

## UN FARMACO OLTRE AL PROFILATTICO E AL TEST



L'FDA ha deciso di raccomandare l'uso del Truvada per la PrEP (profilassi pre esposizione). Si tratta, dopo l'uso del preservativo (prevenzione primaria) e l'offerta del test (prevenzione secondaria), della prima strategia farmacologica per ridurre il rischio di contagio dell'HIV per via sessuale.

In Italia, qual è la sensibilità delle istituzioni, dei medici e delle associazioni di fronte a una misura che potrebbe rappresentare, in sinergia con le altre, una svolta epocale? L'agenzia europea per la valutazione dei farmaci (EMA), a differenza dell'FDA, non ha ancora accolto il concetto della profilassi farmacologica per l'HIV.

Sono ancora molti gli aspetti da affrontare: misurare il rischio di contagio, disegnare il profilo del soggetto a rischio, evitare che una errata interpretazione della PrEP possa promuovere comportamenti a rischio, ottenere un livello ottimale di aderenza e, soprattutto, definire chi dovrà assumere, tra la sanità e il cittadino, la spesa di un farmaco per la prevenzione. Tutti aspetti delicati in un paese che tende a negare l'innovazione invece di offrire la libertà di scelta.

Nessuno ha il diritto di impedire l'uso di una nuova arma contro l'infezione. Il percorso necessario alla sua accettazione è complesso e necessita, piuttosto, di apertura d'animo e lungimiranza.

In ogni caso, il Truvada sarebbe sostenibile per l'utilizzo preventivo solo ad un prezzo calmierato. Vista la sua "anzianità" nel mercato, ormai dieci anni, ci associamo alla richiesta mondiale di una revisione del prezzo al fine di renderlo proponibile anche per la PrEP.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



...pag. 16

2 BREVI  
4 CROI 2012  
8 L'AMORE DIFFICILE

10 RIMEDI NATURALI  
11 NEVIRAPINA: NUOVA FORMULAZIONE  
12 FIXED DOSE COMBINATIONS (FDC)  
14 SINGLE TABLET REGIMEN (STR)

16 GIORNATE NADIR 2012  
18 IL PAZIENTE INFORMATO  
20 PRONTI!

## SEMPLIFICAZIONE ED EFFETTI COLLATERALI GUIDANO I CAMBI DI TERAPIA

Negli ultimi anni è diminuito il numero delle persone che necessita il cambiamento della terapia. I medici del Chelsea & Westminster di Londra hanno condotto un'analisi retrospettiva dei pazienti che hanno cambiato il proprio regime nei 18 mesi tra il 2009 e il 2011: 722 di 6.211 (12%) hanno fatto cambiamenti e a volte più di uno. Considerando il tasso riscontrato nel 2006, che era del 20%, si può confermare una tendenza alla diminuzione.

Circa la metà degli switch sono stati motivati dagli effetti collaterali e, mentre il 15% da

semplificazione di terapia, solo l'8% dovuti a fallimento virologico.

L'incidenza dei cambiamenti è più alta nei regimi con Lopinavir, Saquinavir e AZT. Gli switch da NRTI sono principalmente a causa del rischio cardiovascolare mentre quelli per Efavirenz (Sustiva) e Etravirina (Intelence) sono intorno al 27%.

Minore il tasso di cambiamenti dovuto a regimi con Darunavir, Raltegravir o Maraviroc.

Ref. : Boyle Et Al. Diciottesima conferenza annuale della Associazione Britannica di HIV, abs. 028 (24 Aprile 2012)

## FRATTURE E TERAPIA

Sulla rivista AIDS L. Mundy ha pubblicato un articolo in cui sostiene che il rischio di fratture è minore in presenza di terapia antiretrovirale che in persone non trattate. Inoltre, il tasso maggiore di osteopenia e osteoporosi è sostanziale dato che il rischio è ridotto del 35% dopo 17 mesi di terapia antiretrovirale.

La Mundy aveva messo a paragone 2477 persone che hanno avuto fratture con 9194 persone senza eventi. Si è riscontrato che il rischio era maggiore tra i pazienti con rischi tradizionali quali precedenti fratture, mancanza di esercizio fisico, abuso di alcool, epatite C e HIV in fase avanzata. La diminuzione del rischio di fratture è arrivata al 50% in persone che assumono NRTI per almeno 20 mesi, mentre non si sono riscontrate differenze nei regimi con IP.

Mundy sostiene inoltre che l'uso di Prezista e Invirase è associato con un maggior rischio di fratture. Viceversa l'uso di NNRTI, Emtriva, Efavirenz, AZT e Tenofovir si associa con la diminuzione di tale rischio.

In particolare, nonostante l'uso di Tenofovir sia stato associato alla diminuzione di densità minerale ossea, la Mundy conferma una continua diminuzione del rischio, sottolineando il beneficio della terapia.

Rif. : 22/02/2012 AIDSmeds.com  
<http://www.aidsmeds.com/>

## OPZIONI TERAPEUTICHE PER LA GONORREA

Mentre negli anni settanta si utilizzava la penicillina per la terapia della gonorrea, negli ottanta la ciprofloxacina è diventata il trattamento standard. Ma, negli anni novanta si sono notati fallimenti terapeutici e resistenze a tale antibiotico e ciò ha spinto ad utilizzare cefalosporine. Ma di recente sono stati riportati molti casi di gonorrea resistente anche a questa classe. I ricercatori hanno quindi iniziato ad utilizzare terapie di ceftriaxone per intramuscolo, soprattutto tra gli MSM, anche se si tratta di un liquido molto doloroso che va associato a lidocaina.

Un ulteriore percorso per superare il problema delle resistenze potrebbe essere la somministrazione di un grammo di ceftriaxone seguito da due giorni consecutivi di cefixima a 400 o 800 mg al giorno, anche se vi sono già ceppi di gonorrea con parziali resistenze ad ambedue le cefalosporine.

Si sta studiando anche il possibile utilizzo di 2 gr di azitromicina a rilascio lento, già utilizzata per la polmonite batterica, ma anche in questo

caso, stanno apparendo ceppi resistenti in Cina, GB e USA.

Altre opzioni in studio comprendono la singola intramuscolare di gentamicina con 2 gr di azitromicina oppure gemifloxacina più azitromicina 2 gr. I dati sull'efficacia di ambedue i regimi non saranno disponibili ancora per alcuni mesi. In fase II sono gli studi sulla solitromicina nei casi di pazienti resistenti ad almeno uno degli antibiotici sopra citati. Dai primi risultati sembra che il dosaggio fino a 600 mg è efficace e ben tollerato.

Viste le difficoltà di trattamento dei nuovi ceppi di gonorrea e la scarsa disponibilità di antibiotici di nuova formulazione sperimentati per questa patologia, tutti i ricercatori, medici e associazioni concordano che la prevenzione col preservativo resta l'unico modo efficace per contrastare i nuovi ceppi resistenti.

Rif. : 15/03/2012 By Sean R. Hosein, Catie, Canada



## PANCIA E MEMORIA

130 persone di circa 46 anni sono state studiate a San Diego ed il ricercatore J. A. McCutchan ha affermato che la diminuzione della funzioni mentali (NCI), quali la memoria e l'attenzione sono state rilevate nel 40% di esse.

Ha paragonato le circonferenze di addome e fianchi delle persone con NCI e ha scoperto che quelli con 39 pollici avevano maggiori NCI

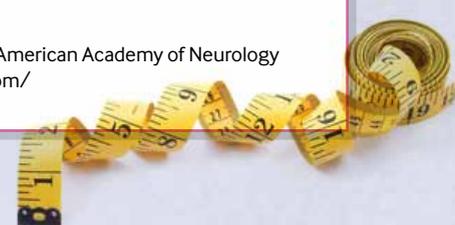
di coloro che avevano 35 pollici di circonferenza. Ha collegato anche la maggiore età, la durata dell'HIV e il diabete in persone di oltre 55 anni.

Lo sperimentatore ha affermato che non usare gli antiretrovirali che causano una maggiore circonferenza addominale potrebbe proteggere o addirittura normalizzare l'NCI. "Ovvia-

mente non è chiaro se l'obesità causi l'NCI o sia solo un marcatore di esposizione ad altri fattori, quali alcuni antiretrovirali.

Ma è utile che i pazienti ne siano al corrente prima di considerare cambiamenti nel proprio regime terapeutico."

Ref. : 13/02/2012 American Academy of Neurology  
<http://www.aan.com/>



## EPATITE C

**Telaprevir:** il Journal of Hepatology dell'1 marzo riporta che il 5% dei 56 pazienti del Beth Israel di Boston tra le 3 e le 12 settimane in terapia con il farmaco hanno presentato la sindrome di Dress che comportava eventi avversi cutanei gravi. Già negli studi di fase 2 e 3, dei 3800 pazienti dello studio approvativo, il 3,7% aveva sviluppato tale sindrome curata poi con corticosteroidi ed antistaminici sistemici. Al momento non sono disponibili test per definire, prima dell'inizio della terapia epatologica, se le persone siano o meno ipersensibili al farmaco. (Nota: ci auguriamo che l'industria farmaceutica proprietaria del farmaco sviluppi prontamente metodiche di screening per prevenire l'insorgenza di tale sindrome. Altrimenti tale farmaco non rappresenterà una alternativa terapeutica valida per le persone con HCV e con coinfezione).

Rif. : <http://bit.ly/HJbDoq>

**Boceprevir:** all'ultimo EASL, Barcellona 18-22 Aprile 2012 è stato presentato lo studio che conferma che un regime con Boceprevir + Interferone e Ribavirina ottiene un tasso di negativizzazioni tra il 40 e il 68% dei pazienti che non

hanno risposto a precedenti terapie per l'HCV. Il farmaco è un inibitore della proteasi che, in associazione con gli altri due farmaci, riesce a fornire una risposta virologica sostenuta anche nel genotipo uno dell'infezione ove il 51% delle persone in studio ha avuto una risposta virologica di oltre 2 log e il 15% ha raggiunto l'azzeramento della carica virale.

Rif. : Michael Carter

**Terapia senza interferone:** una nuova strategia terapeutica in fase II della Abbott prevede l'utilizzo di due alternative che escludono l'uso di interferone. 1) L'ABT-450/r con ABT-333 e ribavirina (studio co-pilot) somministrati per 12 settimane ha mostrato una risposta virologica sostenuta a 24 settimane nel 95% dei pazienti non pretrattati con genotipo uno. 2) L'ABT-450/r con ABT-072 e ribavirina somministrati per 12 settimane ha mostrato una risposta virologica sostenuta nel 91% dei pazienti non pretrattati ed ha mantenuto l'HCV-RNA non quantificabile fino alla fine della terapia.

Rif. : EASL Barcellona, 18-22 Aprile 2012

## CARCINOMA ANALE NELLA DONNA

Mentre il carcinoma anale è stato ampiamente associato all'HIV negli MSM, uno studio dell'Università Montefiore di New York (Dr Einstein) ha confermato che adesso si riscontra una elevata proporzione di tale patologia nelle donne con HIV. Delle 715 donne asintomatiche che sono state studiate nel Centro Montefiore, il 10,5% ha mostrato qualche forma di malattia anale e a circa un terzo di esse è stata riscontrata malattia pre-cancerosa.

I ricercatori hanno determinato che è verosimile che la circostanza sia dovuta alla co-infezione di HPV con HIV. L'incidenza di carcinoma anale è in crescita nonostante l'uso della terapia HAART e le donne in studio presso il Centro Montefiore hanno una delle più alte prevalenze di HIV negli USA. Il dottor Einstein raccomanda che tutte le donne con HIV ricorrano all'anoscopia ad alta risoluzione e si sottopongano ad analisi citologica, dato che, in caso di evidenze, le lesioni possono essere rimosse chirurgicamente prima che divengano tumorali.

Ricordiamo a tale proposito l'importanza di ricorrere alla vaccinazione per HPV di recente approvata ed in uso in Italia.

Rif. : Journal of AIDS, 1/5/2012

## SOCIALE

### ISENTRESS PER PEP

Merck ha sottoposto all'FDA richiesta per l'approvazione all'utilizzo del raltegravir in associazione con tenofovir/emtricitabina.

La richiesta si basa su studi effettuati negli ultimi anni in persone esposte all'HIV per

rapporti sessuali e per uso di droghe iniettive.

Si ricorda che la profilassi post esposizione, in caso di incidente professionale o rottura del preservativo deve essere iniziata entro le 72 ore, ma

possibilmente entro le 24 affinché sia efficace.

Rif. : Kenneth H. Mayer, Matthew J. Mimiaga, Marcy Gelman, Chris Grasso. Raltegravir, tenofovir DF, and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability, and adherence. *JAIDS*. 2012; 59: 354-359.

### PrEP E COSTI

Se solo il 20% degli MSM americani assumesse la PrEP, si riuscirebbero a prevenire 60.000 nuove infezioni nei prossimi 20 anni. Ma la PrEP ha un costo. J. Juusola, università di Stanford, ha valutato in un modello che somministrare la PrEP al 20% degli MSM ad alto rischio, costerebbe 172.000 dollari/anno, cifra notevolmente più bassa del costo completo di una terapia antiretrovirale per altrettante persone infette, senza contare il beneficio sociale e di sanità pubblica.

Rif. : J. Juusola, *annals of Internal Medicine*, 17/04/2012

### TRASMISSIONE SENZA VIREMIA

Nonostante l'HPTN 052 abbia dimostrato che la ART è uno strumento di terapia e prevenzione, due recenti studi suggeriscono ulteriori cautele.

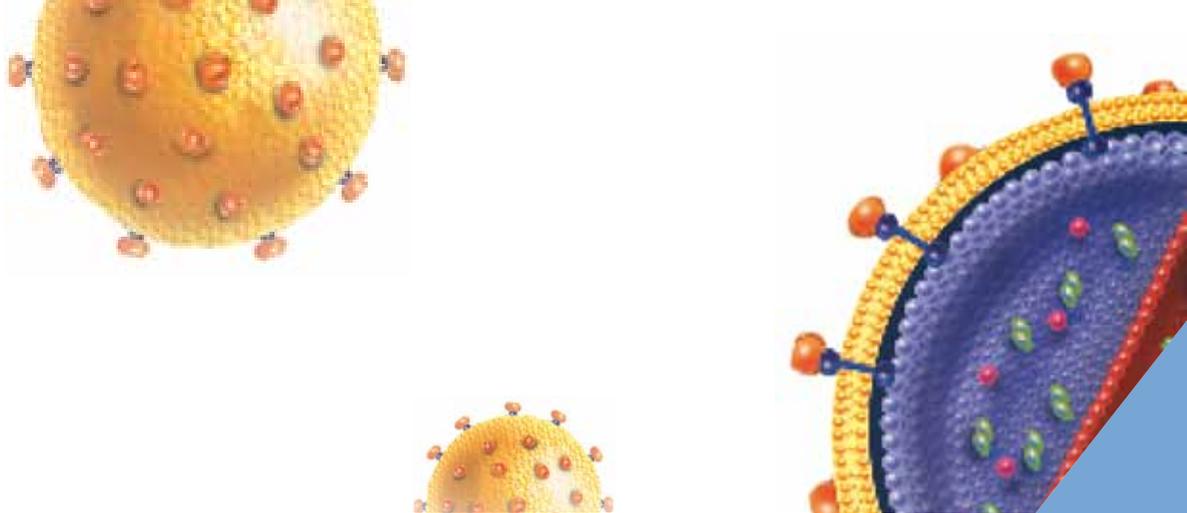
Lambert-Niclot ha valutato 622 campioni di sangue e liquido seminale. Ha riscontrato che il 6,6% aveva carica virale quantificabile nel liquido seminale anche se nel plasma era negativa da oltre sei mesi e non presentava altre malattie infettive. La prevalenza di discordanza tra sangue e liquido seminale non ha cambiato nel periodo di osservazione e non sembra fosse legata alla scelta di antiretrovirali. In parallelo Politch ha valutato campioni di li-

quido seminale e sangue riscontrando che il 25% di coloro con viremia non quantificabile aveva virus nel liquido seminale, dovuta principalmente ad uretriti o infiammazioni genitali. Lo sperimentatore suggerisce che la penetrazione anale e la presenza di infiammazione genitale sono elementi associati ai risultati di discordanza sangue/sperma.

Da tali studi si desume che è necessaria una certa cautela nella pratica di sesso insertivo, soprattutto in presenza di uretriti o infiammazioni genitali.

Rif. : *Aids* 2012, Charles B. Hicks, MD

# CR I 2012 SEATTLE 5-8 marzo 2012



**A CONTINUAZIONE ALTRI STUDI PRESENTATI ALLA CONFERENZA CHE CONFERMANO L'INNOVAZIONE E L'APPROFONDIMENTO SU ASPETTI DI MEDICINA SOCIALE, PATOLOGIA E VIROLOGIA**

## PrEP

### *Confermata la strategia di prevenzione*

Lo studio **PARTNERS PrEP** (Baeten, University of Washington), che aveva arruolato 4.758 coppie eterosessuali in Uganda e Kenya, è stato interrotto dal DSMB l'estate scorsa in quanto il braccio con **TDF + FTC (Viread, Truvada, Emtriva)** contro placebo mostrava un tasso di nuove infezioni molto minore.

E' apparso evidente che non vi fosse necessità di proseguire lo studio per provare l'efficacia della profilassi farmacologica. Coloro che assumevano tenofovir o **tenofovir + emtricitabina (TDF, FTC)** hanno continuato ad assumere i farmaci, mentre a coloro che assumevano placebo è stata prescritta la terapia. Infatti, la percentuale di efficacia era del 62% nella riduzione di infezioni nel braccio con **TDF** e del 73% nel braccio con **TDF + FTC**.

I marcatori di salute renale e dell'osso non mostravano differenze significative tra i bracci con farmaci e quello con placebo. Il fattore chiave nel successo dello studio è stato rappresentato dal ruolo chiave che ha svolto l'aderenza alla terapia, emerso dai campioni di sangue prelevati, che mostravano una presenza costante di farmaci.

La corretta aderenza ha dimostrato che le persone del braccio con **TDF + FTC** avevano un rischio minore del 90% di infettarsi.

## INFIAMMAZIONE

### *Quali difese?*

L'analisi fatta da David H. Shepp (North Shore University Hospital, NY) sui concetti emersi riguardo l'infiammazione, conferma che oltre ai fattori di rischio tradizionali quali il fumo, l'obesità, il diabete e la sindrome metabolica, l'attivazione immunitaria cronica e l'infiammazione contribuiscono ad aggravare queste

condizioni e sono sempre presenti nelle persone che non assumono terapia. Addirittura, pur migliorando, non si risolvono con la terapia a lungo termine.

Le cause dell'attivazione immunitaria persistente non sono ancora pienamente comprese. Uno dei maggiori responsabili è la trasmissione microbica dovuta alla persistente ferita immunologica nei tessuti linfonodali dell'intestino. Altre cause potrebbero essere attribuibili a coinfezioni croniche e a quella presenza di bassi livelli di HIV che sfugge alla terapia.

Tre presentazioni hanno esaminato la relazione tra i biomarcatori infiammatori e le complicazioni non studiate in precedenza: ipertensione, neuropatia periferica e malattia cronica del rene. In particolare lo studio norvegese (abs 814) ha confermato che il rischio di ipertensione è associato indipendentemente ai livelli basali di liposaccaridi e all'attivazione di monociti e macrofagi, importanti nello sviluppo della placca arteriosclerotica.

Anche lo studio sulla neuropatia periferica del gruppo **CHARTER** suggerisce un'attivazione monocitaria nella radice dorsale nervosa anche in pazienti con viremia soppressa, ma non è stato possibile confermare tale associazione a causa della piccola dimensione dello studio.

Per quanto concerne la malattia renale, il ruolo dell'infiammazione non è stato valutato a sufficienza e gli studi **SMART e SPIRIT** (abs 830) non sono stati in grado di fornire elementi di chiarimento.

Elevati marcatori di attivazione immunitaria e di coagulazione quali **hsCRP, IL-6, sCD14** ed il **d-dimero** sono stati associati all'aumentato rischio di morte in pazienti che iniziano la terapia. I marcatori di attivazione delle cellule T sono stati correlati con la mortalità dei pazienti non in terapia. Ma non si sa quali siano i migliori marcatori predittivi o direttamente coinvolti nella patogenesi.

Hunt (abs 278) ha misurato una serie di marcatori in persone che sono morte di cause non violente e li ha confrontati con due studi longitudinali di coorte (**SOCA e SCOPE**). I marcatori di immunità (IL-6, hsCRP, sCD14, sTNFR-1), il d-dimero e l'integrità epitelia-

le intestinale sono più fortemente correlati con la mortalità che i marcatori dell'attivazione delle cellule T.

### *Diversi effetti della ART*

Attualmente varie sono le scelte di regime terapeutico, ma non si conosce la capacità dei singoli regimi di ridurre e normalizzare l'infiammazione cronica. Lo studio **SPiRAL** (Martinez, abs 834) ha mostrato gli effetti di switch da IP a **raltegravir** (Isentress) in pazienti soppressi a 48 settimane. I pazienti passati a **raltegravir** avevano livelli significativamente più bassi di hsCRP, IL-6, mpc-1 e TNF-alpha.

Anche i livelli di insulina e di d-dimero erano più bassi, mentre i marcatori della funzione endoteliale non differivano. Lo studio **EA-SIER** (Silva, abs 840) ha raggiunto risultati analoghi. Paragonando questi dati ai controlli su persone HIV negative, sia i lipopolisaccaridi sia il rapporto CD4 - CD8, ridotti dal basale, comunque rimanevano più alti.

Anche per il **maraviroc (Celsentri)** sono stati effettuati studi sull'attivazione immunitaria. I risultati sono stati molto divergenti. Sul famoso tema dell'aumentato rischio cardiovascolare in presenza di **abacavir (Ziagen)**, Mc Comsey (abs 835) non ha riscontrato una differenza tra i vari marcatori di attivazione immunitaria dopo 96 settimane in 4 bracci di studio con diversi regimi e anche Wohl (abs 838) non ha riscontrato differenze dell'hsCRP, del d-dimero e della funzione endoteliale in uno studio di confronto tra **ABC e TDF**.

### *Terapie aggiuntive*

Date le conosciute doti antinfiammatorie delle statine (Overton, abs 124) l'analisi fornita dai dati emersi dalla coorte **ALLRT** suggerisce che l'uso di esse possa fornire un vantaggio di sopravvivenza. Tra l'altro l'analisi ha mostrato che i pazienti che assumevano statine erano meno soggetti ai tumori non-AIDS oltre che all'artrite reumatoide e alle polmoniti.

Ma si attendono studi di coorte prospettivi per evitare i vari fattori di confusione che si riscontrano negli studi post-hoc, anche in considerazione del fatto che alcune statine sono più potenti di altre. Anche i sartanici

e gli ACE inibitori (Baker, abs 825) hanno effetti benefici sull'attivazione monocitaria, ma non vi sono ancora risultati di ampi studi sulla classe.

Al momento sembra che **TDF** e **raltegravir** possano avere vantaggi sugli altri agenti, ma vi è bisogno di studi più ampi per confermare sia questo dato che i dati su nuovi farmaci in sviluppo quali **elvitegravir**, **dolutegravir**, **GS7340**. Inoltre è necessario capire quale sia il significato clinico della riduzione dei valori dei marcatori di infiammazione e se vi sia necessità di marcatori ancora non in uso per dare una risposta chiara al problema.

#### VIROLOGIA

##### *Ci sono rischi di fallimento sotto le 50 copie?*

Presentati due studi, uno italiano (Cogni, abs 348) e uno francese (Charpentier, abs 349), che discordano sul fatto che una viremia al di sotto delle 50 copie possa comportare un rischio di aumento di carica virale.

Gli studi differiscono nella dimensione e nei metodi, ma considerano i possibili rebound nelle 52 settimane di follow-up.

Lo studio francese, su 438 persone, non ha riscontrato alcuna evidenza che la viremia tra 20 e 50 copie (gruppo 1) possa essere una minaccia di fallimento virologico a un anno se paragonata ad una viremia consistentemente inferiore alle 20 copie (gruppo 2). Durante l'anno di follow-up, la proporzione delle persone con fallimento virologico, definito come due successive viremie sopra

le 50 copie, non differiva tra i due gruppi. La media della carica virale durante il fallimento era di 250 copie nel gruppo 1 e di 88 nel gruppo 2. Gli sperimentatori suggeriscono che livelli bassi di viremia quantificabile sembrano essere un fenomeno transitorio con circa un 40% dei pazienti che va da livelli di viremia bassi a completa soppressione virale nell'anno di follow-up.

Lo studio italiano, condotto a Bergamo, si è concentrato su 1214 persone con carica virale al di sotto delle 50 copie in ARV stabile. Il 71,5% dei partecipanti aveva viremie al di sotto delle 3 copie, mentre gli altri tra 3 e 50 copie. Durante l'anno di follow-up, 43 persone (3,6%) hanno rilevato il fallimento virologico definito come carica virale sopra le 50 copie. 31 persone (2,6%) hanno avuto viremia > 200 copie.

Lo studio di Bergamo riscontra che il fallimento virologico dopo 4 mesi di follow-up era dello 0,4% in coloro che hanno iniziato

lo studio con viremia < 3 copie e del 3,2% in quelli che avevano iniziato tra 3 e 50 copie. Questi ultimi avevano, quindi, un rischio maggiore di 7,5 volte di fallimento virologico e le mutazioni che conferiscono resistenza si sono riscontrate in 13 delle 43 persone con fallimento virologico (30,2%). Gli sperimentatori suggeriscono che i risultati dello studio possano indicare che l'obiettivo della terapia antiretrovirale debba essere al di sotto dell'attuale cut-off di 50 copie.

Nessuno dei due gruppi di ricercatori ha dimostrato se i rebound quantificabili avessero conseguenze cliniche né quale sia la proporzione di persone che, dopo un aumento di carica virale, ha dovuto cambiare regime terapeutico.

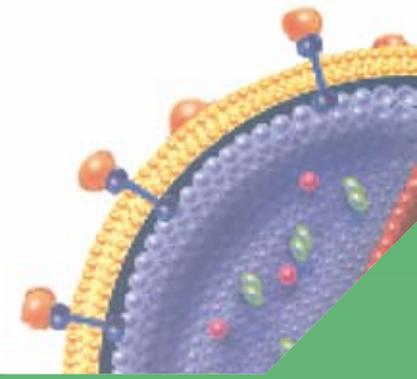
#### HCV:

##### *Possibile la reinfezione?*

E' stata presentata un'analisi di P. Ingiliz di Berlino (Abs. 752) che ha valutato in un periodo di 10 anni gli MSM diagnosticati con HCV. La ricercatrice ha notato che il 15% di essi ha avuto più di un episodio di HCV acuto, definendo l'evento quale reinfezione. Solo una percentuale di essi è riuscita a curare l'HCV, mentre oltre la metà dei reinfetti ha presentato un genotipo diverso nella seconda infezione.

La ricercatrice ha così dimostrato che la cura dell'HCV non protegge da reinfezioni da HCV a trasmissione sessuale e suggerisce adeguati counseling, anche se durante la seconda infezione si è notata una tendenza ad una carica virale e valori di transaminasi più bassi che nella prima infezione.





## LA CURA DELL'INFEZIONE SPERANZE E REALTA'

La possibilità di curare l'infezione da HIV ha sempre suscitato nell'immaginario della comunità scientifica mondiale una forte attrazione, che negli ultimi anni si è tramutata in speranza e nel futuro prossimo potrà forse concretizzarsi in realtà. La ricerca ha subito un notevole impulso come attestato dal "boom" di relazioni su questo argomento presentate nel corso dell'ultimo CROI (Seattle WA, 5-8 Marzo 2012). Proprio alla luce di quanto emerso si cercherà di descrivere lo stato dell'arte sulla ricerca per la cura dell'infezione da HIV mettendone in risalto eventuali criticità.

### FATTORI CHE OSTACOLANO L'ERADICAZIONE DELL'INFEZIONE

Gli obiettivi per la cura dell'infezione di HIV possono essere:

- L'eradicazione completa del virus dal paziente;
- La cosiddetta: "cura funzionale", in cui il paziente ha una viremia non rilevabile a lungo termine in assenza di trattamento, non si manifesta il deterioramento del sistema immunitario e il rischio di trasmissione dell'infezione è azzerato.

La conoscenza dei fattori che consentono ad HIV di instaurare infezioni persistenti è cruciale per comprendere quale strada percorrere.

Questi fattori, ampiamente dibattuti nel corso del simposio "Pathways toward a Cure: Viral Latency and Reservoirs" tenutosi al CROI 2012, sono qui di seguito elencati:

1. **Capacità di costituire una fase di latenza.** E' ben nota la capacità di HIV di instaurare un'infezione latente in ampia gamma di cellule (tra cui linfociti T-memory, linfociti T-naive, cellule progenitrici del midollo osseo, timociti, e astrociti), consentendo al virus di eludere il sistema immunitario e l'azione dei farmaci. Uno studio (abs #371) ha identificato una specifica sequenza del genoma virale (a livello della regione nota come LTR) cruciale per in-

nescare lo stato di latenza nei linfociti. Questa sequenza, tipica del sottotipo B, è assente nella forma ricombinante CRF01\_AE, suggerendo come quest'ultima possa instaurare principalmente infezioni produttive. Questa ricerca mostra come la capacità di instaurare infezioni latenti sia differente tra i diversi sottotipi virali, supportando la necessità di individualizzare gli approcci terapeutici mirati alla cura di HIV sulla base delle caratteristiche genetiche del virus.

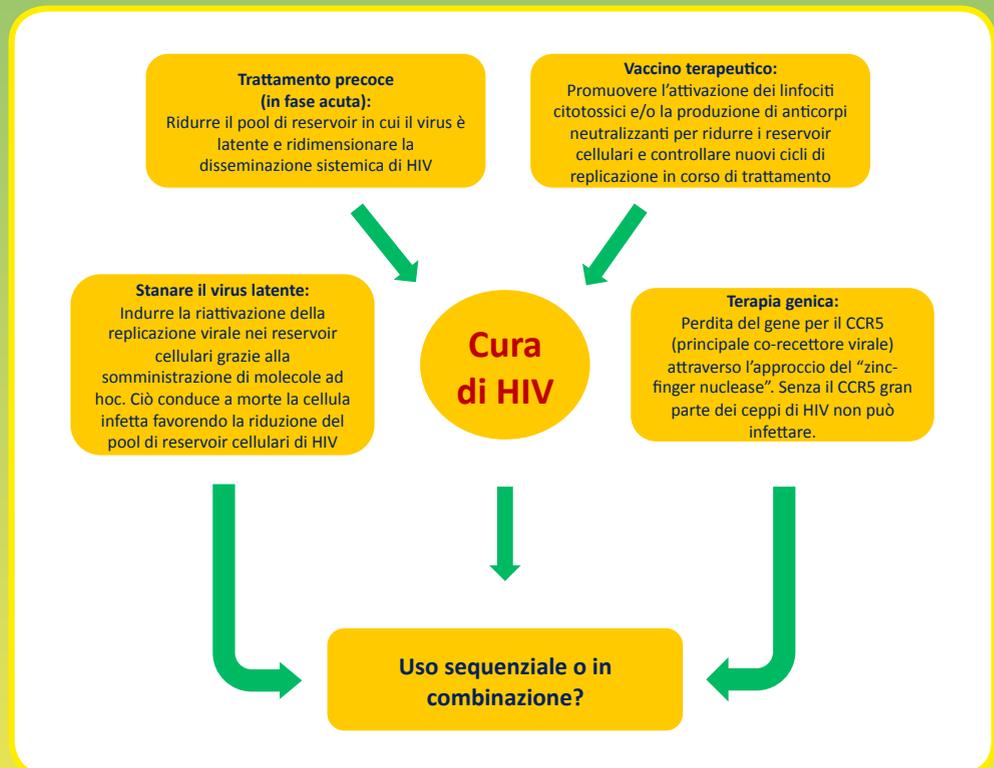
2. **Santuari anatomici non raggiungibili da farmaci antiretrovirali.** HIV può essere disseminato in diversi distretti corporei non tutti facilmente raggiungibili dagli attuali farmaci antiretrovirali, come discusso dal Dr Fletcher nel corso della conferenza. Diversi studi hanno mostrato come la penetrabilità dei farmaci sia particolarmente ridotta nel tratto gastrointestinale e negli organi linfoidei (tra cui i linfonodi e la milza), consentendo pertanto ad HIV di replicare indisturbato anche in condizioni di viremia non rilevabile in corso di HAART. Ciò da origine

ad una replicazione virale persistente e criptica che può rappresentare un ostacolo alla cura dell'infezione da HIV. E' emerso, inoltre, come la biodisponibilità dei farmaci possa essere modulata da alcuni polimorfismi del genoma umano, evidenziando la necessità di individualizzare il dosaggio dei farmaci ad hoc sulla base delle caratteristiche genetiche del paziente stesso. Ottimizzare la biodisponibilità dei farmaci in tutti i distretti in cui il virus si annida e replica è un passo cruciale verso la cura di HIV.

3. **Persistente attivazione del sistema immunitario e Trasferimento cellula-cellula del virus.** Questi rappresentano due meccanismi recentemente identificati che consentono al virus di instaurare un'infezione persistente, contribuendo ad una replicazione virale residua anche in corso di trattamento efficace.

### STRATEGIE PER UNA POTENZIALE CURA DI HIV

Diverse sono le strategie postulate per la cura di HIV:



### Trattamento Precoce

Esso, già durante la fase acuta dell'infezione, mira a ridurre il "pool" di cellule in cui HIV permane in forma latente e a limitare la disseminazione sistemica del virus. Uno studio (abs #151) ha mostrato come il trattamento precoce e prolungato (circa 10 anni) possa ridurre la quantità di HIV-DNA totale ed integrato a livelli paragonabili a quelli osservati negli elite controllers. In linea con questi risultati, uno studio precedente ha mostrato come l'interruzione del trattamento precoce possa correlare con una viremia non rilevabile per un tempo sufficientemente prolungato (in media 6 anni) in una certa quota di pazienti (5/16, 32%) (1).

I fattori che correlano con la viremia non rilevabile in assenza di trattamento non sono stati però ancora identificati. In particolare, dobbiamo comprendere se è sufficiente ridurre il pool di reservoir al di sotto di una certa soglia (cura funzionale) o è necessario eliminare tutti i reservoir (eradicazione completa dell'infezione) per impedire il rebound viremico dopo l'interruzione del trattamento. Per rispondere a questo punto, sono necessari marcatori diagnostici accurati e standardizzati per quantificare il pool di cellule con infezione latente di HIV. Questi marcatori non sono ad oggi ancora disponibili nella pratica clinica.

### Risvegliare il virus nella forma dormiente: eliminazione delle cellule infettate latentemente da HIV

L'obiettivo di questa strategia è di risvegliare (attraverso molecole ad hoc somministrate insieme alla HAART) la replicazione di HIV nelle cellule in cui il virus ha instaurato un'infezione latente. La riattivazione della replicazione virale conduce a morte la cellula infetta, condizione che riduce il pool di reservoir cellulari. Il successo di questa strategia è riposto nella capacità della terapia HAART di impedire nuovi cicli di replicazione virale e presuppone la disponibilità di marcatori diagnostici (ancora non ben definiti) in grado di fornire una misura affidabile di nuovi cicli di replicazione virale e di misurare il pool di reservoir cellulari. Ad oggi sono state identificate diverse molecole in

grado di stanare e risvegliare HIV dallo stato di latenza tra cui IL-7, inibitori della metilazione, somministrazione esogena di Tat, o gli inibitori dell'enzima che segue la deacetilazione degli istoni, condizione necessaria per risvegliare HIV dallo stato di latenza (abs #367, 370, 379).

Per quest'ultima classe, la ricerca è già in fase di sperimentazione nell'uomo. La somministrazione di **Vorinostat** in pazienti trattati con HAART e viremia soppressa determina un aumento dei marcatori indicatori di acetilazione intracellulare e dei livelli di espressione dell'HIV-RNA nelle cellule infettate in modo latente già a poche ore dall'assunzione del farmaco (#157LB).

Nonostante questi primi successi, rimangono da chiarire alcuni aspetti inerenti l'uso di questi composti. In particolare, è fondamentale comprendere se questi farmaci (somministrati singolarmente o in combinazione) possano agire su tutti i tipi di cellule in cui HIV instaura un'infezione latente incluso timociti ed astrociti. Inoltre, non è ancora ben chiara la loro capacità di riattivare la replicazione di altri virus latenti (HBV, virus erpetici, poliomavirus) che potrebbero aggravare il quadro clinico del paziente con HIV.

### Incentivare la risposta immune contro HIV

Uno studio (abs #153) ha mostrato come una potente stimolazione esogena dei linfociti citotossici sia fondamentale per stanare ed eliminare i reservoir cellulari in cui si è avuta la riattivazione della replicazione di HIV. Un altro recente studio ha mostrato come in macachi infettati con SIV, la somministrazione della terapia antiretrovirale insieme con un vaccino contenente particelle inattivate di SIV ed un agonista per i toll-like receptors (cruciali nella risposta immunitaria contro i virus) correli un elevato titolo anticorpale e un controllo a lungo termine della replicazione virale (2).

L'uso di un vaccino terapeutico potrebbe quindi favorire il controllo dei reservoir cellulari di HIV e quindi essere incluso nelle strategie mirate alla cura.

### Rendere le cellule resistenti ad HIV

Recentemente sono state messe a punto delle strategie per rendere i linfociti T CD4 resistenti all'attacco di HIV riducendo l'espressione del gene per il CCR5.

Studi condotti in un modello murino hanno mostrato come l'introduzione della cosiddetta zinc-finger nucleasi nelle cellule progenitrici dei linfociti favorisca la distruzione e la perdita del gene per il CCR5 che permane anche in tutte le cellule figlie.

A seguito dell'infezione da HIV, queste cellule prive del CCR5 trapiantate nel topo si espandono (in quanto non uccise dal virus) prendendo il sopravvento. Nel tempo ciò correla con bassi livelli di replicazione virale e di viremia (3). Recentemente si sta valutando questo approccio anche nell'uomo.

La sua difficoltà e i suoi potenziali effetti tossici ne rendono l'applicazione almeno per il futuro prossimo di difficile realizzazione pratica. Inoltre, questo approccio potrebbe inoltre favorire a lungo andare la comparsa di ceppi con tropismo X4 e quindi andrebbe combinato a strategie volte al controllo anche di questi ceppi.

### CONCLUSIONI

I meccanismi che HIV mette in atto per instaurare un'infezione persistente sono complessi e la loro conoscenza approfondita è cruciale per impostare strategie volte a curare con successo l'infezione da HIV.

La cura di HIV non può inoltre prescindere dalla definizione di marcatori diagnostici accurati per misurare e monitorare il pool di reservoir cellulari di HIV e livelli di replicazione virale criptica in tutti i distretti corporei in cui il virus si annida.

Alla luce di ciò, il sinergismo tra ricerca di base e ricerca clinica ed un approccio multidisciplinare che coinvolga virologi, immunologi, farmacologi e clinici è la chiave per raggiungere questo importante traguardo e per non ripercorrere gli stessi errori compiuti nel tentativo di allestire un vaccino anti-HIV efficace.

Towards a Cure  
Valentina Svicher, Carlo Federico Perno  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

### Referenze dei lavori citati (non presentati al CROI 2012)

1. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, Lefeuvre A, Cardon B, Viard JP, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS* 2010; 24:1598-1601.
2. Vagenas P, Aravantinou M, Williams VG, Jasny E, Piatak M Jr, Lifson JD, et al. A tonsillar Poly(IGL)/

AT-2 SIV therapeutic vaccine maintains low viremia following antiretroviral therapy cessation. *Plos One* 2010; 5(9):e12891.

3. Holt N, Wang J, Kim K, Friedman G, Wang X, Taupin V, et al. Human hematopoietic stem/progenitor cells modified by zinc-finger nucleases targeted to CCR5 control HIV-1 in vivo. *Nat Biotechnol* 2010; 28:839-847.

# L'AMORE DIFFICILE

## HIV: IL CONVITATO DI PIETRA

### L'INCONSCIO CHE AFFIORA

“Sono a letto con la mia ragazza e, mentre stiamo per avere un rapporto, vedo che ai piedi del letto c'è il mio medico, immobile come una statua, che mi fissa con occhi severi.”

Succede che i sogni segnalino un disagio esistenziale. Questo per capire quanto l'inconscio possa farsi beffe della nostra coscienza e come ci possa tradire, travolgendo le nostre convinzioni e l'idea che abbiamo di noi.

L'uomo che mi raccontò questo sogno, sieropositivo, non aveva il coraggio di dire alla donna, con la quale aveva allacciato di recente una relazione, di essere sieropositivo.

Lui prendeva precauzioni prima del rapporto sessuale, cercava di rendere il tutto un meccanismo naturale, rifacendosi all'accezione primaria del “contraccettivo” ossia quella di porre rimedio a un'eventuale gravidanza non desiderata; era entrato sempre più in intimità con la sua partner, un legame fisico all'inizio, ma anche mentale col passar del tempo; eppure, al dunque, dopo i primi rapporti sessuali dettati più da un fervore passionale che da un affetto, aveva cominciato a perdere l'erezione nel momento in cui cominciava a penetrare la donna. Insomma, si bloccava perché sentiva la disapprovazione del suo medico di fronte al rapporto sessuale. Ovviamente, non era il suo medico a disapprovarlo, ma l'immagine disapprovante che lui aveva interiorizzato, e che derivava certo dalla sua condizione di sieropositivo che segue un percorso clinico, quella che gli impediva il rapporto sessuale.

Pertanto, la mentalità libera dell'uomo nulla poteva contro l'auto-condizionamento di uno stato di sieropositività che, come il convitato di pietra, agiva dal suo inconscio per costruire sensi di colpa e conseguentemente *défaillance* autopunitiva.

### IL SESSO E L'AMORE

Il terreno d'incontro fra sessualità e amore è una zona di confine sfumata e provvisoria, a seconda dei movimenti emotivi ed esistenziali consci e inconsci. Qualche volta

si può amare e desiderare e qualche volta no. Quella libertà sensuale e quella capacità d'innamorarsi sono entrambi componenti dell'istinto e questo significa che è l'istinto a orientarci sia al desiderio sessuale, sia alla relazione.

Il sesso e l'amore mai si sono confusi così spesso, in un groviglio tanto difficile da districare, come oggi. C'è chi si ritrae inorridito all'idea del sesso senza amore e chi non riesce a immaginarli uniti.

Nelle civiltà che ci hanno preceduto la sessualità era considerata sacra o demoniaca, ma in ogni caso indipendente dal sentimento d'amore e l'amore era vissuto come fantasia da donnicciole o come semplice motore della riproduzione per il proseguo della specie, ma in ogni caso indipendente dal desiderio sessuale. Dall'antico Egitto alla cultura greca, dal Rinascimento all'Illuminismo e all'epoca romantica fino ai nostri giorni segnati da una spensierata esibizione di anime e corpi, di fusione tra sesso e amore non vi è mai stata traccia.

Si dovrebbe essere liberi di amare, di desiderare e di amare desiderando.

Oggi, questa libertà è un diritto per tutti, uomini e donne, nei loro diversi e possibili orientamenti sessuali. Dalle avanguardie culturali della fine degli anni sessanta il processo di liberazione ha proseguito il suo corso come un fiume in piena fino a sommergere i vecchi modi di vivere e di pensare. Nel nostro tempo si può finalmente essere limpidi e andare a un incontro guardandosi in faccia e dicendo le cose come stanno.

Questa regola però non vale fino in fondo per l'uomo del sogno.

### IL SENTIMENTO RUBATO

C'è una stragrande maggioranza di persone che non si sottopone al test, perché la potenziale condizione di sieropositività ancora non permette, almeno nel nostro Paese, di vivere liberamente non tanto il sesso, quanto l'amore. Ecco dunque, le confusioni e i problemi che avvelenano la vita di molti. Essere co-

stretti alla promiscuità, o allacciare un legame limpido e cristallino? Guardarsi negli occhi alla luce del sole, o lasciarsi abbattere dal vortice virtuale delle chat-line? Sempre più spesso leggo nei profili di potenziali cacciatori online “gente sana per sano sesso”. Che vuol dire? Alla larga i potenziali trasmettitori di malattie sessualmente trasmesse? Le persone sono consapevoli che oltre all'hiv, esistono le epatiti, la gonorrea, il papilloma virus e la clamidia. Quest'ultima malattia, tra l'altro, è in crescente aumento fra i giovanissimi, che a scuola seguono l'ora di religione, ma non i corsi di educazione sessuale. Il sesso è un argomento tabù già in seno alla famiglia, perché le istituzioni non fanno niente, o quasi, perché non sia un terreno minato?

Purtroppo, la condizione del sieropositivo responsabile, per quanto sia a poco a poco sempre più normalizzata, per i più rimane ancora una discriminata da cui salvaguardarsi, o scappare a gambe levate.

L'uomo del sogno vive come tutti, capace di essere maschile, sa di essere determinato, forte, deciso, sa di poter scegliere e rinunciare, sa cosa vuole e fa il necessario per ottenerlo, ma al dunque si blocca. Il sentimento gli viene rubato, negato, è inevitabile lo scontro fra una coscienza liberata e un inconscio ancora prigioniero. È inevitabile lo schiacciamento delle sovrastrutture sociali sulle spalle del singolo individuo che si sente “diverso”, arginato e relegato a non poter vivere incondizionatamente il proprio desiderio di continuità affettiva.

Sarà capitato a qualcuno di voi (sieropositivo o sieropositiva) di scegliere tra verità, e quindi la discesa libera nella valle dei sentimenti, o sotterfugio, e quindi il ritorno nella caverna delle ombre. Ma nell'ombra ci si limita a osservare da spettatori la vera vita.

### UNA SESSUOFOBIA TUTTA NOSTRANA

La potremmo definire DOP l'omofobia che serpeggia in Italia, protetta a tal punto e così ben curata, da durare da più di duemila anni in un perfetto stato di conservazione ben

radicato nell'inconscio collettivo del mondo cristiano, e non solo. Se la religione, soprattutto nel nostro Paese, ha svolto un ruolo determinante nella costruzione di una mentalità sessuofobica, la società civile nel suo insieme l'ha sorretta nel corso del tempo con tenace ipocrisia e zelo confessionale. Il motivo è semplice: la mentalità sessuofobia si fa scudo dei sentimenti elevati per giustificare il piacere e, di conseguenza, poter unire sesso e amore.

Ancora oggi, nonostante l'hiv, la globalizzazione, le nuove leggi e i nuovi costumi, la Chiesa cattolica vieta l'uso del preservativo, esclude i divorziati dalla Comunione e ai ragazzi comanda la castità.

Naturalmente ben pochi rispettano queste regole: a cominciare dai ragazzi che convivono prima di sposarsi, ai preti che s'innamorano e vivono una vita sessuale come tutti, ai divorziati cattolici che fanno regolarmente la Comunione.

Le regole non si rispettano, ma in un modo o nell'altro sono ancora cariche di energia e producono danni: sensi di colpa, *défaillance* sessuali, blocchi, stati di angoscia. È necessario estirpare tutto ciò dall'inconscio. E, nel caso di un sieropositivo, riuscire a comunicare la propria condizione senza inutili e controproducenti drammi.

### L'ARMATA ROSSA DEL CONSUMISMO

Come la nuova libertà sessuale si è trasformata in prodotto, di conseguenza anche il corpo, sia maschile che femminile, è diventato più un oggetto di consumo che una sede di istinti, è più uno status symbol che una fonte di piacere.

Doppio tranello per un sieropositivo responsabile in terapia: non solo la difficoltà di comunicare la propria condizione al partner, ma anche gli effetti collaterali metabolici della terapia, oramai oggetto principe delle lunghe aspettative di vita che si hanno nella convivenza con l'hiv.

Perché se un tempo, in particolar modo negli anni settanta, le correnti culturali alternative si proponevano di depenalizzare la sessualità, etero, omo, bisessuale o transgender che fosse, di difenderla come libera espressione di sé, ora è ridotta a merce, a una provocazione carnevalesca. Tutto è apparenza *nell'industria del mercato*, dove la sessualità si vende bene.

Un tempo c'erano i movimenti di liberazione, oggi gli asservimenti strumentali, ma sarà da quelle origini che bisognerà pur ripartire. Solo che in questa esibizione, in questo libero consumo di corpi e di emozioni chi, sieropositivo, è affetto da lipodistrofia, si sente ancora più ghettizzato e deve correre a ripari estetici di non poco impegno economico (se si vuol affidare a mani esperte che non lo rovinano).

### L'AMORE DIFFICILE

Voglio segnalarvi, a tal proposito, un saggio della psicoanalista Marina Valcarengi (L'amore difficile, relazioni al tempo dell'insicurezza, Bruno Mondadori) dove è approfondito il tema dell'insicurezza entrando nella sfera più privata, l'amore e la difficoltà ad avere relazioni se si è malati di insicurezza. E chi più di un sieropositivo è malato di insicurezza...? Ce ne sono molti, ragione in più per dire che la sieropositività è uno stato di alterazione esistenziale né più né meno accettabile di altri "mali" di vivere che ci affliggono.

L'autrice analizza la paura della solitudine sentimentale, attraverso storie di pazienti equamente distribuiti per sesso e per età. Certo, la psicoanalisi non serve a tenere a bada la paura - come la stessa autrice dice - di soffrire, ma qualche volta può dare un nome alla sofferenza e soprattutto la consapevolezza di non essere comunque esonerati dal dolore. Nel libro si descrive un'educazione sentimentale, che serve ad essere più felici in una relazione, ma non a proteggerci dai fallimenti e dalle conclusioni. L'amore non è sbagliato perché entra in crisi o finisce, le cose nella vita finiscono e basta. È la qualità del rapporto e non la sua eternità che l'educazione sentimentale aiuta a difendere.

Le responsabilità di un'educazione sentimentale (e sessuale) ricadono sulla famiglia, sulla scuola, sull'ambiente sociale di appartenenza, ma ogni essere umano può, nel corso del tempo, contrastare un'educazione sbagliata che certo non aiuta la relazione d'amore.

Nel campo dell'hiv-aids l'attivismo moderno è quell'educazione che tutti dovrebbero avere per considerare questa condizione, quando controllata e curata, una guarigione dallo stigma, che ahimè ancora oggi pervade gran parte delle coscienze.

*"Due persone s'innamorano perché da qualche parte nel loro inconscio si riconoscono. Se si ha il coraggio di farsi vedere per quello*

*che si è in quel momento, se si vive in pienezza la propria vita, se si va verso il prossimo con curiosità, se si esprimono le proprie opinioni, se si è spontanei, se non si cerca niente, ma si è aperti a quello che può succedere, allora può essere che fra gli sconosciuti si riconoscano amici e nemici, persone interessanti e noiose, simili e diverse, e qualche volta anche un amore."*



# 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 PRO-

PRIO 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.*

piumose derivanti dalla modificazione che i piccoli denti del calice subiscono con la maturazione. La loro presenza ne aiuta la dispersione per mezzo del vento.

#### ANSIA E SONNO

La Valeriana è forse la pianta medicinale più conosciuta per le sue caratteristiche neurosedative; entrando a far parte di numerose specialità farmaceutiche da sola o in associazione. Alcuni studi clinici effettuati su pazienti con **insonnia lieve** hanno dimostrato che la valeriana riduce il tempo necessario per addormentarsi e migliora la **qualità del sonno** nelle prime ore della notte, mentre non ha praticamente alcuna azione nelle ore successive di sonno.

E' interessante notare che queste sperimentazioni dimostrano che la pianta è quasi altrettanto efficace delle benzodiazepine nel favorire il sonno, senza provocare sonnolenza al risveglio come invece fanno alcuni farmaci sonniferi ad azione più prolungata.

In media l'84% dei pazienti trattati con la valeriana e il 73,4% di quelli trattati con oxazepam (una nota benzodiazepina) giudicavano sia l'**efficacia** sia la **tollerabilità** del trattamento in modo decisamente positivo.

Altri studi clinici rigorosi fatti su pazienti che soffrivano di **sindrome ansiosa** hanno dimostrato che la valeriana è abbastanza vicina come efficacia antiansiosa alle benzodiazepine ma, a differenza di questi farmaci, non provoca stordimento o sonnolenza durante il giorno e consente quindi a chi la prende di lavorare in perfetta efficienza.

Questi studi hanno dimostrato che la valeriana è utile anche in persone con **ansia** durante le ore del giorno. In questo caso va presa al mattino al risveglio e nel tardo pomeriggio.

#### PROPRIETA'

Le radici contengono in particolare un olio essenziale ricco in monoterpeni e sesquiterpeni (acidi valerenici), valepotriati (lipofili e fortemen-

te instabili), lignani e alcalidi (actinidia). La maggior parte di queste sostanze esplica un'azione sui recettori per il GABA (l'acido gamma-amino-butirrico, un neurotrasmettitore inibitore, viene sintetizzato dall'organismo a partire dal glutammato. Con gli anni, la relativa concentrazione diminuisce. Questo amminoacido viene utilizzato dal cervello per favorire la calma e la tranquillità aiutando a neutralizzare gli effetti eccitanti del glutammato. In altri termini, il GABA è l'arma chiave del cervello per lottare contro lo stress).

#### MODALITA' DI ASSUNZIONE E CONTROINDICAZIONI

Per l'azione sinergica, una buona associazione è data dalla Valeriana insieme al Biancospino e alla Passiflora, in percentuali diverse in base al risultato che si desidera ottenere (ansiolitico, neurosedativo o cardiosedativo). La pianta e i suoi derivati possono essere utilizzati nella prevenzione e nella cura di attacchi di panico, crisi di angoscia, tremori, crampi addominali, irritabilità, tensione nervosa, insonnia, vertigini psicogene, colon irritabile, palpitazioni, cefalea, ecc.

La posologia nelle forme ansiose acute è di 200-400 mg di estratto secco, 2-3 volte7die, o di 300-400 mg coricandosi.

#### INTERAZIONI

La valeriana non dovrebbe essere usata in concomitanza coi barbiturici perché potrebbe verificarsi un'eccessiva sedazione.

#### CURIOSITA'

La Valeriana era considerata nel mondo antico, come una sorta di "**panacea**", in grado di risolvere un gran numero di disturbi, in particolare quelli nervosi e di tipo convulsivo.

Il nome botanico si deduce dal latino *valere* (rigoroso, sano). Il nome popolare, **erba dei gatti**, proviene dal fatto che la pianta fresca esercita un'attrazione di tipo "stupefacente" sui gatti ed è forse questo il motivo per il quale, pur essendo decorativa, la si incontra raramente nei giardini.



#### VALERIANA OFFICINALIS

È una pianta a fiore (angiosperma) appartenente alla famiglia delle Valerianacee. È la più nota del genere Valeriana, costituito da oltre 150 specie, maggiormente divulgate nelle regioni boschive europee e, in parte, anche in Nord America e nelle regioni tropicali sudamericane. Si tratta di una pianta erbacea e perenne, con breve rizoma stolonifero, fusto eretto e solcato in superficie da scanalature, radici fibrose emananti uno sgradevole e penetrante odore; in condizioni ottimali può raggiungere altezze superiori al metro.

Le foglie sono opposte e prive di stipole, con picciolo presente solo nelle inferiori (le superiori sono sessili); tutte si presentano composte e imparipennate, costituite da 11-19 *foglioline* a lamina intera o dentata e di un bel colore verde intenso. I fiori, leggermente profumati, si trovano riuniti a formare un particolare tipo di infiorescenza detta corimbo; sono ermafroditi, con calice ridotto e corolla a 5 petali, tubolare e dal colore rosa chiaro; l'*androceo* è composto da 3 stami, il *gineceo* da un pistillo tri-carpellare con ovario infero ed uniloculare.

La fioritura avviene in aprile-giugno e l'impollinazione è entomogama (tramite Insetti). Il frutto è un achenio striato provvisto di setole

# NEVIRAPINA: NUOVA FORMULAZIONE

TERAPIA  
FILIPPO VON SCHLÖSSER

**NEL MARZO 2012 (GU N.67 DEL 20-3-2012) BOEHRINGER INGELHEIM HA OTTENUTO L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN ITALIA DI UNA NUOVA FORMULAZIONE DI**

**NEVIRAPINA, INIBITORE NON NUCLEOSIDICO DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NNRTI) USATO PER TRATTARE L'INFEZIONE DA HIV/AIDS (NOME COMMERCIALE VIRAMUNE®).**

## NEVIRAPINA È ORA "ONCE A DAY"

Ora il farmaco è dunque disponibile in compresse da 400 mg (adulti e adolescenti) e da 100 mg (bambini con più di tre anni), entrambe a rilascio prolungato e quindi in monosomministrazione giornaliera. Il principio attivo è sempre nevirapina, la cui prima approvazione è del 1996 in USA e del 1997 in Europa: con questa nuova formulazione sarà possibile assumere una sola compressa del farmaco una volta al giorno, rispetto alla doppia somministrazione della precedente formulazione.

Molte aziende farmaceutiche, venendo incontro alle esigenze del paziente, hanno percorso la strada di riformulare i farmaci al fine di ridurre il numero di somministrazioni giornaliere. La nuova formulazione ha dunque il vantaggio di migliorare la praticità del trattamento, l'aderenza del paziente alla terapia, mantenendo immutata l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

## GLI STUDI

Sono due gli studi clinici che hanno portato a questa nuova formulazione: lo studio **VER-xVE** condotto su 1068 pazienti naive al trattamento e lo studio **TRANxITION** su 443 pazienti già in trattamento con la formulazione a rilascio immediato (quella tradizionalmente conosciuta).

Dall'analisi dei dati è emerso come l'*endpoint* dello studio per la carica virale, ovvero carica virale < 50 copie/ml alla settimana 48 + 4, fosse stato raggiunto dall'81% dei pazienti del gruppo nevirapina a rilascio prolungato, contro il 76 per cento dei soggetti trattati con nevirapina a rilascio immediato. Più in particolare, la percentuale di risposta alla terapia per la formulazione a rilascio prolungato e per quella a rilascio immediato è risultata, rispettivamente, del 73% e del 71% nei pazienti con HIV-RNA > 100.000 copie/ml al basale e dell'85% e del 79% nei pazienti con HIV-RNA al basale ≤ 100.000 copie/ml. Il passaggio dalla prima alla seconda formulazione

nei pazienti con carica virologica soppressa (carica virale < 50 copie/ml) è stato analizzato nel corso dello studio di non inferiorità randomizzato in aperto a gruppi paralleli denominato **TRANxITION**.

Dopo 24 settimane di *follow-up*, il mantenimento dello soppressione della carica virale (soppressione della carica virale < 50 copie/ml) è stato osservato nel 93,6% dei pazienti (276 su 295) che hanno assunto nevirapina a rilascio prolungato e nel 92,6% (137 su 148) di quelli che hanno continuato con nevirapina a rilascio immediato.

Per entrambi gli studi gli endpoint primari erano la dimostrazione dell'efficacia e sicurezza della nuova formulazione di compresse da 400 mg a rilascio prolungato: oltre a dimostrare l'efficacia, essi hanno confermato il profilo di sicurezza e tollerabilità della nuova formulazione. I risultati sono infatti stati coerenti con i dati già noti di nevirapina a rilascio immediato, anzi lo studio ha evidenziato una tendenza verso una minore incidenza di eventi avversi nei pazienti trattati con nevirapina a rilascio prolungato rispetto ai pazienti trattati con nevirapina a rilascio immediato, sia per quanto concerne il numero cumulativo di eventi avversi, sia per le percentuali di interruzione del trattamento farmaco-correlate e gli eventi avversi di grado 3 e 4.

Anche il profilo di sicurezza e tollerabilità della nuova formulazione nel paziente pediatrico è risultato sovrapponibile a quanto già noto con la precedente formulazione. Non sono state osservate difficoltà nei bambini ad ingerire le nuove compresse.

## COME SI ASSUME?

La dose raccomandata per i pazienti adulti, che iniziano la terapia per la prima volta con nevirapina, è di una compressa da 200 mg a rilascio immediato una volta al giorno per i primi 14 giorni e, in seguito, si continuerà il trattamento con una compressa da 400 mg a rilascio prolungato una volta al giorno, in associazione con gli altri farmaci prescritti dall'infettivologo.

A tal proposito Boehringer-Ingelheim ha anche previsto la commercializzazione di una nuova specifica confezione da 14 compresse di farmaco con compresse 200 mg da utilizzare per il periodo di induzione (prime 14 giorni) della terapia nei pazienti che iniziano il trattamento, per poi passare alla confezione contenente compresse da 400 mg a rilascio prolungato.

Per i pazienti che sono già in trattamento con 2 compresse di nevirapina due volte al giorno, il passaggio alla nuova formulazione a rilascio prolungato da assumere una sola volta al giorno, sarà invece immediato.

## PREZZI DI CESSIONE ALL'ENTE (STRUTTURE SANITARIE)

**Viramune® XR**, confezione contenente 30 compresse da 400 mg ha un prezzo leggermente inferiore rispetto alla vecchia formulazione e indicazioni terapeutiche non variate.



# BENEFICI DELLA FIXED DOSE COMBINATION

## INTRODUZIONE

L'aderenza al trattamento è una condizione imprescindibile per il successo di una terapia a lungo termine com'è quella antiretrovirale (ARV).

Le combinazioni a dosi fisse (fixed-dose combinations - FDC) sono "disegnate" appositamente per semplificare il regime posologico e potenzialmente migliorare la compliance del paziente. Tuttavia, i dati che comparano l'incremento di aderenza alla terapia tra FDC e combinazioni di farmaci tradizionali sono limitati.

Infatti, non sono molti gli studi che valutano la compliance e l'outcome dei pazienti alla FDC in HIV, maggiore è invece il loro numero in altri campi medici, quali diabete o ipertensione. Inoltre, non vi sono studi di farmacoeconomia che valutino l'effettiva spesa con le FDC rispetto a regimi tradizionali ponendo l'accento non solo sul costo della FDC, ma anche sulla riduzione della spesa della malattia e minor costo sociale grazie all'aumento della compliance del paziente, come si può immaginare per riduzione di accessi ospedalieri e visite per complicanze, cambiamenti di regime terapeutico, emergenza di ceppi virali resistenti, migliore qualità della vita per riduzione del numero di pillole.

## LA QUALITÀ DELLA VITA

Fin dal 1948 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha posto l'accento sull'importanza della qualità della vita del paziente (QoL): "la salute è lo stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale e non solamente l'assenza di malattia".

Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, cioè migliore QoL possibile correlata alla salute (*Health Related Quality of Life* - HRQoL), rientra tra gli obiettivi primari della ART.

Le Linee Guida italiane sottolineano come, al fine di ottenere la migliore HRQoL possibile, ulteriori sforzi dovrebbero essere indirizzati verso l'implementazione di misure paziente-centrate nella pratica clinica, in considerazione

del fatto che i pazienti sono gli unici che possono fornire la prospettiva reale sull'efficacia globale delle terapie [1].

In questo ambito, si collocano anche le strategie per la semplificazione del trattamento quali l'uso delle FDC o delle monosomministrazioni giornaliere (Tab.1) [2].

### Tabella 1

FDC in commercio negli Stati Uniti o in fase di studio [2].

FARMACI APPROVATI DALLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA/USA)	TIPOLOGIA
AZT/3TC	Dual NRTI
d4T/3TC*	Dual NRTI
ABC/3TC	Dual NRTI
TDF/FTC	Dual NRTI
TDF/3TC*	Dual NRTI
AZT/3TC/NVP*	NNRTI+dual NRTI
d4T/3TC/NVP	NNRTI+dual NRTI
AZT/3TC/ABC	Triplice NRTI
TDF/FTC/EFV	NNRTI+dual NRTI
TDF/3TC/EFV*	NNRTI+dual NRTI
LPV/r	Boosted PI
RPV/TDF/FTC	NNRTI+dual NRTI
<b>In studio</b>	
Dolutegravir/ABC/3TC	Inibitore integrasi+dual NRTI
Elvitegravir/cobicistat/TDF/FTC	Inibitore integrasi boosted +dual NRTI
ATV+RTV (coblistat)	Boosted PI
* Combinazione non disponibile in US e in EU.	
3TC, lamivudina; ABC, abacavir; ATV, atazanavir; AZT, zidovudina; d4T, stavudina; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabina; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NNRTI, inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa; NRTI, inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa; NVP, nevirapina; PI, inibitore proteasi; RPV, rilpivirina; RTV, ritonavir; TDF, tenofovir.	

## ALCUNI STUDI A SUPPORTO

In uno studio del 2008, si è valutato lo switch da abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) BID a ABC/3TC (Kivexa) QD in 94 pazienti.

A 4 settimane, si è visto un incremento di aderenza con la FDC: compliance nell'assunzione [99.2% (90.7–100%) vs 96.6% (60.0–100%) (P=0.017)]; compliance nella dose [97.1% (64.3–100%) vs 91.9% (33.3–100%) (P=0.016)];

compliance nel tempo di assunzione [95.5% (53.8–100%) vs 86.3% (4.3–100%) (P=0.006)] e aumentava anche il gradimento della terapia [92% (82–99%) vs. 85% (75–93%) (P=0.004)]. Lo studio ha dimostrato che il passaggio alla FDC migliorava l'aderenza e il gradimento della terapia senza l'emergenza di nuovi eventi avversi (AE) o perdita del controllo virologico a 4 e a 8 settimane, anche se il follow-up era breve.

La conclusione degli autori era che i regimi QD rappresentano un supporto importante per l'aumento dell'aderenza e del gradimento della terapia [3].

In uno studio prospettico multicentrico italiano, 212 pazienti con carica virale (VL) <50 copie/mL sostituivano la terapia di emtricitabina (FTC) + tenofovir (TDF) + efavirenz (EFV) o di 3TC+TDF+EFV con una singola pillola di FTC/TDF/EFV. A un mese dallo switch alla FDC l'aderenza passava dal dato iniziale del 93.8% al 96.1% (P<.01) e si manteneva per il tempo dello studio (96.2% a 6 mesi).

La QoL migliorava dal 68.8% al 72.7% (P=0.042) ed era associata a una migliore percezione dello stato di salute e di minor numero di AE (P<.0001). La media dei CD4 aumentava da 556 a 605 cellule/ $\mu$ L (P<.0001). All'ultimo follow-up il 98% dei pazienti manteneva la VL<50 copie/mL e il 100% <400 copie/mL. Gli autori concludevano evidenziando che la sostituzione con la FDC portava a un miglioramento sia dell'aderenza che della QoL, mantenendo la soppressione virologica e l'efficacia immunologica [4].

In uno studio retrospettivo dello scorso anno, condotto su 2460 pazienti, sono stati valutati i fattori associati alla persistenza nell'iniziale terapia antiretrovirale. Tra i vari fattori emersi, la FDC era associata ad un rischio significativamente più basso di sospensione della terapia (HR, 0.39; P<.001) [5].

Un altro studio del 2011 ha indagato i fattori associati alla completa aderenza alla terapia (intesa come nessuna dose saltata/dimenti-

cata). Solo il 54 % dei pazienti aveva una completa aderenza e tra questi c'era una più bassa percentuale di ospedalizzazioni (11% vs 28%;  $P<.0001$ ) e di accessi al pronto soccorso (26% vs 34%;  $P<.09$ ); chi assumeva la FDC aveva una completa aderenza più elevata di coloro che assumevano terapie libere (OR 2.1,  $P<.05$ ), un numero elevato di pillole era associato a una più bassa aderenza (OR 0.93,  $P<.05$ ).

Da quest'analisi si desume che regimi terapeutici che riducano il numero di pillole possono contribuire a migliorare l'aderenza alla terapia e il benessere clinico del paziente, limitando anche l'accesso alle risorse ospedaliere [6].

### POCHI I DATI DI FARMACOECONOMIA

In letteratura è presente un unico studio di farmacoeconomia che ha indagato il costo effettivo della FDC rispetto alle formulazioni libere.

Da un database statunitense di pazienti HIV/AIDS (MEPS) sono stati individuati 171 pazienti dal 2001 al 2006, di questi il 53% assumeva una FDC. Il costo totale di tutti i pazienti in FDC nel periodo di studio era stato di \$1,103,630, mentre quello del gruppo di controllo di \$832,645; in media il costo annuale per paziente era di \$15,766.15 per la FDC vs \$11,895.21 per la terapia libera.

La QoL aggiustata per anno (QALY) era più elevata per i pazienti che assumevano la FDC (QALY media della terapia libera di 0.599 [95% CI=0.544-0.653] vs quella della FDC di 0.684 [95% CI=0.633-0.734], differenza non significativa).

Dato un costo incrementale medio annuo di \$3870.94 per la FDC rispetto alla terapia libera e un guadagno incrementale annuo di QALY di 0.085, il rapporto incrementale di costo-utilità (ICUR) era di \$45,540.49 per QALY addizionale.

Questo valore risulta accettabile e al di sotto del valore soglia di disponibilità a pagare di \$50,000 per QALY incrementale. In questo studio vi sono delle limitazioni intrinseche per l'uso del MEPS: non sono disponibili dati clinici (durata della terapia, CD4 e VL) e quindi non si può calcolare il costo aggiuntivo di eventuali eventi di progressione di malattia, accesso ospedaliero, emergenza di virus resistenti e quindi non si possono fare delle valutazioni economiche di impatto a lungo termine della FDC sulla salute dei pazienti [7].

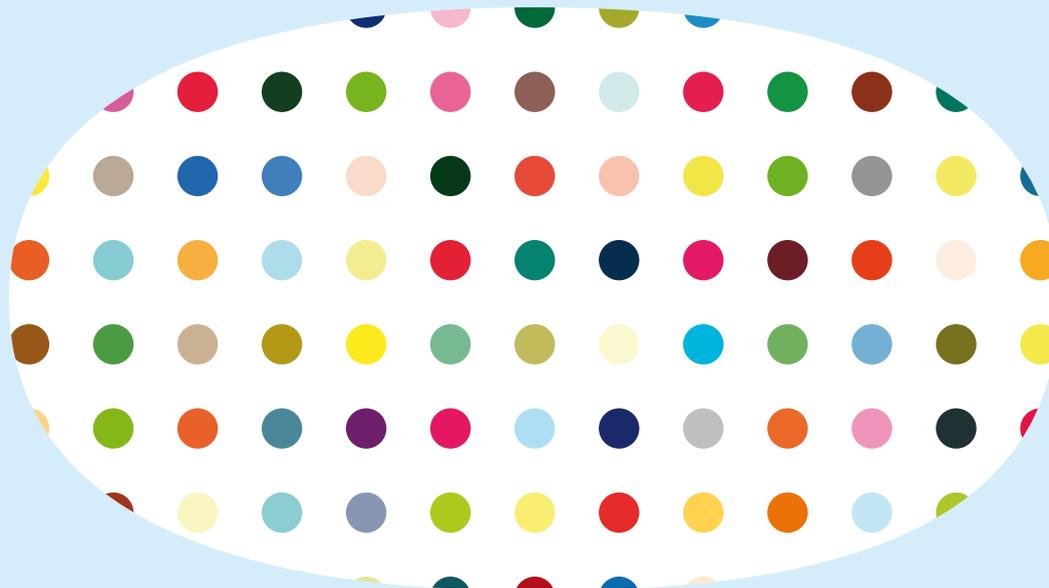
### CONCLUSIONI

Le ultime Linee Guida DHHS (USA) sottolineano come la semplificazione della terapia sia un'opzione importante per molti pazienti in trattamento con ARV.

Gli obiettivi della semplificazione (gestionale) sono il miglioramento della QoL e dell'aderenza alla terapia attraverso la riduzione del numero di pillole con conseguente riduzione delle tossicità a breve e lungo termine, riduzione del rischio di fallimento virologico, conservazione di opzioni terapeutiche future, ma anche ottimizzazione del rapporto costo-efficacia, riduzione del numero di eventi che richiedono ospedalizzazione e ritardo della progressione di malattia [8].

Da un punto di vista di spesa è sicuramente vero che le FDC hanno un costo immediato più alto delle combinazioni libere, tuttavia nel lungo termine, assicurando una miglior compliance e poiché, come visto nel lavoro di farmaco economia [7], il rapporto costo-efficacia delle FDC è entro i limiti di accettabilità, esse potrebbero garantire un risparmio economico in termini di riduzione del fallimento terapeutico, riduzione di accessi ospedalieri per complicanze e progressione della malattia, riduzione dell'emergenza di virus resistenti e conservazione di nuove opzioni terapeutiche in cui si debbano utilizzare nuovi farmaci più costosi.

Purtroppo ad oggi, in letteratura mancano studi di farmacoeconomia che valutino questi aspetti fondamentali nell'impiego delle FDC.



### BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Ottobre 2011.
2. Nachega JB, Rosenkranz B, Pham PA. Twice-daily versus once-daily antiretroviral therapy and co-formulation strategies in HIV-infected adults: benefits, risks, or burden? *Patient Preference and Adherence* 2011;5: 645-651.
3. Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ and for the Efavir-Ziagen (EZ) Switch Study Team Chelsea and Westminster Hospital and St Stephen's Research, London, UK. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. *HIV Medicine*. 2008; 9: 667-672.
4. Airolidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, Bai F, Orofino G, Sighinolfi L, Gori A, Suter F, Maggiolo F. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Preference and Adherence*. 2010; 4: 115-125.
5. Juday T, Grimm K, Zoe-Powers A, Willig J, Kim E. A retrospective study of HIV antiretroviral treatment persistence in a commercially insured population in the United States. *AIDS Care*. 2011; 23: 1154-1162.
6. Juday T, Gupta S, Grimm K, Wagner S, Kim E. Factors Associated with Complete Adherence to HIV Combination Antiretroviral Therapy. *HIV Clin Trials* 2011;12:71-78.
7. Ganguli A, Wang J, Gourley DR. Does combining antiretroviral agents in a single dosage form enhance quality of life of HIV/AIDS patients? A cost-utility study. *Res Social Adm Pharm*. 2011 Jun 27. [Epub ahead of print].
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011;1-166. Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 2012 March

# EVOLUZIONE DELLA HAART

# SINGLE TABLET REGIMEN (STR)

## SEMPLIFICAZIONE: ESSENZA DELL'INNOVAZIONE

### COS'È L'STR?

Il Single Tablet Regimen definito come forma farmaceutica contenente l'intero regime terapeutico da assumere una singola volta al giorno in una singola compressa (one pill, all HAART), è il risultato naturale della lunga evoluzione del trattamento dell'infezione da HIV cominciata circa 20 anni fa e sempre tesa alla ricerca di efficacia, tollerabilità e gestibilità di una terapia che basa il suo successo terapeutico sull'assunzione continuativa e regolare di una combinazione di antiretrovirali per tutta la vita della persona con HIV.

### PERCHÉ L'STR?

La continua ed attuale ricerca di nuovi principi attivi ARV sempre più potenti ed efficaci, infatti, non avrebbe molto senso se non si accompagnasse contemporaneamente al dogma incontrovertibile della medicina secondo il quale "nessun farmaco è efficace se non viene assunto dal paziente".

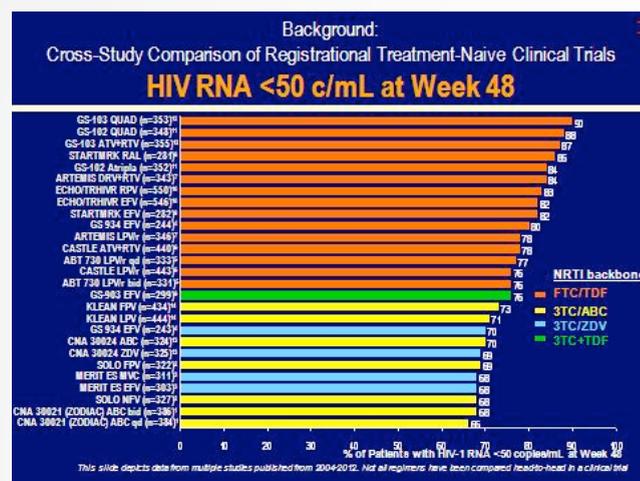
In HIV questa affermazione, tanto scontata quanto vera, deve però essere ulteriormente enfatizzata in considerazione del fatto che la non ottimale assunzione del farmaco non si limita alla perdita di efficacia della terapia stessa, ma costituisce la base del fallimento terapeutico attraverso l'esposizione del paziente a possibili e pericolose resistenze del virus e alla conseguente riduzione delle opzioni terapeutiche necessarie a garantire la salute del paziente attraverso i decenni di terapia a venire.

### ULTIMI DATI A SUPPORTO

Di fatto, l'evoluzione della terapia HIV ha raggiunto livelli di efficacia crescenti negli anni e sempre più entusiasmanti (gli ultimi dati presentati al CROI riportano percentuali di pazienti a viremia soppressa di oltre il 90% con la combinazione QUAD in STR; Fig 1) rappresentando probabilmente il più grande successo della medicina moderna. Oggi, infatti, il trattamento ARV è non solo in grado di controllare con successo l'infezione potenzialmente mortale dell'HIV, ma è addirittura in grado di ridurre drasticamente la trasmissione dell'infezione stessa attraverso il semplice trattamento delle persone con HIV (Studio 052 definito "breakthrough of the year" dalla rivista *Science* 2012, vedi Delta n. 57).

Questo incredibile risultato è stato raggiunto grazie all'enorme determinazione di pazienti, clinici, ricercatori scientifici, autorità sanitarie e aziende produttrici che hanno condotto insieme con grande impiego di energie e risorse un percorso vincente contro il virus **chiaramente guidato e controllato dall'approccio scientifico su cui si basa la medicina moderna: la medicina basata sull'evidenza (EBM) caratterizzata da un grande rigore scientifico che ha permesso di minimizzare gli errori e la dispersione di energie e vite umane in approcci alternativi e visionari (magari creativi e interessanti ma non supportati da solide evidenze).**

Figura 1



### STR: IL RAZIONALE È NATO PER IL PAZIENTE

Sulla base di questi successi si sta ora aprendo una nuova era della HAART, nella quale la lunghissima prospettiva di vita delle persone con HIV e la disponibilità di armi terapeutiche multiple ed efficaci, **permette di espandere il concetto di successo clinico dalla semplice efficacia virologica (a 48-96 settimane espressa come % di pazienti con soppressione virale nel protocollo di ricerca) al successo clinico inteso come raggiungimento e mantenimento nel tempo della piena soppressione virologica nella vita reale del paziente (persistenza del regime terapeutico).**

Sappiamo bene, infatti, che nella vita reale del paziente HIV+ vi sono numerosi fattori di

distrazione o interferenza dalla terapia ARV (pluri-trattamenti per comorbidità associate, stigma della patologia e quindi della terapia, effetti collaterali del trattamento, dimenticanze involontarie o volontarie delle assunzioni della terapia, auto semplificazioni terapeutiche, vacanze terapeutiche, ecc.)

E' evidente che questo obiettivo può essere raggiunto solo con regimi terapeutici efficaci e ben tollerati dal paziente, **ma anche caratterizzati da una gestione semplice e ottimizzata sia dal punto di vista dell'impatto organizzativo nella vita del singolo paziente che sulla organizzazione delle già deboli strutture sanitarie** (carichi di lavoro del personale, frequenze di controlli e monitoraggio, frequenza di modifica degli schemi terapeutici, difficoltà linguistiche tra operatore sanitario e paziente, ecc.)

Il Single Tablet Regimen (STR) si cala perfettamente in questa realtà avendo in sé il valore intrinseco della semplicità gestionale (l'intero regime terapeutico in una singola compressa da assumere una singola volta al giorno) **che determina una serie di vantaggi clinici a beneficio del paziente.** Primo fra tutti la **ovvia**

**migliore aderenza di una formulazione facile da assumere e da ricordare,** ma di ancora maggiore importanza è la caratteristica di **unicità della somministrazione ("all or nothing"- assunzione di tutto il regime o di nessun componente) che non permette la possibile dimenticanza involontaria o volontaria di parte della terapia (aderenza selettiva).**

E' quest'ultimo, infatti, il tipo di aderenza sub ottimale più pericoloso per il paziente in quanto, in molti casi, l'assunzione parziale del regime terapeutico **apre un importante varco nella barriera che il regime completo HAART crea nei confronti del virus** permettendogli di selezionare ceppi virali resistenti e portando al fallimento del regime terapeutico in atto.



Figura 2

### UN'ANALOGIA ILLUMINANTE

Giocando con le analogie a realtà distanti dalla terapia e dall'HIV, potremmo affiancare quanto sta accadendo in HIV con quanto sta accadendo in altri ambiti della nostra vita quotidiana in forte evoluzione. Pensiamo ad esempio all'evoluzione dell'elettronica che ci accompagna nella vita quotidiana.

La grande innovazione della comparsa e diffusione di internet e della telefonia cellulare (anni 90) inizialmente per pochi e di gestione complessa e costosa è forse paragonabile alla comparsa dei componenti ARV efficaci avvenuta quasi negli stessi anni e caratterizzati da una complessa gestione sia per schema terapeutico che per tollerabilità.

Successivamente in una seconda fase i tools elettronici hanno migliorato il loro accesso e il loro utilizzo (sistemi operativi semplici "window", economicità, design) rendendoli efficaci per il grande pubblico e non solo per gli "addetti ai lavori". Il moltiplicarsi dei tool elettronici necessari (Internet, mp3, cellulari, mail, navigazione satellitare, etc) e il loro sempre maggior utilizzo ha reso però difficile la loro fruibilità a causa della complicata gestione logistica e pratica di un complesso sistema di strumenti separati.

Analogamente lo sviluppo delle strategie HAART in regimi pluri-compresse da assumere in più somministrazioni al giorno anche se caratterizzate da eccellenti performance nel setting di studi clinici, risul-

tavano e risultano di difficile gestione nella vita pratica del paziente.

L'ultima ed inarrestabile evoluzione della tecnologia è quella dei nostri giorni in cui l'ottimizzazione si concretizza nella sintesi di tutto il complesso sistema di strumenti elettronici in un **singolo** strumento maneggevole, completo, unico e inseparabile nei suoi componenti ma assolutamente individualizzato in ogni suo esemplare attraverso la scelta di specifiche "Apps" adatte per ogni tipologia di utente: lo smartphone (I-Phone ; I-Pad o simili) così largamente diffuso in tutti gli strati della popolazione.

Nella clinica per l'HIV, questa terza fase, appena avviata, è probabilmente rappresentata dalla comparsa e dallo sviluppo dei Single Tablet Regimens (STR), formulazioni contenenti tutti i componenti necessari al paziente per controllare efficacemente e nel tempo la propria soppressione virologica in un formato a singola compressa, unica, indivisibile da assumersi una sola volta al giorno.

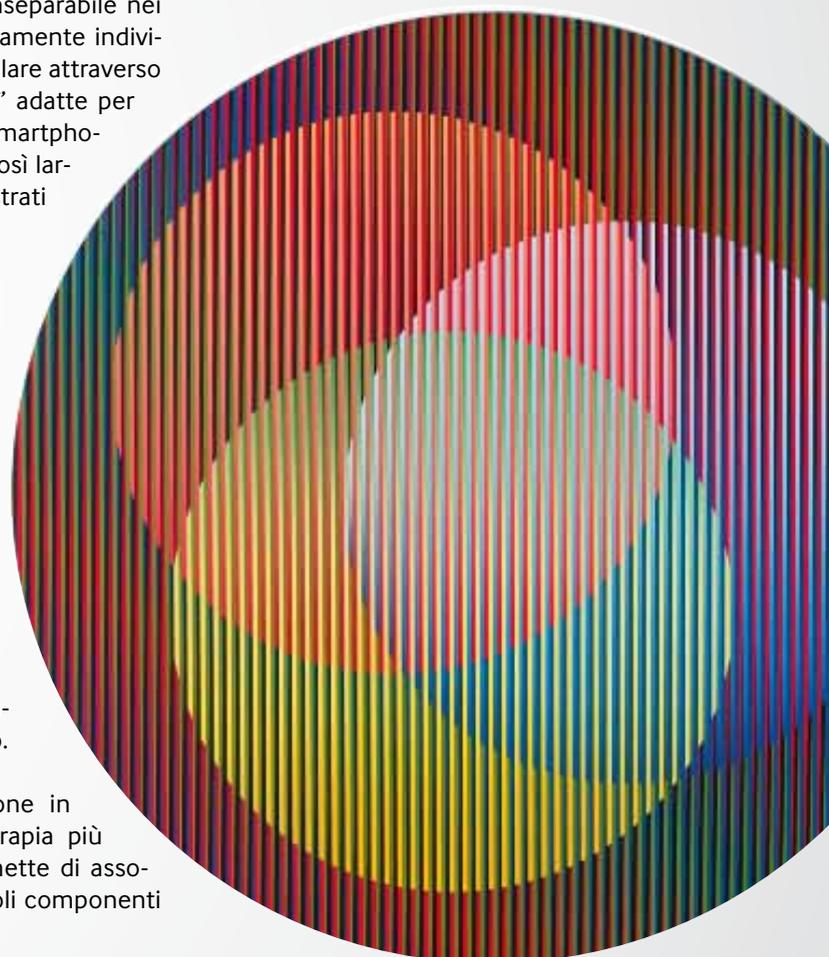
La forma di somministrazione in STR, infatti, rendendo la terapia più friendly per il paziente permette di associare l'efficacia ARV dei singoli componenti

ad una migliore aderenza terapeutica rendendo inoltre impossibili pericolose aderenze selettive ("all or nothing"- assunzione di tutto il regime o di nessun componente).

### STR: UN STRATEGIA CHE NON SI ARRESTA

Attraverso la collaborazione tra aziende produttrici, la disponibilità nel prossimo futuro di un numero sempre maggiore di STRs (Fig. 3), permetterà al medico di individualizzare la terapia (tailoring) attraverso l'utilizzo dei migliori componenti ARV disponibili per ogni specifica tipologia di pazienti in un formato (STR) che migliorerà l'efficienza nel tempo del regime terapeutico minimizzando errori, mancanze di aderenza, o difficoltà di gestione della terapia da parte di tutti coloro che concorrono all'obiettivo della terapia di **raggiungere e mantenere viremie non rilevabili per il più lungo tempo possibile nel singolo paziente.**

Ovviamente, come ogni innovazione, anche il Single Tablet Regimen (STR) trova estimatori e contrari, innovatori e tradizionalisti, ma l'analogia impone una riflessione: quanti di noi sarebbero disposti a scommettere che lo smart-phone si rivelerà presto un fallimento?



# GIORNATE NADIR 2012



**DAL 19 AL 21 APRILE, 82 PERSONE APPARTENENTI A 30 ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI E/O DELLE COMUNITÀ COLPITE DA HIV/AIDS HANNO PARTECIPATO AL NOSTRO EVENTO. RINGRAZIAMO TUTTI QUANTI PER LA STIMA DIMOSTRATA E PROPONIAMO UNA SINTESI DEI PROGETTI FORMATIVI - INFORMATIVI AFFRONTATI.**

Progetto nato per affrontare una nuova strategia terapeutica per il trattamento dell'infezione da HIV: LDRs, Less Drug Regimens, schemi terapeutici alternativi alla tripla.

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 contemplan anche schemi terapeutici alternativi alla classica tripla, 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 tripla terapia potrebbe non riuscire ad assolvere.

In questo progetto sono prese in considerazione le cosiddette strategie LDRs (Less Drugs Regimens) con particolare attenzione a quelle basate su inibitori delle proteasi potenziati, toccando aspetti di prospettiva, razionale, pratica clinica e comunicazione medico-paziente. L'obiettivo è quello di stimolare la formazione di una rete nazionale di associazioni di pazienti che, a loro volta, coinvolgendo i medici infettivologi di loro riferimento, ripropongano le stesse tematiche nelle comunità locali.

Hanno collaborato con noi: Andrea Antinori (INMI Spallanzani, Roma), Antonella Castagna, Adriano Lazzarin (S Raffaele, Milano).

Ringraziamo *Abbott* per il sostegno a questa iniziativa.



I vaccini sono composti concepiti per la prevenzione delle malattie infettive. In modo semplice, la somministrazione di un vaccino induce una risposta immunitaria dell'organismo che determina la protezione del soggetto vaccinato nei confronti di una o più malattie (nel caso dei vaccini combinati) di origine batterica o virale.

Possono essere costituiti da batteri o virus interi vivi inattivati (uccisi) oppure da frammenti del microorganismo specifico. Essi stimolano la risposta anticorpale, ma non causano la malattia. Esiste anche un terzo tipo di vaccini prodotto con microrganismi vivi ma attenuati, in grado cioè di indurre una forma asintomatica della malattia e quindi la formazione degli anticorpi specifici, senza produrre la malattia in forma clinica.

Una caratteristica peculiare della vaccinazione consiste nel fatto di non produrre solo effetti sulla persona singola che riceve il vaccino, ma su tutta la popolazione riducendo la circolazione dell'agente (virus o batterio) responsabile di quella malattia.

#### *Personae sieropositive*

Le recenti Linee Guida Europee (EACS, ottobre 2011) per le persone con HIV consigliano, ad integrazione e con le limitazioni di quanto esposto in precedenza, la vaccinazione per:

- Morbillo, Orecchioni, Rosolia e Varicella (visto l'aumentato rischio e la potenziale severità della malattia, se contratta; vedi anche lo zoster per l'ultima voce);
- Pneumococco e l'influenza (se entrambe effettuate, da somministrarsi simultaneamente);
- Papillomavirus (HPV, per evitare il rischio - aumentato in corso di infezione da HIV - di contrarre il virus vista l'incidenza di patologie correlate: cancro anale, orofaringeo, alla cervice uterina e condilomi);
- Epatite A e B (per condivisione del rischio con l'HIV di contrarre i virus e per la potenziale severità delle malattie, se contratte).

#### *Uomini che hanno sesso con uomini (MSM)*

Prevenire infezioni anche a trasmissione sessuale in questa popolazione è cruciale: le vaccinazioni per l'epatite A e B assumono dunque un ruolo importante. Recenti studi hanno posto l'accento anche sull'infezione da HPV, per la quale un vaccino esiste anche con indicazioni nella popolazione maschile e merita di essere preso in considerazione (prevenzione del cancro anale, orofaringeo e condilomi).

Hanno collaborato con noi Alba Carola Finarelli e Roberto Cagarelli (Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna).



nadir

Sessione che ha affrontato a 360 gradi il nuovo ruolo che la terapia antiretrovirale (tARV) ha nel prevenire l'infezione da HIV.

La terapia tARV è indubbiamente utile per le persone con HIV: l'inizio precoce implica, infatti, sia maggior beneficio per la salute del paziente, sia la prevenzione della trasmissione del virus agli altri (trasmissione secondaria). Inoltre, viste le nuove evidenze scientifiche, essa potrebbe avere anche un ruolo per persone senza HIV per non acquisire l'infezione (PREP, profilassi pre-esposizione). L'applicabilità della PREP nel mondo reale è al momento allo studio, così come la comprensione di chi potrebbe trarne vantaggio in termini di costo/beneficio. Il progetto mira dunque ad informare su questi nuovi aspetti e nasce dalla indubbia constatazione che per arginare l'epidemia da HIV siano necessari approcci integrati al problema, contemplando tutte le strategie disponibili.

Anche in questo caso, l'obiettivo è quello di stimolare la formazione di una rete nazionale di associazioni di pazienti e/o comunità colpite dall'infezione che, a loro volta, coinvolgendo i medici infettivologi di loro riferimento, ripropongano le stesse tematiche nelle comunità locali.

Hanno collaborato con noi: Andrea Antinori (INMI Spallanzani, Roma) e Antonella Castagna (S Raffaele, Milano).

Ringraziamo *Gilead* per il sostegno a questa iniziativa.



nadir

I progressi dei nuovi approcci in campo virologico e della medicina personalizzata permettono maggior accuratezza e predittività nel monitoraggio della persona con HIV ed offrono nuove prospettive per la gestione della salute.

I test diagnostici e di screening sono sempre più affidabili, costo-efficaci, di semplice utilizzo e costituiscono uno strumento fondamentale per impostare una terapia mirata alla gestione della patologia a lungo termine.

E' importante conoscere a grandi linee questa materia, al fine di poter applicare una corretta gestione del percorso terapeutico.

Spesso, in questo settore, innovazione e costo-efficacia sono concetti concordanti. E' da ricordare che usufruire di una corretta e completa diagnostica specifica per il paziente per la gestione dell'infezione da HIV nel lungo termine è un diritto.

Sono stati affrontati temi importanti riguardanti l'HIV-DNA provirale, la comprensione clinica del corecettore CCR5, HLA-B\*5701, i test di resistenza e nonché tutte le novità concernenti la fruibilità e l'utilità clinica.

Ha collaborato con noi Massimo Andreoni (Tor Vergata, Roma).

Ringraziamo *ViiV* per il sostegno a questa iniziativa.



nadir

Definire oggi una terapia di successo per una persona con HIV è un concetto complesso che, se analizzato dalle varie prospettive, richiede uno sforzo - sia da parte del medico sia del paziente - di analisi, sintesi, decisione. Processo complicato dal fatto che questo sforzo deve essere ripetuto nel tempo, nella prospettiva della gestione dell'infezione a lungo termine.

Ecco dunque che la vera scommessa per la gestione del lungo termine dell'infezione da HIV è quella di adattare la terapia antiretrovirale al contesto del paziente, senza dimenticare la regola principe che egli debba essere in grado di assumerla, ma cercando, al contempo, di garantire la prevenzione di complicanze con la regola del buon senso. Si chiede dunque al paziente un'attenzione speciale con il proprio medico: ogni tanto è necessario fermarsi e riflettere su ciò che si assume come terapia e coterapie.

La domanda da porsi è: "Per il mio contesto, la mia situazione, va ancora bene quello che assumo?". Per contro, anche il medico dovrà porsi la stessa domanda: "E' ancora adatta la terapia che ho prescritto al mio paziente?". Non a caso, la maggior parte delle Linee Guida considera, tra i possibili motivi di cambiamento terapeutico in condizione di viremia controllata, l'essere in trattamento con un regime non più raccomandato, intendendo questa affermazione oltre la semplice ovvietà di cambiare farmaci datati. Sono dunque questi i concetti che, se applicati, ci consentono di definire oggi una terapia *di successo*, con una particolare attenzione alla tollerabilità.

Ha collaborato con noi Marco Borderi (O. Maggiore, Bologna).

Ringraziamo *MSD Italia* per il sostegno a questa iniziativa. Stampa non effettuata a causa della mancanza dell'adeguato supporto da parte dello sponsor.

## MATERIALE

Per ogni tema affrontato, Nadir ha realizzato uno slide kit e una pubblicazione. In particolare, per il progetto: "Meno di Tre!" è stato realizzato un leaflet specifico, mentre per gli altri temi sono stati pubblicati numeri tematici di Nadirponte.

Il seminario è stato anche un'occasione per lanciare il progetto "PRONTI!", sostenuto da MSD Italia, pensato per il paziente per tenere presente i dati principali della sua salute, averne una prospettiva chiara e riuscire ad ottenere il meglio dalla terapia, ma anche per il medico al fine di ottimizzare il tempo previsto della visita e dialogare meglio col paziente.

Il tutto è disponibile on-line sul sito [www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org).

## COMMUNITY DAY

Sabato 21 Aprile 2012, i lavori sono stati dedicati a tematiche interne riguardanti le associazioni di pazienti e/o comunità colpite. Queste le relazioni:

- Essere gay HIV+ oggi in Italia: "I risultati dell'indagine sociale HIVoices" - Raffaele Lelleri (Arcigay)
- Aggiornamenti dalla Consensus Conference sul test HIV - Massimo Oldrini (LILA Milano)

- Confrontarsi sull'impegno istituzionale delle associazioni: quale futuro è ipotizzabile in merito alla Dichiarazione di Roma? Facilitatori: Simone Marcotullio, Filippo von Schloesser (Nadir)

E', infine, seguito un confronto tra Nadir e le associazioni territoriali sulle tematiche ritenute di possibile interesse per futuri momenti di formazione.

## F. EFFETTI INDESIDERATI

**“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 COMPRESIBILI ANCHE LE MOTIVAZIONI SCIENTIFICHE CHE STANNO DIETRO CIASCUN FENOMENO. PER COMMENTI, DOMANDE, SEGNALAZIONI: GIULIOMCORBELLI@HOTMAIL.COM**

La gestione di una terapia antiretrovirale richiede attenzione e una reale collaborazione con il proprio medico: segnalare tutti i disturbi che si presentano e che potenzialmente sono collegabili alla terapia è fondamentale per permettere di individuare la soluzione terapeutica più adatta e quindi che garantisca anche la massima aderenza. Disturbi apparentemente poco degni di nota come insonnia, diarrea, emicrania, disfunzione erettile possono trovare una

soluzione semplice se discussi con il proprio medico e offrire una “convivenza” con la terapia meno gravata da disagi.

Ma chi vive con l’Hiv e con la terapia antiretrovirale può andare incontro anche a situazioni che si sviluppano nel corso del tempo e possono non manifestarsi subito in maniera clinica come i disturbi sopra elencati. Chiamarle “effetti indesiderati” può essere fuorviante: problemi metabolici, cardiovascolari, epatici, ossei, cognitivi o della funzione sessuale non sono sempre provocati dalla terapia antiretrovirale.

Possono piuttosto essere considerati il risultato di un processo articolato di invecchiamento precoce dell’organismo legato alla infiammazione perenne provocata dall’infezione da Hiv, sul quale anche la chimica dei farmaci può avere delle conseguenze. Sono problemi che sarebbe più corretto definire “malattie non infettive associate all’Hiv” e che, in alcuni casi, possono costituire motivo di preoccupazione ben più che l’infezione stessa.

Data l’importanza di queste patologie, Nadir ha prodotto nel tempo moltissimo materiale informativo, disponibile sul sito [www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org); in particolare sulla lipodistrofia, sono stati realizzati un “Manuale per la gestione della lipodistrofia”, un vademecum e un video, oltre alla serie di pubblicazioni LIPO-news conclusasi nel 2007.

**Fattori di rischio per le patologie non infettive associate all’infezione da Hiv**

	cuore	rene	osso	fegato	neoplasie	lipodistrofia	disf. sessuale
età	X	X	X	X	X	X	X
sesto	X		X	X		X	
diabete	X	X	X	X		X	X
ipertensione	X	X					X
dilipidemia	X	X	X	X		X	
familiarità	X	X	X		X		X
circonf. vita	X			X		X	
vitamina D	X	X	X	X	X	X	
fumo	X	X	X	X	X	X	X
CD4				X	X	X	
carica virale	X	X					
terapia	X	X	X	X	X	X	

### LIPODISTROFIA

Per molte persone con Hiv la sindrome lipodistrofica rappresenta il timore più grave una volta scongiurato il rischio di “morire di Aids”. Fortunatamente gli effetti metabolici visibili dei nuovi farmaci sono di gran lunga ridotti rispetto a quelli scatenati da molecole usate negli anni passati. Secondo i dati forniti dalla coorte svizzera, chi ha iniziato una terapia antiretrovirale nel periodo 2003-2006 ha minori probabilità di sviluppare lipodistrofia rispetto a chi l’ha iniziata nel periodo 2000-2002. Dal momento che è difficile far regredire completamente una lipodi-

strofia che si sia stabilizzata nel tempo, è comunque bene chiedere al proprio medico un monitoraggio attento, soprattutto se si è maschi, se si ha avuto una compromissione grave del sistema immunitario (basso nadir, ovvero minimo valore misurato, di CD4), e se si sono assunti diversi farmaci antiretrovirali.

Riguardo al monitoraggio della lipodistrofia, le linee guida italiane suggeriscono di effettuare una volta all’anno una misurazione dell’indice di

RUBRICA

GIULIO MARIA CORBELLI

MEMBRO EATG

# IL PAZIENTE INFORMATO

massa corporea e della circonferenza vita e una valutazione clinica della lipodistrofia, con strumenti come la DEXA (*Dual Energy X-Ray Absorptiometry*, una tecnica che utilizza raggi X a bassissima dose di radiazioni per valutare la composizione corporea suddivisa in massa ossea, massa grassa e massa magra) o la tomografia computerizzata (TC) all'addome. Per intervenire su alterazioni fisiche ormai stabilizzate, è possibile infine ricorrere alla correzione chirurgica, ma anche questa opzione è bene sia oggetto di discussione con il proprio medico.

## LA SALUTE DEL CUORE

L'Hiv attiva nell'organismo dei processi infiammatori che possono manifestarsi anche nei tessuti del sistema cardiovascolare, ad esempio con l'ispessimento dei vasi sanguigni. Se si aggiunge che tra chi ha contratto il virus si registrano stili di vita meno salutari che nella popolazione generale, si comprende come mai le malattie del cuore si verificano nella popolazione sieropositiva più frequentemente che nella popolazione generale.

Per questo, è bene discutere con il proprio medico la possibilità di monitorare periodicamente la salute del cuore, innanzitutto analizzando proprio lo stile di vita: età superiore ai 50 anni, sesso maschile, familiarità per evento cardiovascolare giovanile, colesterolemia totale e HDL, pressione sanguigna, fumo e diabete incidono sul rischio di evento cardiovascolare; in più infezione da Hiv e lipodistrofia costituiscono fattori di rischio indipendenti. Esistono poi degli algoritmi (speciali programmi in grado di fornire indicazioni sulla base dei valori inseriti) per stimare il rischio cardiovascolare ed alcuni di questi si sono dimostrati validi anche nella persone con Hiv: il più usato è l'algoritmo di Framingham.

Se il rischio è più alto della norma, il medico potrà suggerire di tenerlo sotto controllo ricorrendo a terapie complementari (anti-ipertensivi, antidiabetici, ecc.) del tutto identiche a quelle utilizzate nella popolazione generale: occorre solo considerare le potenziali interazioni con i farmaci antiretrovirali (ad esempio la simvastatina è controindicata nei pazienti in terapia con inibitori della proteasi).

## LA SALUTE DEL FEGATO E DEL RENE

Un'altra conseguenza dei processi infiammatori provocati dall'infezione è la produzione di "scorie" organiche. L'accumulo di queste sostanze, normalmente smaltite dal fegato, può provocare un affaticamento dell'organo: se si aggiunge che anche il metabolismo di molti farmaci antiretrovirali coinvolge il fegato, si comprende come le malattie epatiche possono essere una preoccupazione per chi vive con l'Hiv. Il principale segnale legato a un danno epatico è l'incremento delle transaminasi, sintomo tipico delle epatiti ma anche di un abuso di sostanze alcoliche o dell'assunzione di farmaci potenzialmente epatotossici.

Discutere con il proprio medico i risultati delle analisi cliniche e, in caso di valori fuori norma, analizzare lo stile di vita e i farmaci (antiretrovirali e non) assunti consente di individuare e intervenire per tempo su eventuali problemi epatici che non sempre provocano sintomi immediati ma che potrebbero evolversi in maniera anche molto seria.

Anche il rene è un organo coinvolto nello "smaltimento" dei farmaci e per questo è opportuno monitorarne la funzionalità: i principali fattori di rischio riconosciuti per patologia renale sono la presenza di ipertensione, diabete, patologia cardiovascolare, familiarità, coinfezione epatica,

etnia africana, età avanzata, basso nadir di CD4, alta carica virale e utilizzo di farmaci potenzialmente nefrotossici, tra cui il tenofovir.

## LA SALUTE DELLE OSSA

Il metabolismo osseo può essere alterato, oltre che dall'età che avanza, anche da fattori come malattie, uso di particolari farmaci o squilibri nutrizionali. Quando la densità della materia ossea non è sufficiente si parla di osteoporosi, considerata una malattia tipicamente legata all'invecchiamento.

Per valutare la vulnerabilità delle ossa, secondo le linee guida italiane il medico dovrebbe effettuare ogni anno una valutazione dei fattori di rischio per osteoporosi (ipogonadismo cioè inadeguata secrezione di ormoni sessuali come testosterone ed estrogeni, familiarità per fratture, basso indice di massa corporea BMI, carenza di vitamina D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, sesso femminile, menopausa, assunzione abituaria di alcol o di steroidi). Inoltre se sono presenti fattori di rischio maggiori o malattie predisponenti per osteoporosi, è consigliato un dosaggio della vitamina D se non la si assume come supplemento nutrizionale e gli esami del metabolismo osseo che contemplano i marker del riassorbimento e del deposito, mentre nei soggetti di età superiore ai 40 anni è suggerita una stima del rischio di frattura utilizzando algoritmi come il FRAX.

Ogni due anni, invece, si consiglia la misurazione dell'altezza e, quando siano presenti oltre all'HIV almeno altri due fattori di rischio, anche una DEXA.

## LA SALUTE DELLA MENTE

L'introduzione della HAART ha ridotto drasticamente l'incidenza di patologie neurologiche gravi nei pazienti in Aids, ma la comparsa di deficit neurocognitivi lievi o addirittura asintomatici associati all'Hiv (*HAND, HIV-associated Neurocognitive Disorders*) interessa ancora il 25-50% delle persone con Hiv. Questi deficit si verificano più frequentemente nei soggetti con nadir dei CD4 inferiore ai 200, di età superiore ai 50 anni, con coinfezione da HCV e che presentino fattori di rischio cardiovascolare o alterazioni del metabolismo dei grassi. Va anche detto che tra le persone con Hiv si registrano più frequentemente che nella popolazione generale condizioni come depressione o disturbi d'ansia che possono confondere la diagnosi.

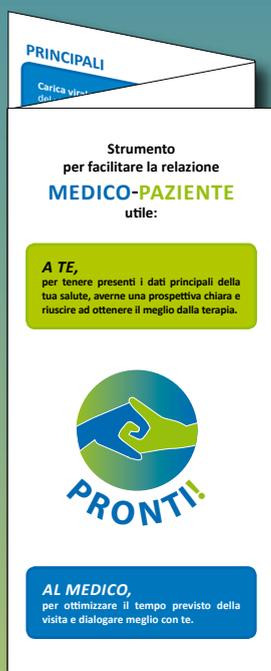
Se si pensa di avere difficoltà frequenti nella concentrazione, nel linguaggio o nella lettura, alterazioni della memoria o altri disturbi simili, con il medico si potrà avviare un percorso di monitoraggio del funzionamento del sistema nervoso centrale: esistono diversi test o prove, sia semplici sia più specifici, per analizzare a fondo le varie funzioni neurocognitive. Nel caso i risultati non siano del tutto rassicuranti, il medico potrà valutare la possibilità di misurare la carica virale nel liquor cerebrospinale (CSF o *cerebro spinal fluid*), il fluido che permea la corteccia cerebrale e il midollo spinale. Potrebbe darsi, infatti, che anche in caso di carica virale nel sangue non rilevabile, i farmaci non riescano ad agire con la stessa efficacia nel sistema nervoso centrale. Il prelievo del CSF richiede, però, una puntura lombare e per questo è indicato solo quando sia già stata fatta almeno una diagnosi di deficit neurocognitivo lieve. Nei casi accertati di HAND, il medico potrà suggerire di iniziare una terapia antiretrovirale se non già in corso oppure di cambiare la terapia scegliendo dei farmaci che penetrino più facilmente nel sistema nervoso centrale.



Facilitare la comunicazione tra medico e paziente nella gestione dell'infezione da HIV: questo l'obiettivo di PRONTI!, la campagna lanciata dalla nostra associazione durante le Giornate di Nadir 2012. Si dirige sia al paziente, per sensibilizzarlo sul proprio stato di salute, sia al medico, per aiutarlo ad approfondire alcuni aspetti, spesso trascurati, che hanno un'importanza fondamentale nel successo della terapia.

PRONTI! è composto da un pieghevole che fornisce i concetti di base legati all'infezione e da un foglio, sorta di breve cartella clinica, che sarà consegnato dal medico ad ogni visita. Servirà a registrare le date degli appuntamenti, i risultati delle ultime analisi, dubbi e novità che si presentano tra una visita e l'altra per aiutare entrambi a controllare l'andamento della terapia ed eventuali effetti collaterali.

Esortiamo i nostri lettori, i medici e le associazioni a promuovere l'utilizzo di PRONTI!, in distribuzione dallo scorso maggio presso i centri clinici, per rendere più agevole la relazione medico-paziente nel reciproco rispetto dei propri ruoli.



**PRONTI!**

■ Questo foglio serve a facilitare la comunicazione con il medico o registrare le informazioni principali del tuo stato di salute ad ogni visita.  
 ■ Pensa in anticipo alle domande che vuoi porgli e, se temi di dimenticare qualcosa, porta questo foglio con te.  
 ■ Prendi nota dei risultati che ricevi ora per paragonarli a quelli delle prossime visite e creare una "cartella" sulla tua salute.

**Data appuntamento:** \_\_\_\_\_

Viremia \_\_\_\_\_ copie/ml    CD4 \_\_\_\_\_ cellule/mm3    Percentuale di CD4 \_\_\_\_\_  
 Colesterolo buono (HDL) \_\_\_\_\_ mg/dL    Colesterolo cattivo (LDL) \_\_\_\_\_ mg/dL  
 Trigliceridi \_\_\_\_\_ mg/dL    Colesterolo totale \_\_\_\_\_ mg/dL  
 Glucosio \_\_\_\_\_ mg/dL    Anticorpi HCV \_\_\_\_\_    Viremia HCV \_\_\_\_\_  
 Altri valori fuori dalla norma \_\_\_\_\_

Hai saltato qualche dosaggio della terapia antiretrovirale? \_\_\_\_\_ Quante volte? \_\_\_\_\_  
 Hai assunto qualche farmaco non prescritto dal medico? \_\_\_\_\_ Se sì, quali? \_\_\_\_\_

Sottolinea eventuali sintomi che hai riscontrato dall'ultima visita:  
 Febbre, sudore freddo, nausea, vomito, diarrea, mal di stomaco, appetito, perdita di peso, tosse, affanno, mal di testa, giramenti di testa, insidie, problemi di memoria, ansia, difficoltà di attenzione, insonnia, depressione, stress, problemi di erzione, assenza o calo di desiderio, dolori muscolari, astenia, debolezza, allergie, reazioni cutanee.

Altri sintomi? \_\_\_\_\_

**Data prossimo appuntamento:** \_\_\_\_\_

LA COLLABORAZIONE CON IL MEDICO TI AIUTA A CONTROLLARE MEGLIO LA TUA SALUTE

**nadir**  
 www.nadironlus.org  
 Fondazione Nadir Onlus - Via Panama, 88 - 00198 Roma - C.F. 96361480583 - Tel. 06/478531002  
 Grazie al sostegno non condizionato di MSD Italia - AIC 5220996-0005-875-87-02/2017  
 Progetto grafico e impaginazione: Daniel D'Onofrio - Impaginazione e immagini: Giancarlo Neri - Servizi: Topografie Immagine Grafica, Roma



PRONTI! è stato realizzato grazie al sostegno non condizionato di MSD Italia



n. 58, Estate 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 **Bristol Myers-Squibb** per il supporto al n. 58 di Delta.

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

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