hanno arruolato 52 pazienti, metà dei quali sieronegativi per studiare le differenze nell'invecchiamento del cervello nei due gruppi. Nessun partecipante aveva precedenti di uso di droghe, né di malattie neurologiche o psichiatriche.

I risultati

Dopo aver sottoposto i pazienti a risonanza magnetica di flusso (fMRI) per comprendere l'attività del cervello, sono riusciti a riscontrare che nelle persone con HIV vi era minore flusso di sangue a livello cere-

La disfunzione cognitiva è comune anche in presenza di terapia hiv

Molti disturbi sono poco percettibili, al punto che le persone non se ne accorgono.

Le persone in terapia con buona risposta immunologica e virologica riscontrano problemi di memoria e di attenzione, come riportato da uno studio pubblicato online su AIDS il 7 dicembre. Lo studio non avvisa se o quanto velocemente questi problemi possano peggiorare. Gli sperimentatori che studiano i disordini neurocognitivi nelle persone con HIV –ragionamento, memoria, emozioni e funzioni motorie- si sono concentrati principalmente sulla patologia estrema e più debilitante: la demenza da AIDS (ADC). Dato che la sopravvivenza ed il rischio di malattie opportunistiche sono migliorati negli ultimi anni, la ricerca affronta adesso i disordini neurocognitivi associati all'HIV.

In particolare, negli ultimi due anni sono stati pubblicati studi che dimostrano che i disordini neurocognitivi possono essere comuni nelle persone non in terapia ed in coloro che non riescono a controllare la replicazione virale. Per determinare la prevalenza di tali

disordini tra le persone con buona risposta alla terapia, la d.ssa Simioni, del Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Losanna, ha verificato la funzione neurocognitiva di 100 persone con carica virale soppressa per almeno 3 anni, età media di 46 anni, riscontrando che il disturbo è molto comune: il 74% aveva una diagnosi della patologia. La maggior parte di essi, però, non aveva alcun sintomo sufficiente da renderla percepibile. In dettaglio, ha riscontrato che le persone che presentavano sintomi più marcati erano quelli la cui soppressione virale era stata più recente.

La Simioni sottolinea che non si può dire che la terapia antiretrovirale non funzioni: quanto più una persona rimane in terapia tanto meno è grave il disturbo neurocognitivo. Conclude inoltre che, nonostante la terapia non elimini i problemi neurocognitivi completamente, ne riduce verosimilmente il peggioramento in modo significativo. Pertanto, appare evidente l'importanza di una diagnosi precoce del disturbo neurocognitivo e del regolare follow up anche in assenza di manifestazioni evidenti.

AIDSmeds 2009

brale, a prescindere dall'età e, in particolare, il flusso sanguigno era analogo a quello di persone con 15 anni in più di età. Questo determina anche minor flusso di ossigeno e di nutrizione delle cellule. Alla lunga, questa riduzione può causare l'invecchiamento delle cellule cerebrali.

Lo studio, pur avendo scoperto l'importante problema dell'invecchiamento del cervello in alcune persone sieropositive, non definisce quanto grave possa essere, né quali siano gli strumenti per aiutare, rallentare o ringiovanire le cellule cerebrali delle persone che soffrono di questo invecchiamento precoce.

Considerazioni sulla terapia

È noto che alcuni farmaci antiretrovirali hanno una maggiore capacità di penetrare la barriera ematoencefalica. Non vi sono linee guida approvate a suggerire se sia utile cambiare regime terapeutico se la carica virale non è quantificabile, ma vi sono evidenze di una disfunzione neurocognitiva. Deve essere oggetto di discussione con il proprio medico, tenendo in conto che l'uso di farmaci che passano la barriera ematoencefalica protegge il cervello ed il sistema nervoso centrale dall'HIV. Di seguito elenchiamo i farmaci classificandoli secondo la capacità di penetrare nel sistema nervoso centrale:

	4	3	2	1
NRTI	AZT	abacavir emtricitabina	ddl lamivudina stavudina lamivudina	tenofovir zalcitabina
NNRTI	nevirapina	efavirenz	etravirina	
Inibitori della proteasi	indinavir/r	darunavir/r fosamprenavir/r indinavir lopinavir/r	atazanavir atazanavir/r fosamprenavir	nelfinavir ritonavir saquinavir saquinavir/r tipranavir/r
Inibitori d'ingresso/fusione		maraviroc		enfuvirtide
Inibitori dell'integrasi		raltegravir		

Nota: 4 = Altissima penetrazione 3 = Alta penetrazione 2 = Moderata penetrazione 1 = Bassa penetrazione
Fonte: Letendre S, et al, 17th CROI, 2010 - www.CHARTERRESOURCE.UCSD.EDU

Stupefacenti e disturbo bipolare

Si stima che il 30% circa degli psicotici abusino di alcol e il 15% faccia uso di droghe, ma la percentuale di abuso di sostanze supera addirittura il 50% nei pazienti bipolari.

"L'abuso di sostanze è sempre più spesso associato ad un disturbo mentale – spiega M. Clerici, presidente della Società Italiana di Psichiatria delle Dipendenze – e questo fenomeno, definito 'doppia diagnosi', è in aumento. Una persona su cinque ha provato nel corso della propria vita una droga illegale. C'è, dunque, una gamma potenzialmente vasta di persone con una vulnerabilità non riconosciuta e che rischia, a causa delle sostanze, di diventare paziente psichiatrico.

È un problema di mercato e di accessibilità più ampia rispetto al passato che facilita il cosiddetto 'poliabusio', diffuso soprattutto tra i giovani: l'assunzione di un mix di sostanze che rende estremamente complesso il quadro clinico e il riconoscimento delle sue possibili radici neurobiologiche. Un altro aspetto da considerare – continua Clerici – è che l'abuso aggrava, il quadro psicopatologico di una persona che già soffre di disturbi mentali e, spesso, causa anche un esordio più precoce della psicosi.

A volte, inoltre, l'abuso maschera la malattia mentale: si tende a focalizzarsi sul problema 'droga', senza pensare ai disturbi psichiatrici più profondi e latenti. La conseguenza più grave è la scarsa compliance al trattamento, nonché il rischio di ricadute e ri-ospedalizzazioni". Molte sostanze d'abuso possono, infatti, interagire con gli psicofarmaci, riducendone l'efficacia e aumentandone gli effetti collaterali.

Per guidare i clinici nei percorsi terapeutici più efficaci per la gestione del disturbo bipolare, le recenti linee guida internazionali, elaborate dal Network Canadese per il Trattamento dei disturbi dell'Umore e dell'Ansia (CANMAT) in collaborazione con la Società Internazionale per il Disturbo Bipolare (ISBD), hanno fornito una visione d'insieme esauriente e aggiornata sulle terapie farmacologiche disponibili.

Dall'analisi dei maggiori studi di letteratura emerge il ruolo di primo piano degli antipsicotici atipici di nuova generazione; in particolare quetiapina ha dimostrato l'efficacia sia nella prevenzione della componente depressiva che nella stessa gestione della depressione bipolare.

Sanita.news
3/12/09

LE MODALITÀ DI ESECUZIONE DEL TEST HIV IN ITALIA NON SONO OMOGENEE

UNA FOTOGRAFIA DI COME ACCEDERE AL TEST HIV È STATA SCATTATA GRAZIE A UNO STUDIO CONDOTTO DALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS) E DALLA CONSULTA DELLE ASSOCIAZIONI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS, FINANZIATO DAL MINISTERO DELLA SALUTE.

Il 17 febbraio a Roma presso l'ISS vi è stata la presentazione dei risultati dell'indagine. In due anni di lavoro, sono stati intervistati 449 responsabili di Centri Diagnostico-clinici e 216 di Centri Trasfusionali presenti sul territorio nazionale, a partire da una banca dati di 1.030 centri pubblici dove si effettua lo screening HIV.

Nadir (assieme al Circolo di Cultura Omosessuale Mario Mieli) si è occupata delle interviste nella regione Lazio, e in seguito di parte dell'Emilia Romagna.

RISULTATI

Per i 449 Centri Diagnostico-clinici (il 52% a nord, il 21% al centro, il 15% a sud e il 12% nelle isole) è emerso che:

- nell'82% dei casi non è richiesto un appuntamento per l'esecuzione del prelievo per eseguire il Test HIV, nel 15,1% invece è richiesto e nel 2,9% non lo è necessariamente.
- nel 76,2% dei casi il Test HIV viene eseguito in modo gratuito;
- nel 69,1% dei centri l'impegnativa del medico non è indispensabile;
- solo nel 57,3% delle situazioni, prima del prelievo, è prassi proporre e illustrare il consenso informato per ottenerne l'assenso e la firma;
- solo nel 37% è assicurato l'anonimato (ossia la completa assenza di dati della persona che effettua il test);
- il colloquio di counselling pre test è eseguito nel 44,5% dei casi e quello post test nel 41%.

Il colloquio di counselling è prezioso sia nel

caso di esito negativo che positivo: non lasciare sola la persona, anche davanti a un esito negativo, significa svolgere opera di prevenzione e di supporto, motivandola a non rinnovare comportamenti a rischio.

In 168 Centri Diagnostico-clinici, il risultato viene consegnato in busta chiusa.

Per il 76% dei 168 Centri che consegnano l'esito in busta chiusa, ciò avviene in caso di esito negativo, per il 4% in caso di esito positivo, per il 20% indipendentemente dall'esito del test.

In 269 Centri il risultato del test viene consegnato dal medico, di questi il 6% in caso di esito negativo, il 51% in caso di esito positivo e il 43% indipendentemente dall'esito del test.

In merito all'indicazione sul *periodo finestra* (vale a dire il periodo durante il quale si è stati contagiati ma ancora non si sono formati gli anticorpi anti-HIV) emerge una certa varietà: il 25% risponde che il test deve essere effettuato dopo 6 mesi dall'ultima situazione di rischio, il 16,7% dopo 3 mesi, il 10,9% dopo un mese. Inoltre, nel 31,6% gli intervistati forniscono indicazioni diverse ("dopo 2 giorni", "ripetuto ogni 6 mesi", "dopo 2 mesi", "dipende da caso a caso" e altro ancora).

Per i 216 Centri Trasfusionali (39% a nord, 29% al centro, 23% a sud e 9% nelle isole), è stato rilevato che:

- nel 26,7% dei casi accede al Test HIV anche la popolazione generale e non esclusivamente i donatori;
- il 65,7% dei Centri Trasfusionali che hanno preso parte all'indagine afferiscono agli ospedali;
- nel 65,9% dei casi, di fronte a un esito positivo al test HIV, la persona viene contattata telefonicamente e invitata a recarsi al Centro per un colloquio con il medico;
- nel 96,8% dei centri, il test HIV è sempre eseguito contestualmente agli esami prelevati per le donazioni;
- solo l'87,6% propone il consenso informato per ottenerne l'assenso e la firma;
- il 92,1% dei centri prevede un colloquio pre-donazione, il 50% adotta differenti

procedure nei confronti di nuovi donatori rispetto ai donatori abituali.

Anche per il *periodo finestra* vale la stessa disomogeneità rilevata nei Centri Diagnostico-clinici.

ASPETTI QUALITATIVI

Il progetto ha previsto anche un'indagine qualitativa, condotta tra professionisti impegnati nell'ambito della salute dei giovani, delle donne e delle persone straniere. La finalità è stata quella di raccogliere indicazioni ulteriori sulle azioni che potrebbero favorire l'accesso al test di questi specifici target.

In particolare, Nadir ha intervistato una psicologa presso l'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona, impegnata nell'ambito dell'hiv pediatrico e un infettivologo di Palermo impegnato nel gestire la situazione degli immigrati regolari, ma soprattutto di quelli irregolari.

FAVORIRE L'ACCESSO AL TEST

Le informazioni ottenute, sia dall'indagine quantitativa sia da quella qualitativa, hanno consentito di sperimentare azioni volte a favorire l'accesso al test HIV nelle città di Genova, Firenze e Palermo.

In ogni città sono stati attivati interventi in Rete attraverso la collaborazione tra Servizi socio-sanitari, Strutture a bassa soglia, Aziende Ospedaliere, organizzazioni del privato sociale e del volontariato.

CONCLUSIONI

I risultati del Progetto evidenziano come, nei Centri coinvolti nell'indagine, manchi una comune modalità di esecuzione del Test, in particolar modo per quanto riguarda la gratuità, l'anonimato e il colloquio di counselling pre e post test. Peraltro, alla luce di una così evidente disomogeneità, le politiche sanitarie nazionali e locali dovrebbero considerare prioritario fornire indicazioni utili a unificare le modalità di accesso e fruibilità del Test HIV, tali da offrire a tutte le persone presenti sul territorio italiano le medesime opportunità.

CARCERI PIENE, SALUTE NEGATA

DIRITTI UMANI E DETENUTI AMMASSATI

Le carceri italiane sono al collasso. Il **Forum Nazionale per la salute dei detenuti** si è riunito lo scorso 17 dicembre 2009, avanzando proposte per dare piena attuazione alla riforma sanitaria penitenziaria, ma soprattutto per affrontare il problema del sovraffollamento. Il passaggio dal Sistema Penitenziario al Sistema Sanitario Nazionale era previsto entro il termine di 6 mesi, ma dopo 1 anno e mezzo, pur divenuto esecutivo con il **DPCM 1 aprile 2008**, il passaggio previsto dal lontano **D.Lgs. 230 del '99** è ancora in via di attuazione. Ritardo dovuto alle inadempienze delle Regioni, perché non hanno ricevuto il finanziamento stabilito. Intanto il Consiglio d'Europa richiama l'Italia rispetto ad una situazione che non rispetta i diritti umani più fondamentali: oltre 66.000 detenuti sono ammassati nelle carceri italiane, a fronte di una capienza massima di 43.220 con un aumento di 800 unità/mese. La crescita incontrollata è alimentata innanzitutto dalle nuove legiferazioni che aumentano le presenze in carcere con detenzioni inutili e improprie.

LE MISURE ALTERNATIVE

Mozioni sono state presentate in Parlamento da radicali e dalle associazioni Arci, Antigone e Caritas, mettendo al centro la richiesta di esigibilità dei diritti umani fondamentali e il rispetto dell'art. 27 della Costituzione, proponendo provvedimenti che in pochi mesi svuoterebbero le carceri, impegnando le risorse finanziarie per istituire programmi di rieducazione in linea con il dettato costituzionale. Alla base di tutto ci sono quindi scelte politiche che hanno aumentato e inasprito alcune pene, soprattutto quelle legate alla **droga**, che hanno ridotto drasticamente **le misure alternative** che oggi sono solo un terzo di quelle concesse nel 2006: basterebbero a ridurre quelle 23000 presenze in più rispetto ai posti letto regolamentari. Abbasserebbero anche **il tasso delle recidive**: il 68% di coloro che scontano la pena in reclusione torna a delinquere, mentre il tasso di recidiva è del 27% tra chi paga il debito allo Stato con pene alternative. Abolendo l'ostacolo legislativo nella norma "ex Cirielli" sulle recidive, già la metà dei circa 23.000 detenuti

passerebbe alla pena alternativa. Il costo economico del sistema penitenziario sarebbe inferiore a fronte di una immediata ripercussione positiva sul lavoro dei magistrati, che potrebbero concentrarsi solo su questioni di portata criminale.

DIRITTO ALLA CURA O AL SUICIDIO?

Un terzo dei detenuti oggi sono tossicodipendenti, di cui il 27% sieropositivi e sono coloro che pagano di più le conseguenze della sovrappopolazione, perché ovviamente i più deboli: difatti all'**approccio terapeutico si ricorre sempre meno**. Nel 2009 sono stati 7.732 i detenuti sottoposti a misure alternative rispetto ai 23.394 del 2006. Questi numeri parlano di un chiaro fallimento all'esterno, ma all'interno mettono a rischio la salute fisica e mentale. Sono molti i detenuti che soffrono di depressioni e disturbi psichiatrici. I suicidi nel 2009 hanno raggiunto il record di 79 casi: sicuramente sarà superato nel 2010. Il Ministro della Giustizia Alfano ha dichiarato lo stato di emergenza, proponendo un "**piano carceri**", ma pensare di risolvere il problema attraverso la costruzione di nuovi penitenziari è un'utopia, perché sarebbero necessari non meno di dieci anni e non vi è alcuna copertura finanziaria. Il tutto a fronte poi di uno studio del Dipartimento di Amministrazione Penitenziaria che rileva che la **metà dei detenuti sono in attesa di giudizio** e circa un terzo di essi verrà assolto alla fine del processo.

LO STATO NON RISPETTA LEGGI, DIRITTI E MISURE SOVRANAZIONALI

Le carceri si riempiono sempre più di persone che andrebbero curate e non reclusi. La legge 222 del '93 prevedeva la sospensione automatica della pena per persone con aids conclamato (vale a dire con meno di 200 copie di cd4). E fino al 1995 si metteva in atto l'incompatibilità con il regime detentivo. Fino alla **banda dell'aids**, quando, in seguito a episodi delinquenziali che vedevano coinvolti in reati persone scarcerate grazie a questa legge, la Corte Costituzionale ha annullato l'automatismo e si è stabilito che l'incompatibilità sia lasciata alla discrezionalità del giudice e non più dell'infettivolo-



go curante. Ma, data l'emergenza, sarebbe utile riattivare questo automatismo.

La nuova dichiarazione politica dell'ONU in materia di droga mira anche ad arginare la diffusione del virus hiv, mettendo il rispetto dei diritti umani e la prevenzione al centro dei suoi scopi.

Le misure conosciute come "Servizi di riduzione del danno" approvate dall'ONU, UNAIDS e OMS comprendono, oltre all'uso del condom, lo scambio di aghi e siringhe e utilizzo di farmaci con terapia assistita (per esempio con il metadone) **sia all'interno che all'esterno delle prigioni**: misure essenziali nell'affrontare l'hiv tra le persone che fanno uso di droga.

Per ribadire l'impegno internazionale per la lotta contro l'hiv, la negazione dell'utilizzo di mezzi di salvataggio e programmi di riduzione del danno è inaccettabile e ingiustificabile.

BEIJING STORY

LA CINA DELL'HIV

LA CATASTROFE

Prima di prendere a pretesto il romanzo di oggi, da cui il titolo dell'articolo, vorrei riflettere sulla situazione socio-sanitaria particolarmente difficile in una nazione, la Cina, dove l'infezione da hiv-aids sta aumentando vertiginosamente e i dati sulla diffusione del virus restano ancora incerti: secondo quelli ufficiali, al momento i cinesi che hanno contratto il virus e sviluppato la malattia sono 840mila, mentre gli esperti stranieri ipotizzano che possano essere addirittura milioni e fanno previsioni preoccupanti: entro il 2010 ben dieci milioni di persone saranno colpite dall'hiv-aids in Cina. Una vera catastrofe che le autorità pensano di arginare con un primo programma nazionale di cura, il "Four free and one care", per fornire gratuitamente trattamenti antiretrovirali a tutti coloro che ne hanno bisogno. Un obiettivo alquanto ambizioso: ad oggi sarebbero stati raggiunti 10.388 pazienti, ma l'intervento sanitario in molte regioni è carente o quasi inesistente. Si registrano soprattutto grandi disuguaglianze fra le coste e le regioni rurali, dove è difficile curarsi anche dalla malattie più banali.

LO STIGMA

Secondo le autorità cinesi alcuni target di persone "rovinano l'immagine del paese": tossicodipendenti, prostitute, omosessuali che in Cina sono relegati ai margini della società. Chi fa uso di droghe, per esempio, è spesso incarcerato o inviato in campi di disintossicazione dove gli standard medici sono alquanto discutibili. Intanto, nelle città e nei pressi di cantieri e miniere delle regioni più povere e desolate, nascono bordelli e karaoke dove sono impiegati nell'industria sessuale dai 3 ai 6 milioni di persone. La legge cinese sulla pornografia, considera poi osceno ogni sito internet con contenuti che parlano di omosessualità e ciò limita moltissimo l'attività d'informazione delle organizzazioni umanitarie. Censura e limiti alla libertà d'espressione e associazione che frenano dunque l'intervento degli attivisti, perché la lotta all'Aids non può prescindere dalla mobilitazione e dalla partecipazione della società civile.

IL LIBRO

"Beijing story" racconta solo una storia, ma

che si fa grande e riflette la sua luce come frammento di uno specchio rotto, quello specchio che rappresenta il genere umano e da cui non si può fare a meno di osservare la propria immagine.

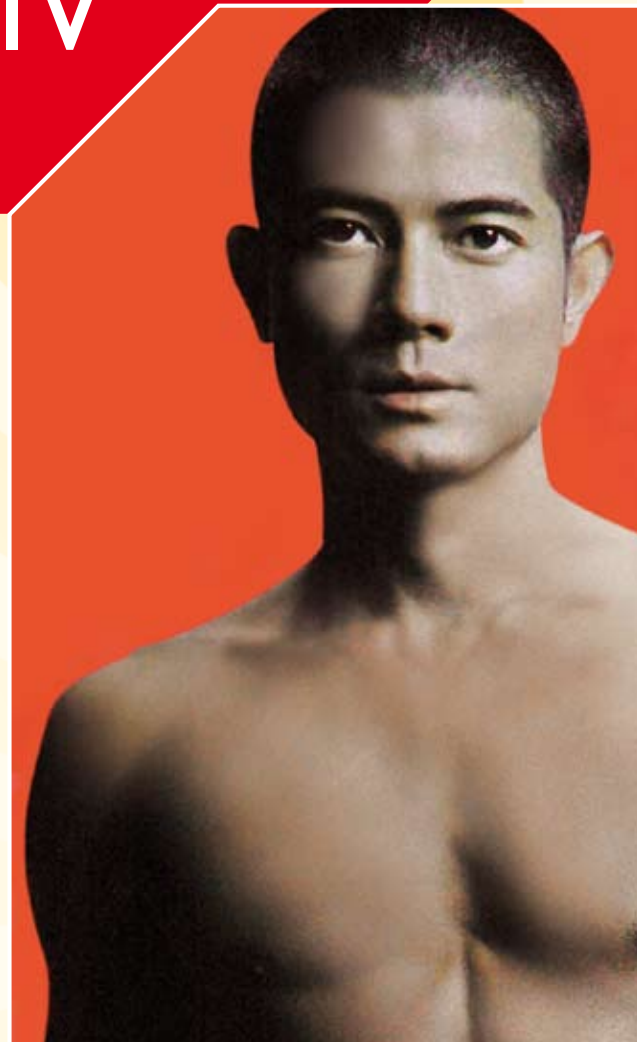
È rara l'occasione di leggere un romanzo cinese, che si incastra così bene in un contesto sociale e culturale atto a concedere ampia riflessione su elementi molto vicini alle nostre discussioni, non solo letterarie, ma soprattutto inerenti alle problematiche hiv-aids.

Perché da questa sorta di "Brokeback Mountain del sollevante" emergono elementi importanti sulla situazione contemporanea cinese riguardo non solo alla sanità, ma anche all'omertà a essa implicita, quando si tratta di prendere in considerazione la vita, i costumi e le abitudini sessuali della popolazione stessa.

Il romanzo "Beijing story" scritto almeno una decina di anni fa, ed ora diventato un caso letterario a livello mondiale, è innanzitutto una "internet novel". Questo libro, prima dell'odierna edizione (Beijing story – Tongzhi – Nottetempo edizioni), non esisteva se non su alcuni siti, in tal modo da sfuggire alla Censura di Stato, per essere poi tradotto in inglese e divulgato in tutto il mondo.

Infatti "Beijing story" non ha neppure un autore firmato: "Tongzhi", appunto l'autore del libro, è un soprannome usato per conservare l'anonimato in un clima, quello cinese, altamente omofobo, tanto che poi lo stesso appellativo "Tongzhi" che significa "anonimo" in Cina è stato usato come accezione al termine "gay".

La storia è sin dalle prime pagine un turbinio di passioni cocenti che sfociano nel mélo puro. Si tratta di una vicenda evidentemente autobiografica, scritta da un giovane uomo di successo: quello che in Occidente si definirebbe un manager rampante. Quest'uomo, l'io narrante del romanzo, il cui nome è Handong, abituato a comprare tutto, anche l'amore di chi non lo ama, finisce per conoscere un giovane "prostituto", più per necessità economica a mantenersi gli studi universitari appena intrapresi, che per abitudine, Lan Yu, timido, un po'



scontroso, con uno sguardo triste, come lo definisce lo stesso autore, la cui bellezza pura è l'anagramma della propria capacità di adattarsi alle regole ostili del mondo.

"Nel preciso istante in cui mi stringeva la mano, alzò lo sguardo verso di me, uno sguardo che mi resterà scolpito nella memoria sino alla fine dei miei giorni, dovessi campare cent'anni: gli occhi luminosi traboccavano malinconia, inquietudine, sospetto. (...) Ebbi un tuffo al cuore, un'emozione che non provavo da tempo."

Ad Handong, Lan Yu gli è presentato dal suo braccio destro, Liu Zheng, vecchio amico del protagonista con cui divide lavoro e in più gli dà una mano a procurarsi qualche "divertimento".

Sì, perché il nostro protagonista, come egli stesso dice già dalle prime pagine, a quel tempo, a ventisette anni, non aveva mai pensato al matrimonio...

"Non avevo nemmeno un partner sessuale fisso – dico "partner sessuale" perché il termine comprende sia femmine sia maschi."

Dal momento in cui Handong e Lan Yu si

conoscono, i due protagonisti si amano fisicamente come due animali braccati. Il primo sempre combattuto se vivere o meno questa relazione, pur essendone preso anima e corpo, alla luce del sole oppure relegarla in quell'apposito ghetto dove la cosiddetta società etero, che è tuttora quella del potere, spinge a vivere la libertà sessuale dentro regole di promiscuità ed eccesso, pur di non concedere quei valori fondanti della convivenza che sono l'amore, la fedeltà, la famiglia, il sesso legato al sentimento; mentre il secondo, che nel corso degli anni diverrà sempre più un uomo consapevole delle proprie pulsioni, non si pone e non pone grandi questioni, in lui c'è la vita da vivere appieno, non si chiede se l'omosessualità sia una deviazione, come prescrive la morale del Partito Comunista Cinese e in generale di tutti quelli che devono imporre le proprie idee agli altri, Lan Yu vive la vita come un "verde pascolo".

Questi due approcci al mondo antitetici, questi due contrari che fatalmente si attraggono, come Jin e Jang, chiaro e scuro, vita privata che non è segreta, vita sociale che è apparenza, finiranno per fondersi a tal punto da annientarsi a vicenda e rendersi la vita travagliata, tortuosa, piena di dolore e di tormento, inflitto e auto-inflitto: amore e morte, ero e thanatos sono l'essenza di queste ondate emotive che si susseguono come un mare in tempesta che si infrange nella scogliera dell'amore.

"Mi guardò di nuovo sorridendomi in modo eloquente. 'Porca puttana, perché sono così sfortunato?' Sbottò improvvisamente. Non saprei dire se si riferisse alla storia dei suoi genitori o al fatto di avere incontrato me. 'Non bere più, ti ubriacherai.' Dissi, levandogli il bicchiere di mano."

Il loro rapporto è sempre conflittuale, si lasciano e si riprendono, anzi, è Handong a lasciare Lan Yu costringendolo a decidere per lui, come un gioco che si può fare solo se si è pienamente consenzienti, e quando lo si è giocato per molto tempo ci si vergogna a continuare; un amore romantico e al contempo tragico, come quello dei grandi eroi e delle eroine shakespeariane.

"Pensavo alle sue parole della sera prima. (...) Non doveva prendersela con me: magari all'inizio ero stato io a trascinarlo in acqua, però adesso era lui che mi stava tirando giù, verso il fondo. E io lo lasciavo fare."

C'è molto sesso nelle pagine di "Beijing story", ma non si tratta di un romanzo erotico, la forza dell'eros è atta a comunicare la contraddittorietà dei sentimenti che esso talvolta scatena.

Handong finisce per lasciare bruscamente e definitivamente Lan Yu e sposarsi, pur di lavare la propria coscienza di fronte alla società e alla famiglia. C'è una sorta di sadismo e auto-masochismo nel portare avanti, di capitolo in capitolo, l'evolversi di una coscienza ai limiti del parossismo. Addirittura il protagonista ha costretto l'amante a sottoporsi a una terapia da un professore di psicologia specializzato nello studio dell'omosessualità: il primo "specialista" nel campo, che era giunto alla conclusione di considerare Handong un eterosessuale con solo una lieve tendenza omoerotica e Lan Yu un maniaco depressivo con un'anomalia psicologica riguardante la sfera sessuale da curare con iniezioni di ormoni o addirittura con un leggero elettroshock...!

Nel suo turbine auto-distruttivo Handong

vuole addirittura stuzzicare Lan Yu ad assaporare quell'universo gay creato apposta per essere un luogo dedicato al sesso facile, dove lui, ovviamente, non si accosta. L'omertà regna sovrana anche quando la madre del protagonista, ormai promesso sposo a una bella ragazza, a conoscenza della sua "relazione illecita" lo spinge ancor più giù nel baratro della colpa...

"Hai frainteso – le dice Handong – non sai che di questi tempi i ricchi hanno tutti questo genere di divertimenti e fanno a gara a chi se la spassa nel modo più dispendioso e stravagante?"

E così pure, quando Lan Yu verrà licenziato per dei fax anonimi che lo accusano di comportamenti indecorosi, nel momento in cui Handong, assieme all'inseparabile amico e collega Liu Zheng andranno a cercarlo avranno un'amara sorpresa...

"Non lo abbiamo licenziato. Abbiamo fatto in modo che fosse lui a dare la dimissioni" (...) "Se volete assumerlo, provatelo. È pur sempre un laureato proveniente da una prestigiosa università. Ma state attenti all'Aids," aggiunse il funzionario del personale. "Ha l'Aids?!" esclamammo contemporaneamente io e Liu Zheng, allarmati. "Tutta quella gente lì ce l'ha, non lo sapete? Lo dice il dottore del nostro ambulatorio," fece tutto serio il vecchio soldato. Non sapevo se ridere o piangere. Avevo lo stomaco sottosopra e una gran voglia di vomitare."

Non vi dirò come andrà a finire questa tormentata storia d'amore nella Cina alle soglie dei fatti di piazza Tian'anmen, venti anni orsono.



TERAPIA IMMUNOLOGICA: IL FUTURO DELL'HIV?

PERCHÉ?

La capacità del virus di riuscire sempre e comunque ad "intaccare" ed evadere la risposta immunitaria dell'organismo umano, come quella di radicarsi in serbatoi (santuari) scarsamente accessibili alla terapia appare ad oggi la principale ragione. Questo aspetto è presente anche in altre infezioni, ad esempio le epatiti, tuttavia è l'attacco da parte del virus alle cellule T CD4+, i veri registi del sistema immunitario, che rappresenta quell'elemento peculiare e disarmante nella lotta che si instaura nel corpo umano. E' proprio la comprensione di questo attacco "complesso" (che si espande anche ad altre tipologie di cellule T) e quindi l'inversione dell'ago della bilancia a favore delle cellule stesse, la chiave immunologica principale da risolvere. Terapie che aiuteranno in questo senso sono dunque fortemente auspicabili. Un altro aspetto non trascurabile, del quale vediamo l'effetto, ma non siamo ancora in grado di ascrivere con certezza al meccanismo prima descritto oppure ad un fenomeno ad esso associato, ma con genesi potenzialmente diversa, è l'infiammazione generalizzata, che interessa virtualmente tutti i sistemi vitali, cellulari e funzionali del corpo. E' comunemente interpretata come conseguenza della replicazione virale, inclusi eventuali livelli residuali di viremia plasmatica o, anche, a replicazione virale residua non necessariamente plasmatica, ciò perché i segni di infiammazione generalizzata permangono anche in presenza di un'efficace regime terapeutico antiretrovirale. Oppure, infine, a essa può essere dovuta a meccanismi di immunoattivazione non ancora ben capiti.

MANIFESTAZIONI

La presenza di HIV-1 nel corpo umano, determina una vera e propria destabilizzazione del sistema immunitario, che, in generale, reagisce così:

- le cellule immunitarie proliferano maggiormente;
- alcune delle cellule del sistema immunitario, in particolare le T CD4+, ma non solo, muoiono più velocemente oppure vivono

e muoiono più velocemente: i meccanismi dei ricambi fisiologici sono alterati;

- vi è una sovrapproduzione generale di chemiochine, molecole che in estrema sintesi guidano le nostre difese: questo implica un chiaro fenomeno di aumento dell'energia globale dell'organismo a suo danno: è come tenere una autovettura con il motore sempre su di giri;
- vi è una sovrapproduzione di citochine, molecole che rispondono a stimoli esterni e che sono in grado di modificare il comportamento di altre cellule, inducendo crescita, morte, differenziazione.

Questa situazione comporta una 'infiammazione generalizzata' e si associa ad una alterata capacità del sistema immunitario a rispondere bene ad altri stimoli antigenici. Questo stato è alimentato dalla persistenza del virus, e non si risolve nemmeno in presenza di terapie antiretrovirali efficaci, mantenendo il motore di questa autovettura ad alti regimi, e conseguentemente il corpo umano, gradualmente, si deteriora. Oltre a quanto detto, tanto per complicare

di più la situazione, esistono dei cosiddetti meccanismi di attivazione 'indiretti' del sistema immunitario, dovuti all'interazione indipendente tra parti del virus (molecole, proteine, ecc...) e cellule del sistema immunitario, non solo T CD4+, senza che vi sia una risposta 'classicamente concepita' del sistema stesso, ma, comunque, con alterazioni del sistema immunitario.

CONCLUSIONI

Comprendiamo bene, visto quanto detto, come sia oggi necessario fare un passo oltre il tradizionale approccio farmacologico per la cura dell'HIV poiché quanto ad oggi disponibile, a livello di farmaci antiretrovirali, sebbene abbia rivoluzionato la prognosi della malattia e la qualità di vita dei pazienti, offre tuttavia una protezione incompleta dagli effetti deleteri dell'infezione cronica e necessiterebbe il supporto di terapie/trattamenti di nuova e differente concezione, capaci di intervenire sulla regolazione della risposta immune. Una sfida certamente non semplice vista la complessità dell'insieme dei meccanismi immunologici da revertire.

Si ritiene che studi clinici d'avanguardia, oggi, debbano necessariamente guardare oltre l'usuale e non possano prescindere dal porsi come obiettivi queste nuove sfide nella lotta contro la pandemia da HIV/AIDS.



INVECCHIAMENTO E SISTEMA IMMUNITARIO

DELTA N.49 - PRIMAVERA 2010

TERAPIA

FILIPPO VON SCHLOESSER

L'ARTICOLO PROVOCATORIO

Nel numero del New York Magazine del 9 novembre, David France ha scritto un articolo sul tema emergente dell'invecchiamento accelerato nelle persone con HIV (nymag.com/nymag/author_477). È stato molto criticato per le fastidiose immagini e vignette sulle complicazioni che debbono affrontare alcune persone che vivono a lungo con l'HIV, quali i problemi alle ossa e la diminuzione della funzione cognitiva. Alcune foto riportano le immagini di persone che soffrono di lipodistrofia e di perdita della memoria.

Al di là delle immagini provocatorie, l'articolo solleva importanti questioni sull'attenzione che la ricerca deve fare, soprattutto per quanto riguarda le nuove opzioni terapeutiche. Però, oltre a rilevare il problema dell'infiammazione, l'articolo non affronta i parallelismi tra il sistema immunologico in HIV e l'invecchiamento, né come essi interagiscono.

IL RUOLO DEI PATOGENI

È una omissione potenzialmente importante in quanto vi sono evidenze che l'invecchiamento accelerato del sistema immunitario è stato documentato come un collegamento a molti fenomeni clinici descritti da France, il quale, viceversa, non ne fa menzione. Entrando nel dettaglio, vi sono studi che confermano quanto la presenza di infezioni croniche come il citomegalovirus o l'Epstein-Barr producano un effetto a lungo termine sull'invecchiamento delle cellule immunitarie. Le manifestazioni cliniche associate al fenotipo comprendono l'aumento di rischio di fratture, la disfunzione cognitiva, l'aumentata suscettibilità alle infezioni, ai tumori ed alle malattie cardiovascolari, renali ed epatiche.

Infatti, i patogeni cronici latenti, sotto controllo ma non eliminati del tutto, giocano un importante ruolo in quanto persistono nell'attacco al sistema immunitario, come indicato nella risposta delle cellule CD4 "memory" che si riscontrano nel tempo, nonostante l'assunzione della terapia antiretrovirale.

L'infezione da HIV non trattata produce effetti ancora peggiori. Come dimostrato dalla coorte dello studio MACS, un veloce accumulo di cellule CD8 senescenti è associato con la rapida progressione da HIV a AIDS.

CONSIDERAZIONI DI SCENARIO

L'invecchiamento accelerato nelle persone

con HIV solleva molte questioni e considerazioni di scenario per futuri studi e ricerche:

- **la ricerca immunologica in HIV ha una priorità adeguata?**

- **il meccanismo di finanziamento delle ricerche offre sufficienti supporti per studi multidisciplinari?** L'ampio spettro di manifestazioni cliniche associate all'invecchiamento precoce richiede ricerche trasversali tra gruppi specializzati in differenti discipline (immunologia, virologia, farmacologia, ortopedia, cardiologia, nefrologia, epatologia...) e sia il supporto alla ricerca, sia alla pratica clinica, necessitano di collaborazioni complesse che escono dagli schemi tradizionali. Se negli USA e nel resto dell'Europa sono scettici sulla disponibilità di finanziamenti, in Italia possiamo essere pessimisti.

- **L'inizio precoce della terapia antiretrovirale può prevenire l'invecchiamento precoce?** Gli studi di lungo termine dimostrano che la soppressione tempestiva dell'HIV si associa con la quasi completa normalizzazione di molti parametri potenzialmente importanti del sistema immunologico (soprattutto il rapporto CD4/CD8) ed dei livelli dell'attivazione immunitaria. Viceversa, tra le persone che iniziano la terapia con un numero basso di CD4, questi parametri migliorano, ma non si possono paragonare a quelli delle persone sieronegative. Anche questa è una ragione in più per iniziare il trattamento prima che avvenga il danno immunologico e per diminuire il rischio di invecchiamento precoce.

- **Fino a che punto la tossicità dei farmaci contribuisce a accelerare l'invecchiamento?** Il fatto che vi siano molti parallelismi tra il sistema immunologico e l'invecchiamento contribuisce a non far ritenere la tossicità dei farmaci come causa principale, pur verificandosi tossicità specifiche che possono contribuire a peggiorare la densità minerale ossea ed accelerare la malattia cardiovascolare. La ricerca deve definire ed evidenziare il ruolo della tossicità dei farmaci per concentrarsi, di conseguenza, su trattamenti meno nocivi.

- **Potranno le nuove strategie terapeutiche (nuovi farmaci, nuove classi) ritardare o**

prevenire l'invecchiamento precoce? I dati attuali suggeriscono una serie di target per la ricerca farmacologica e tra di essi il rafforzamento della funzione del timo per aumentare la produzione di cellule CD4 naive e per ridurre l'attivazione immunitaria e l'infiammazione, riducendo di conseguenza il numero di cellule immunitarie senescenti.



Attualmente queste domande non hanno risposta. Ma è indispensabile che la ricerca scientifica si concentri su questi temi in quanto, a lungo termine, la gestione della terapia HIV a lungo termine deve dare risposte a questi quesiti e tenere in conto la qualità della vita delle persone che sopravvivono per decenni con l'HIV: di quelle che invecchiano.

Questi concetti e queste preoccupazioni, condivisi da Nadir, sono tratti da dibattiti e articoli scritti di recente da gruppi di attivisti tra cui Michel Palm Project, TAG, HIV i-Base in risposta all'articolo "Another kind of AIDS crisis", David France, New York Magazine (novembre 2009).

PRUDENZA PER LE COMBINAZIONI ATIPICHE

MESSO IN DISCUSSIONE, NEGLI ULTIMI ANNI, IL PRINCIPIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE FONDATA SULLA ASSOCIAZIONE DI TRE FARMACI APPARTENENTI A DUE CLASSI DIVERSE, CON LA COPPIA DI ANALOGHI NUCLEOSI/TIDICI SEMPRE PROTAGONISTA.

CONTESTO

Eravamo abituati a sentir parlare di qualche cosa di differente dalle formule 2 N(t)RTI (nucleosio/tidici) + 1 NNRTI (non nucleosidici) oppure 2 NRTI + 1 IP/r (inibitore della proteasi potenziato) solamente nei casi di salvataggio (quindi pazienti multi-resistenti), dove tendenze di mega HAART (più di tre farmaci) erano all'ordine del giorno, oppure nei casi di tossicità accertata per farmaci specifici o classi, dove allora il disegno del regime terapeutico diventava spesso un'acrobazia.

EVENTO

Il dogma è stato messo in discussione principalmente per i seguenti fattori:

- La pubblicazione di studi clinici dove un IP/r, in particolare lopinavir/r e in seconda battuta darunavir/r (ma anche altri hanno tentato), veniva confrontato con regimi tradizionali, sia in pazienti naive (che iniziano la terapia) sia in studi cosiddetti di switch, ossia di persone che cambiano il regime terapeutico a partire da condizioni viro-immunologiche stabili.
- L'avvento delle nuove classi farmacologiche (inibitori dell'integrasi e antagonisti del CCR5), che ha portato sia ad associarle, come terzo farmaco, ai due nucleosio/tidici sia a varie 'fantasie associative ragionate', che hanno iniziato a circolare tra gli addetti ai lavori.

Questo è stato possibile in quanto l'ottenimento di viremia plasmatica non rilevabile e, sovente, di recupero immunologico, erano e sono diventati, nella stragrande maggioranza dei casi, una realtà. In condizioni di sicurezza, dunque, ci si è sentiti, di azzardare, sperimentare.

DIREZIONI

Differenti sono le cause degli azzardi, così come è anche accaduto che i presupposti siano stati poi ridefiniti proprio grazie ai risultati delle sperimentazioni stesse.

Una terapia atipica basata su un IP/r può oggi essere allettante per ragioni fonda-

mentalmente economiche. Il paziente costa di meno: anche se la sicurezza del mantenimento viro-immunologico non è elevata come nelle triplici, essa è tuttavia 'recuperabile' in corso d'opera, con l'aggiunta mirata di farmaci accompagnatori. Per completezza, occorre dire onestamente che uno dei presupposti per cui tali studi erano stati concepiti, ossia 'la tossicità' degli analoghi nucleosidici, è venuto in buona parte a cadere.

L'associazione delle nuove classi con due N(t)RTI è stata esplorata invece per ragioni registrative (quindi da parte delle aziende farmaceutiche). L'esito non è stato marcatamente positivo: qualche fallimento in più, qualche rivisitazione della diagnostica per ottenere risultati convincenti. Al momento, un esordio di terapia basato su raltegravir è possibile, tuttavia non se ne parla molto, non c'è nemmeno tutto questo interesse nell'impostare studi spontanei sulla questione. Anche lo studio NEAT, che associa un IP/r (darunavir) a raltegravir sempre in pazienti naive, che quindi comunque mira a scardinare il ruolo degli NRTI, ha fatto fatica a decollare. Altro caso simile: l'utilizzo delle nuove classi come cardini di regimi terapeutici di switch, in associazioni varie (NNRTI oppure IP/r dal profilo di tossicità favorevole), sempre a svantaggio degli N(t)RTI.

Questa strategia è purtroppo percorsa solo in modo aneddotico, sostenuta per ridurre le tossicità delle classi tradizionali. Non essendo in corso studi clinici, non si comprendono, se non per ipotesi, le ragioni profonde di fallimento o successo di queste strategie nei pazienti: alcuni infatti vanno bene, altri meno.

CHIAVI DI LETTURA

È probabile che l'alto costo dei farmaci appartenenti alle nuove classi possa essere una motivazione forte per il poco entusiasmo nell'impostare studi prospettici e vasti su di esse (questo sia da parte delle aziende farmaceutiche che da parte degli sperimentatori). Per contro, il ridotto costo delle monoterapie può invece giustificare l'entusiasmo e il proliferare di studi sul tema.

Sembrerebbe dunque che una rivoluzione, per essere adeguatamente sostenuta, deb-

ba essere per forza, oggi come oggi, costo-efficace. Almeno nell'HIV/AIDS. Speriamo di potere, nel futuro, rivedere questa affermazione, che se fine a se stessa risulta abbastanza sterile.

La storia ci insegna anche che le rivoluzioni devono essere supportate anche da un desiderio di maggior comodità: il problema è che, in fondo, si parte da una situazione comoda, ossia terapie triplici funzionanti con l'eventuale rafforzamento attraverso un farmaco di nuova concezione.

Perché dunque sforzarsi nell'ingegno? Disegnare, proporre, assumere e monitorare un regime atipico presuppone, da parte del clinico, maggior competenza (nel disegnarlo), più impegno/interessamento (nel proporlo). Da parte del paziente più impegno nel cercarlo e più rigore nell'assumerlo. Infine, buon senso vorrebbe che il monitoraggio fosse più frequente (più appuntamenti, più esami, più soldi).

Ecco che il caso "IP/r prescritto in semplificazione" risponde in gran parte a quanto detto: se funziona, tanto meglio, se non funziona, gli si riassocia la coppia di farmaci prima sospesa. Più comodo di così? E in tanto si risparmia...

CONCLUSIONE

L'utilizzo di un principio di cautela nella prescrizione e nell'assunzione dei regimi atipici è al momento d'obbligo, pur nell'entusiasmo di sperimentare.

Auspichiamo dunque studi prospettici, di ampio respiro, che aiutino nella comprensione.

Al momento, una persona con HIV in combinazione atipica per qualunque motivo dovrebbe essere monitorata con più frequenza rispetto ad una persona che assume regimi farmacologici tradizionalmente concepiti.

QUANDO È LECITO, DA PARTE DEL MEDICO E DEL PAZIENTE, PORSI IL PROBLEMA DI DETERMINARE LA VIREMIA PLASMATICA RESIDUA? QUESTO E ALTRO ABBIAMO CHIESTO AL PROF. MASSIMO ANDREONI, ORDINARIO DI MALATTIE INFETTIVE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA".

VIREMIA RESIDUA



Prof Andreoni, a Suo giudizio, oggi come oggi, è lecito porsi il problema "clinico" di investigare più approfonditamente la viremia residua di un paziente con HIV?

Oggi, con la possibilità di utilizzare sistemi di rilevazione altamente sensibili, possiamo affermare che circa il 70% dei pazienti che in corso di terapia antiretrovirale hanno livelli non rilevabili di virus (inferiori a 40 copie di HIV-RNA/ml di plasma) in realtà continuano ad avere bassi livelli di replicazione virale. Numerosi studi hanno indagato quale sia l'origine di questa viremia residua in corso di terapia al fine di comprendere quale possa essere la rilevanza clinica di tutto ciò. Esistono oggi due principali teorie:

1. La terapia non è in grado di controllare completamente in tutti i pazienti la replicazione virale. Questa ipotesi è sotto l'aspetto clinico quella più pericolosa in quanto una continua replicazione di virus in presenza della terapia potrebbe portare a lungo termine al generarsi di virus resistente ai farmaci e comunque al fallimento. Inoltre, un virus attivamente replicante potrebbe determinare un continuo rifornimento di virus nelle cellule latentemente infette e quindi ricostituire il serbatoio di virus.
2. L'altra teoria interpreta la viremia residua come un virus non attivamente replicante ma più semplicemente prodotto dalle cellule latentemente infette che "risvegliandosi" producono nuove particelle virali rapidamente inattivate dai farmaci antiretrovirali. In questo caso il virus presente non svilupperebbe resistenza e potrebbe anzi indicare la progressiva riduzione della riserva di virus presente nel soggetto infetto.

Si può comprendere quindi come, a seconda di quale delle due teorie sia corretta, la viremia residua possa avere un impatto sostanzialmente diverso sul decorso dell'infezione. Probabilmente, possiamo dire che le due teorie sono ambedue corrette essendo possibile che in pazienti diversi il virus possa avere origine diversa. *Quello che sappiamo è che intensificare una terapia di successo con l'aggiunta di nuovi farmaci non è oggi una strategia indicata in quanto non in grado di incidere sui livelli di viremia residua.*

Com'è possibile farlo e dove farlo?

La tecnica per il dosaggio di bassissimi livelli residui di virus circolante utilizza sempre metodiche di amplificazione genica così come quelle utilizzate per il dosaggio abituale della viremia da HIV. In realtà pochi centri in Italia hanno messo a punto questa tecnica e il nostro laboratorio all'Università di Tor Vergata rappresenta un centro di riferimento nazionale per questo test.

Quanto può incidere una viremia residua di poche copie rispetto all'alimentazione dei cosiddetti serbatoi del virus?

Questa è sicuramente una domanda di grande interesse. Probabilmente un virus che continua a replicare seppur a basso numero di copie è in grado di alimentare serbatoi virali. Studi hanno documentato, e anche noi abbiamo dimostrato in diversi pazienti, che può esistere una sostanziale differenza tra i livelli di replicazione del virus ritrovati nel sangue e quelli presenti in diversi compartimenti. Per esempio, abbiamo osservato che alcuni pazienti con virus perfettamente controllato dalla terapia (meno di una copia virale nel sangue) avevano, in realtà, livelli virali alcune volte anche rilevanti nei fluidi genitali (sperma, secrezioni genitali) o nel liquor.

Esiste un collegamento tra la presenza di viremia residua al di sotto delle 40 copie e possibili problemi neuro-cognitivi del paziente?

Ad oggi non è possibile rispondere a questa domanda perché non ci sono dati definitivi in tal senso. E' probabile comunque che i livelli ritenuti oggi sufficienti per il controllo della replicazione virale nel sangue possano essere anche validi per il virus eventualmente replicante a bassi livelli nel sistema nervoso centrale.

E con l'eventuale insuccesso immunologico?

Per questo sappiamo qualcosa in più. Gli studi dimostrano che livelli anche bassi di replicazione virale sono in grado di mantenere uno stato di immuno-attivazione e quindi infiammatorio generale che sappiamo essere alla base di alcune patologie emergenti nel paziente con infezione da HIV. In particolare, il danno cardiovascolare per il quale oltre alle alterazioni metaboliche spesso correlate ai farmaci, lo stato in-

fiammatorio cronico potrebbe svolgere un ruolo rilevante. In questo caso certamente soprattutto in pazienti ad alto rischio cardiovascolare potrebbe essere raccomandato una stretta sorveglianza della viremia residua.

Oggi si parla spesso, e per molti pazienti è una realtà, di "regimi terapeutici non canonici", come ad esempio monoterapie con inibitori della proteasi potenziati o associazioni a due farmaci con le nuove classi. Per questi pazienti, a Suo giudizio, occorrerebbe un monitoraggio più approfondito della viremia residua?

Credo che oggi, per proporre terapie innovative ed in particolare di estrema semplificazione quali la monoterapia in soggetti in soppressione virologica, sia cruciale conoscere meglio quali siano i parametri in base ai quali scegliere i pazienti. Alcuni dati della letteratura ci dicono che, oltre ad alti valori dei CD4 al nadir ed al momento della semplificazione, un tempo sufficientemente lungo di soppressione virologica, nuovi marcatori quali i livelli di HIV-DNA, che rappresenta il virus latente, possano essere rilevanti per il successo di queste strategie. In tal senso, probabilmente, anche i livelli di viremia residua possono essere rilevanti. Non è difficile pensare che pazienti che semplificano la terapia in presenza di livelli viremici di 30-40 copie di HIV-RNA/ml di plasma siano a maggior rischio di fallimento rispetto a pazienti in cui il virus sia completamente controllato (<1 copia HIV-RNA/ml).

Prof. Andreoni, si sente di aggiungere qualcosa sul tema?

Credo che di fronte ai continui progressi nel campo della terapia dell'infezione da HIV dovremo inevitabilmente assistere ad un progressivo miglioramento nel monitoraggio della malattia. Nuovi marcatori immunologici (citochine, sottopopolazioni linfocitarie diverse dai CD4, ecc) e virologici (tropismo virale R5/X4, viremia residua, livelli di HIV-DNA) dovranno entrare nella pratica clinica per ottenere un definitivo successo nel controllo di questa malattia.



Un ampio programma composto da 1.024 studi sotto forma di presentazioni e poster su epidemiologia e trasmissione (anche materno-fetale), prevenzione (Prep), immunopatogenesi, aspetti neurocognitivi, complicanze di lungo termine (cuore e ossa), neoplasie, ove il tema principale è stato quello della penetrazione dei farmaci nei compartimenti, quasi a tentare un nuovo approccio verso l'eradicazione.

Poche le novità su nuovi farmaci in sviluppo, su quando iniziare la terapia e sulle resistenze, ma sempre maggiore attenzione agli aspetti che riguardano la gestione del paziente con HIV che invecchia, all'infiammazione, all'attivazione del sistema immu-

nitario, alla viremia residua come cause che possono spiegare le patologie che incidono sulle persone sieropositive a lungo termine.

Particolarmente innovativa la sessione dedicata alla carenza di vitamina D ed ai rischi che ne derivano quali osteoporosi (Borderi, poster 751) e catabolismo epatico.

Le sessioni sui problemi neurocognitivi, tema che ha avuto notevole risonanza, saranno rassegnate sul prossimo numero di Delta. Interessante la sessione su infiammazione e aterosclerosi.

Di seguito una sintesi delle presentazioni più rilevanti.



Fotografie di Pino Lante

STUDI DI COORTE O SU GRANDI POPOLAZIONI

D:A:D (Petoumenos K et al, abs 124) - Coinvolge 33.000 pazienti. Dall'analisi presentata emerge che le persone con HIV fumatrici hanno un rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari importanti significativamente più alto rispetto a coloro, sempre HIV-positivi, che non hanno mai fumato, ma il rischio diminuisce, col passare del tempo (almeno 3 anni), dal momento in cui si smette. Tuttavia, analizzando 'tutte le cause di morte', è emerso che il rischio morte è sì più alto nei fumatori, ma non così tanto come ci si attendeva (paragonato a possibili eventi clinici, per esempio). Gli ex-fumatori hanno lo

stesso rischio morte dei non fumatori, ma tra quelli che hanno smesso di fumare durante lo studio, l'aumentato rischio non diminuisce in modo proporzionale (si parla di "inconsistenza", anche analizzando gli over 50). Altro dato inatteso: i non fumatori muoiono di più per cause AIDS-correlate, mentre i fumatori e gli ex-fumatori muoiono per altre cause. Chi smette di fumare, inoltre, ha un rischio maggiore di sviluppare tumore non AIDS correlato. Infine, un'altra analisi molto discussa e criticata della stessa coorte (**Worm S et al, abs 127**) fa emergere che alti trigliceridi aumentano il rischio di infarto del miocardio dell'11%, indipendentemente da altri fattori di rischio quali colesterolo totale, LDL, HDL. Essendo l'11% un aumento piccolo, secondo gli statistici, fibrati a acidi nicotinici non dovrebbero avere impatto sull'incidenza dell'infarto.

Athena - Una prima analisi coinvolge 3071 pazienti naive seguiti dal 1998 (**van Lelyveld S et al, abs 714**). Emerge che i pazienti con CD4 < 200 cellule all'ingresso hanno più nuove diagnosi di eventi cardiovascolari e cancro non-AIDS correlato rispetto a persone con CD4 maggiori e sempre tra questi pazienti, i più anziani, coloro che hanno avuto un basso nadir, coloro che hanno usato più NNRTI, sono anche coloro che non recuperano CD4 dopo 2 anni di terapia virologicamente efficace.

Una seconda analisi coinvolge 6440 pazienti naive che in 48 settimane hanno raggiunto viremia non rilevabile (**Zhang S et al, abs 503**). Emerge che i picchi di HIV RNA sopra le 400 cp/ml, in pazienti di norma con viremia soppressa, sono predittivi di malattie cardiovascolari, mentre il basso numero di CD4 (< 200) lo è di malattie renali ed epatiche.

Una terza analisi (**van Sighem Gras L et al, abs 526**) su 4612 pazienti conclude che le persone con HIV senza malattia sintomatica hanno la stessa aspettativa di vita della popolazione generale, tuttavia gli stessi ricercatori avvertono che il periodo di follow-up è breve rispetto al numero atteso di anni vissuti.

Studio del NCI (National Cancer Institute, Shiels M, abs 757) - La maggior parte dei tumori non-AIDS correlati è diagnosticata in età più giovane nelle persone con HIV/AIDS, rispetto alla popolazione generale. I dati emergono dall'enorme database (338.000 persone) dell'NCI. Solamente nei casi di Sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin, cancro anale e ai polmoni l'età d'insorgenza, corretta opportunamente tramite aggiustamenti statistici comparativi, è risultata leggermente inferiore. Per spiegare questo dato per alcuni di questi tumori, secondo i ricercatori, si possono ipotizzare anche fattori specifici ambientali riguardanti le persone con HIV: ad esempio il fatto che essi inizino a fumare prima.

Eurosidea (Kirk O, abs. 107LB) - L'esposizione cumulativa a tenofovir, atazanavir, lopinavir, indinavir, i tumori non-AIDS correlati e la coinfezione con epatite C aumentano il rischio di sviluppo di malattie renali croniche. Su darunavir, etravirina, raltegravir, maraviroc, tipranavir non è possibile effettuare rilevazione in quanto sono farmaci in uso da più breve tempo.

Studio della Kaiser Permanente - California (Silverberg M et al, abs 28) - Questo studio su 20227 persone con HIV e 202313 controlli HIV negativi, ha mostrato che bassi CD4 (< 200 cellule) sono associati ad un aumento del rischio di sviluppo di tumore ai polmoni,

alla bocca e alla gola. Per il tumore all'ano e linfoma di Hodgkin, il rischio è aumentato indipendentemente dal numero di CD4.

COHERE (Lewden C et al, abs 527) – Questo studio su 80642 pazienti, di cui il 30% donne, ha mostrato che portare i CD4 sopra le 500 cellule e tenerli sopra questo livello per almeno tre anni, fa equivalere il rischio morte in uomini sieropositivi (che non utilizzano droghe iniettive) a quello della popolazione generale. Non è così per le donne.

Commento: gli studi di coorte hanno il vantaggio di fornire valutazioni su popolazioni molto ampie, ma lo svantaggio è che si riferiscono a popolazioni molto eterogenee che limitano il valore dei dati forniti.

Dr. Martin Markowitz: “Nessun buon messaggio da questa conferenza. Si vive di più, ma vi sono più tumori, più problemi neurocognitivi, più infiammazione. Spesso essa può essere presente anche in assenza di viremia e con alti CD4”.

STUDI CLINICI

ACTG 5202 (Daar E et al., abs 59LB) – studio in cieco a 96 settimane che ha coinvolto 1857 pazienti naive, randomizzati a iniziare 4 differenti combinazioni antiretrovirali: Kivexa (ABC/3TC) o Truvada (TDF/3TC), combinati o con Sustiva (efavirenz - EFV) o con Reyataz/r (atazanavir/ritonavir – ATV/r). Previste stratificazioni per carica virale al basale $> o <$ di 100.000 cp/ml. I risultati interinali dello studio riportarono un maggiore e significativo fallimento virologico nei pazienti che iniziano la terapia con Kivexa rispetto a Truvada (Sax PE et al, N Engl J Med. 2009;361:2230-2240) in presenza di carica virale al basale > 100.000 cp/ml, così come per il tempo di insorgenza del primo effetto collaterale, più breve in chi assumeva Kivexa.

Quello che in più è emerso dai risultati definitivi sono state differenze negli effetti collaterali e nel guadagno di CD4 tra atazanavir/r versus efavirenz e tra TDF/FTC versus ABC/3TC. Tra le persone che hanno iniziato la terapia con carica virale < 100.000 cp/ml, la misura del tempo per il fallimento virologico non ha mostrato differenza nell'utilizzo delle 4 combinazioni, mentre il guadagno in CD4 era maggiore con la combinazione TDF/FTC + ATV/r rispetto a TDF/FTC + EFV, dato non riscontrato quando la coppia di NRTI era ABC/3TC. Anche il tempo di rilevazione della prima manifestazione di tossicità è sfavorevole per ABC/3TC rispetto a TDF/FTC, quando associati ad efavirenz ed il tempo di modifica del regime terapeutico è più breve quando è presente

ABC/3TC, in combinazione o con ATV/r o con EFV (da rilevare che lo studio iniziò prima della diffusione dello screening HLA-B*5701 per ipersensibilità ad ABC). Peggiori il colesterolo, totale e LDL, negli assuntori di ABC/3TC versus TDF/FTC, così come peggiori erano i trigliceridi nella terna ABC/3TC + ATV/r versus TDF/FTC + ATV/r. Chi assumeva ATV/r con ABC/3TC ha riportato un maggior tempo di rilevazione della prima manifestazione di tossicità così come per un maggior tempo di cambiamento del terzo farmaco.

Migliori le performance di ATV/r, con ogni associazione, rispetto ad EFV per quel che riguarda colesterolo totale, HDL, LDL. Inoltre, le percentuali di insorgenza di resistenza erano minori per chi assumeva ATV/r, indipendentemente dalla coppia di NRTI associata. Un sottostudio (**ACTG 5224s**) ha posto l'attenzione sui problemi alle ossa e sul grasso: TDF/FTC, a 48 settimane, ha portato ad una maggior perdita di densità minerale ossea rispetto ad ABC/3TC, così come l'assunzione di ATV/r rispetto ad EFV. In merito al grasso, ATV/r ha portato ad un maggior accumulo di grasso al tronco e agli arti rispetto a chi assumeva EFV. Nessuna differenza nella misurazione della lipoatrofia.

Studio ODIN (Cahn P et al, abs 57) – 800 mg una volta al dì (QD) di darunavir sono efficaci tanto quanto 600 mg due volte al dì (BID) nel sopprimere la carica virale in pazienti pre-trattati che non hanno mutazioni al basale per il farmaco. Riscontrati anche meno problemi ai lipidi. Lo studio di fase IIIb, randomizzato, in aperto, ha coinvolto 590 pazienti. I criteri di ingresso nello studio richiedevano anche una terapia stabile da almeno 3 mesi, nonostante il fallimento virologico. Tutti i pazienti hanno potenziato il farmaco rispettivamente con 100 mg e 200 mg di ritonavir, accompagnato da un regime ottimizzato di 2 NRTI. Alla settimana 48, in un'analisi ITT, il 72,1% dei pazienti nel regime QD ha raggiunto carica virale non rilevabile versus il 70,9% nel regime BID. Minori anche le percentuali di interruzione (13,9% versus 16,2%), così come quelle dovute all'interruzione per effetti collaterali (3,4% versus 4,1%). Nessuna differenza significativa nella



risposta virologica in merito all'avere carica virale = o $<$ di 50.000 cp/ml al basale e nell'aumento di CD4.

Meglio la tollerabilità nel gruppo QD per quanto riguarda il profilo lipidico (alterazione dei trigliceridi: 5,2% versus 11,0%, del colesterolo totale: 10,1% versus 20,6%, del colesterolo LDL: 9,8% versus 16,7%) e la tossicità epatica. Dimostrata dunque la non inferiorità del dosaggio 800 mg, potenziato con 100 mg di ritonavir anche nei pazienti pre-trattati, a condizione però che non siano presenti, al basale, resistenze al darunavir.

Commento: i dati di questo studio sono stati criticati in sala (Katlama, Mussini...) in quanto i risultati forniti non tengono in conto quali siano le mutazioni basali, aspetto che influenza il successo dello studio. Inoltre, la viremia basale nella stratificazione era $< o = 50.000$ copie, senza prendere in considerazione i pazienti con HIV/RNA > 100.000 copie. Infine, i pazienti arruolati come pre-trattati erano, ad ogni modo, poco experienced.

FARMACI IN SPERIMENTAZIONE

TBR-652 (Palleja S et al, abs 53, Martin D et al, abs 598) – è un antagonista del corecettore CCR5, sviluppato dalla Tobira Therapeutics. I dati di fase II hanno mostrato una forte relazione tra l'esposizione al farmaco e



la soppressione virale, senza necessità di un potenziatore. Lo studio era su pazienti pretrattati, in doppio cieco, controllato con placebo, con dosaggi del farmaco a scalare.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere TBR-652 una volta al dì per 10 giorni, ai dosaggi di 25 mg (n=8), 50 mg (n=8), 75 mg (n=9), 100 mg (n=10) e 150 mg (n=9); 10 pazienti sono stati randomizzati al placebo. Il dosaggio a 75 mg ha prodotto una riduzione del valore della carica virale fino a 1,8 log copie/ml. La concentrazione ematica persiste nelle 24 ore. I ricercatori hanno inoltre osservato una significativa persistenza della soppressione della carica virale durante i trenta giorni successivi all'ultima somministrazione. Da rilevare che il dosaggio a 100 mg utilizzava una diversa formulazione e che nessuno dei pazienti aveva mai utilizzato un farmaco della stessa classe. Appare interessante, seppur preliminarmente, l'azione antinfiammatoria del farmaco, in quanto agente anche sui corecettori CCR2, che si trovano sui monociti, le cellule dendritiche, le cellule T. Lievi gli effetti collaterali.

Vicriviroc (Gathe J et al, abs 54LB) – antagonista del corecettore del CCR5 in avanzata fase di sperimentazione, ben tollerato, ha purtroppo deluso in quanto non ha mostrato la non inferiorità rispetto ad un regime ottimizzato di confronto nei pazienti pretrattati, facendo emergere domande sugli obiettivi che devono avere le sperimentazioni di nuovi farmaci nell'era HAART. Gli studi VICTOR E3 e E4 erano identici, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in differenti regioni geografiche e hanno visto coinvolti oltre 800 pazienti, randomizzati a ricevere 30 mg del farmaco una volta al dì o placebo, in combinazione con un regime di accom-

pagnamento ottimizzato. I 721 pazienti che, dopo le visite d'inizio studio, erano portatori esclusivamente di virus R5 tropico, sono stati randomizzati 2:1 con placebo, erano tutti pretrattati con almeno resistenza documentata a due tra le tre classi tradizionali di inizio terapia.

Tutti i pazienti avevano almeno due farmaci attivi come accompagnamento, di cui uno un IP/r. Il 60% aveva tre farmaci attivi. Alla settimana 48, simili erano le proporzioni di pazienti che avevano ottenuto carica virale < 50 cp/ml: 64% (vicriviroc) versus 62% (placebo). Si-

mile il guadagno dei CD4, rispettivamente 138 cellule versus 129. Ma tra i partecipanti che associavano il farmaco a 2 (o meno) farmaci attivi di accompagnamento, il 70% dei pazienti nel braccio con vicriviroc ha raggiunto soppressione virologica versus il 55% nei bracci con placebo. La frequenza degli eventi avversi è stata simile in tutti i gruppi. Nessun riscontro di più casi di linfomi o altri tipi di tumori in coloro che avevano assunto l'antagonista del CCR5. La Merck, in base a questi risultati, non sottometterà all'FDA il dossier per l'approvazione nei pazienti experienced.

QUAD (Cohen C et al, abs 58LB) e cobicistat – QUAD è un 'nuovo co-formulato' che associa 3 farmaci antiretrovirali (tenofovir, emtricitabina, elvitegravir – inibitore dell'integrasi in sperimentazione) + un nuovo potenziatore farmacocinetico (chiamato cobicistat – ex GS 9350), tutti della Gilead. Nello studio 236-0104, 71 pazienti sono stati randomizzati nell'assumere o Atripla (tenofovir, emtricitabina, efavirenz – 23 pazienti) o Quad (48 pazienti). Nello studio 216-0105, 79 pazienti hanno assunto tenofovir + emtricitabina + atazanavir in associazione o con 100 mg di ritonavir (29 pazienti) o con 150 mg di cobicistat (50 pazienti).

Cobicistat, a differenza di ritonavir, non è attivo contro l'HIV, è semplicemente 'un farmacopotenziatore', che interferisce con gli enzimi del fegato che processano farmaci come elvitegravir e molti inibitori delle proteasi. In entrambi gli studi il 90% dei partecipanti erano uomini, con carica virale almeno di 5000 cp/ml al basale e nessuna resistenza alle tre classi 'tradizionali'. Carica virale media: 40.000 cp/ml e CD4 medi 450 cellule.

Nel primo studio, dopo 24 settimane, il 90% dei partecipanti che assumevano Quad ha raggiunto carica virale < 50 cp/ml versus l'83% che assumeva Atripla (drop out, rispettivamente 6% versus 13%). Nel secondo studio, analogamente l'84% dei pazienti che assumevano cobicistat versus l'86% che assumevano ritonavir hanno raggiunto carica virale non rilevabile (drop out rispettivamente 8% versus 10%). I recuperi immunologici sono stati di 120 cellule nel primo studio e circa 200 cellule nel secondo, indipendentemente dai bracci. Registrati più effetti collaterali a carico dei pazienti che assumevano Atripla. Si segnala una differenza nell'aumento di creatinina di 0.10 mg/dl dovuta a cobicistat nel primo studio (sembra non preoccupante e non correlabile a danno renale).

GSK 572 – inibitore dell'integrasi in sviluppo da parte di GSK/ViiV. A somministrazione una volta al dì, molto potente, sembrano necessari bassi quantitativi di farmaco per l'utilizzo clinico ed, in vitro, è attivo contro ceppi resistenti a raltegravir ed elvitegravir. Sono in corso gli studi di fase II e la presentazione ha confermato il piano di sviluppo clinico su pazienti naive e pretrattati.

Dr. Santiago Moreno: "Si parla poco di resistenze. Si parla poco di farmaci. Ve ne sono di sufficienti per creare una combinazione efficace. Maggiore interesse all'infiammazione che può spiegare patologie cardiovascolari, tumorali e neurocognitive".

FARMACI IN COMMERCIO

Isentress (raltegravir) - Rassicuranti i dati a lungo termine sulla molecola: dopo 192 settimane (fasi II ancora in corso), il 74% dei pazienti mantiene carica virale < 50 cp/ml ed ha un aumento medio di CD4 di 295 cellule. Paragonato a efavirenz, le tossicità sono minori (**E Gotuzzo et al, Poster 514**). Anche gli studi STARTMRK, a 96 settimane, confermano rispetto ad efavirenz il miglior profilo lipidico, il minor impatto sull'alterazione del glucosio e sulla composizione corporea (**DeJesus et al, Poster O-150**). Buone le performance del farmaco anche in presenza di coinfezioni con HBV e HCV, così come è buona la tollerabilità in questa popolazione (**Rockstroh et al, Poster 662**). Presentate anche due promettenti formulazioni pediatriche (**Brainard DM et al, abs S-197**) e uno studio di fase I/II su giovani di età tra i 6 e gli 11 anni e di almeno 25 Kg di peso, dal quale è emerso che a 12 settimane il dosaggio de-

gli adulti è paragonabile in termini di efficacia (**S Nachman et al, Poster 873**). Confermata inoltre l'ottima penetrazione nel tratto cervicovaginale (**Clavel et al, poster 608**) di circa 16 volte maggiore della IC95 che verosimilmente conferma il controllo virologico in tale compartimento.

Analoghi risultati forniti per la penetrazione nel tratto genitale maschile ove l'aumento di concentrazione dopo 4 ore di somministrazione suggerisce l'accumulazione e la persistenza del farmaco in tale compartimento. Sono programmati ulteriori studi per chiarire gli aspetti terapeutici e profilattici.

Truvada (Mikhail I et al, abs 864) - per la prima volta, in un piccolo studio di valutazione del rischio su complicanze cardiache in HIV, è emersa una correlazione tra l'esposizione cumulativa a Truvada (TDF/FTC) e il rischio di problemi alle arterie coronariche. 31 giovani sieropositivi (età media 18.9 anni) infettati nell'infanzia o in giovane età, in terapia da 15 anni, sono entrati a far parte di questo studio. Sono state eseguite misurazioni approfondite dei markers infiammatori, dei lipidi. Tra la diagnostica usata vi era l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma, la risonanza magnetica cardiaca e l'angiografia.

È emerso che le persone con irregolarità alle arterie avevano assunto Truvada per un maggior tempo rispetto a chi non aveva questi problemi. Non si è trovata correlazione significativa con l'utilizzo di IP o altri far-

maci antiretrovirali. Occorre tuttavia cautela, anche a giudizio degli sperimentatori, per l'estensione di questi risultati ad altre popolazioni, vista la 'popolazione speciale' presa in esame e visto il fatto che i pazienti non erano aviremici.

Nadir: Negli USA il 15% dei pazienti che inizia ha una terapia che contiene raltegravir. Cosa ne pensa? Prof. Francesco Mazzotta: In Italia abbiamo problemi di budget. Le regioni non possono continuare a tagliare la spesa dei farmaci antiretrovirali. E' un problema che dobbiamo risolvere subito".

Recupero immunologico e antagonisti del CCR5

Maraviroc non fa aumentare i CD4 nelle persone che hanno carica virale non rilevabile. E' quanto emerge dallo studio pilota **ACTG 5256 (Wilkin T et al abs 285)** su 34 pazienti che avevano, al basale, CD4 < 250 e carica virale < 50 cp/ml da almeno un anno. Si era semplicemente aggiunto il farmaco, un inibitore del CCR5, alla terapia virologicamente efficace già esistente. Alla settimana 22/24, il guadagno medio di CD4 è stato di sole 12 cellule.

È vero che i markers di immunoattivazione specifici dei CD4 e dei CD8 (CD38 e HLA-DR) si sono abbassati dopo l'aggiunta della molecola, ma non si è riscontrato un aumento di CD4. Questo potrebbe far pensare che nelle

persone HIV+ in fallimento immunologico, e non virologico, il persistente basso numero di CD4 non sia da collegarsi necessariamente all'immunoattivazione in corso.

Analoghi risultati sono emersi dagli studi su vicriviroc (inibitore del CCR5 della Merck - **Gathe J et al, abs 54LB**) su oltre 800 pazienti, che, differentemente da quello che era accaduto per gli studi registrativi di maraviroc (inibitore del CCR5 della Pfizer-ViiV), non hanno evidenziato particolari benefici immunologici nell'utilizzo dell'antagonista del CCR5.

SESSIONE SU INFIAMMAZIONE E ATEROSCLEROSI

L'inizio precoce della ART può ridurre il rischio cardiovascolare se la terapia è iniziata prima dell'immunodepressione (**Hsue, poster 707**). Confermata anche l'associazione tra la diminuita funzione endoteliale e l'infezione da HIV. Lo studio conferma che la funzione endoteliale, meccanismo centrale dell'aterosclerosi, diminuisce anche tra le persone in trattamento con viremie plasmatiche negative.

I livelli di infiammazione sono più predittivi del peggioramento di tale funzione e suggeriscono che anche le persone in terapia possono avere un rischio maggiore di malattia cardiovascolare ed un tasso maggiore di aterosclerosi. Inoltre, le cellule T senescenti non correlano con la diminuzione dei CD4 (**Hsue, poster 708**). Questi dati sono confermati anche dalla misurazione della rigidità dell'intima carotidea (**Mangili, poster 710**). La progressione annuale della rigidità carotidea, maggiore negli uomini che nelle donne, non varia in relazione alle anomalie lipidiche o del glucosio, dei marker infiammatori, della condizione immunologica e virologica, né all'esposizione alla HART o al fumo. Il maggior fattore di rischio della malattia aterosclerotica appare più elevato a partire dai 45 anni di età.

La presenza di grasso viscerale intracellulare è un fattore indipendentemente predittivo di evento cardiovascolare. Questo è l'unico dato innovativo sulla patogenesi della sindrome metabolica (Guaraldi, abs 703). La lipodistrofia in HIV non è superata. Unico farmaco capace di ridurre il grasso viscerale profondo è il Tesamorelin (Glesby, abs 68), fattore di rilascio dell'ormone della crescita, ampiamente descritto su Delta, in corso di approvazione da parte dell'FDA e rigettato dall'EMA.



LA NUOVA INDAGINE CI CONSENTE DI ARRICCHIRE LE CONOSCENZE SULLE PERSONE CON HIV IN ITALIA SOTTO DIVERSI ASPETTI: L'INSERIMENTO DI NUOVI QUESITI PERMETTE, INFATTI, UNA FOTOGRAFIA PIÙ ACCURATA.

IL METODO

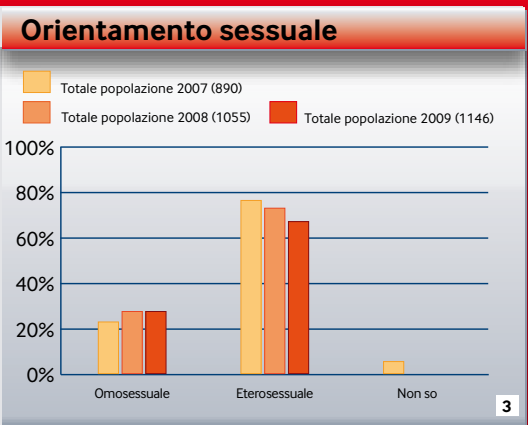
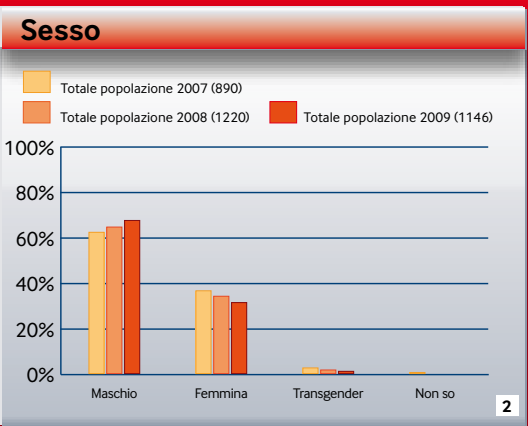
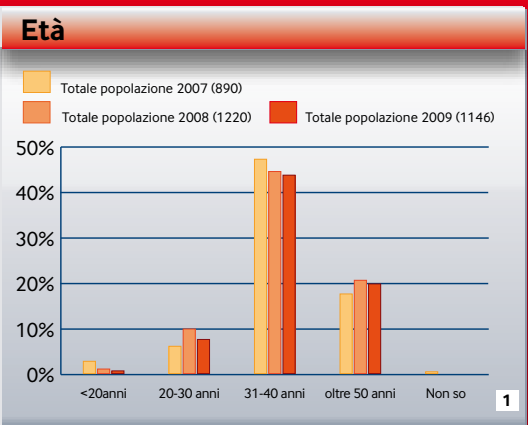
POSIT è un'indagine socio-epidemiologica ideata e curata da Edge Consulting, con il supporto scientifico della Fondazione Nadir Onlus ed il supporto incondizionato di Abbott. Le variabili prese in esame sono socio-demografiche, epidemiologiche, fattori di rischio, patologie concomitanti, utilizzo di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

La terza indagine consiste in una rilevazione svolta nel dicembre 2009 con l'aiuto di 30 infettivologi afferenti ai principali centri italiani di Malattie Infettive. Un grande numero di casi clinici sono stati raccolti mediante compilazione di un questionario anonimo (contenente 40 quesiti). Il totale dei pazienti che formano il campione raccolto è stato di 1146 di cui il 79,5% in terapia.

Anche quest'anno è possibile estrarre ed analizzare specifici profili di paziente, distinguendo fra paziente di nuova o vecchia diagnosi, l'immigrato, la donna giovane, l'operaio, l'"anziano" (oltre i 50 o i 60 anni), il paziente con scarsa aderenza alla terapia e molti altri.

RAFFRONTO CON LE PRECEDENTI INDAGINI

Dai grafici che seguono (selezionati tra i tanti solo a titolo di esempio), raffrontando i dati alcune domande fatte nei diversi anni di rilevazione, emerge come la metodologia utilizzata sia sostenibile nel tempo in termini di campionamento (**tabelle 1, 2, 3**).



L'ANNO DELLA DIAGNOSI

Il 22% dei pazienti risulta essere diagnosticato nel trimestre 2007-2009, consentendo così di fare speculazioni precise su parte del campione da catalogarsi come 'diagnosi recente' (tabelle 4, 5).

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Il 14,9% n assume farmaci anti-HIV ed è da considerarsi naïve (tabella 6).

Buona parte della popolazione in esame (58,5%) ha iniziato la terapia antiretrovirale nel trimestre 2007-2009 (tabella 7).

Se a questo dato associamo il fatto che il 22% è stato diagnosticato nello stesso trimestre, possiamo 'indicativamente' affermare che quasi il 40% della popolazione era nella condizione di 'late-presenters', ossia di

persone che, quando diagnosticate, necessitano di un'inizio di terapia anti-HIV pressochè immediato.

MODALITÀ DI TRASMISSIONE

Questo dato ci fa comprendere, come ulteriore aspetto di discussione, come sia difficile, in sede di colloquio medico-paziente, rilevare informazioni precise su questa questione: lo stigma che ancora circonda l'HIV, assieme a difficoltà di comunicazione sulla questione possono esserne, indicativamente, le principali cause (tabella 8).

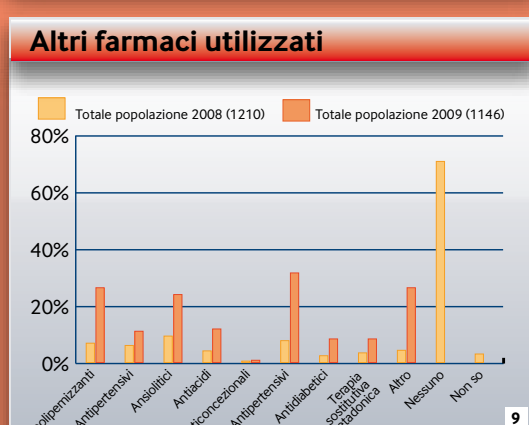
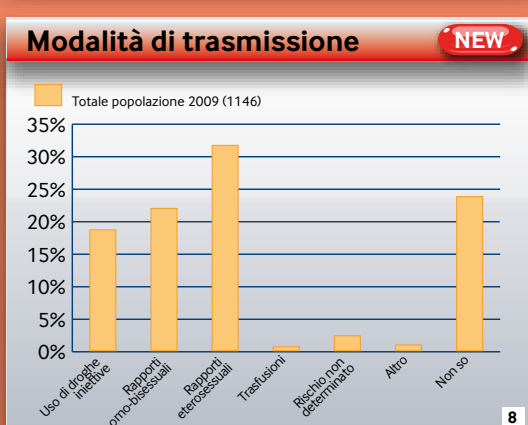
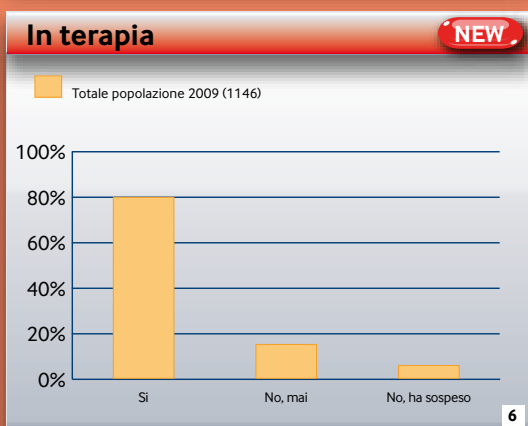
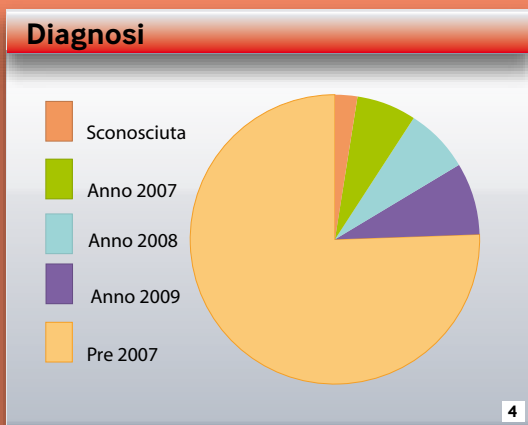
MULTI PIÙ FARMACI NON ANTI-HIV

In analogia con altre indagini di Nadir, emerge come, con il passare del tempo, le persone con HIV assumano maggiormente altre terapie oltre a quella antiretrovirale. Esse sono per lo più da concentrarsi nella gestio-

ne di scompensi cardiovascolari (26,3% ipolipemizzanti, 31,5% antipertensivi), ma anche di quelli afferenti alla salute mentale (23,9% ansiolitici, 11,0% antidepressivi) (tabella 9).

FOCUS SULLA SALUTE MENTALE

Rispetto alle edizioni precedenti sono stati inseriti quesiti su aspetti psichiatrici e neurocognitivi quali ansia, depressione, disturbi della memoria e dell'attenzione. Premettiamo che il monitoraggio della salute mentale, in generale, è molto sottovalutato, sia da parte dei medici nel riconoscerle correttamente e nell'utilizzare i corretti strumenti diagnostici, sia da parte dei pazienti nel comprenderli e quindi chiedere interventi specifici.

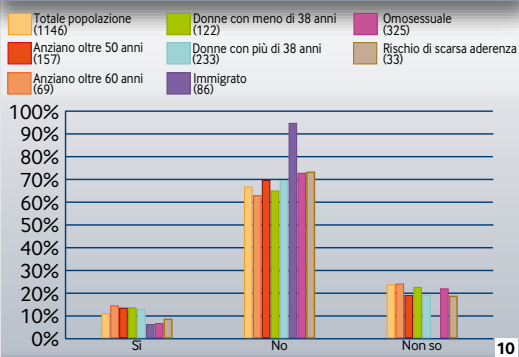


A fronte di una così *generale bassa sensibilità* sulla salute mentale, proponiamo alcuni spaccati che fanno invece comprendere l'urgenza di intervento, soprattutto in alcune popolazioni (**tabelle 10, 11, 12, 13, 14, 15**).

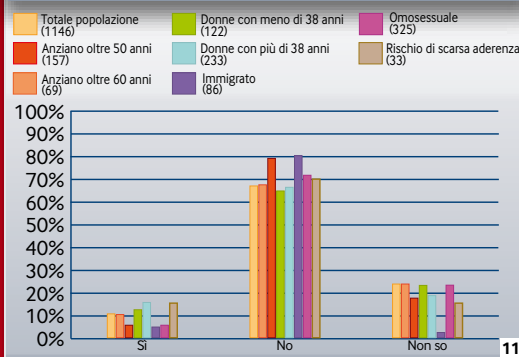
CONCLUSIONI

POSIT è un'indagine con numerose potenzialità. Nei prossimi mesi proporremo profili di popolazione con dati più dettagliati rispetto a quanto qui mostrato. Tuttavia è già possibile concludere come la necessità di una gestione multispecialistica dei pazienti con HIV sia imprescindibile, per non incorrere nella concreta possibilità di non rilevare patologie o aspetti ben precisi, soprattutto nella sfera della salute mentale.

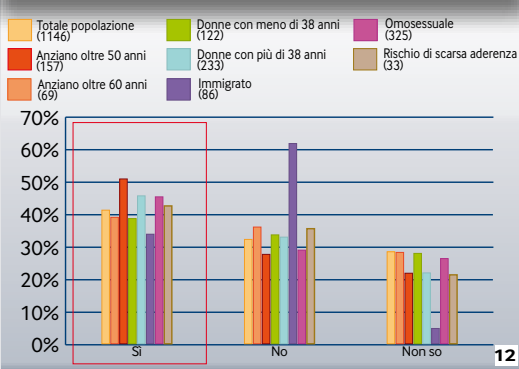
Il paziente è stato sottoposto a questionari neurocognitivi?



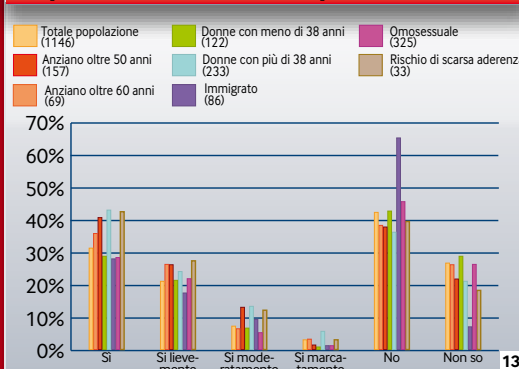
Il paziente è stato sottoposto a questionari psichiatrici?



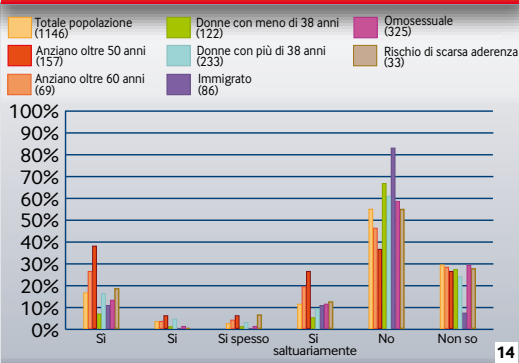
Il paziente si sente ansioso?



Il paziente si sente depresso?



Il paziente ha notato disturbi dell'attenzione?



Il paziente ha notato perdita della memoria?

