DELTA
rivista di informazione sull'HIV

N. 57 PRIMAVERA 2012

Poste Italiane SPA Spedizione in Abbonamento Postale D. L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/04 n. 47) art.1, comma 2 - DCB - Roma Reg.Trib. Roma n.373 del 16.08.2001

# 2012: Novità? Nessuna

La Dichiarazione di Roma, lo scorso luglio, denunciava l'assenza di politiche mirate al contrasto dell'infezione: prevenzione, stigma e discriminazioni, politiche antidroga, impegno del governo per il Fondo Globale per la Lotta contro AIDS, tubercolosi e malaria, fondi dedicati alla ricerca, sostegno alle associazioni non-profit... Niente è stato fatto. Ormai è evidente che gli obiettivi del Millenium Development Goals non saranno raggiunti nel 2015.

Ad oggi la DG Prevenzione non è in grado di fornire dati nazionali precisi sulla spesa per campagne di prevenzione (test e profilassi) nel 2010 e 2011. Abile, anche se incredibile, la risposta: la regionalizzazione non permette di sapere quanto spendono annualmente le singole regioni per la prevenzione.

Ma almeno il ministero sa quante sono le persone con HIV e quelle in terapia? No. Allora come corregge il bilancio preventivo per questa patologia? A occhio, con un 5% all'anno. E' sufficiente a garantire farmaci e diagnostica? No. Forse il ministero fa il possibile per non far emergere il sommerso, dato che implica costi aggiuntivi non preventivati?

Il ministro del precedente governo era interessato? Diceva di sì. Allora? Forse è stata la struttura del ministero a non fornirgli dati e problematiche sull'HIV?

Dell'attuale ministro sappiamo che ne è a conoscenza. Cambierà l'atteggiamento della DG Prevenzione? Come interverrà sui budget che le competono? Farà uscire il coniglio dal cappello?

2 BREVI
5 LDR: UN PROGETTO ITALIANO
6 RIMEDI NATURALI
7 TERAPIA COME PREVENZIONE
8 ROMANIA: TRA PROGRESSO E REGIME
10 CLINICA DI MODENA: NUOVA DIREZIONE
11 CROI 2012
14 VALORE ECONOMICO DEI FARMACI
16 DONNE, UOMINI E HPV
18 IL PAZIENTE INFORMATO
20 HIV: COMBATTERLO DA TUTTI I FRONTI

# BREVI

FILIPPO VON SCHLÖSSER

SOCIALE

## PORNO STAR OBBLIGATE AL PRESERVATIVO

A Los Angeles - dove risiede l'80% dell'industria del porno USA - il Consiglio Comunale ha proposto l'obbligo del preservativo per proteggere gli attori dal contagio dall'HIV e altre MST.

I produttori cinematografici hanno minacciato di spostare l'industria altrove perchè il provvedimento abbasserebbe le vendite e asseriscono che gli attori sono già regolarmente controllati.
Appare una mossa politica per ottenere voti alle prossime elezioni senza spendere troppi soldi per campagne elettorali.

Anche se così fosse, la strumentalizzazione diventa una campagna di prevenzione.

Da Alex Dobuzinskis REUTERS, 19/01/2012

## STUDIO IPERGAY

L'agenzia francese per la ricerca sull'AIDS (ANRS) ha lanciato lo scorso gennaio il primo studio europeo sulla profilassi pre-esposizione negli uomini sieronegativi che hanno rapporti sessuali con uomini.

IPERGAY include 300 volontari nella fase pilota ed arriverà ad un totale di 1.900 soggetti per un periodo di 48 mesi mettendo in paragone due gruppi: uno con Truvada e l'altro con placebo. L'ANRS fornirà i fondi necessari allo sviluppo dello studio e Gilead fornirà il farmaco.

L'associazione AIDES che ha collaborato nella stesura del protocollo, coordina il reclutamento dei volontari (contatto Marie-Christine Simon - Tel : +33 (0) 1 53 94 60 30, marie-christine.simon@anrs.fr).

Press release ANRS

**Commento: mentre la Francia si impegna su nuove strategie di prevenzione, il Ministero della Salute Italiano ed in particolare la Direzione Generale per la Prevenzione, ignorano l'esistenza di nuove tecniche di profilassi e non prendono una posizione riguardo un tema cruciale. Inoltre, ricordiamo ai lettori, che il nostro ministero della salute, ha erogato ZERO fondi per la ricerca sull'HIV nel 2011.**
**E per il 2012? Niente di concreto.**

## USA: RISORSE ECONOMICHE E PREVENZIONE

Insufficienti le risorse economiche per portare avanti il progetto PEPFAR, che tra gli obiettivi ha quello di difendere il diritto alla salute delle minoranze sessuali.

Nonostante l'impegno di Obama, il progetto continua ad incontrare ostacoli in tutto il mondo e i donatori di fondi sono particolarmente disorientati.

18/01/12.

amfAR AIDS RESEARCH

## HIV-FOBIA NELLA COMUNITÀ GAY USA

E' in aumento la divisione all'interno della comunità gay provocata dai sieronegativi che tendono a familiarizzare soltanto con persone con uguale stato sierologico.

Ne consegue un processo di stigmatizzazione delle persone che convivono con l'HIV e l'AIDS e tentano di creare rapporti, legami e relazioni. Lo stigma ha effetti negativi sulla salute sia degli uomini HIV-positivi che di quelli HIV-negativi (*Aids Care*, edizione online, 15/12/2011) che auspica strategie efficaci ed urgenti per ridurlo.

Secondo *Aids Care*:

- Sette gay su dieci risentono di questa discriminazione all'interno della comunità omosessuale.
- La paura del rifiuto da parte di potenziali partner è molto sentita e grava anche a lunga durata sull'autostima.
- A causa della lipodistrofia ed altre manifestazioni fisiche legate al virus e/o alla terapia, i sieropositivi si sentono poco attraenti e consapevoli di andare incontro a possibili rifiuti.
- Negli Stati Uniti, gli afro-americani sono considerati più ad alto rischio HIV e a volte sono evitati come partner sessuali.
- Lo stigma ha un impatto notevole sulla salute mentale e il benessere emotivo, inducendo all'ansia, alla solitudine, alla depressione, a pensieri di suicidio e all'autoemarginazione.
- Alcuni gay sieropositivi mantengono le distanze da altri sieropositivi per non essere identificati come tali.
- I 'barebackers' (quelli che non usano precauzioni) sono i più stigmatizzati sulla scena gay.
- Gli uomini che riferiscono di avere subito discriminazione da parte dei partner sessuali e la violazione della propria riservatezza hanno meno probabilità di aderire alla terapia.

L'obiettivo di eventuali strategie sarebbe di favorire un rinnovato dialogo tra sieropositivi e sieronegativi mirando a riunire le comunità gay, a ridurre la stigmatizzazione e a offrire un maggiore supporto medico, sociale e di prevenzione.

Roger Pebody (Terrence Higgins Trust).

## VITAMINA D E HCV

Uno studio recente (Rabin Medical Centre, Israele), ha scoperto che la vitamina D può prevenire lo sviluppo di malattia e di cirrosi in presenza di epatite C (HCV) e può anche fermare le attività dei virus e riattivare il sistema immunitario. Secondo i ricercatori, la vitamina D aumenta l'interferone, proteina normalmente prodotta dal corpo che difende le difese immunitarie.

Lo studio apre nuove prospettive terapeutiche per le persone con HCV.
Uno ALTRO studio recente, dell'Australian National University, ha riscontrato che l'acido folico e la vitamina B possono migliorare la memoria di breve e di lungo termine delle persone anziane tra i 60 e i 74 anni.

http://www.bestmedicalcover.co.uk/

## CANCRO DELLA CERVICE E ASPIRINA

Sono stati pubblicati recentemente i risultati di uno studio (New York Presbyterian Hospital/Cornell Medical Center) che potrebbe beneficiare le donne di paesi a risorse limitate nella prevenzione di tale patologia, ove il tasso di mortalità è molto elevato.
L'HIV induce l'espressione del COX-2/prostaglandinaE2 (PGE2), infiammazione del tessuto della cervice.
Tale scoperta collega due fattori: l'infiammazione cronica causata dall'HIV e della PGE2, che si collega allo sviluppo di numerosi tumori tra cui il cancro della cervice.
L'aspirina è uno dei farmaci di minor costo e più efficaci nell'inibizione del COX-2.
Ulteriori studi cercheranno di definire il beneficio derivante dall'uso di aspirina nella popolazione femminile e di conseguenza la riduzione del rischio di recidive.

Cancer Prevention Research

## HCV: NUOVO INIBITORE DELLA PROTEASI (IP)

E' terminato l'arruolamento di fase III per il BI201335, IP attivo sul genotipo 1 dell'HCV cronica. I risultati sono previsti per il primo trimestre del 2013.

Il farmaco, nella fase IIb, ha dimostrato che la combinazione di BI201335 con l'inibitore della polimerasi BI207127 ha azzerato la carica virale dell'HCV nel 76% dei pazienti in studio in 16 settimane di terapia.

Nella fase III il farmaco, sempre in combinazione con l'inibitore della polimerasi, è studiato in 15 paesi e 350 ospedali, con o senza ribavirina.

## NEVIRAPINA E TRASMISSIONE VERTICALE

La Nevirapina (NNRTI) a bassa barriera genetica, è assorbita velocemente e passa rapidamente nella placenta. Ha un'emivita lunga (61/66 ore) e nelle donne in gravidanza viene somministrata a dosaggio singolo di 200mg, dosaggio sub-terapeutico che resta nel sangue. Tale permanenza produce la resistenza primaria alla Nevirapina in una percentuale elevata di madri.

Il farmaco, somministrato alla madre durante il travaglio e al neonato nelle 24/72 ore dopo la nascita, è efficace nella riduzione della trasmissione verticale.
L'eliminazione di livelli ematici di Nevirapina nel tempo più breve possibile resta una preoccupazione che obbliga interventi farmacologici per ridurne l'emivita.

Gli autori dello studio (Muro et al. Jaids doi: 10.1097/QAI.0b013e31824234d8) affermano che in uno studio pilota, paragonando diversi induttori di enzimi, hanno riscontrato che con l'uso di una singola dose di Carbamazepina l'eliminazione della Nevirapina è stata accelerata del 36% e ritengono che tale strategia possa ridurre l'incidenza di resistenze agli NNRTI, con costi sostenibili, nella maggior parte di centri clinici a risorse limitate.

## ELVITEGRAVIR, DATI A DUE ANNI IN FASE III

Gilead ha dimostrato la non inferiorità di elvitegravir sul raltegravir a 96 settimane in pazienti pre-trattati (9/12/2011). Gilead annuncia anche che presenterà i dati per la registrazione di elvitegravir, nuovo inibitore dell'integrasi, all'FDA. Intende, inoltre, integrare il farmaco nella singola compressa QUAD che sarà somministrata una volta al giorno.

Lo studio presentato il 9 dicembre conferma che elvitegravir, somministrato con un regime contenente IP potenziato da ritonavir ha raggiunto e mantenuto nel 48% dei pazienti un HIV RNA minore di 50 copie, mentre nel braccio di confronto con raltegravir il risultato si è ottenuto nel 45% dei soggetti in studio. I dati di interruzione e di eventi avversi saranno oggetto di una presentazione ad una conferenza internazionale nel 2012.

## HCV: GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI DA IP

Gli effetti collaterali dei nuovi inibitori della proteasi possono indurre ad una diminuzione dell'aderenza o all'interruzione prematura della terapia.
Il Telaprevir ed il Boceprevir devono essere associati all'Interferone ed alla Ribavirina. Gli studi hanno mostrato un aumento del rischio di orticarie, neutropenia, anemia (40/50% dei casi) e disordini gastrointestinali, quali la diarrea ed i sintomi anorettali.

In alcuni casi può essere necessario l'uso di terapie di supporto o la riduzione del dosaggio di Ribavirina (in casi ben determinati). L'uso di EPO ha permesso spesso il mantenimento del dosaggio di Ribavirina migliorando la qualità di vita.

L'uso del Telaprevir ha comportato rash cutaneo (55% dei pazienti di fase II/III) più elevato che nei casi di terapia standard. La maggior parte di essi ha degenerato in eczema.

I casi gravi, anche se pochi (solo due casi di sindrome di Stevens Johnson) hanno comportato l'interruzione del Telaprevir. Quando il rash copre meno del 50% della superficie corporea, dovrebbe essere gestibile ma, il medico, deve monitorarne i segni di progressione e valutare l'interruzione del farmaco. I casi più gravi, con sintomi sistemici, si riscontrano con l'alterazione degli eosinofili dal prelievo di sangue. I casi meno gravi, invece, possono essere gestiti con creme emollienti per gli eczemi, corticosteroidi topici ed antistaminici sistemici.

I sintomi anorettali, presenti nel 26% dei pazienti che assumono Telaprevir, si sviluppano nelle prime due settimane di terapia e comportano emorroidi, prurito e bruciore. Scompaiono al completamento della terapia, anche se, in alcuni casi, hanno indotto alla sospensione prematura del trattamento. L'opzione preferita nella gestione di questi sintomi comporta l'uso di creme con antistaminici.

Le controindicazioni al Telaprevir includono gli anticonvulsivi quali la Fenitoina ed il farmaco di prima scelta per la TBC (Rifampicina), alcune statine ed i farmaci per la disfunzione erettile. Il Boceprevir che ha meno controindicazioni, esclude l'assunzione di antimalarici, le benzodiazepine e gli ergot derivati utilizzati per l'emicrania.

Rif. Hezode Corrado. Liver international 32: 32-38, 2012

## HIV E VITAMINA D

Non è stato dimostrato che la di vitamina D possa prevenire fratture, specialmente se non accompagnata da una dose di calcio. Le ricerche hanno già dimostrato, invece, che la carenza di vitamina D nei pazienti HIV positivi che assumono terapia contenente efavirenz (Sustiva e Atripla) impedisce la ricostituzione ossea, soprattutto nei primi periodi di assunzione del farmaco.

Il deficit di vitamina D è causato da un alto livello dell'ormone paratiroideo riscontrato nei pazienti HIV positivi che assumono terapia che include Tenofovir, ritenuto il maggiore responsabile della mancata ricostituzione ossea come accade anche in soggetti con iperparatiroidismo secondario. La somministrazione di vitamina D durante la ricerca ha portato soltanto cambiamenti transitori dei livelli di ormone paratiroideo.
Tuttavia il significato clinico non è del tutto chiaro a fronte di una popolazione di pazienti relativamente giovane sui quali si è eseguito lo studio.

Le linee guida europee, comunque, raccomandano il monitoraggio dei livelli di vitamina D per pazienti HIV positivi a rischio di carenza, con osteopenia o osteoporosi.

EATG Treatment Newsletter, Michael Carter, 10/01/2012

## L'EMICRANIA COLPISCE UN SIEROPOSITIVO SU DUE

Uno studio dell'Università del Mississippi sul mal di testa che affligge i pazienti sieropositivi è considerato fondamentale per ottimizzare la terapia e ridurre inutili spese mediche.

La documentazione è in corso di pubblicazione nel prossimo numero della rivista *Headache*. Circa il 27,5% dei pazienti studiati soffre di emicrania cronica, una rara condizione di mal di testa per 15 o più giorni al mese. In confronto, solo il 2% della popolazione generale soffre di tale sintomatologia.
La percentuale aumenta in relazione alla gravità dell'infezione. Pertanto, può essere collegata alla tollerabilità della terapia, o a una sindrome collegata alla presenza del virus e non descritta finora, all'ansia e alla depressione.
Poiché lo studio è stato elaborato da psicologi, questi suggeriscono i ricercatori clinici di utilizzare anche strumenti di neuroimaging e di educare ulteriormente i sanitari dato che tra i pazienti sieropositivi è in aumento il tasso di depressione e ansia.

7/12/2011, The Medical News

## FUMO E RISCHIO DI CANCRO AL POLMONE

I ricercatori della coorte svizzera sostengono che, per i pazienti sieropositivi, il fumo aumenta di 14 volte il rischio di contrarre un cancro maligno ai polmoni piuttosto che un basso numero di CD4 o una diagnosi di AIDS.

Lo studio mostra anche i benefici che hanno avuto gli ex fumatori, rispetto ai quali il rischio di ammalarsi era significativamente più basso. Tuttavia, il cancro ai polmoni è una delle più comuni cause non legate all'AIDS e non si collega direttamente né alla carica virale, né al numero dei CD4.

I ricercatori hanno progettato un ulteriore studio per identificare meglio i fattori che collegano l'immunodeficienza al rischio di cancro ai polmoni.

Si evince comunque che l'HIV/AIDS continua a non avere una chiara associazione con il cancro ai polmoni.

*Rif:* Clifford GM et al. *Lung cancer in the Swiss HIV cohort study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection.* British Journal of Cancer, edizione online.

## RISCHI POSTUMI DELLA SINDROME CORONARICA

Le persone con HIV hanno un rischio maggiore di morte nel mese seguente una sindrome acuta coronarica (SCA) e maggiori difficoltà di ri-vascolarizzazione e rischio di infarto nel lungo periodo.

La notizia, riportata da *Reuters Health* il 10 gennaio scorso è frutto di una metanalisi del Dr. D'Ascenzo dell'Università di Torino, il quale afferma che devono essere applicate misure di particolare attenzione ai fattori variabili. La metanalisi deriva da 11 studi su 2442 pazienti con HIV e sindrome coronarica acuta. Il 22% di essi aveva ipertensione, il 42% dislipemia, il 45% ipertrigliceridemia ed il 60% di essi era fumatore o ex fumatore.
La maggior parte di essi aveva assunto IP e NRTI. All'entrata in ospedale per SCA, il 57% veniva sottoposto a angioplastica come strategia di rivascolarizzazione. Dopo la degenza che registra un 8% di decessi, non si sono registrate altre morti, ma il tasso di infarti del miocardio si è riscontrato nel 20% dei pazienti.

D'Ascenzo conferma che in HIV deve essere sottolineato l'alto rischio cardiovascolare.

Ref: http://bit.ly/ybiW6r

## HIV E TESTOSTERONE: UNO STUDIO ITALIANO

Bassi livelli di testosterone sono più comuni negli uomini affetti da HIV rispetto alla popolazione generale, è quanto emerge da un recente studio italiano (Dr. Giovanni Guaraldi et al., Università di Modena e RE).
Lo studio riporta che Il fenomeno avviene negli uomini tra i 40 e i 59 anni: il 16% di essi ha carenze di testosterone, di cui l'11% era fra i 30 e i 39 anni, il 15% fra i 40 e i 49 e il 24% fra i 50 e i 59 anni di età.

Tuttavia, i ricercatori sono convinti che sia necessario un ulteriore studio prima di prescrivere il testosterone a un individuo sieropositivo, poiché sono riportati effetti collaterali e non è ancora chiaro se l'integrazione di testosterone sia necessaria o vantaggiosa.

Inoltre, data la bassa specificità di segni e sintomi, è necessario essere cauti nella diagnosi di ipogonadismo in HIV e, di conseguenza, nella prescrizione di testosterone.

www.plosone.org/article/info%3adoi%2f10.1371%2fjournal.pone.0028512

## FATTORE GENETICO SCUDO PER L'HIV

Un team di ricercatori milanesi, in uno studio pubblicato sul *Journal of Immunology*, ha chiarito alcuni dei fattori genetici in grado di conferire resistenza all'infezione da Hiv. La ricerca è stata condotta da Mara Biasin, del Dipartimento di scienze cliniche Luigi Sacco dell'Università degli Studi di Milano, e Manuela Sironi dell'Irccs Medea, e coordinata da Mario Clerici della Statale e della Fondazione Don Gnocchi.
L'esposizione al virus dell'HIV non si concretizza necessariamente in un'infezione vera e propria, ricordano gli sperimentatori. Esistono infatti persone, definite soggetti Hesn (Hiv-esposti sieronegativi), che nonostante ripetute esposizioni al virus non siero-convertono, né presentano i segni clinici della malattia. I fattori in grado di influenzare la suscettibilità all'infezione da Hiv sono molteplici (ambientali, virali, genetici e immunologici dell'ospite) e la loro caratterizzazione riveste un'enorme rilevanza nella messa a punto di terapie preventive anti-Hiv.

Gli autori dello studio hanno scoperto che particolari varianti del gene per il recettore Toll-Like receptor 3 (Tlr3) sono molto più frequenti nei soggetti esposti e sieronegativi. Cio' potrebbe essere interessante - sottolinea la nota - visto che Tlr3 è attivato da Rna a doppio filamento, un intermedio universale della replicazione virale, e in particolare di Hiv. I dati indicano anche che la variante di Tlr3 che si concentra negli esposti sieronegativi permette l'attivazione di una risposta immune anti-Hiv molto più precoce e potente, che potrebbe impedire la replicazione del virus e dunque l'infezione.

Questa scoperta suggerisce un potenziale uso del Tlr3 nello sviluppo di un'immunoterapia contro il virus.

Sanita.news 17/1/12

# LDR: UN PROGETTO INNOVATIVO "TUTTO ITALIANO"

Less Drugs Regimens
PI/r based

## INTRODUZIONE

La prospettiva di terapia a lungo termine e la disponibilità di avere molte molecole con maneggevolezze, potenze e tossicità differenti, favoriscono percorsi terapeutici individuali della terapia antiretrovirale di combinazione, che contemplano anche schemi terapeutici alternativi alla classica triplice, utilizzando meno farmaci.

Queste soluzioni terapeutiche mirano ad assicurare il mantenimento dell'efficacia viro-immunologica, rispondendo però a un determinato contesto clinico, ad una particolare prospettiva o necessità che la triplice terapia potrebbe non riuscire ad assolvere completamente. Sono protagoniste di queste nuove strategie gli schemi LDR (Less Drugs Regimen), con particolare attenzione a quelli basati su inibitori delle proteasi potenziati.

## RAZIONALE

Approfondire e sviluppare il tema del LDR nei tre differenti scenari di trattamento: *paziente naive, stabile e in salvataggio*. Il percorso metodologico contempla 6 aree tematiche (corrispondenti ad altrettanti Expert Panel Group) che approfondiscono i punti chiave collegati ai quesiti-guida raccolti, nei differenti scenari prima descritti.

Di seguito le aree e i coordinatori:

1. **Virologia** (M Andreoni, CF Perno)
2. **Strategie Terapeutiche** (G Di Perri, A Lazzarin)
3. **Tossicità dei farmaci** (M Galli)
4. **Penetrazione del SNC e disturbi psichiatrici** (A Antinori)
5. **Comunicazione medico-paziente** (A d'Arminio Monforte, S Marcotullio)
6. **Farmacoeconomia e aspetti regolatori** (G Ippolito, G Rizzardini)

I numerosi esperti interpellati non sono solo medici infettivologi, maggiormente impegnati ed esperti nelle singole aree tematiche, ma anche specialisti di altre aree terapeutiche quali neuropsicologi, farmacisti ospedalieri, economisti, giuristi, rappresentanti di pazienti e istituzioni, al fine di garantire una discussione multidisciplinare sull'argomento.

E' adottato un format comune che prevede:

- L'approfondimento del quesito clinico sul quale dovrà essere formulato lo statement/indicazione/raccomandazione e/o eventuali sotto-quesiti più specifici;
- L'identificazione della letteratura scientifica di riferimento;
- La definizione del grado di raccomandazione e sua forza di evidenza;
- Le motivazioni che hanno portato il panel di Esperti a formulare le indicazioni/raccomandazioni;
- Le informazioni necessarie alla loro contestualizzazione nello specifico contesto clinico;
- Un breve commento e razionale alla base dell'indicazione/raccomandazione;
- Il testo vero e proprio dell'indicazione/raccomandazione (o di più raccomandazioni in caso di più sotto-quesiti).

## DALLE LINEE GUIDA ITALIANE ALLA PRATICA CLINICA

La scelta del paziente migliore per una data combinazione di farmaci e della migliore combinazione per il singolo paziente sono i concetti chiave per arrivare a migliorare le già brillanti performance della terapia antiretrovirale.

Il leitmotiv generale delle linee guida italiane, differenziandolo da quello di altri paesi, è la personalizzazione della ART e la flessibilità con la quale viene indicata la forza della raccomandazione dei singoli farmaci in base agli obiettivi che si vogliono ottenere nei singoli casi. Conseguentemente i tre scenari di trattamento sono esaminati nei seguenti aspetti:

**1) Paziente naive** - Si raccomandano regimi composti da 3 farmaci ARV: 2 nucleosidici + 1 terzo agente (triplice terapia). Il progetto porrà dunque l'accento sulla sostenibilità nel lungo termine di questi regimi in rapporto agli aspetti di comorbosità, contemplando anche possibili scenari che necessitano, in questo contesto, di approcci differenti.

**2) Paziente stabile (in soppressione virologica)** - Si evidenziano differenti ambiti che possono giustificare una scelta di ottimizzazione della cART, per la quale vengono prospettate 2 differenti strategie:

- *Semplificazione schematica* - riduzione del numero di farmaci (definizione corrente: Less Drugs Regimen);
- *Semplificazione gestionale* - riduzione del numero di dosi/somministrazioni o compresse (esempio: Single Tablet Regimen).

Tra le strategie LDR sono menzionate le Duplici Terapie e le Mono Terapie basate su IP potenziati, che di fatto rappresentano quelle con maggiori dati disponibili e risultati più promettenti.
Focalizzandosi sulla strategia LDR, si evidenziano benefici in termini di riduzione della tossicità (in particolare relativa ai farmaci appartenenti alla famiglia degli NRTI), in termini di "convenience" e per quel che riguarda la riduzione dei costi.

**3) Paziente in fallimento** - L'eliminazione del backbone di nucleosidici, in condizioni di soppressione virologica, non comporta variazioni delle percentuali di successo del trattamento.

Ciò è spiegato dal fatto che spesso si mantengono triplici terapie in cui i 2 nucleosidici sono parzialmente attivi e quindi l'azione antivirale è supportata in particolare dal terzo farmaco (si parla di 'LDR funzionali'), come evidenziato recentemente nello studio Veritas presentato all'ICAAC 2011 di Chicago (Trottier B., Abstract H2-787, ICAAC 2011).

## ESITO DEL PROGETTO

Dopo il workshop finale, la pubblicazione di un documento di indirizzo clinico su una rivista scientifica indicizzata rappresenterà il principale prodotto finale.

Il documento sarà composto da statement elaborati al fine di rispondere, o dare indicazioni di merito, ad una serie di quesiti-guida, in tema di LDR in HIV, emersi dai gruppi di lavoro e nei vari contesti proposti.

*Questo progetto è reso possibile tramite il supporto di Abbott.*

# RIMEDI NATURALI...
## SENZA PERDERE DI VISTA LA TERAPIA

**UNA PICCOLA FINESTRA SULLE PROPRIETÀ TERAPEUTICHE DEI RIMEDI NATURALI CHE, COADIUVATE DALLE CURE ALLOPATICHE, CERCANO DI INTERAGIRE NELLA RIUSCITA DEI RISULTATI. IL LORO USO, PERÒ, NON DEVE SOSTITUIRE LE TERAPIE PRESCRITTE DAL PROPRIO MEDICO, SIANO ESSE ANTIRETROVIRALI O PER LA CURA DEL CUORE, DELL'IPERTENSIONE O DELLA PSICHE. VA ANCHE RICORDATO CHE, PUR TRATTANDOSI DI RIMEDI NATURALI, IL LORO USO DEVE ESSERE CONCORDATO CON LO SPECIALISTA.**

### ANSIA, LE CURE VERDI PIU' EFFICACI

*Chi soffre d'ansia per ritrovare la serenità può contare anche sull'aiuto di alcuni rimedi naturali, come segnala una recente rassegna sul tema, pubblicata sulla rivista Nutrition Journal. L'analisi dei dati raccolti in 24 ricerche, condotte su più di duemila persone, documenta l'efficacia di alcune piante prese in esame.*

### BIANCOSPINO

È un'altra pianta presentata dalla tradizione come blando ipotensivo, proprietà che tuttavia solo di recente ha trovato conferma clinica. È conosciuto e apprezzato anche come sedativo e per questo motivo è presente in numerose specialità medicinali da banco. Il nome botanico del biancospino è *Crataegus oxyacantha L.*, o il sinonimo *Crataegus monogyna Jacquin*, ed è un arbusto o un piccolo albero e appartiene alla famiglia delle Rosaceae, e la parte utilizzata ai fini terapeutici è costituita dalle sommità fiorite (foglie e fiori).

La pianta può raggiungere altezze comprese tra i 50 centimetri ed i 6 metri. Il fusto è ricoperto da una corteccia compatta e di colore grigio. I rami giovani sono dotati di spine che si sviluppano alla base dei rametti brevi. Le foglie sono lunghe 2-4 centimetri, dotate di picciolo, di forma romboidale ed incise profondamente. L'apice dei lobi è dentellato. I fiori sono raggruppati in corimbi, che ne contengono circa 5-25. I petali sono di colore bianco-rosato e lunghi 5 o 6 millimetri. I frutti sono ovali, rossi a maturazione e con un nocciolo che contiene il seme.

La fioritura avviene tipicamente tra aprile e maggio, mentre i frutti maturano fra novembre e dicembre. I frutti del biancospino sono edibili, ma solitamente non vengono mangiati freschi, bensì lavorati per ottenere marmellate, gelatine o sciroppi.

#### PROPRIETA'

Contiene polifenoli (vitexina, iperoside, proantocianidine ed epicathechina, amine e triterpeni). Avendo una blanda attività sedativa a livello del sistema nervoso centrale (SNC), il biancospino può contribuire a ridurre anche la stessa ipertensione, soprattutto nei soggetti neurodistonici.

#### NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Il biancospino è un vero e proprio "cardiotonico", nel senso stretto del termine e trova pertanto indicazione nella terapia complementare dell'insufficienza cardiaca di I e II classe NHYA (New York Heart Association).

Gli studi farmacologici del biancospino dimostrano anche una cardioprotezione dai danni ischemici e dai danni miocardici conseguenti all'ipertensione stessa; in particolare, i flavonoidi inibiscono l'enzima di conversione dell'angiotensina con effetti ipotensivi. La luteolina, l'iperoside e la rutina aumentano in modo significativo il flusso coronarico e la velocità di rilassamento delle cellule miocardiche e hanno anche un moderato effetto inotropo positivo.
I primi studi clinici con il biancospino risalgono a circa trent'anni fa.

#### NELL'ANSIA

È usato come sedativo, soprattutto in certe manifestazioni ansiose come per esempio la tachicardia.

#### MODALITA' DI ASSUNZIONE E CONTROINDICAZIONI

La Commissione E tedesca consiglia una posologia che garantisca un dosaggio di 5-20 mg al giorno di flavonoidi totali, corrispondenti a un dosaggio di estratto secco al 2% variabile da 250 a 1000 mg al giorno.

Proprio per gli effetti sull'apparato cardiovascolare è tuttavia sconsigliata l'automedicazione. Inoltre, l'assunzione va usata con cautela nei soggetti con bradiritmie. Nei soggetti ipertesi con netta componente neuro distonica (ipertono simpatico) potrebbe anche essere prescritta una preparazione galenica contenente per esempio estratto di biancospino ed estratto di valeriana, come di seguito:

Lavanda officinalis oe, 30 mg
Junuperus communis oe, 15 mg
Crataegus oxyacantha es 250 mg
Valeriana officinalis es 150 mg

Il biancospino è ben tollerato, con scarsi effetti collaterali (2,9%), quali cefalea, stanchezza, vertigini, palpitazioni, rash, sonnolenza, agitazione e disturbi gastrointestinali.

#### INTERAZIONI

Possibili interazioni farmacologiche possono manifestarsi associando il biancospino a farmaci antipertensivi, antianginosi ed antiaritmici.

#### CURIOSITA'

I romani avevano dedicato questa specie alla dea Flora che regnava sul mese di Maggio, il mese delle purificazioni e della castità, simboleggiata dal bianco dei fiori. Utilizzata anche per scacciare il malocchio e la sfortuna, usavano adornare le culle dei neonati con piccoli rami fioriti.

I greci si servivano dei rami fioriti per adornare gli altari durante le cerimonie nuziali. Veniva anche considerata una pianta sacra alle fate, là dove cresceva, la leggenda dice che si poteva vederle.

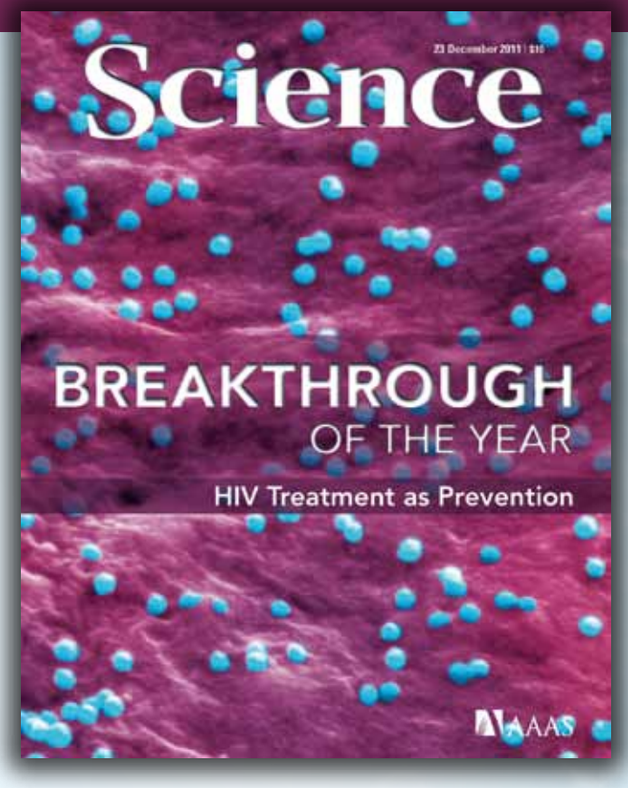
I frutti del biancospino forniscono cibo invernale agli uccelli (ne sono ghiotti soprattutto tordi e cesene) che ne diffondono i semi. Soprattutto in Germania i fiori sono utilizzati, assieme ad altre erbe, per la preparazione di tisane in bustina bevute al posto del tè.

Per gli inglesi il biancospino fiorì miracolosamente dal pastorale di Giuseppe d'Arimatea, il membro del Sinedrio che si rifiutò di condannare Gesù. Si narra che questi appena arrivato in Britannia piantò il suo bastone a terra e lì fiorì.

SIMONE MARCOTULLIO

# TERAPIA COME PREVENZIONE: LA SCOPERTA DEL 2011

**LA RIVISTA SCIENCE HA PREMIATO LO STUDIO HPTN 052 COME LA SCOPERTA PIÙ IMPORTANTE DEL 2011. VI RACCONTIAMO LE MOTIVAZIONI.**




Lo studio ha dimostrato che persone HIV positive che iniziano ad assumere la terapia antiretrovirale quando il loro sistema immunitario non è così compromesso (in confronto a persone che iniziano ad assumere la terapia con CD4 più bassi) hanno il 96% di probabilità in meno di trasmette il virus al loro partner sano.

Lo studio, iniziato nel 2005, vede numeri imponenti in campo: 1763 coppie eterosessuali sierodiscordanti (ossia uno solo dei partner è HIV+).

La ricerca si concluderà fra 4 anni, tuttavia l'elevata efficacia preventiva rilevata già nelle fasi precoci dello studio ha spinto gli autori a rendere pubblici i risultati ottenuti, sulla base del parere espresso in tal senso dal DSMB (comitato indipendente che controlla i risultati nel corso dello studio).

Science, nella sua motivazione al premio, rileva che: "Molti ricercatori ora credono che, combinato con altre principali misure preventive, questo approccio permetterà di fermare la ricomparsa dell'epidemia in alcuni paesi".

## I PUNTI CHIAVE DELLO STUDIO

- La terapia antiretrovirale di combinazione (ART) diminuisce la replicazione dell'HIV, migliora la sopravvivenza delle persone portatrici di virus e riduce la quantità di HIV nelle secrezioni genitali. Siccome la trasmissione sessuale è fortemente correlata alla concentrazione del virus nel sangue e nel tratto genitale, è stato ipotizzato che la ART possa ridurre la trasmissione sessuale del virus.

- Il fattore 'tempo di inizio della terapia', ossia 'quando iniziare l'assunzione di farmaci', in merito alle implicazioni cliniche e microbiologiche, è un aspetto controverso rispetto al rapporto costo/beneficio dei farmaci (considerando la tossicità, i costi e le possibili complicanze dovute alla terapia stessa nel tempo). Per molto tempo l'inizio della ART nelle persone con HIV era posticipato fino al limite dei 200 CD4, atteggiamento che ha comportato frequenti infezioni opportunistiche e aumento di comorbosità. Infatti, oggi gli studi di coorte hanno evidenziato inequivocabilmente quale sia invece il beneficio clinico, anche nel lungo termine, di un inizio precoce della terapia, proprio rispetto a questi ultimi due punti.

- Lo studio è multicentrico, coinvolge più nazioni, randomizzato, controllato e mette a confronto persone con HIV che iniziano la terapia tra 350 e 550 CD4 (inizio immediato) versus altre che la iniziano al di sotto dei 250 (in due misurazioni consecutive) o che presentano un sintomo AIDS correlato.

- Le coppie prese in considerazione hanno una relazione sessuale attiva (ossia più di 3 episodi sessuali vaginali o anali nei tre mesi precedenti) e stabile da almeno 3 mesi e sono sierodiscordanti. Inoltre, il partner sieronegativo deve essere a conoscenza della positività dell'altro.

- Lo screening ha coinvolto 10838 persone per arruolare solo 1763 coppie. 886 di queste sono state dunque randomizzate all'inizio immediato della terapia mentre 877 all'inizio ritardato. Il test di controllo al partner negativo è effettuato ogni 4 mesi.

- L'aderenza è stata del 79% nel gruppo che ha iniziato precocemente e del 74% in quello che ha iniziato in seguito.

- Si sono osservati 39 eventi di trasmissione HIV, 4 nel gruppo con inizio precoce di terapia e 35 in quello con inizio ritardato. 28 trasmissioni sono state geneticamente ricondotte ai partner (rispettivamente nei due gruppi, 1 versus 27). In particolare, l'infezione avvenuta nel gruppo che ha iniziato la terapia precocemente è avvenuta quando il partner non era ancora in terapia.

- Gli effetti collaterali gravi ascrivibili alla terapia sono stati del 14% in entrambi i gruppi.

## CONCLUSIONI E IMPLICAZIONI

Questo studio dimostra che l'inizio precoce del trattamento antiretrovirale oltre a determinare beneficio clinico nelle persone HIV+, previene fortemente la trasmissione del virus ai partner sani.
La riduzione relativa del 96% delle infezioni intercorse e correlabili ai partner depone inequivocabilmente a favore di quest'approccio gestionale (inizio precoce).

La percentuale scende all'89% se si considerano anche le infezioni non correlabili al contesto coppia. In conseguenza, la plausibilità biologica dell'utilizzo precoce della terapia antiretrovirale al fine preventivo è stata dimostrata, apportando benefici anche di sanità pubblica.

*Lo studio HPTN 052 (ClinicalTrials.gov number NCT00074581) è stato sponsorizzato dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases e altri ed è pubblicato sulla rivista: N Engl J Med. 2011 Aug 11;365(6):493-505.*

# ROMANIA: IN BILICO TRA PROGRESSO E REGIME

**PARTE II**

## QUEI GIORNI A BUCAREST

Avevamo lasciato i nostri protagonisti di "Quei giorni a Bucarest" (di Stefan B. Rusu, Playground, 2010) alle prese con la loro passione d'amore appena sbocciata minata da un contesto socio-culturale omofobico e retrivo.

In quel 1992, anno in cui si svolge la storia, in quella Bucarest da divieti ottocenteschi, pesanti come macigni, il diciassettenne Gabriel e il giovane universitario Nicu, si conoscono sempre di più, e si scoprono, raggiungendo un'intimità profonda e viscerale. Gabriel mostra a Nicu il suo talento inconsapevole di fotografo, quella capacità di cogliere l'istante dei sentimenti liberi, senza costrizioni. Le diapositive che gli mostra sono talmente suggestive e inattese da commuoverlo profondamente.

Nicu vorrebbe mostrare il lavoro di Gabriel a un direttore della fotografia francese, di passaggio in Romania per un film, di cui è diventato amico dopo averlo aiutato a trovare alcune *location*. Non riusciranno a incontrarlo quella volta, ma Nicu è determinato a far sì che l'arte di Gabriel possa essere riconosciuta, sebbene un tarlo comincia ad angosciargli la mente: la possibilità di perderlo.

Inevitabile la crisi fra Nicu e il suo amante italiano, Vittorio, costretto a farsi da parte suo malgrado. E lo stesso Nicu, allo studentato, dove ha una stanza, mette a rischio la propria condizione di gay non dichiarato.

In questa storia Bucarest è associata miracolosamente alla parola amore e come riflette il direttore della fotografia francese, i ragazzi di Bucarest sono "*una miscela esplosiva di orgoglio e spregiudicatezza, dirittura morale e perversione.*"

Purtroppo i ragazzi romeni sono cresciuti a forza di diffidenza reciproca, hanno finito per rendersi strateghi nelle conversazioni, mentre si sono sciolti negli affari di corpo: "*Come vasi comunicanti: poca acqua in uno, moltissima nell'altro. Il solo equilibrio possibile.*" Omertà.

E nel romanzo succede il peggio. Vittorio si presenta dal padre di Gabriel, come a voler rivendicare irrazionalmente il suo controllo sulla vita di Nicu. E, pur non dicendogli nulla, gli mette un'atroce pulce nell'orecchio sulla vita del suo secondogenito:

*"Lui avrebbe dovuto montare la guardia al proprio figlio, e invece l'ha abbandonato a se stesso, e ora è circondato da chi si potrebbe approfittare di lui e persino contagiarlo. Nella sua testa passa la straziante immagine di Gabriel su un letto d'ospedale, minato dall'Aids."*

Su tutto però prevale la passione giovanile e coraggiosa di Nicu e Gabriel, il quale si chiede spesso "*come facciano gli amanti a passeggiare per ore, senza rotolarsi per strada, oppressi dal bisogno del contatto dei corpi. Come fanno a guardarsi e contemporaneamente riuscire a tenere le mani in tasca? Devono vendere delle pillole da qualche parte per contenere quel bisogno.*"

Ma il coraggio e l'ardore giovanile non li proteggono dai pericoli in agguato. Mentre Nicu e Gabriel sono nella camera di quest'ultimo a scambiarsi effusione, ecco fare irruzione il fratello maggiore, David, messo in guardia dal padre.
Per Gabriel, a cui viene vietato di vedere Nicu, nulla sembra avere più senso. A essere vera è la sola realtà della propria "malattia", dei propri desideri sbagliati e contro i quali sa di non potere nulla.

Intanto, Nicu, distrutto dalle circostanze, riceve la telefonata da Parigi dal suo amico direttore della fotografia. È entusiasta delle diapositive di Gabriel, lo vuole a Parigi, presso un gallerista famoso dove organizzare uno slide show dell'opera per giornalisti, critici d'arte e galleristi.

Tutto questo a poche pagine dalla fine del romanzo, quando David pensa che per raddrizzare il fratello ci vorrebbero di nuovo i comunisti, un nuovo lavaggio del cervello, perché solo loro erano esperti in materia.

## LE MINORANZE

I gay, gli ammalati di Aids, insieme ai Rom, sono i bersagli preferiti della discriminazione sociale.

La cosa che colpisce sono le motivazioni con cui gli intervistati romeni hanno giustificano questo comportamento, guarda caso sono le stesse motivazioni adottate in Italia da chi discrimina i Romeni. Segno che, in ogni società umana, sono sempre le minoranze le vittime predestinate dalla maggioranza di turno.

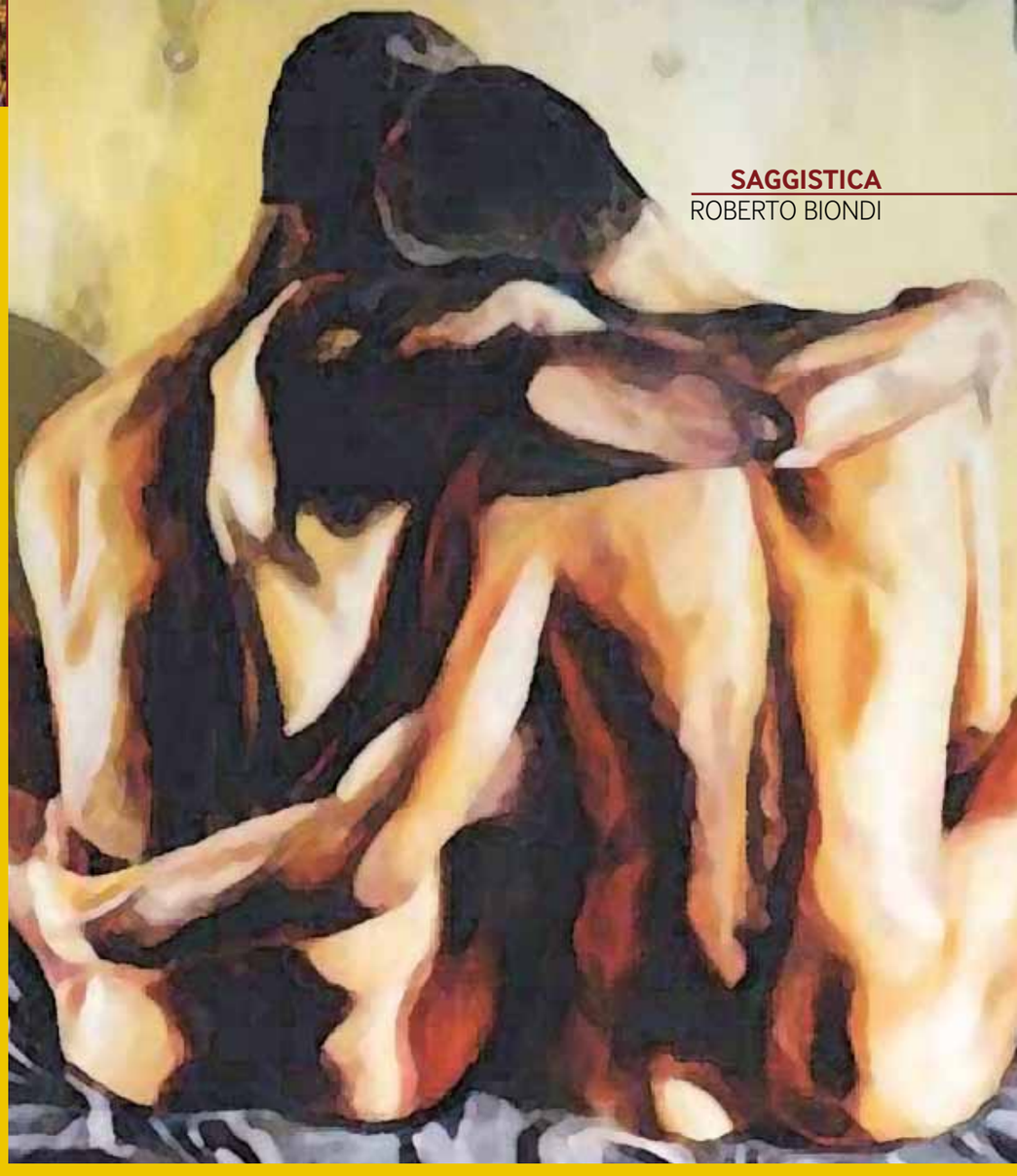
Gli omosessuali, i Rom e i malati di Aids sono le prime vittime della discriminazione in Romania, sia nelle scuole e nelle amministrazioni, che nelle relazioni interpersonali, secondo quanto rivela un sondaggio realizzato dall'Istituto Gallup della Romania.

Il 68% delle persone intervistate ritiene quindi che l'omosessualità sia "una cattiva cosa" e il 36% di esse pensa che dovrebbe essere fatta oggetto di sanzioni che vanno dalla perdita di determinati diritti (lo pensa il 55 %) a una ammenda (42%) o anche a una pena detentiva (28%). Inoltre circa i due terzi degli intervistati non vorrebbero avere un omosessuale nella cerchia dei loro amici, vicini o colleghi di lavoro. Stesso rifiuto nei confronti dei sieropositivi o malati di Aids, che quasi il 50% dei Romeni non vorrebbe avere accanto, ma anche nei riguardi delle persone portatrici di un handicap (circa il 20 % dei Romeni)

Il 29% delle persone interrogate ritengono inoltre che i bambini malati di Aids dovrebbero frequentare la scuola in classi separate e il 71% auspica che gli adulti affetti da questa malattia lo dichiarino pubblicamente.

## I GAY

Nel 2005 si è tenuto il primo gay pride romeno. Inimmaginabile per gli stessi organizzatori, se si pensa che fino al 2001 l'omosessualità era un crimine punito dal codice penale. Per un'ora, nelle vie del centro della capitale, quasi 300 gay, lesbiche e transessuali hanno sfilato insieme sventolando stri-



scioni ed esortando alla tolleranza, alla fine delle discriminazioni e alla libertà di espressione.

L'intolleranza verso l'omosessualità in Romania è stata spiegata da alcuni analisti con la mancanza di educazione sessuale e con il perdurare di una mentalità vecchia e tradizionalista. Anche a livello culturale la società romena è stata spesso descritta come "una cultura della vergogna" che mantiene forte riserbo verso gli aspetti sessuali della vita. Sono infatti pochi i riferimenti alla sessualità anche nella letteratura o nelle altre forme dell'arte.

Allo stesso tempo però si segnala un aumento del numero di bar e locali orientati o aperti verso una clientela omosessuale e la comunità gay si va diffondendo molto anche su internet.

## L'ASSOCIAZIONISMO

L'associazione Adolescentul di Bucarest è stata fondata nel 1991 da professionisti di diversi back-ground: medici, psicologi, antropologi, assistenti sociali, operando a Bucarest, a Calarasi, a Costanza e anche nella Repubblica Moldova a Chisinau.

La missione dell'associazione è quella di promuovere la salute, facilitare l'integrazione sociale degli adolescenti, specialmente per quelli che hanno situazioni di svantaggio personale o familiare, o che hanno problemi anche medici, psicologici, sociali e che necessitano assistenza.

Dal '93 l'associazione fa ricerche nel campo della prevenzione a scuola e interventi preventivi su altre problematiche sociali, psicologiche e sanitarie.

L'assistenza a persone con Hiv è iniziata nel 1998, attraverso un intervento multidisciplinare, soprattutto riferito agli adolescenti e ai loro familiari; un'assistenza medica, psicologica e sociale.

Nel 2000 sono iniziati in Romania i primi interventi di riduzione del danno con centri di Counselling e progetti sulla pericolosità dello scambio di siringhe, mentre nel 2002 si sono svolti interventi di prevenzione tra prostitute/i a Costanza, con interventi sulla strada, con counselling e test per l'Hiv.

Nel 2004 è stata creata un'unità mobile per informare, educare e svolgere counselling alle persone affette da Hiv.

In Romania sono presenti due associazioni per persone sieropositive e altre per persone che usano droghe. L'associazionismo ha prodotto libri, documentazione e poster: in questo progetto l'Associazione Adolescenti ha organizzato il seminario di Bucarest e ha studiato la situazione delle persone con Hiv detenute, o tossicodipendenti che compiono reati.

L'associazione ha attivato per la prevenzione dell'Hiv progetti di informazione, educazione fra pari, counselling pre e post test, test, interventi di riduzione del danno fra i tossicodipendenti e interventi di assistenza e riabilitativi.

## GLI ANTIRETROVIRALI

In Romania stanno finendo i farmaci per il trattamento di Hiv/Aids e migliaia di persone sieropositive stanno correndo gravissimi rischi. La Lega italiana per la lotta contro l'Aids è membro italiano dell'Hiv/Aids Civil Society Forum di Bruxelles, che ha inviato un appello al Governo rumeno affinché provveda a fornire immediatamente ai pazienti con Hiv le terapie necessarie.

Attualmente, come segnalato dalle ONG rumene, ci sono già migliaia di persone che hanno dovuto sospendere le terapie, con grave rischio per la loro salute, anche perché la maggior parte delle persone sieropositive è rappresentata da giovani adulti o persone che sono in terapia da molti anni e hanno già sviluppato resistenza a molti farmaci, e stanno quindi assumendo quella che per loro è l'ultima terapia possibile. Non è pensabile che il Governo rumeno possa giustificare con la crisi economica la sua incapacità a garantire farmaci salvavita ai propri cittadini.

## CONCLUSIONI

800mila romeni sono in Italia, 15mila imprese italiane sono presenti in Romania. Il nostro paese sembra voler suggellare i buoni rapporti fra Roma e Bucarest. Forse, dopo aver letto questo libro, non penseremo più ai romeni solo come braccia da lavoro e fuorilegge, malgrado brutte sporadiche esperienze.

Anche la Romania sta transitando verso diritti civili che un giorno, si spera, rendano alla sua popolazione maggiore dignità.

# CLINICA DI MODENA:
# NUOVA DIREZIONE ALLA PROF.SSA MUSSINI

INTERVISTA
FILIPPO VON SCHLÖSSER

**ABBIAMO INTERVISTATO LA PROFESSORESSA CRISTINA MUSSINI, DA ANNI MEMBRO DEL NOSTRO COMITATO SCIENTIFICO, RELATRICE NEI NOSTRI CONVEGNI E PUNTO DI RIFERIMENTO PER MOLTE ASSOCIAZIONI DI LOTTA ALL'AIDS, NOMINATA DI RECENTE RESPONSABILE DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI DELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA. IL CENTRO È NOTO ANCHE A MOLTE PERSONE CON HIV DI ALTRE CITTÀ PER I SERVIZI DI ECCELLENZA E INNOVAZIONE CHE FORNISCE.**

**Delta:** quali sono i servizi che tu ritieni 'di punta' del centro modenese che dirigi?

Da anni il nostro centro di malattie infettive si è distinto per un *approccio multidisciplinare*: da menzionare la clinica metabolica, sotto il coordinamento del Dr. Giovanni Guaraldi, ma anche la consulenza periodica di esperti di settori molto specifici per la gestione del paziente (es.: Prof. Carlo Federico Perno per le resistenze), e quella di settori meno specifici (es.: cardiologia, nefrologia), che devono essere preparati alla specificità della patologia HIV. Mi piace ricordare che il nostro centro gode anche di un laboratorio di immunologia, che completa l'offerta della ricerca che possiamo dare, essendo essa sia clinica, sia di strategie terapeutiche, sia di gestione delle complicanze che di patogenesi. Come dicevo, dunque, un approccio a tutto tondo.

**Delta:** che cosa significa nel 2012 assumere la direzione di un reparto di Malattie Infettive? Quali le sfide rispetto a dieci anni fa?

Vorrei ricordare che, anche se i nostri reparti hanno una direzione universitaria, si tratta sempre di reparti ospedalieri, ossia che fanno parte del sistema sanitario nazionale e hanno come primo mandato quello di curare le persone. Come tali, sono una sfida molto intrigante, in quanto coniugano l'esigenza assistenziale e la ricerca tipica dell'università. Nella mia realtà emiliano - romagnola dirigere un reparto significa saper organizzare, avere a che fare con un budget ed essere soggetti ad indicatori di gestione. Nel passato questo, di fatto, non c'era o c'era molto meno.

Oggi c'è una maggiore pressione legata al fatto oggettivo che 'siamo un centro di costo': siamo chiamati, dunque, come direttori a cercare il giusto rapporto costo/beneficio che tenga conto della medicina basata sull'evidenza e che, a parità di efficacia, prediliga la scelta meno onerosa. Rispetto alla mia nomina, come ben sapete vengo "dall'interno del reparto": questo significa che i problemi si conoscono già e quindi il mio impegno ora è quello di valutarli collegialmente assieme ai colleghi che conosco da anni, condividerli e cercare di risolverli assieme.

**Delta:** in un periodo non facile per la sanità, quali servizi intendi implementare nel contesto modenese, sia per i pazienti HIV sia per i pazienti in generale, che afferiscono al tuo centro?

Stiamo valutando con altre realtà del mio ospedale, isorisorse che riescano a migliorare l'assistenza e l'attenzione al paziente: una gestione più armonica della diagnosi e cura delle malattie sessualmente trasmesse, in quanto in generale neglette, non solo nel nostro ospedale. Pensiamo che armonizzare i reparti/gli ambulatori che se ne occupano, faciliti l'utente e renda possibile un approccio al problema più completo e coerente.

Anche sulla tubercolosi, stiamo pensando a strumenti informatici di collegamento che possano mettere in rete tutta la provincia al fine di garantire i pazienti nel passaggio tra ricovero e percorso ambulatoriale successivo. La direzione generale vede bene questi riassetti organizzativi e siamo sempre aperti ai suggerimenti dell'utenza e delle associazioni al fine di migliorare il servizio che offriamo.

In futuro, dobbiamo cercare di aprire canali più routinari di collaborazione anche con psichiatria e psicologia: un problema non trascurabile per i pazienti con HIV.

**Delta:** rispetto alla degenza, se tu dovessi fare una stima, quali sono le patologie più frequenti oggi rispetto al passato?

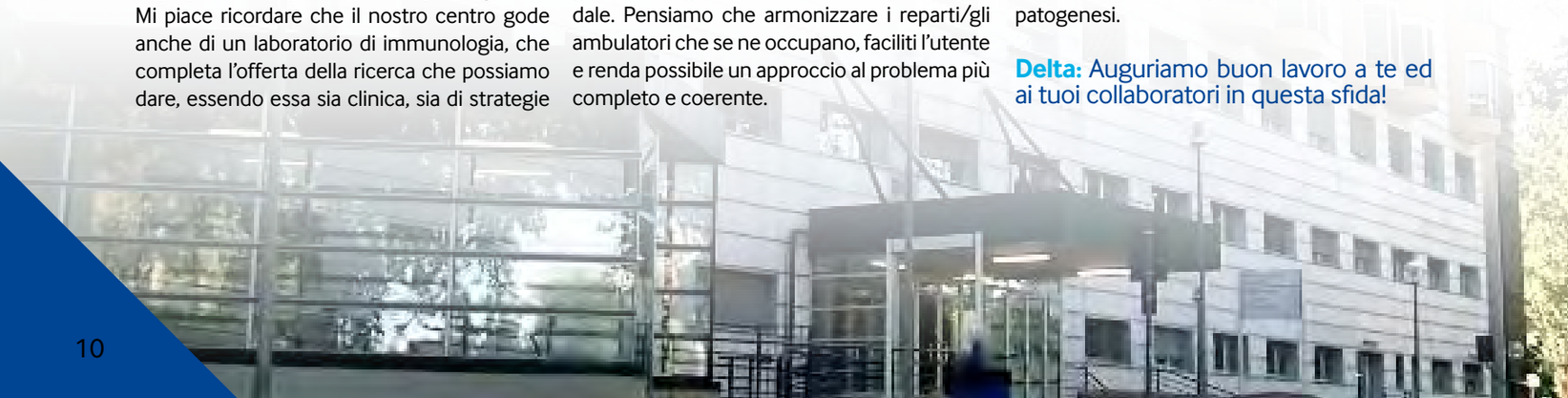
La diagnosi più frequente delle persone ricoverate presso il nostro centro rimane ancora quella di infezione da HIV: sono molti i pazienti con infezione tardiva e con complicanze, spesso consapevoli del loro status sierologico che, purtroppo, non hanno compreso che l'assunzione della terapia è la chiave per il benessere clinico. Si affiancano tubercolosi, endocarditi, patologie delle ossa e tessuti molli, infezioni articolari e del sistema nervoso centrale.

**Delta:** quali sono i principali progetti di ricerca che stai sviluppando nel centro da te coordinato?

Coordineremo uno studio randomizzato multicentrico sulla presentazione tardiva della diagnosi HIV, che vede l'esplorazione di combinazioni di farmaci ad elevata penetrazione dei santuari, in quanto vi sono ancora pochi dati disponibili. Mi piace ricordare che stiamo continuando la fase I del vaccino preventivo del Centro Nazionale AIDS dell'ISS, diretto da Barbara Ensoli.

Ci occupiamo anche di studi in merito all'attualissima problematica dell'invecchiamento precoce dei pazienti HIV, sia in ambito di clinica metabolica sia in quello immunologico e di patogenesi.

**Delta:** Auguriamo buon lavoro a te ed ai tuoi collaboratori in questa sfida!



CROI
2012
SEATTLE
5-8 marzo 2012

**CONFERENZA**
FILIPPO VON SCHLÖSSER
DAVID OSORIO
SIMONE MARCOTULLIO

**UN'EDIZIONE CHE HA DATO RILIEVO AD ARGOMENTI DI PATOLOGIA, DI STRATEGIE E DI GESTIONE A LUNGO TERMINE DELLA TERAPIA. PRESENTATE, INOLTRE, ANALISI PIÙ DEFINITIVE SUI PRINCIPALI STUDI PER L'UTILIZZO DELLA TERAPIA COME PREVENZIONE: CI SI ATTENDE ENTRO L'ANNO L'APPROVAZIONE DI LINEE GUIDA PER LA PREP DA PARTE DELL'FDA CON TENOFOVIR/EMTRICITABINA (ANCHE CON SOMMINISTRAZIONI 2 VOLTE ALLA SETTIMANA). RIUSCIRÀ L'EUROPA, ED IN PARTICOLARE L'ITALIA, A RACCOGLIERE QUESTA NUOVA SFIDA?**

## VERSO LA CURA

Un ampio spazio è stato dedicato alla ricerca per la 'cura funzionale' dell'HIV (il virus non viene debellato, ma è possibile contenerlo senza terapia) e all'eradicazione vera e propria, collegata intrinsecamente all'infiammazione (biomarcatori e comorbosità). E' ancora presto per capire se ci saranno passi in avanti concreti, tuttavia investimenti pubblici e privati americani consentono di non far cadere la speranza.

**TOWARDS THE CURE**, verso la cura, è il concetto risorto un paio di anni fa di eradicare il virus con tre maggiori obiettivi: pulire i serbatoi di latenza anche del DNA pro- virale in modo da ottenere la scomparsa assoluta del virus dal corpo (e non solo più dal sangue), ottenere un sistema immunitario intatto e garantire la non trasmissibilità dell'infezione.

Due sono le strategie in prospettiva: quella genetica, certamente più complessa in quanto mira a modificare il linguaggio genetico delle cellule, l'altra, farmacologica, che mira a stanare il virus rimasto latente nei compartimenti più nascosti per rimetterlo in circolo ed annientarlo con la terapia. Si stanno studiando a tale proposito vari farmaci, tra cui sono stati citati il vorinostat, inibitore di acetilasi, rifaximin (conosciuto come Normix) ed altri. Da definire ancora i marcatori che indichino il successo della strategia "towards the cure", in quanto è evidente che quelli legati al sangue non sono adeguati per analizzare un eventuale raggiungimento degli obiettivi.

## PROFILASSI PRE ESPOSIZIONE

**Studio IPrEx (Anderson P abs 31LB)**

Nuovi test sui livelli di farmaco nel sangue e sulle cellule del sistema immunitario dei partecipanti allo studio (uomini gay), che ricordiamo avevano assunto Truvada (TDF+FTC) come terapia pre-esposizione, hanno evidenziato che coloro che si sono infettati hanno in qualche modo interrotto l'assunzione del farmaco, dopo un primo periodo di aderenza più stringente.

Inoltre, solo una minoranza dei partecipanti ha effettivamente assunto la terapia come prescritto (7 giorni alla settimana, una volta al dì), tuttavia una protezione del 96% è stata comunque riscontrata anche in coloro che hanno assunto almeno 4 dosi alla settimana.

Nello specifico, nelle persone non infettate il 45% aveva livelli di farmaco rilevabile nei campioni, quindi sembrerebbe - secondo i ricercatori - che circa la metà dei partecipanti non abbia assunto il farmaco. Nelle persone infettate, invece, la percentuale scende al 10% considerando solo i 3 mesi precedenti all'infezione, mentre prima l'aderenza, sempre dedotta dai livelli di farmaco, sembrava più elevata. Questo suggerisce un possibile ruolo delle necessità di aderenza almeno nei 3 mesi precedenti l'ipotetica infezione.

Ma quali sono i livelli di tenofovir utili alla protezione? Attraverso un'analisi comparativa con lo studio STRAND (**Liu A abs 995, CROI 2011**) si è arrivati alla conclusione che assumere 4 o 7 dosi di Truvada alla settimana garantirebbe un adeguato livello di protezione. Nello specifico: 72% di livello di protezione per assunzione di 2 compresse alla settimana, il 42% per una volta alla settimana, il 96% per quattro o più alla settimana, fino addirittura ad un 99% per un'aderenza perfetta.

La limitazione di questo studio è che non contempla l'effetto sinergico di emtricitabina, ma solo quello di tenofovir. Inoltre, sono dati medi, e non correlabili effettivamente all'assunzione reale, probabilmente correlata (ma non solo) anche ai rapporti sessuali effettivamente avuti e/o a precisi stati psicologici.

**Studio FEM PrEP (Baeten J abs 29) e Partners (Van Damme L abs 32LB)**
L'aderenza nella PrEP fa la differenza. Questo è quanto emerso da ulteriori analisi degli studi indicati. In aprile 2011 lo studio FEM-PrEP era stato fermato per mancanza di efficacia in donne sieronegative che avevano assunto Truvada, mentre nel luglio 2011 lo studio Partners aveva riscontrato il 73% di efficacia tra coppie eterosessuali sierodiscordanti stabili.
Come conciliare questi dati? L'aderenza sembra la chiave, in quanto nel secondo studio essa era molto alta. Si tratta di persone più motivate, che avevano comunque conoscenza diretta della patologia e, la consapevolezza di un rischio concreto più elevato (il sesso con partner infetto noto) può avere influenzato un'aderenza più stringente. Sembra che questi aspetti possano spiegare queste differenze, di fatto, comportamentali: la percezione del rischio sembra essere dunque una delle principali ragioni correlate con l'alta aderenza.

**Rilpivirina (Jackson A abs 35)**
Presentato il primo studio (svolto al St Stephen's AIDS Trust del London's Chelsea e Westminster Hospital di Londra) di una formulazione iniettabile di rilpivirina, a somministrazione di una volta al mese. 25 donne e 6 uomini sieronegativi hanno ricevuto il farmaco, il quale è rimasto a livelli che teoricamente potrebbero essere protettivi per l'acquisizione dell'infezione. Pochissimi gli effetti collaterali. Rilpivirina-LA (Long Acting) è una buona candidata per la PrEP, in quanto i livelli necessari nel corpo per sopprimere il virus sono molto bassi. Il 50% dei partecipanti era di razza nera africana o caraibici.

I dosaggi intramuscolari sperimentati sono stati di 300, 600 e 1200 mg. Buoni livelli di farmaco riscontrati dopo 30 giorni dalla somministrazione oltre che nel sangue, anche nei tessuti e nei fluidi (vaginali e rettali), proporzionali ai dosaggi. Sono necessari altri studi, tuttavia il farmaco potrebbe esser eun buon candidato per superare nella PrEP il problema dell'aderenza, considerato finora fattore limitante dell'efficacia di questa strategia.

## NUOVI FARMACI

**QUAD (Sax P abs 101, E De Jesus abs 627)**
Presentati i risultati a 48 settimana su 700 pazienti naive dello studio 102 riguardante la nuova compressa a somministrazione una volta al dì della Gilead che contiene tenofovir, emtricitabina, elvitegravir (nuovo inibitore dell'integrasi) potenziato con cobicistat. Questa nuova STR (Single Tablet Regimen) è stata confrontata con Atripla (tenofovir/emtricitabina/efavirenz). Età media dei partecipanti 38 anni, 90% uomini, 2/3 bianchi. Al basale (QUAD vs Atripla): CD4 391 vs 382, HIV RNA: 4.75 vs 4.78 log. A 48 settimane: HIV-RNA < 50 cp/mL 88% vs 84% (in coloro che avevano più di 100.000 copie al basale: 84% vs 82%), guadagno di CD4 239 vs 206. Buono il profilo di tossicità (paragonabili i drop-out): QUAD dimostra più tollerabilità in termini di effetti al sistema nervoso centrale e colesterolo (LDL e HDL).

Inoltre, sono stati resi noti anche i risultati a 48 settimana su 700 pazienti naive dello studio 103 riguardante QUAD versus con tenofovir/emtricitabina/atazanavir/r. Età media dei partecipanti 38 anni, 92% uomini, oltre i 2/3 bianchi. Al basale (QUAD vs altra combinazione): CD4 364 vs 375, HIV RNA: 4.88 vs 4.86 log. A 48 settimane: HIV-RNA < 50 cp/mL 90% vs 87% (in coloro che avevano più di 100.000 copie al basale: 85% vs 82%), guadagno di CD4 207 vs 211. Buono il profilo di tossicità (paragonabili i drop-out): QUAD dimostra più tollerabilità in termini di trigliceridi e bilirubina alterata (che, ricordiamo, è effetto tipico di atazanavir). Nel complesso, i due studi hanno sancito la non inferiorità di QUAD rispetto ai regimi tradizionali di prima linea.

**Dolutegravir (Stellbrink HJ abs 102LB)**
Lo studio SPRING-1 ha randomizzato 200 pazienti naive con carica virale sopra le 1000 copie e CD4 > 200 a 10, 25, 50 mg di dolutegravir (nuovo inibitore dell'integrasi della ViiV che non richiede un potenziatore) versus efavirenz in associazione a tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina. L'età media era di 37 anni, 80% bianchi, 86% maschi, 324 CD4 e 4.46 log di HIV-RNA al basale.

Presentati i risultati a 96 settimane: HIV-RNA < 50 cp/mL (rispettivamente secondo i dosaggi) ottenuta nel 79%, 78% e 88% versus 72% con efavirenz. Nessuna mutazione emersa all'integrasi. Sembra che dolutegravir possa essere assunto anche in presenza di fallimento al raltegravir, grazie al meccanismo di ingresso diverso rispetto al questo. Buono il profilo della molecola, che ha portato solo il 3% dei pazienti all'interruzione versus l'11% con efavirenz. Gli studi di fase III sono in corso su pazienti naive e pretrattati e utilizzano il dosaggio a 50 mg.

**GS-7340 (Ruane P abs 103)**
E' il nuovo pro farmaco del tenofovir che, in uno studio della durata di 10 giorni su 38 soggetti naive e pretrattati in monoterapia, ha mostrato un'attività antivirale maggiore a dosaggi molto più bassi (8, 25 e 40 mg), una concertazione intracellulare più alta (di 7 volte) e una percentuale di farmaco plasmatico circolante minore (del 90%). Il programma di impiego prevede anche il confronto con il QUAD tradizionale (sostituendo tenofovir, con un progetto definito QUAD2) e con un nuovo combinato comprendente darunavir. Il GS-7340 potrebbe, dato il dosaggio minore e la concentrazione maggiore, superare la tossicità sull'osso che appare sempre più confermata con l'uso di tenofovir.

**BMS-663068 (Neelanjana R abs 725)**
E' il pro farmaco di un nuovo inibitore dell'attacco (BMS-626529) che si lega alla proteina virale gp120 impedendo l'ingresso del virus nei CD4. La monoterapia per 8 giorni a vari disaggi in 48 soggetti a mostrato di non aver selezionato resistenza al BMS-626529. Questo il dato preliminare necessario per proseguire gli studi.

## STUDI DI COORTE

**D:A:D (Worm S abs130)**
L'incidenza del cancro non-AIDS correlato è più alto nelle persone con HIV che hanno bassi CD4 o basso nadir di CD4 (valore più basso prima dell'inizio della terapia). In particolare, il rischio è aumentato, nell'ordine, per

il cancro al polmone, il linfoma di Hodgkin e il cancro anale. Questi i risultati di quest'anno derivanti da questo grande studio di coorte che riguarda 41746 pazienti osservati tra il 2004 e il 2010. L'età media dell'evento è stimata essere 50 anni, con circa 380 CD4 e carica virale di 50 copie.

**NA-ACCORD (Abraham A abs133)**
L'incidenza del cancro alla cavità orale e alla faringe è aumentato del 60% nella popolazione sieropositiva rispetto alla popolazione generale. In particolare, oltre i 50 anni l'incidenza è doppia in coloro che hanno iniziato la terapia al di sotto dei 350 CD4. Fumo, alcol e HPV le cause principali.

Anche questo studio è uno di quelli che arruola più pazienti, in particolare l'analisi riguarda 51151 persone di 14 coorti nord americane.

**ART Cohort Collaboration (Ingle S abs 640)**
Le morti per infarto al miocardio, cancro non AIDS correlato e ictus sono in aumento, secondo questo studio che riguarda 16 coorti europee e nord americane e che ha preso in esame 65121 persone seguite tra il 1996 e il 2009. L'età media si attesterebbe tra i 40 e i 45 anni e i CD4 attorno ai 200. In particolare, emerge il dato delle morti non AIDS correlate in condizioni di terapia antiretrovirale controllata, con aumentato rischio in coloro che sono in terapia da più anni (ossia, più gli anni di terapia trascorrono, più il rischio aumenta). Le conclusioni sono dunque che le morti per cause non AIDS correlate (in particolare cancro e eventi cardiovascolari) aumentano con l'aumentare degli anni della terapia, con ovvie implicazioni non trascurabili in pazienti anziani.

**Kaiser Permanente (Silverberg M abs 903)**
Confrontate con le persone sieronegative, le persone con HIV vengono diagnosticate di alcuni tipi di cancro (polmone e linfoma di Hodgkin, stadio 4) ad un'età più giovane e l'esito della malattia è più infausto. Questa analisi ha coinvolto più di 22081 persone con HIV, confrontate con 230069 persone senza HIV messe a confronto per età, genere, evento clinico e 5 anni di follow-up.

Le diagnosi si attestano, per le persone con HIV e per quelle senza HIV, rispettivamente a: 51 versus 56 per cancro anale, 56 vs 61 per cancro al polmone, 53 vs 58 per cancro colon rettale. Fissandoci sullo stadio 4 di cancro, per polmone e linfoma di Hodgkin la differenza è notevole sulle frequenza di diagnosi: 64% versus 51%. Lo studio conclude che la necessità di implementare programmi di screening tumorali specifici per le persone con HIV è essenziale.

**CFAR Network of Clinical Systems (Achenbach C abs 131)**
Quest'analisi ha coinvolto 10406 persone con HIV negli USA che hanno iniziato la terapia antiretrovirale dal 1996 e hanno raggiunto, una volta entrati in terapia, il valore di meno di 500 copie virali nel primo anno. E' emerso che anche un basso livello di viremia (tra le 50 e le 500 copie/mL) contribuisce al rischio di sviluppare un Linfoma non Hodgkin (NHL). Il valore di CD4 è un predittore indipendente di NHL.

In particolare, ogni 100 CD4 in più, il rischio di sviluppo di NHL diminuisce del 40%. La conclusione è che l'intercettazione precoce delle persone con HIV inconsapevoli, l'inizio - quindi - della HAART a CD4 alti e la risposta virologica sono azioni concrete che contribuiscono a ridurre l'incidenza di NHL.

**MACS (Post W abs 809)**
Gli uomini con HIV, se confrontati con quelli senza HIV, hanno una prevalenza e un grado maggiore di placche coronariche non calcificate. Questo il risultato di questa analisi nordamericana che ha coinvolto 343 uomini sieropositivi confrontati a 176 negativi che hanno effettuato una diagnostica specifica per identificare le placche e caratterizzarle. In particolare, il rischio è raddoppiato in presenza di carica virale > 50 copie.

**CHARTER (Heaton R abs 474 )**
Circa ¼ delle 436 persone con HIV di questo studio di coorte ha avuto un peggioramento sui test neuropsicologici in un periodo di osservazione tra i 18 e i 42 mesi. In particolare, non essere in terapia antiretrovirale è un fattore indipendente di rischio di peggioramento del 60% della funzione neurocognitiva. Implicato anche il basso numero di CD4 e l'avere un'altra comorbosità.

## COINFEZIONE HIV/HCV E NUOVI FARMACI PER HCV

L'aggiunta dei primi inibitori delle proteasi per HCV a interferone PEG+ribavirina (P/R) aumenta fortemente la possibilità di avere una risposta virologica sostenuta a 12 settimane (SVR12) nelle persone coinfette HIV/HCV, indicatore utilizzato come predittore dell'SVR24, considerata invece la soglia di cura per HCV. In particolare, sono stati ripresentati e ribaditi in questa sede i risultati su **boceprevir (Sulkowski M abs 47)** e **telaprevir (Dieterich D abs 46)** in associazione a P/R in persone precedentemente non trattate per HCV con genotipo 1. La descrizione completa degli studi e i risultati sono descritti nel precedente numero di Delta (56). Ribadita, in sede di discussione, l'importanza dell'utilizzo di questa strategia nei pazienti HIV/HCV coinfetti, vista l'alta possibilità di potere eliminare la coinfezione con HCV nelle persone sieropositive e un "fattore due (per boceprevir) o quasi due (per telaprevir)" di aumento di possibilità di successo con l'associazione degli IP per HCV.

E' stato inoltre presentato uno studio di interazione tra boceprevir e alcuni IP/r per HIV (LPV/r, ATV/r, DRV/r) che allerta i clinici sulla possibilità di riduzione di efficacia di tutti questi farmaci, quando co-somministrati **(Hulskotte E abs771LB).** Data l'efficacia dei nuovi farmaci e di quelli in studio per l'epatite C, i ricercatori cominciano a parlare di un'era senza interferone.

Riporteremo altri studi presentati alla CROI nel prossimo numero 58 di Delta.

# MISURARE OGGI IL VALORE ECONOMICO DEI FARMACI

**LE LIMITATE RISORSE A DISPOSIZIONE IN UN CONTESTO DI STAGNAZIONE/RECESSIONE RENDONO NECESSARIA UNA SELEZIONE ATTENTA DELLE POTENZIALI TECNOLOGIE SANITARIE OFFERTE (TRA CUI I FARMACI). SARANNO DUNQUE CRITERI DI EFFICIENZA ED EQUITÀ, RIPRODUCIBILI E METODOLOGICAMENTE VALIDATI, CHE GUIDERANNO QUESTA SCELTA.**

Nella realtà odierna, nessun sistema sanitario - in Italia ed in Europa - è disposto ad acquisire tecnologie ad alto costo senza che siano valutate in modo credibile alcune condizioni tra cui:

- La reale condizione di bisogno della popolazione cui è indirizzata la tecnologia stessa;
- Gli effetti della tecnologia su quello specifico bisogno di salute;
- I costi associati al beneficio ottenuto;
- L'impatto finanziario ed organizzativo derivante dall'introduzione della nuova tecnologia nel sistema sanitario, sia a livello micro (ospedale), che macroeconomico (SSN).

## LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE (HEALTH TECNOLOGY ASSESSMENT)

In poche parole, è necessario valutare le tecnologie sanitarie a 360°, adottando sempre l'ottica di tutti gli attori del sistema, analizzando, in base alle evidenze scientifiche, le richieste ed i bisogni di tutti, a partire da quelli di chi produce le tecnologie (l'industria) per arrivare in fondo a quelle di chi le utilizza (i pazienti), passando per il sistema regolatorio e di rimborso (AIFA e regioni) e dagli operatori sanitari.

Questo approccio, sistematico e multidisciplinare, ha delle implicazioni pratiche, dal momento che può costituire uno strumento utile a prendere decisioni informate e condivise circa l'adozione o meno di una determinata tecnologia sanitaria (rimborsare o meno un farmaco, restringere l'utilizzo solo in certe categorie di pazienti, ecc.), partendo dalle reali condizioni di pratica clinica e dei percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali attualmente adottati.

Tutto ciò, però, non elimina il rischio di produrre scelte disomogenee nel territorio o incoerenti nel tempo, anche in relazione a bisogni di salute e livelli di risorse disomogenei nel territorio. Infatti, le attività di valutazione che fanno riferimento alla metodologia dell'HTA (Health Technology Assessment) sono onerose e richiedono competenze, risorse ed infrastrutture che il sistema sanitario nazionale non è sempre in grado di rendere disponibili. Inoltre, molte tecnologie dovrebbero essere valutate anche dopo la loro introduzione per poterne stimare gli effetti anche nelle condizioni di "real life", permettendo la verifica che le promesse di una tecnologia siano mantenute o meno.

In questo contesto si osserva in generale una scarsa disponibilità del sistema sanitario nazionale e regionale a recepire in modo positivo l'"innovazione" che è vista come un fenomeno da cui difendersi invece che come un'occasione di crescita e di miglioramento delle condizioni di salute della popolazione assistita.

## IL VALORE DEL FARMACO E L'INNOVAZIONE SCIENTIFICA

Come si è detto sopra, il valore di un farmaco deve essere oggi valutato anche attraverso parametri di tipo economico e finanziario, così come economico è uno dei criteri di scelta tra le diverse tecnologie a disposizione del sistema.

In conseguenza, il processo di ricerca e sviluppo dei nuovi farmaci che deve tenere conto di parametri di valutazione "moderni": la definizione di "valore" schematizzata in modo formale in molti paesi, inclusa l'Italia (vedi riquadro), costituisce oggi l'elemento guida per i processi di ricerca e di sviluppo dei nuovi farmaci.

La presenza di linee guida che definiscono come integrare il profilo dei nuovi farmaci in modo più stringente in termini di dimostrazione del valore rispetto ai dati necessari ad ottenere la registrazione è un fatto positivo in quanto rappresenta per l'industria un buon punto di partenza.

È quindi l'integrazione tra il beneficio aggiuntivo (qualsiasi sia il parametro utilizzato per definirlo) e il costo per il sistema (qualsiasi esso sia) che si definisce concretamente come il "vero" valore di un farmaco.

## LA VALUTAZIONE ECONOMICA E FINANZIARIA DEI FARMACI: IL COSTO PER IL SISTEMA

Come previsto dalla metodologia HTA e come già accaduto in alcune realtà internazionali, anche in Italia i sistemi sanitari (nazionale e regionali), hanno iniziato ad attuare delle valutazioni economiche esplicite sugli interventi sanitari. A livello internazionale negli ultimi anni sono state sviluppate e validate diverse tecniche, che vengono comunemente raggruppate sotto il nome di farmacoeconomia.

### DALL'EDITORIALE DI SILVIO GARATTINI: "CHE COSA VUOL DIRE INNOVATIVITÀ?":

*«L'unica definizione che si può dare nel caso dei farmaci è la presenza di un valore aggiunto per quanto riguarda qualità, efficacia e sicurezza, tenendo presente che per efficacia si deve intendere quella 'terapeutica' e cioè un beneficio clinico per il paziente».*

Tratto da Dialogo sui farmaci n. 3/2011 - http://www.dialogosuifarmaci.it/rivista/pdf/4e13224d0bce8.pdf

In particolare, tra le tecniche di valutazione farmacoeconomica, l'**analisi di costo-efficacia (CEA)** è indubbiamente quella che ha trovato maggior diffusione; la CEA permette di stimare il costo addizionale dell'incremento di salute prodotto dal farmaco, comparandolo sotto il profilo dei costi e della efficacia con altre terapie standard già comunemente usate nell'ambito di una coorte ipotetica di pazienti.

La CEA si prefigge di stabilire delle priorità e di massimizzare l'efficienza allocativa delle risorse, indicando quale tra il trattamento correntemente usato e la nuova tecnologia che si vuole approvare, abbia maggiore efficacia, non solo dal punto di vista clinico e della sicurezza, ma anche dei costi ad essa associati.

Nonostante sia di grande aiuto nello stabilire l'ordine delle priorità, la CEA non è costruita allo scopo di quantificare direttamente le conseguenze in ambito finanziario che il nuovo prodotto avrà sul budget di spesa nei primi anni successivi alla sua introduzione: in altre parole, la CEA non fornisce risposte alla domanda "Me lo posso permettere?" e non è quindi informativa sulla cosiddetta *sostenibilità economica* che un intervento di sanità pubblica deve possedere per potere essere attuato.

Per decidere se introdurre un nuovo farmaco nella propria lista di rimborsabilità (prontuario) o valutare gli effetti di un nuovo Percorso Diagnostico Terapeutico (PDTA), è invece fondamentale da parte del decisore stimarne anticipatamente anche l'impatto sul budget sanitario annuale.

Spesso il decisore incontra alcune difficoltà nell'effettuare una stima appropriata dell'impatto, in quanto l'introduzione di una nuova molecola o una nuova gestione della malattia modifica il profilo dei costi, e quindi la spesa complessiva, non solo dal punto di vista dell'acquisto del farmaco, ma anche rispetto ad altri livelli di risorse utilizzate dal sistema.

Ad esempio, un farmaco che comporta una ridotta ospedalizzazione, o un percorso (PDTA) che indirizza i pazienti in strutture diverse possono avere un diverso impatto sui costi organizzativi e di gestione globale della patologia, potendo addirittura comportare un diverso impatto sulle co-prescrizioni di altri farmaci o necessitare di risorse aggiuntive per la corretta gestione.

L'assenza di questo tipo di dati e informazioni rappresenta per il decisore un limite nella formulazione delle proprie valutazioni, per le quali è spesso costretto ad utilizzare dati internazionali o generali, con scarso valore predittivo rispetto alla propria organizzazione.

L'Analisi d'Impatto sul Budget (BIA) è lo strumento analitico che permette ai decisori sanitari di stimare il reale consumo di risorse richieste dall'introduzione nel prontuario di una nuova molecola.

Non si tratta di un esercizio accademico e, sebbene la BIA sia una metodologia recente, già diverse Agenzie di HTA internazionali (NICE-UK, CZE - Olanda, PBAC - Australia, CADTH - Canada, AHTAPol - Polonia, MPA-SBU Svezia) la richiedono espressamente, assieme alla stima del rapporto di costo efficacia (CEA) come uno dei criteri necessari per accedere alla rimborsabilità del farmaco, ritenendo le due valutazioni strettamente complementari tra loro per fornire il reale valore della nuova molecola.

Un'ulteriore caratteristica peculiare dei modelli di impatto sul budget (BIM) è la possibilità di ottenere una valutazione dinamica della scelta a fronte di cambiamenti nel contesto (ad esempio l'inserimento di un nuovo farmaco di riferimento o la modifica di una linea guida).

In conclusione la BIA, avendo come principale finalità quella di stimare le conseguenze finanziarie che derivano dall'adozione e, quindi, dalla diffusione di una nuova tecnologia sanitaria nell'ambito di uno specifico contesto terapeutico, risulta essere uno strumento d'interesse per tutte quelle figure professionali e tecniche che operano in ambito sanitario e che gestiscono/pianificano i budget sanitari, quali amministratori dei sistemi sanitari nazionali o regionali, direttori sanitari e le diverse commissioni per la composizione dei prontuari e dei PDTA.

## CONCLUSIONI

La definizione del valore di una nuova tecnologia è un elemento essenziale per ottenere un migliore utilizzo delle risorse disponibili e per una più consapevole programmazione degli interventi necessari ad una corretta gestione ed utilizzo della tecnologia stessa da parte delle strutture sanitarie nazionali e regionali.

*Valutazione di CEA vs. BIA, caratteristiche a confronto*

| | ANALISI DI COSTO EFFICACIA (CEA) | ANALISI D'IMPATTO SUL BUDGET (BIA) |
|---|---|---|
| **A COSA RISPONDE** | Quali sono le priorità? | E' sostenibile |
| **OBIETTIVO** | Migliorare l'efficienza economica delle politiche sanitarie | Impatto finanziario (contenimento dei costi) |
| **ESITI DI SALUTE** | Compresi | Non compresi |
| **COSTI VALUTATI** | Potenzialmente tutti i costi, secondo la prospettiva utilizzata: diretti, indiretti, intangibili | Solo Costi Diretti |
| **MISURA** | Costo incrementale per outcome raggiunto (per esempio costo/QALY) | Spesa Totale |
| **ORIZZONTE TEMPORALE** | Compatibile con la patologia in esame | Generalmente breve (1-5 anni) |

I decisori nazionali e regionali, infatti, hanno bisogno di conoscere tempestivamente le potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi delle diverse tecnologie sanitarie.

L'HTA si configura come un'attività che affronta, esamina e sintetizza le evidenze disponibili in maniera sistematica, occupandosi di valutare gli aspetti sanitari economici, organizzativi e sociali dell'introduzione o dell'implementazione di tecnologie o interventi sanitari.

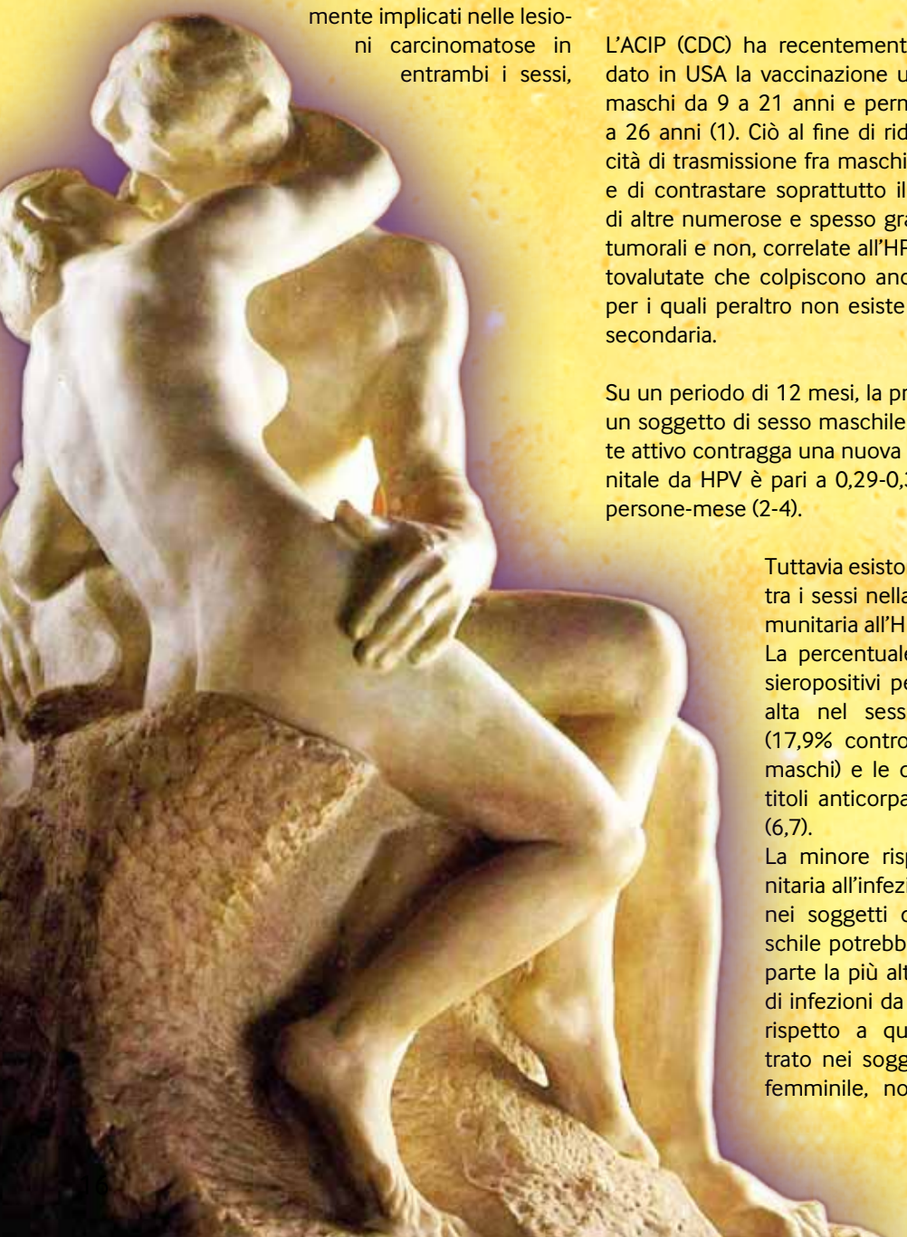
Le valutazioni economiche dell'HTA non rappresentano, dunque, un mero strumento di ricerca, ma costituiscono un elemento prezioso ed importante del complesso processo decisionale in Sanità.

*Francesco Bamfi è Access to Medicine Manager - ViiV Healthcare*

# DONNE, UOMINI E HPV: L' APPROCCIO INNOVATIVO

Il Papillomavirus umano (HPV) si replica nelle cellule dell'epitelio delle mucose e della cute. Ne esistono oltre 120 tipi che infettano vari tipi di tessuto: più di 40 tipi che si trasmettono per via sessuale o per contatto mucosale interessano l'epitelio anogenitale (cervice uterina, vagina, vulva, uretra, ano, pene) e l'epitelio orofaringeo.
Alcuni fra questi sono definiti HPV ad alto rischio e sono correlati con vari tumori, soprattutto della cervice, ma anche del pene, dell'ano, della vulva e altri ancora tra cui i tumori dell'orofaringe per cui si e' recentemente individuato un diretto nesso causale.

Tra i tipi ad alto rischio, l'HPV 16 e 18 sono quelli più frequentemente implicati nelle lesioni carcinomatose in entrambi i sessi, mentre i tipi a basso rischio HPV 6 e 11 possono comunque provocare condilomi anogenitali, patologia molto frequente sia nella popolazione femminile che maschile.



## IL CAMBIO DI ROTTA

Fino ad oggi gli sforzi si sono concentrati nella prevenzione del cancro alla cervice uterina attraverso la prevenzione primaria (vaccinazione delle donne a partire dai 12 anni di età) che secondaria (pap-test; test HPV). Un approccio più lungimirante suggerisce un cambio di passo nelle strategie di prevenzione, attraverso l'estensione della vaccinazione alla popolazione maschile, come da recente approvazione dell'EMA per il vaccino quadrivalente.

L'ACIP (CDC) ha recentemente raccomandato in USA la vaccinazione universale nei maschi da 9 a 21 anni e permissiva da 22 a 26 anni (1). Ciò al fine di ridurre la capacità di trasmissione fra maschio e femmina e di contrastare soprattutto il manifestarsi di altre numerose e spesso gravi patologie, tumorali e non, correlate all'HPV, finora sottovalutate che colpiscono anche i maschi, per i quali peraltro non esiste prevenzione secondaria.

Su un periodo di 12 mesi, la probabilità che un soggetto di sesso maschile sessualmente attivo contragga una nuova infezione genitale da HPV è pari a 0,29-0,39 per 1.000 persone-mese (2-4).

Tuttavia esistono differenze tra i sessi nella risposta immunitaria all'HPV.
La percentuale di soggetti sieropositivi per HPV è più alta nel sesso femminile (17,9% contro il 7,9% dei maschi) e le donne hanno titoli anticorpali più elevati (6,7).
La minore risposta immunitaria all'infezione naturale nei soggetti di sesso maschile potrebbe spiegare in parte la più alta prevalenza di infezioni da HPV (3, 6, 8) rispetto a quanto riscontrato nei soggetti di sesso femminile, nonché la costante prevalenza e incidenza dell'infezione da HPV in un'ampia fascia di età nei maschi (3, 5).

## MSM E PERSONE CON HIV

Tale situazione è particolarmente evidente tra i maschi che praticano sesso con altri maschi (MSM), la patologia spesso si sovrappone ad altre infezioni a trasmissione sessuale ed é favorita dalla presenza di deficit immunitari, tanto che si calcola che circa il 60% dei MSM senza HIV e più del 90% di quelli con HIV siano portatori dell'HPV nel canale anale.

## CENNI DI EPIDEMIOLOGIA

Negli Stati Uniti si stima che circa ogni anno si verifichino un milione di nuove infezioni da HPV e che siano già più di 25 milioni le persone infettate; si stima altresì nella popolazione dei MSM un rischio approssimativo di cancro anale 17 volte superiore a quella dei maschi eterosessuali.

Il recente studio " The health in men" HIM (9) mostra i diversi fattori di rischio dell'infezione da HPV nei maschi MSM, partendo dal principio che l'HPV è una delle malattie sessualmente trasmesse (MST) più comuni. In questo studio, realizzato fra il 2001 e il 2004 in 1427 soggetti MSM non HIV positivi fra 18 e 75 anni di età, si evince che il 8,9% dichiarava di avere condilomi genitali, il 19,6% condilomi anali e il 4,0% entrambi. Il rischio di condilomi genitali è associato a un aumentato numero di partner sessuali, dall'inizio dell'attività sessuale e alle co-infezioni con altri virus, come l'epatite B. Lo studio conclude che le infezioni ano genitali sono altamente prevalenti nella popolazione MSM e i condilomi anali sono due volte più frequenti di quelli genitali.

Dati francesi sull'incidenza del carcinoma anale su 86322 soggetti HIV-positivi osservati tra il 1992 e il 2004 (9) avevano evidenziato che su 132 casi di cancro anale, 124 (94%) si verificano nei maschi, il 75% dei quali erano omosessuali. Perciò veniva raccomandato lo sviluppo di programmi di screening negli omosessuali HIV-positivi; veniva altresì evidenziato il marcato incremento dell'incidenza di cancro invasivo in tutti i gruppi a rischio, sebbene con un maggior aumento negli omosessuali, nonostante l'introduzione di una terapia efficace contro l'HIV, con

corrispondente miglioramento del livello di cellule CD4+.

Palefsky (10) ha evidenziato in maschi omosessuali e bisessuali, con infezioni anali, una frequenza (93% vs 61%) e una molteplicità di tipi di HPV (73% vs 23%) significativamente maggiore in soggetti HIV-positivi rispetto ai negativi.

## UN VACCINO ESISTE: GLI STUDI A SUPPORTO

L'infezione da HPV è difficilmente prevenibile, essendo molto comune nella popolazione, ed è trasmessa attraverso il contatto con la pelle. L'uso del profilattico, anche se diminuisce la chance d'infezione se usato dall'inizio del rapporto sessuale, non è una garanzia.

Di recente, in base alle evidenze sull'importanza delle malattie da HPV nel maschio, il vaccino quadrivalente ha confermato, tramite studi clinici, la sua efficacia nei maschi (in precedenza già dimostrata nelle donne per lesioni pre-cancerose e non tumorali dai tipi 6, 11, 16 e 18).

Studi sul vaccino quadrivalente, su giovani maschi di età compresa tra 16-26 anni (vaccino quadrivalente n=1397 placebo n=1408) dimostrano all'analisi per protocollo un'efficacia nei confronti delle lesioni genitali esterne (condilomi genitali, neoplasie intraepiteliali e cancro perianale, perineale e del pene) da HPV 6/11/16/18 del 90,4% (IC95% 69,2-98,1) (11). Inoltre, in un sottogruppo di 598 uomini auto-dichiaratisi MSM è stata valutata l'efficacia contro la neoplasia intraepiteliale anale (AIN gradi 1/2/3), il cancro anale e l'infezione persistente intra-anale, (vaccino quadrivalente n= 299; placebo n= 299).

L'efficacia preventiva contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 6, 11, 16, 18 è stato del 74,9% (95% IC: 8,8 – 95,4; 3/194 casi vs 13/208) e contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 16 o 18 è stato dell'86,8% (95% IC: 0,0 – 99,7; 1/194 casi vs 8/208) (12,13).

Nella popolazione MSM ad alto rischio di AIN, il vaccino quadrivalente ha dimostrato di essere efficace nel prevenire lesioni anali pre-cancerose di alto grado (AIN2/3), tanto nella popolazione per protocol (naive ai ceppi vaccinali), come nella popolazione intention-to-treat (popolazione infetta da almeno un ceppo vaccinale), con un'efficacia di 54,2% e del 68% contro condilomi, dimostrando il beneficio anche su una popolazione adulta già infetta.

Si tenga presente che se nella popolazione complessiva di uomini e donne, il cancro anale ha un'incidenza di 2 casi su 100.000 ogni anno, presso gli omosessuali maschi si verifica in 40 casi su 100.000, cioè una percentuale venti volte più alta, oltre che cinque volte più alta dell'incidenza del cancro al collo dell'utero nella popolazione femminile (14).

## CONSIDERAZIONI FINALI

La popolazione omosessuale risulta ad alto rischio di contrarre un'infezione da HPV e le malattie ad esso correlate, ma attualmente non esiste un test ufficialmente approvato per rilevare l'HPV negli uomini.

L'alto rischio di malattie immunodepressive come quella da HIV e la concomitanza di altre MST, aumentano grandemente il rischio di contrarre l'HPV.

L'unica prevenzione che dimostra un'efficacia elevata è la vaccinazione. Il valore aggiunto della vaccinazione maschile contro l'HPV è ancora maggiore per i soggetti omosessuali per i quali risulta sensibilmente più alto il rischio di contrarre il cancro dell'ano. Anche l'alta incidenza di lesioni non tumorali nella popolazione omosessuale non è indifferente.

La vaccinazione nel maschio risulta più efficace prima dell'inizio della attività sessuale, cosi come nella donna; comunque gli studi dimostrano anche una buona protezione in soggetti già infetti con almeno un tipo di HPV.

Infine, va anche osservato, che al contrario della popolazione eterosessuale, la popolazione omosessuale non beneficia della "herd immunity" offerta dalle campagne di vaccinazione rivolte esclusivamente alle donne e quindi è probabilmente più esposta a contatti con individui infetti.

*Bibliografia*

*1. http://www.cdc.gov/media/releases/2011/t1025_hpv_12yroldvaccine.html CDC: ACIP meeting 25 October 2011.*
*2. International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90. Lyon, France: IARC, 2007.*
*3. Giuliano Ar, et al. Age specific prevalence, incidence and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. J infect Dis 2008;198:827-35.*
*4. Patridege JM et al. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. J Infect DIs 2007;196:1128-36.*
*5. Giuliano ARet al. Incidence and clearance of type specific human papillomavirus infections in men ages 18-70 years. Lancet.*
*6. Dunne EF, et al. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of literature. J Infect Dis 2006;196:1044-57.*
*7. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomaviru type 16 infection in the United States. J Infect Dis 2002;186:1396-402.*
*8. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:2036-43.*
*8. Jin F et al. Risk factors for Genital and anal Warts in a prospective cohort of HIV-Negative Homosexual Men: The HIM study. Sex Tras Dis 2007;34, 7: 488-493.*
*9. Piketty C, Selinger-Lenemanb H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Krause MM on behalf of the FHDH-ANRS CO 4. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. AIDS 2008; 22: 1203-11.*
*10. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV negative homosexual men. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998; 17:314-9.*
*11. Giuliano A, Palefsky J. Efficacy of Quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in Males. N Engl J Med , Feb 2011; 364:401-411.*
*12. FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2010; 59(20):630-632.*
*13. Palefsky J, abstract presentato al 26th International Papillomavirus Conference.Montreal, Canada, July 3-8, 2010. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine to prevent anal intraepithelial neoplasia among young men who have sex with men.*
*14. http://aids.about.com/cs/conditions/a/analpaps.htm.*

# E. MONITORAGGIO DELLA TERAPIA

"UN PAZIENTE INFORMATO È DI AIUTO A SE STESSO, ALLA COMUNITÀ SCIENTIFICA E ALLA SOCIETÀ: CREARE LE BASI CULTURALI PER UN DIALOGO ALLA PARI TRA LE PARTI, SECONDO I RISPETTIVI RUOLI, È DUNQUE CRUCIALE". QUESTA FRASE DELLA SCHEDA DESCRITTIVA DI NADIR ONLUS SPIEGA IL SENSO DI QUESTA SERIE DI ARTICOLI. LO SCOPO È ANALIZZARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN - QUASI - TUTTI I SUOI ASPETTI, CERCANDO DI RENDERE COMPRENSIBILI ANCHE LE MOTIVAZIONI SCIENTIFICHE CHE STANNO DIETRO CIASCUN FENOMENO.

PER COMMENTI, DOMANDE, SEGNALAZIONI:
GIULIOMCORBELLI@HOTMAIL.COM

Efficacia, tollerabilità, convenienza: sono i tre parametri principali da valutare perché uno schema terapeutico possa considerarsi soddisfacente. Soprattutto nelle prime settimane di assunzione di un nuovo regime antiretrovirale è importante monitorare accuratamente questi tre fattori, ciascuno attraverso analisi specifiche, per verificare la correttezza delle scelte effettuate.

## EFFICACIA

L'efficacia è di norma valutata attraverso i ben noti esami sulla viremia e conta dei linfociti CD4: il primo valore, che misura la concentrazione di virus nel sangue, dovrebbe decrescere abbastanza rapidamente con l'avvio della terapia e scendere sotto la soglia di rilevabilità (generalmente intorno alle 40-50 copie per millilitro, a seconda dei test impiegati) già dopo sei mesi, anche se naturalmente in alcuni casi ci può volere di più.

La concentrazione dei CD4 nel plasma, invece, tende a risalire più lentamente; occorre un anno o anche più per ristabilire valori considerati nella norma.
Se questi valori non si ristabiliscono in tempi plausibili, è necessario valutare che non sia insorta resistenza a uno o più farmaci compresi nel regime: un esame apposito (che andrebbe sempre eseguito *prima* dell'inizio della terapia) può aiutare a individuare eventuali resistenze del ceppo virale con il quale si è contagiati.

## TOLLERABILITÀ ED EFFETTI COLLATERALI

La tollerabilità di una terapia dipende dagli effetti collaterali che provoca, cioè le reazioni che non fanno parte dell'effetto terapeutico ma che il farmaco può produrre nell'organismo attraverso il suo meccanismo di funzionamento.

Non esiste farmaco così specifico da essere in grado di produrre l'effetto terapeutico senza effetti collaterali, anche se molti sono del tutto trascurabili: tuttavia il meccanismo di azione di certi medicinali interagisce in maniera più stretta con altre funzioni vitali dell'organismo e quindi più facilmente provocherà reazioni indesiderate.

Nel caso dei farmaci antiretrovirali, il loro meccanismo di azione in genere interagisce con il metabolismo cellulare; ad esempio gli inibitori della proteasi, bloccando questa sostanza, impediscono al DNA del virus di spezzarsi in nuovi RNA pronti a formare altre particelle virali, ma la proteasi è anche un enzima utile a spezzare le proteine per permetterne la digestione.
Ovviamente l'organismo non smette di digerire le proteine a causa dell'assunzione degli inibitori della proteasi, tuttavia può accadere che il metabolismo ne venga influenzato attraverso meccanismi molto complessi, tanto da non essere stati ancora del tutto chiariti.

Molti effetti collaterali si manifestano nei primi giorni di assunzione della terapia. Nella maggior parte dei casi, dopo poche settimane l'organismo ritrova un suo equilibrio in presenza della nuova sostanza e gli effetti indesiderati svaniscono; ma può anche capitare che alcuni effetti non voluti del farmaco non si facciano vedere immediatamente, ma solo quando si sono accumulati negli anni. In questo caso si parla di effetti collaterali a lungo termine. Il caso più "noto" è quello legato alla lipodistrofia, ma negli ultimi anni sono state molto studiate anche le modificazioni del metabolismo osseo o i danni al sistema cardiovascolare.

## COLLATERALI MA NON PER TUTTI

Nel foglietto illustrativo di un qualsiasi farmaco antiretrovirale è riportato un lungo elenco di possibili effetti collaterali; la casa farmaceutica, infatti, è obbligata a riferire tutti gli effetti che si sono verificati anche solo in rari casi nei vari soggetti che hanno assunto il farmaco durante gli studi clinici e nella sorveglianza dopo l'immissione in commercio.

Fortunatamente, questi effetti colpiscono solo una piccola percentuale di coloro che assumono il farmaco: molto dipende dalle caratteristiche del proprio organismo, che possono determinare delle interazioni più o meno favorevoli con quella molecola.

In generale, una maggiore concentrazione di farmaco facilmente determina effetti collaterali più manifesti.
Per questo motivo è importante evitare di prendere una doppia dose di farmaco (cosa che può accadere se non si è certi di averla già assunta) ed è anche per questo che chi ha una minore massa corporea, come mediamente accade nella popolazione femminile, ha più probabilità di sperimentare effetti collaterali.

Occorre anche sapere che in particolari soggetti certi farmaci antiretrovirali possono scatenare effetti collaterali molto gravi, tanto da metterne addirittura a rischio la vita. Anche per questo motivo è necessario un monitoraggio molto accurato soprattutto nelle prime settimane.

## GESTIRE I DISTURBI DA FARMACO

Purtroppo molte persone interrompono o assumono in maniera scorretta la terapia antiretrovirale, mettendo a grave rischio la propria salute, a causa degli effetti collaterali dei farmaci; eppure in molti casi basta imparare a gestire questi effetti per convivere in maniera meno problematica con la terapia sfruttandone tutti i benefici.

# IL PAZIENTE INFORMATO

**RUBRICA**
GIULIO MARIA CORBELLI
MEMBRO EATG

Ecco qualche consiglio su come affrontare eventuali problemi:

- prepararsi informandosi dettagliatamente sui probabili effetti collaterali dei farmaci che si sta per assumere; sapere cosa ci si può aspettare è fondamentale sia per poter intervenire tempestivamente sia per evitare di spaventarsi;

- farsi spiegare dal proprio medico quando un effetto indesiderato è tanto grave o dura tanto a lungo da richiedere attenzione medica;

- individuare, con l'aiuto del medico, il regime alimentare e gli altri consigli relativi allo stile di vita che possono aiutare a contenere i disturbi;

- chiedere al proprio medico informazioni su farmaci da banco (o anche su prescrizione) che possono aiutare a contenere eventuali effetti collaterali.
In ogni caso, non interrompere o ridurre l'assunzione della terapia senza averne parlato prima con il proprio medico.

## I PIÙ COMUNI EFFETTI COLLATERALI PER CLASSE DI FARMACO

| classi di farmaci | effetti più comuni | possibili rimedi |
|---|---|---|
| tutte le classi | diarrea, dolori addominali, vomito, mancanza di appetito | aggiustare il proprio regime alimentare, bevendo molta acqua e cercando di individuare gli alimenti che aiutano a contenere il disturbo (generalmente banane, riso, fibre solubili, ma ciascuno può trovare utili cibi diversi) |
| | fatica, mal di testa | valutare che non sia comparsa anemia |
| inibitori della proteasi - PI (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) | alterazione del metabolismo dei grassi | uno stile di vita corretto (stop al fumo, esercizio fisico regolare, alimentazione bilanciata, ecc.) può aiutare a contenere una moderata alterazione; nei casi più difficili, si può valutare con il medico l'assunzione di farmaci appositi |
| inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa - NRTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zidovudina) | alterazioni nel sangue (anemia, neutropenia, trombocitopenia) | in caso di alterazioni lievi, si può ricorrere alla prescrizione di farmaci idonei; nei casi più gravi, è opportuno valutare un cambio di terapia |
| | acidosi lattica | disturbo molto raro ma grave con sintomi quali mancanza di fiato, vomito, dolori muscolari, stanchezza; avvisare immediatamente il medico |
| | neuropatia | in presenza di frequente formicolio o indolenzimento delle dita, avvisare immediatamente il medico per evitare che la neuropatia si diffonda alle gambe o braccia |
| | eruzioni cutanee | avvisare il medico; in caso di forme lievi, si può usare creme dermatologiche specifiche |
| | osteopenia, osteoporosi | valutare con il medico una supplementazione di calcio e/o vitamina D |
| inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa - NNRTI (efavirenz, nevirapina) | eruzioni cutanee | avvisare il medico; in caso di forme lievi, si può usare creme dermatologiche specifiche |
| | alterazioni di stato mentale | più frequente con efavirenz, il disturbo generalmente svanisce dopo i primi giorni di trattamento; in caso contrario avvisare il medico |

## OLTRE CD4 E VIREMIA

In alcuni casi, per comprendere meglio come la terapia sta agendo nell'organismo, può essere utile eseguire degli esami che esulano dalla routine di controllo.

Ad esempio, in caso di fallimento virologico può essere utile ripetere o, se non si sono mai fatti, eseguire i test sulle resistenze.

In alcuni casi piuttosto singolari o per specifiche esigenze di ricerca, è possibile eseguire un esame che misuri la concentrazione di un determinato farmaco nel plasma; il test, denominato TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*), prevede un semplice prelievo di sangue e valuta se le interazioni dei vari farmaci o il particolare metabolismo personale alterano la concentrazione di farmaco in maniera da renderlo meno efficace del previsto.

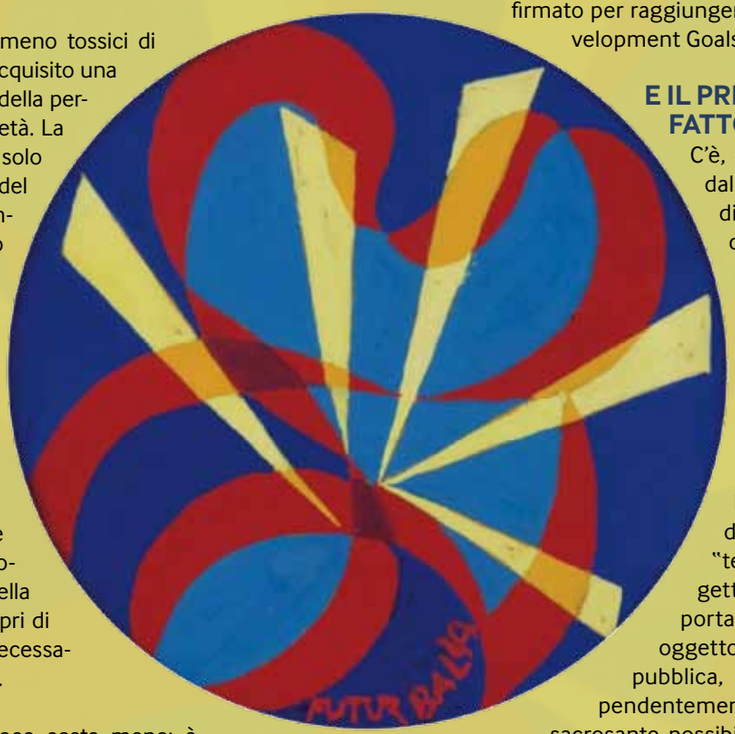
Altri test che non trovano generalmente applicazione nella pratica clinica ma che possono risultare utili per motivi di ricerca sono quelli che analizzano il sequenziamento genetico del virus, la determinazione quantitativa del DNA provirale (utile per individuare la persistenza del virus anche in assenza di replicazione e quindi di risposta immunitaria), il cosiddetto test di fitness che misura la capacità replicativa del virus, e altri ancora.

# HIV: COMBATTERLO DA TUTTI I FRONTI



*«Dati recenti indicano come gli obiettivi della ART (terapia antiretrovirale) non debbano essere unicamente ricondotti al controllo clinico e immuno-virologico dell'**infezione** nel paziente in trattamento, ma anche alla riduzione della trasmissibilità dell'infezione e, quindi, al contenimento dell'epidemia e ad un miglioramento della costo-efficacia del trattamento».* Questo capoverso, tratto dalle nuove Linee Guida Italiane, sintetizza bene il cambiamento d'impostazione nei confronti del virus.

I farmaci antiretrovirali, oggi meno tossici di una decina di anni fa, hanno acquisito una funzione chiave nei confronti della persona sieropositiva e della società. La terapia diventa, infatti, non solo uno strumento di garanzia del benessere clinico del paziente, ma anche un valido aiuto per combattere la diffusione dell'HIV. La coppia "test-terapia" è dunque un'arma a disposizione, certamente non l'unica, che implica un'azione sanitaria necessaria: l'emersione del sommerso.




I dati che hanno consentito di poter parlare di una riduzione della trasmissibilità devono giocare un ruolo chiave anche nella riduzione dello stigma: se scopri di essere sieropositivo, non sei necessariamente un 'diffusore di virus'.

Una persona in terapia precoce costa meno: è meno soggetta ad ospedalizzazioni e, in un percorso a lungo termine di cura ben impostato dall'inizio, potrà modulare gli schemi terapeutici al fine di gestire le tossicità e la sostenibilità.

D'altronde, gli interventi sanitari intelligenti vanno oltre la logica del 'tutto subito' o di esigenze di cassa mensili, spesso imposte oggi: invitiamo i decisori sanitari e gli amministratori a prenderne consapevolezza e ad agire di conseguenza.

L'Italia deve individuare strategie di screening proattive nei confronti della popolazione generale e garantire la sostenibilità iniziale di un modello che pagherà solo nel medio-lungo termine: sono infatti troppe le persone che, scoprendo la sieropositività 'in stadio avanzato', fanno vacillare l'equazione prevenzione-salute-costi.

La definizione di una strategia di politica sanitaria dovrà quindi andare di concerto con gli impegni internazionali che l'Italia ha firmato per raggiungere gli obiettivi del "Millenium Development Goals".

## E IL PRESERVATIVO CHE FINE HA FATTO?

C'è, esiste, ed è in vendita ovunque, dalle farmacie ai supermercati, dai distributori automatici alle tabaccherie. Spesso è anche distribuito gratuitamente in contesti specifici, soprattutto all'estero. Ma ha il limite oggettivo di essere uno strumento che tocca la sfera 'comportamentale' della persona o della 'coppia sessuale' (stabile o non che sia).

E' cruciale comprendere questo distinguo: se da un lato la coppia "test-terapia" gode di risultati oggettivi (e non necessariamente comportamentali) e, quindi, può essere oggetto di specifiche iniziative di sanità pubblica, l'utilizzo del profilattico - indipendentemente dalle campagne informative sacrosante possibili e auspicabili - rimane sempre nell'ambito decisionale dell'individuo, tocca la sola sfera della scelta (o della possibilità di scegliere) in un momento di piacere irrazionale ed emotivo quale il rapporto sessuale è in ultima istanza.

Sarà dunque possibile combinare in modo fattivo test, terapia, profilattico e 'comportamento responsabile', per combattere l'AIDS da tutti i fronti?

DELTA
rivista di informazione sull'HIV
n. 57, Primavera 2012

**Direttore Responsabile**
Filippo von Schlösser
**Redazione**
Simone Marcotullio, David Osorio, Roberto Biondi, Filippo von Schlösser
**Comitato Scientifico**
Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin Markowitz (USA), Dr. Simone Marcotullio, Dr. Stefano Vella Dr. Filippo von Schlösser, Prof.ssa Cristina Mussini, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Giulio Maria Corbelli

**Grafica e impaginazione**
Simona Reniè
**Supervisione**
David Osorio

**Stampa**
Tipografia Messere Giordana - Roma

**Editore**
Associazione Nadir Onlus
Via Panama, 88 - 00198 Roma
C.F. 96361480583 - P.IVA 078531002

*Le fotografie presenti in questo numero non sono soggette a royalties o pagate ove dovute.*

*La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali dell'associazione Nadir Onlus, attività di utilità sociale non a fini di lucro, il cui scopo primo è l'informazione/formazione a favore delle persone sieropositive.*

*Le opinioni espresse all'interno della presente pubblicazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei relativi articoli e sono comunque soggette all'approvazione del comitato scientifico e redazionale della rivista.*

*Ringraziamo* **Gilead Sciences** *per il supporto al n. 57 di Delta.*

*Sito web di Nadir -* **www.nadironlus.org**

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