

PAESE CHE VAI, PREGIUDIZI CHE TROVI!

Sono andato a Kuala Lumpur per l'organizzazione delle attività delle NGO locali durante la conferenza IAS che si terrà a giugno 2013. La Malesia, uscita di recente dalla fase di sottosviluppo, è il paese più occidentalizzato del sud est asiatico, ma sono rimasto più colpito dalla dimensione del pregiudizio che da quella delle torri più alte dell'estremo oriente.

Monarchia costituzionale musulmana, con 28 milioni di abitanti, ha registrato 94.000 casi di persone con HIV, principalmente da IDU, con un sommerso incalcolabile.

La legge islamica, fonte di quella penale, considera gli omosessuali cittadini di seconda classe e proibisce i rapporti anali. Per sfuggire allo stigma che comporta l'omosessualità e l'uso di droghe, chi ha l'HIV deve inventare rapporti con prostitute per giustificare un test positivo. Il paese offre accesso gratuito alla terapia per l'HIV, avvalendosi anche di alcuni generici che rendono la spesa più sostenibile, ma delle 70.000

persone che dovrebbero assumere la terapia, solo 10.000 ritirano i farmaci per la paura della discriminazione generata da cultura e religione.

Le associazioni locali lavorano per far capire alle autorità la bomba a orologeria rappresentata dalle persone che non accedono a test e terapia e preferiscono lasciarsi morire o infettare altre persone piuttosto che rendere pubblica la propria condizione di omosessuale, tossicodipendente o persona con HIV.

Questa tendenza diventerà ancora più diffusa tra la popolazione a causa delle raccapriccianti linee guida edite dall'associazione dei genitori appena accettate dal Ministero dell'Educazione: una caccia alle streghe per identificare e "correggere" adolescenti i cui comportamenti, modo di vestire e perfino la prestantza fisica, possano indicare insane tendenze omosessuali (vedi BREVI, pag. 3).

FvS



ICAAC 2012

52nd ICAAC - Sept. 9-12 - San Francisco



11 International Congress on Drug Therapy in HIV Infection

TUMORI
Intervista al Prof.
Umberto Tirelli
pag. 19

2 BREVI
4 ICAAC 2012
7 OMOFOBIA: FATTORE DI
RISCHIO NON PROTETTO

8 VITA SESSUALE E HIV
10 IL PAZIENTE INFORMATO
12 RIMEDI NATURALI
13 CONFERENZA GLASGOW 2012

16 NUOVI NNRTI
18 L'ITALIA DELL'HIV
20 PARTE IN ITALIA L'ACCESSO
ALLARGATO A DOLUTEGRAVIR

BREVI

FILIPPO VON SCHLÖSSER

HIV - HCV

Sofosbuvir, inibitore della polimerasi della Gilead Sciences (GS-7977+GS5885+Ribavirina), riduce più rapidamente i livelli di HCV nei pazienti coinfecti rispetto a quelli monoinfecti con HCV, genotipo 1. È stato dimostrato da uno studio che alle 12 settimane ha portato al 10% di risposta virologica sostenuta (AASLD, Boston novembre 2012). Lo studio ha riscontrato anche che l'efficacia dei vari regimi ARV non è stata influenzata dalla somministrazione di Sofosbuvir e che gli effetti collaterali non erano diversi né più severi tra i pazienti coinfecti. Sta iniziando uno studio in associazione con ribavirina, fase III, che arruola 450 pazienti coinfecti, alcuni anche in Italia.

(cfr. anche ICAAC, M. Rodriguez-Torres, H-1921a)

TERAPIA

L'AZT SOPRAVVIVE JEROME HORWITZ

Deceduto all'età di 93 anni il creatore dell'AZT, farmaco che divenne il primo antiretrovirale per la terapia dell'HIV e che fino al 1992 è stato l'unico disponibile per contrastare il virus. L'AZT, scoperto nel 1964, si pensava avrebbe curato il cancro, ma nel 1986, dimostrò efficacia contro un retrovirus e resta ancora il farmaco che,

nonostante gli effetti a lungo termine sul metabolismo, ha il maggior coefficiente di penetrazione nel sistema nervoso centrale.

Un caso emblematico di come a volte un disguido della scienza può diventare una pietra miliare e raggiungere traguardi fondamentali in altre patologie.

EFAVIRENZ: PROBLEMI NEUROCOGNITIVI

I metaboliti prodotti durante il processamento dell'efavirenz (Sustiva, anche presente nell'Atripla) possono raggiungere livelli tossici per i neuroni ed interferire con alcuni processi cellulari.

Anche in presenza di terapia antiretrovirale efficace, l'insufficienza neurocognitiva rimane un fattore possibile nell'HIV. Le cause non sono ancora ben comprese, ma la stessa infezione, l'infiammazione e i cambiamenti metabolici, oltre agli effetti collaterali dei farmaci, possono giocare un ruolo. L'efavirenz è tra gli antiretrovirali che, passando la barriera ematoencefalica, controlla l'hiv ed il declino dei processi neuroco-

gnitivi. Ma è conosciuto anche per gli effetti collaterali neuropsichiatrici: incubi, insonnia, vertigini ed allucinazioni. In uno studio di laboratorio, i ricercatori hanno analizzato gli effetti dell'efavirenz e dei suoi metaboliti 7-hydroxyefavirenz (7-OH-efavirenz) e 8-hydroxyefavirenz (8-OH-efavirenz) su culture di cellule neuronali.

I risultati hanno dimostrato che questi metaboliti sono potenti neurotossine ed i ricercatori sottolineano l'importanza di determinare gli effetti nocivi sulle altre cellule cerebrali. Inoltre è importante determinare la suscettibilità genetica agli effetti neurotossici conducibili alla sua metabolizzazio-

ne e ad eventuali accumuli.

September 19, 2012, online edition of the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*

HCV - "AVIATOR"

Presentati alla AASLD, Boston, 9 - 13 Novembre, (www.aasld.org) i dati dello studio "Aviator," fase IIb, che combinava la somministrazione di ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 e ribavirina senza interferone. I risultati a 12 settimane, presentati all'ICAAC, avevano già confermato la risposta virologica sostenuta nel 99% dei pazienti non pre-trattati e nel 93% di coloro che non avevano avuto risposta ad alcun trattamento a causa del genotipo 1. "Aviator" promette rispondere alle esigenze di chi è colpito dal genotipo 1 che finora non aveva altre opzioni terapeutiche.

Ad ogni modo, tutti raccomandano l'elaborazione di linee guida precise per aiutare i medici a definire quali siano le persone a più alto rischio che potrebbero ottenere il maggior vantaggio dalla prescrizione della PrEP.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcld1211517?query=TOC>

SOCIALE

PREP, RISULTATI DI UN SURVEY

Determinare i soggetti più adatti a ricevere una PrEP è ancora un tema che comporta controversie. Il NEJM ha disegnato lo scorso agosto un questionario finalizzato a capire orientamento e opinioni sull'uso della PrEP proponendo due casi con connotazioni molto diverse: un omosessuale di 46 anni di New York con molteplici partners o una donna di 18 anni, nubile, del Sud Africa, che aveva iniziato l'attività sessuale di recente. Dalle 1.150 interviste fatte ai lettori di 85 paesi, sono emerse risposte divise in maniera paritaria: il 51% era in favore della PrEP per l'omosessuale ed il 49% per la donna Sudafricana. Il 70% ha dato la stessa risposta per i due casi.

L'importanza di questo survey deriva dalla ricchezza di opinioni ed elementi di valutazione forniti dai lettori. Quelli che hanno votato in favore della PrEP concordano che, data la difficoltà di cambiare le abitudini sessuali, soprattutto nelle persone non adolescenti, la scelta della PrEP rappresenta uno strumento aggiuntivo per combattere lo spargimento dell'infezione. Coloro che hanno votato contro, hanno espresso preoccupazioni legate al fatto che la PrEP potrebbe promuovere comportamenti sessuali a rischio, produrre ceppi resistenti ed essere inefficace vista la scarsa aderenza riscontrata negli ultimi studi clinici.

MALESIA: LINEE GUIDA PER IDENTIFICARE "SINTOMI" GAY E LESBICI

L'omosessualità è una malattia, secondo l'associazione dei genitori e dei maestri della Malesia, che hanno concordato linee guida precise per identificare e correggere "sintomi" che potrebbero evidenziare la personalità gay o lesbica di adolescenti.

I "sintomi" del gay sono: corpo muscoloso e piacere nel mostrarlo, uso di magliette senza maniche e con collo a "v", prefe-

renza per vestiti aderenti e di colori chiari, attrazione verso gli uomini, uso di borse simili a quelle femminili.

I "sintomi" della lesbica sono attrazione verso le donne, allontanamento sociale dalle donne eccetto dalla propria compagna, preferenza nel divertirsi, mangiare e dormire con altre donne, mancanza di sentimenti per gli uomini.

"Una volta identificati questi sintomi, bisogna prestare immediata attenzione per intervenire e correggere questi atteggiamenti malsani".

Il Ministero dell'Educazione ha approvato il testo in quanto la gioventù può essere facilmente influenzabile da siti web e blogs.

<http://www.freemalaysiakini2.com/?p=46392>

RICEVIAMO E PUBBLICHIAMO

"Sono un ragazzo giovane che da poco convive con questa patologia, in silenzio, come molte volte accade. Sento che i miei coetanei sono totalmente disinformati, pensano che l'Hiv è una cosa vecchia, che non colpisce più. Ormai non pensano di tenersi sotto controllo e non fanno

neanche più il test (anzi molte volte non sanno nemmeno che esiste la possibilità di farlo). Mi piacerebbe molto informarli su tutto però non posso farmi vedere così afferrato in materia e tutto ciò mi fa stare ancora più male. E' difficile esporsi per via dei pregiudizi.

I ragazzi tra i 14 / 25 anni sono i più a rischio, educati da siti porno dove ormai è raro vedere scene di sesso protetto, anzi, ci sono categorie apposite "bareback".

Voi fate un ottimo lavoro, però dovrete fare una campagna dettagliata e veramente efficace, perchè è proprio straziante vedere ed assistere ad un grado di ignoranza simile. Per non parlare delle prognosi tardive che tutto ciò comporta. Credo che una associazione come la vostra abbia il dovere di fare uno sforzo anche se grande e dispendioso. Anche solo una vita salvata rivarrà di tutto lo sforzo fatto."

Nadir ha informato il lettore, che dimostra una sensibilità che va oltre il problema personale, di aver effettuato campagne sul test, ma è compito della DG Prevenzione del Ministero della Salute realizzare campagne di prevenzione e informazione. Il Ministero, che dal 2009 ha sorvolato il problema HIV/AIDS, ha confermato che entro il 2012 sarà divulgato un video sulla prevenzione.

PATOLOGIA

HOT TOPICS IN HIV

E' il titolo della raccolta annuale curata dal Dr. Marco Borderi, direttore Scientifico della rivista "HAART, HIV, correlated pathologies and others infections" che mette a fuoco lo scenario della terapia HAART nella realtà italiana. L'obiettivo è quello di offrire al medico la possibilità di aggiornarsi in tempo reale sulla letteratura recente.

Borderi ha chiesto a una ventina di opinion leaders nazionali di individuare i temi chiave più strategici dell'attuale e futura HAART e di specificare per ognuno di essi le caratteristiche ancora oggetto di discussione e controversia. Ne è emerso un testo di cinque capitoli (*Tossicità a lungo termine, Monoterapia, Induzione, mantenimento e semplificazione, Ageing, SNC*) che sintetizzano i migliori lavori che la letteratura italiana ha prodotto al riguardo.

Per dare una valenza di internazionalità al testo, Borderi ha chiesto a Andrea Tomasini di curare l'introduzione generale e quella ad ogni capitolo, arricchendole con interviste a opinion leaders internazionali.

Hot Topics in Hiv è scaricabile dal sito www.haart.it

HIV E SIFILIDE

Lo studio ANRS (Jarzebowski et al., *Archives of Internal Medicine*, settembre 2012) ha dimostrato che la carica virale dell'HIV aumenta in presenza di sifilide almeno nel 27,3% dei casi studiati, anche nei soggetti in terapia ARV, aumentando anche il rischio di contagio del virus.

<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1221715>

La coinfezione HIV - sifilide non influenza la risposta sierologica alla ARV, secondo lo studio condotto da Knaute DF et al in Svizzera, almeno per quanto concerne la

sifilide primaria. In caso di sifilide latente o secondaria, la risposta alla terapia antibiotica ha mostrato una tendenza al rallentamento della cura, dimostrando che lo stadio di avanzamento della sifilide influenza significativamente la risposta terapeutica.

Lo studio conferma la necessità di test diagnostici periodici per curare la sifilide in fase primaria.

Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. Clin Infect Dis: online edition, settembre 2012.

TBC

Il micobatterio della tubercolosi, che uccide 1,5 milioni di persone all'anno nel mondo, oltre al patrimonio di vite brucia ogni anno miliardi di euro per il costo della diagnostica e delle terapie che diventano più lunghe e complesse. Nel 2010 si è stimato che le persone che vivono con TBC siano 9 milioni.

Sanofi e TB Alliance hanno annunciato lo scorso settembre un accordo di collaborazione per lo sviluppo di nuovi farmaci contro un'infezione che sembrava sotto controllo, ma che di recente ha ripreso la propria aggressività moltiplicando l'incidenza in modo esponenziale.

LESIONI ANALI DA HPV

La prevalenza di condilomi anali da HPV è elevata negli MSM e rappresenta un alto rischio di sviluppare genotipi maligni di almeno sette volte superiore alla popolazione generale (CARH•MEN cohort, Barcelona). Anche le lesioni squamose intraepiteliali sono di tre volte più prevalenti negli uomini con condilomi.

Anche tra gli eterosessuali è stata rilevata una alta prevalenza con rilevanza clinica.

26/09/2012





HIV, HPV, CLOSTRIDIUM DIFFICILE, PCP, EPATITI, VACCINI E VACCINAZIONI, MRSA, HERPES, MICOSI SISTEMICHE, SIFILIDE, I BUG, L'INFLUENZA... QUESTI I VARI TEMI AFFRONTATI NELLA 52ESIMA EDIZIONE DELL'ICAAC. DI CONSEGUENZA, PRESENTATI NUOVI STUDI SULL'ARMAMENTARIO PER COMBATTERE MICROBI, BATTERI E

VIRUS PIÙ AGGRESSIVI E RESISTENTI. IL SOLO PROGRAMMA DELLA CONFERENZA È CONTENUTO IN UN LIBRO DI 350 PAGINE E GLI ABSTRACTS SONO SCARICABILI SOLO ONLINE DAL SITO WWW.ICAAC.ORG DI SEGUITO, UNA RASSEGNA DEI TEMI STRETTAMENTE LEGATI ALL'HIV.

PATOLOGIA, DOVE SIAMO?

Mentre aumenta la curva delle nuove infezioni, quella dei casi di mortalità da HIV è in declino in quanto la terapia funziona e il processo degenerativo prodotto dal virus si rallenta. Difficile oggi non ottenere il successo terapeutico, difficile non restaurare il danno immunologico con gli strumenti terapeutici e le strategie di intervento a disposizione.

Le cause di morte sono legate più a fattori non collegati all'HIV e la curva di mortalità delle persone sieropositive si avvicina sempre di più a quella della popolazione generale.

Ciò significa che vi è maggior attenzione a prevenire le comorbidità infettive e quelle legate ai fattori naturali quali l'invecchiamento, i tumori e la durata dell'infezione, o quelle dovute agli stili di vita quali l'uso di alcool, di sostanze, il fumo.

L'aumento di eventi cardiovascolari è rilevato dalla letteratura, ma la eziologia è incerta e controversa nonostante i molteplici studi osservazionali su grandi coorti. Sarà dovuto al fumo e all'uso di droghe? O all'aumento dei livelli lipidici nel sangue indotto dalla terapia con alcuni IP o dal danno agli organi prodotto dagli NRTI? Oppure dall'infiammazione costante causata dalla persistente battaglia contro il virus, anche in assenza di viremia plasmatica rilevabile, con la presenza di PCR, l'aumento di IL-6 e la rilevanza del D-dimero?

Forse è questa l'ipotesi più attendibile e si associerebbe anche alla prevalenza di tumori correlata spesso ai marcatori dell'infiammazione, rilevati molto più frequentemente nella popolazione HIV positiva. Marcatori che a loro volta si collegano anche alla sindrome metabolica o che ne sono in parte il fattore eziologico causando patologie non-AIDS correlate.

TERAPIA

E' certo che l'uso di terapia immediata, oltre a prevenire nuovi contagi, diminuisce i casi di AIDS, gli eventi non-AIDS correlati e la presenza di virus nascosto nei compartimenti di latenza. Se però le linee guida permettono di trattare il paziente solo in certe condizioni (CD4, HIV RNA, comorbidità...), la terapia non può essere iniziata al momento in cui si contrae il virus, quindi l'infiammazione è inevitabile e causa danni. A questo proposito si è dimostrato che l'uso di aspirina a dosaggio basso (81mg/giorno) limita l'apparizione dei tre marcatori tipici dell'infiammazione (Molina, H-043).

Un altro elemento di cui si è discusso e studiato è l'invecchiamento biologico che di per sé rappresenta una sindrome patologica non facile da contrastare e che contribuisce ad accelerare e aumentare i processi degenerativi, soprattutto in presenza di immunoripristinazione costante (Martinez, Hosp. Clinic Barcelona, Symposium 043).

LA SEMPLIFICAZIONE

La semplificazione della terapia è un concetto che può essere visto come:

1. diminuzione di farmaci nel paziente sottoposto (mono o dual therapy, concetto nato per contrastare la tossicità della terapia senza diminuirne l'efficacia) o
2. riduzione del numero di pillole rispetto ai regimi tradizionali, sia nel paziente naïve che in quello pre-trattato mantenendo tre o quattro molecole diverse all'interno della singola pillola (le cosiddette coformulazioni, che perseguono il concetto di facilitare l'assunzione con un basso numero di pillole).

Ambedue gli approcci sono validi e complementari: l'uno non esclude l'altro in

quanto la terapia deve essere personalizzata (J.Gallant, Symposium 152H, 1185) tenendo in conto durata dell'infezione, comorbidità, anzianità dell'ospite, aderenza, potenza dei farmaci, ecc...

Molti sono i farmaci coformulati, quali Atripla (ormai superato da farmaci meno tossici ed efficaci in una percentuale maggiore di pazienti), Kaletra, Combivir, Complera, Quad ed in futuro saranno proposte nuove combinazioni quali Dolutegravir + Ziagen + Efavirenz, Elvitegravir + Cobicistat + GS7340 + Emtriva, Prezista + Cobicistat + Ziagen + Efavirenz, Prezista + Cobicistat + GS7340 + Elvitegravir (Yeni, Hosp.Bichat, Parigi, Symposium 152H, 1186).

Sono tutte coformulazioni che semplificano l'assunzione facilitando al paziente il successo terapeutico, ma ci riserviamo il nostro apprezzamento dopo la conferma che i farmaci di recente sviluppo non producono effetti collaterali gravi o eventi avversi che possono causare ulteriori comorbidità.

NUOVI FARMACI E STUDI IN CORSO

GSK 1265744:

Il farmaco è il secondo inibitore dell'integrasi in sviluppo dopo il dolutegravir. È stato somministrato in monoterapia, per via iniettiva, per 10 giorni ai dosaggi di 30, 50, 100 mg ed ora il dose finding punta a studiare il 30 mg in quanto questo braccio ha dimostrato una diminuzione della viremia di 2,5 log. Appare come l'inibitore di integrasi più potente anche in presenza di resistenze alla classe.

Gli sperimentatori ritengono che la lunga emivita del farmaco, fino 20-50 giorni, può candidarlo come buona alternativa per la PrEP (H-550, Yoshinaga).

MK 1439:

Il nuovo NNRTI di Merck ha un profilo di resistenze favorevole, è molto tollerabile, non presenta interazioni con altri antiretrovirali, può essere somministrato una volta al giorno e ha le caratteristiche per essere co-formulato. Può essere assunto con o senza cibo, non è citotossico né cardiottossico, non inibisce il P450 e viene assorbito nel fegato. Il profilo di mutazioni è paragonabile a etravirina e rilpivirina, mentre è molto più potente di efavirenz. In vitro ha mostrato potenza di 3 volte maggiore sui mutanti tipici della classe. Attualmente in fase IIA (H-551, Lai).

GS 7340:

È la pro-drug del tenofovir. Si tratta di un tenofovir alafenamidico. In fase I, a dosaggio di 25 mg, mostra una potenza di 3 volte superiore al TDF con una diminuzione di 1,43 log di viremia plasmatica. La potenza superiore del farmaco potrebbe essere utile per i pazienti pretrattati. Ha mostrato negli studi in vitro anche attività contro gli altri virus tipo influenza, oltre ad una buona sinergia con altri antiretrovirali eccetto efavirenz. Sono iniziati di recente gli studi di fase II che potranno anche evidenziare effetti collaterali e dosaggi ottimali (H-552, Callebaut).

ALBUVIRTIDE:

Inibitore della fusione ad uso endovenoso che ha mostrato una potente attività di riduzione della viremia plasmatica. Agisce sulla gp41 e non mostra penetrazione nel cervello e nei testicoli. Ha un'emivita di 100 ore ed il dose finding ha studiato i dosaggi da 20 a 640 mg ogni 14-20 giorni. Lo studio presentato era indirizzato a maschi naive omosessuali. Non sono stati rilevati eventi avversi o anticorpi anti inibitori della fusione. Il dosaggio prescelto per la prosecuzione degli studi è quello di 320 mg che ha ridotto la viremia plasmatica nei soggetti in studio di 1,05 log con una singola somministrazione. Sono in corso gli studi per la combinazione di albuvirtide con altri antiretrovirali anche in pazienti pretrattati (H-554, Wu).

QUAD:

Confermata la non inferiorità a 48 settimane della singola pillola che contiene Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir paragonata a Atripla e Truvada + Reyataz/r. Il successo virologico si è riscontrato nell'89% dei pazienti in studio contro l'84% di quelli che assumevano Atripla e l'86% del braccio con Reyataz/r. Simili gli eventi avversi, ma maggiore nel braccio QUAD la tossicità renale che nello 0,8% ha portato a sospensione della terapia: il cobicistat può essere la

causa dell'aumento di creatinina in quanto rafforza anche gli effetti del tenofovir. Nel 5% dei pazienti si è avuto aumento del CK che ha portato la sospensione della terapia. Migliore il profilo LDL rispetto ad Atripla ed i trigliceridi sono risultati meno elevati che nel braccio con Reyataz/r. Nessun evento neuropsichiatrico nel braccio QUAD (H-555, Ward).

NUCLEOTIDICO B:

Il nuovo nucleotidico inibitore della trascrittasi inversa propone una attività selettiva

antiretrovirale potente e non presenta pattern di resistenza crociata con la classe, non inibisce il citocromo P450 ed in vitro appare di 1000 volte più potente dell'abacavir (LB, H-556a, Tremblay). Studiato solo in vitro, passa ora alla fase clinica.

DOLUTEGRAVIR, STUDIO SINGLE:

Il nuovo inibitore dell'integrasi, comparato a Atripla in uno studio di superiorità (finalmente!) nei naive mostra una diminuzione di 4,7 log di HIV RNA a 28 giorni con un aumento statisticamente significativo di CD4 maggio-





re. Rilevata tossicità renale minore che nel braccio di confronto ed altri effetti collaterali di minore intensità su un numero minore di pazienti in studio rispetto ad Atripla, che non ne esce bene dallo studio, soprattutto per la percentuale inferiore di pazienti che raggiungono la non rilevabilità dell'HIV RNA (81% vs 88%). Se fino a pochi anni fa ci si poteva accontentare di risultati buoni, oggi la ricerca su nuovi farmaci ci permette di pretendere il risultato ottimale sia di efficacia che di diminuzione di effetti collaterali (LB, H-556b, Walmsley).

STUDIO ASSURE:

La semplificazione a Ziagen + Reyataz senza RTV da Truvada + Reyataz/RTV mantiene soppressa la carica virale a 24 settimane e migliora i biomarcatori di tossicità ossea (fosfatasi alcaline, c-teloptide, osteocalcina...). Riscontrato anche l'aumento di CD4 nel braccio di semplificazione. Non si riscontrano aumenti dei marcatori di infiammazione (PCR, D-dimero, IL-6) mentre il colesterolo HDL (buono) aumenta considerevolmente (LB, H-556c, Wohl).

COMPLERA, STUDIO SPIRIT:

Passare da IP/r con 2 NRTI a emtricitabina/rilpivirina/tenofovir DF (Complera, Edurant) mantiene la soppressione virale ed è ben tollerato a 24 settimane anche nei pazienti oltre i 40 anni di età, con CD4 tra i 600 e i 640. Nello studio, il 95% dei pazienti mantiene la viremia soppressa, ben un 10% in più di quelli che assumono IP, forse anche grazie alla singola pillola. La Rilpivirina, in quanto a efficacia, supera di gran lunga l'efavirenz. Ma gli effetti collaterali si notano nonostante le affermazioni: gli eventi avversi di grado 3 o 4 sono presenti solo nel braccio Complera con

il peggioramento della funzione renale e aumento della creatinina e ciò non può essere un fattore rassicurante nei pazienti oltre i 40 anni che, spesso, assumono altri farmaci. La sospensione della terapia è stata necessaria nel 2% dei pazienti con Complera. Migliore il profilo lipidico. Non sono disponibili i dati sulle comorbidità che si potranno verificare solo negli studi a lungo termine (H-556, Shablau).

ISENTRESS QD:

Sono stati arruolati 150 pazienti con una storia di scarsa aderenza a regimi BID per studiare l'Isentress una volta al giorno. Al basale, i pazienti avevano una media di 350 CD4 e 28.000 copie di HIV RNA. A 12 mesi l'80% di essi aveva massima soppressione virale, il 10% viremia intorno alle 400 copie, ma nei seguenti 3 mesi hanno raggiunto la massima soppressione. L'aumento medio di CD4 è stato di 150 e non si sono rilevati casi di resistenza al farmaco (poster H-884, Stewan). La modalità di somministrazione non è provata da studi clinici, ma potrebbe essere una opzione nei casi di evidente scarsa aderenza a regimi BID.

COMORBOSITÀ

SNC:

Il sistema nervoso centrale (Spudich, 444) è colpito dall'HIV e rappresenta uno dei compartimenti a rischio di malattia neuropsichiatrica. Le HAND (HIV Associated Neurological Disorder) sono presenti in modo non sintomatico nel 53% delle persone con HIV, la mild dementia nel 12%, la dementia nel 2% (citando lo studio CHARTER). Ma l'infiammazione, ovvero la presenza plasmatica di biomarcatori di infiammazione (PCR, IL-6, D-dimero), rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo. In particolare, l'invecchiamento, l'abuso di sostanze e la depressione contribuiscono ad aumentare e ad accelerare la malattia cerebrale. Spudich si sofferma a lungo sulla prevenzione e cura della depressione quale fattore che consuma le attività cerebrali e indebolisce le difese del SNC.

HCV

TRAPIANTI

Stock (Simposio 043H, lettura 443), conferma che la prevalenza di HCV e HIV è del 30% e lamenta che negli USA il successo nei pazienti con trapianto di fegato nei coinfezioni si raggiunge soltanto nel 53% dei casi, mentre in Europa la percentuale è più elevata. Viceversa, nei monoinfezioni, tale percentuale è più alta e raggiunge il 74%. Forse il dato suggerisce che il paziente coinfezione ottiene un trapianto troppo tardivamente. Comunque le comorbidità dopo il trapianto diminuiscono

e il chirurgo rileva che i pazienti che assumono terapia antiretrovirale contenente Raltegravir (ISENTRESS) con IP riescono a gestire meglio l'HIV.

TERAPIA

Curare, non curare, o aspettare i nuovi farmaci? Dipende dallo stadio della malattia, ovvero della fibrosi, la storia di terapia, la risposta parziale o nulla a precedenti trattamenti per l'HCV e dal genotipo. Inoltre, se precedentemente trattata, bisogna comprendere la ragione per cui la terapia è stata sospesa: effetti collaterali della terapia con interferone o mancanza di risposta virologica? Comunque si è confermato che i pazienti con cirrosi necessitano di una terapia per 48 settimane, con maggiori rischi di effetti collaterali, in particolare la citopenia. Il supporto psicologico della famiglia e professionale sono di fondamentale importanza per il successo della terapia (Molina, Parigi, H-219).

L'introduzione di telaprevir e boceprevir ha aiutato la gestione della coinfezione, ma si attendono altri farmaci innovativi (nucleosidici inibitori della polimerasi, della proteasi e NS5A). Gli attuali sono di difficile integrazione a causa delle interazioni con la terapia antiretrovirale, soprattutto con gli IP: ricordiamo che boceprevir diminuisce le concentrazioni di RTV e che RTV rafforza il boceprevir ma non il telaprevir (Soriano, Madrid, Meet the Experts, 052H, 482).

Appare evidente che un approccio congiunto con l'infettivologo è indispensabile in quanto l'epatologo, non conoscendo a fondo le caratteristiche della terapia HIV, potrebbe azzardare una terapia che contrasta essa. Rischia infatti di vanificarla sottostimando le difficoltà del paziente coinfezione.



OMOFOBIA: FATTORE DI RISCHIO NON PROTETTO

SOCIALE

GIANCARLO CONDOLEO

Sono convinta che solo un maggiore impegno e discussioni aperte sull'HIV e sulla sessualità possano dissipare l'ignoranza, fornire strumenti alle comunità ed eliminare la discriminazione aiutando il mondo a creare una generazione senza AIDS.

Françoise Barré-Sinoussi

Negli Stati Uniti Barak Obama ha dichiarato: "Le coppie dello stesso sesso dovrebbero potersi sposare". Anche l'Europa tende a regolamentare la posizione delle persone omosessuali, varando al contempo leggi che condannano l'omofobia. In Italia, scontando un incredibile ritardo, si continua a non considerare la questione, addirittura ostacolandola, tanto che il tema sembra infastidire e non toccare molti progressisti, cosiddetti difensori dei diritti civili.

Un disegno di legge contro l'omofobia è stato presentato dal deputato PD Anna Paola Concia il 26 luglio 2011, chiedendo la modifica della "legge Mancino", che prevede l'aggravante penale quando il movente del crimine risponda a pregiudizi e discriminazioni contro razza, etnia, nazionalità o religione. La Concia chiedeva l'estensione dell'operatività all'orientamento sessuale ed al transessualismo. Risultato? Si è ripetuto lo stesso copione del 2009: la Camera ha affossato per la seconda volta la proposta di legge e l'Aula ha approvato le pregiudiziali di costituzionalità presentate da Pdl, Lega e Udc, bocciando il testo presentato.

Questa assenza normativa favorisce inevitabilmente un senso di "vergogna" riguardo il proprio orientamento sessuale, da vivere in maniera più o meno "clandestina", specie in chi è propenso a mascherare le proprie preferenze sessuali. Inoltre, l'assenza di una legge contro l'omofobia lascia spazio a atti di violenza pubblica. Eppure la proposta di modifica era un intervento parziale rispetto a quello che richiede l'Europa: sarebbe stato un sensibile e importante passo in avanti, almeno per l'Italia. In Inghilterra, in Francia, in Spagna, dove il fenomeno viene monitorato, dato l'incremento delle aggressioni omofobe, sono state introdotte leggi per adottare azioni volte alla formazione educativa e culturale della cittadinanza, includendo la lotta all'omofobia sin dalle scuole, come espressione di civiltà e di protezione sociale.

L'omofobo, come il razzista, afferma soprattutto la sua appartenenza al gruppo dominante: pensa che per essere "normali" si debba "non essere omosessuali" in modo esplicito e convincente, fino al punto di allontanare, disprezzare, odiare o addirittura voler curare i "diversi". Visione che risulta ancora più allarmante se ricordiamo che l'Assemblea generale della Organizzazione Mondiale della Sanità, già nel 1990, aveva cancellato l'omosessualità dall'elenco delle malattie mentali, definendola "una variante non patologica del comportamento sessuale".

Il meccanismo discriminatorio diventa distruttivo a livello di interazione sociale: inevitabilmente i pregiudizi si rafforzano se gli stessi provengono proprio da un mondo circostante che dovrebbe offrire tutele e non discriminazione. E invece società, scuola, Stato non sembrano in grado di far pervenire decisi messaggi di condanna, rifugiandosi in un dannoso atteggiamento ipocrita. Mentre è proprio sul tessuto sociale che bisogna intervenire. Le vittime di bullismo omofobo possono arrivare a comportamenti quali l'abbandono scolastico, l'autoemarginazione, le alterazioni nella sfera affettivo-relazionale: atteggiamenti che non di rado sono l'anticamera del suicidio.

Anche se oggi la maggior parte dei casi HIV non dipende dalla trasmissione omosessuale, il collegamento con l'epidemia ha reso necessaria l'elaborazione di programmi concreti più

sensibili e complessi. Negli anni '80 il termine MSM - *men who have sex with men* - è nato per descrivere la realtà di coloro che fanno sesso con altri uomini pur non avendo alcun senso di identità omosessuale. Alcuni paesi, in genere repressivi, furono contrari a questa definizione. Si trattò di alcune nazioni arabe, africane e del Vaticano: denominare un gruppo voleva dire dargli una forma di legittimità - se non di esistenza. In generale ad oggi l'omosessualità in Italia è percepita come un'oscura colpa; fra l'altro senza nessuna possibilità di protezione né legale, né sociale. Una situazione paradossale e insostenibile per un paese che voglia definirsi civile.

Ma gli uomini che fanno sesso con altri uomini sono dovunque: si tratta di una categoria tanto presente quanto vilipesa. In alcuni paesi - anche da noi - le infezioni sessualmente trasmesse stanno aumentando più in questo gruppo che nel resto della popolazione. Avviene quando si considera il nascondersi come la strada più facile.

Spesso chi soggiace alla paura dello schernimento sociale conduce una vita doppia: si sposa, propaga l'infezione a moglie e compagne, quasi sempre inconsapevoli. Aggressioni sia fisiche che verbali nei confronti di persone GLBT sono all'ordine del giorno, ma ovviamente la maggior parte non viene denunciata. Eppure, quando i media ne parlano, arrivano in soccorso finte dichiarazioni di solidarietà da tutti gli esponenti pubblici e politici. Ipocrisia coerente.



VITA SESSUALE E HIV

AVERE UNA VITA SESSUALE SODDISFACENTE CON L'HIV È UN TEMA SPESSO TRASCURATO SIA DAI MEDICI SIA DAI PAZIENTI. E' COMPLICATO AFFRONTARLO, TUTTAVIA RIGUARDA UN ASPETTO IMPORTANTE DELLA VITA E IGNORARLO È FONTE DI MALESSERE SIA CONSCIO SIA INCONSCIO.

COMPORAMENTO SESSUALE, ETÀ E HIV: DATI RECENTI

Uno studio americano (Golub SA, et al. Sex Transm Dis, 2010) svolto su persone con più di 50 anni (640 maschi, 264 femmine, 10 transgender) ha rilevato che il 50% di esse è stata sessualmente attiva negli ultimi 90 giorni, con una media di 19 atti sessuali. Gli MSM (Maschi che fanno Sesso con Maschi)

hanno avuto più rapporti sessuali rispetto alla media, ma il dato non era statisticamente significativo.

Uno studio inglese (www.natcen.ac.uk/study/natsal) ha coinvolto oltre 11.000 intervistati tra i 16 e i 44 anni per indagare meglio sul comportamento delle popolazioni a rischio, evidenziando che la popolazione era sessualmente attiva e che i 2/3 degli uomini e i 3/4 delle donne dello studio non utilizzano il preservativo. Inoltre, in un anno, 1/10 di tutti i partecipanti non ha mai utilizzato metodi contraccettivi.

Uno studio australiano (Grierson J, et al. The Australian Research Centre in Sex, Health and Society 2009, www.latrobe.edu.au/hiv-futures) ha coinvolto il 6.6% della popolazione HIV dello stato. L'età media era di 48 anni. Il 62% dei partecipanti ha dichiarato che l'HIV ha un impatto negativo sul piacere

sessuale, il 58% che l'HIV ha un effetto negativo sulla libido e ben il 36% ha dichiarato di non fare attività sessuale per colpa dell'HIV.

I dati disponibili sono davvero pochi. Nelle linee guida HIV dei vari paesi vi è molta attenzione alle "classiche comorbidità": rene, osso, metabolismo, cuore, ecc. Ma sembra che "non ci sia tempo" durante il colloquio medico-paziente per approfondire sul tema della sessualità, area che possiamo definire "negletta". Colpa dei medici? Colpa dei pazienti?

DISFUNZIONI SESSUALI: LE LINEE GUIDA ITALIANE

Per Disfunzione Sessuale (DS) si intende un'anomalia del desiderio sessuale e delle modificazioni psicofisiologiche che caratterizzano il ciclo di risposta sessuale e causano notevole disagio e difficoltà nei rapporti interpersonali. Il documento fornisce una modalità operativa "a step" per affrontare le problematiche connesse.

STEP 1	Anamnesi del vissuto sessuale	Screening per maschi (m) e femmine (f) HIV+:	<ul style="list-style-type: none"> • Quanto sei soddisfatto/a della tua attività sessuale? • Hai avuto disturbi sessuali? • Fai prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale? • Utilizzi contraccettivi? • Pensi di farti una famiglia? 		
STEP 2	In presenza di disturbi sessuali	Qual'è l'esatta natura del problema?	1. Desiderio <ul style="list-style-type: none"> • Calo del desiderio sessuale (libido) • Discrepanza del desiderio rispetto al partner • Avversione sessuale 2. Eccitazione <ul style="list-style-type: none"> • Assenza di eccitazione sessuale • Difficoltà/incapacità a raggiungere o sostenere un'erezione sufficiente da consentire il rapporto sessuale (M) <ul style="list-style-type: none"> - Disfunzione erettile • Problemi nell'erezione notturna (mancante o ridotta) (M) • Difficoltà nella lubrificazione vaginale (F) • Difficoltà nel mantenere l'eccitazione 3. Orgasmo <ul style="list-style-type: none"> • Eiaculazione precoce • Difficoltà/impossibilità nel raggiungere l'orgasmo 4. Dolore <ul style="list-style-type: none"> • Dolori durante l'attività sessuale • Vaginismo/dispareunia • Perdita del desiderio e della soddisfazione sessuale 	Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati. Un questionario validato nei maschi è l'International Index of erectile function (IIEF-15); nelle femmine il Female sexual function index (FSFI)	
		In quale fase/i del rapporto sessuale si manifesta il problema?			
STEP 3	Identificare le cause	Problemi psicologici e sociali	Stigma, alterazione dell'immagine corporea, depressione, ...	Consultare: psicologo	
		Problemi relazionali	Paura di infettare il partner HIV negativo, ...		
	Comorbidità correlate?	Problematiche biomediche	Comorbidità	Aumentato rischio cardiovascolare, patologie vascolari <ul style="list-style-type: none"> • Se è presente una risposta sessuale completa con un altro partner, con la masturbazione o notturna, non ci sono fattori organici coinvolti 	Consultare: urologo, andrologo, cardiologo
	Farmaci, sostanze stupefacenti, stile di vita correlati?		Farmaci e stile di vita	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci associati con DS: psicotropi (antidepressivi, antiepilettici, antipsicotici, benzodiazepine), ipolipemizzanti (statine, fibrati), antipertensivi (ACE-inibitori, betabloccanti, alfabloccanti), altri (omeprazolo, spironolattone, metoclopramide, finasteride, cimetidina) • L'associazione tra farmaci antiretrovirali e DS è controversa e non sono documentati benefici dallo switch 	Consultare: farmacologo clinico
Segni di ipogonadismo nei M	Ipogonadismo nei M Se uno di questi segni/sintomi è presente, dosare testosterone totale al mattino, LH/FSH, prolattina	Segni/sintomi da ridotti livelli di testosterone: <ul style="list-style-type: none"> • Ridotta eccitazione sessuale • Ridotta frequenza di pensieri e fantasie sessuali • Riduzione/assenza di erezioni notturne • Diminuita sensibilità nell'area genitale • Perdita di vitalità • Stanchezza • Ipotonia/ipotrofia muscolare • Sintomi di depressione 	Consultare: endocrinologo		

TRATTAMENTO DEI DISTURBI SESSUALI NEI MASCHI CON HIV

TRATTAMENTO DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

Si basa principalmente sugli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5-Is), tra cui sildenafil (Viagra®), tadalafil (Cialis®) and vardenafil (Levitra®). I dosaggi iniziali raccomandati nei pazienti con infezione da HIV in trattamento con inibitori della proteasi sono:

- Sildenafil 25 mg ogni 48 ore
- Tadalafil 5 mg come dose iniziale (con un dosaggio non superiore a 10mg in 72 ore)
- Vardenafil 2.5 mg come dose massima in 72 ore

Dosaggi iniziali più elevati di PDE5-Is di quelli generalmente raccomandati possono essere necessari per i pazienti che assumono etravirina, un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa. I tre farmaci sono assunti al bisogno (mezz'ora prima dell'inizio del rapporto sessuale); per tadalafil, nei pazienti che rispondono a una somministrazione al bisogno e che prevedono un uso frequente del farmaco (ad esempio, almeno due volte a settimana), potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi del farmaco. La scelta del trattamento si basa sulla preferenza personale e sull'esperienza clinica.

TRATTAMENTO DELL'EIACULAZIONE PRECOCE

Farmaci quali inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), antidepressivi triciclici, clomipramina, e anestetici topici sono la base del trattamento dell'eiaculazione precoce, ma possono essere utili anche terapie comportamentali e counselling psico-sessuale.

Va ricordato che i livelli di clomipramina (e altri antidepressivi triciclici) possono aumentare con gli inibitori della proteasi per cui devono essere utilizzati i dosaggi più bassi possibili.

Dapoxetina, un potente SSRI a breve durata, è il solo farmaco approvato in Europa per il trattamento dell'eiaculazione precoce (da assumere al bisogno). La frequenza di dosaggio massimo raccomandato è di una volta ogni 24 ore. Valutare i rischi e i benefici riportati dal paziente in seguito all'assunzione del farmaco dopo le prime quattro settimane di trattamento (o dopo 6 dosi) per decidere se è opportuno continuare il trattamento.

TRATTAMENTO DEI DISTURBI SESSUALI NELLE DONNE CON HIV

Le linee guida per il trattamento della disfunzione sessuale nelle donne non sono ancora state sviluppate nella popolazione generale e i dati disponibili relativamente alla popolazione HIV positiva non sono ancora sufficienti per produrre linee guida specifiche.

È consigliata, quindi, la consultazione di endocrinologi, psicologi clinici, cardiologi e farmacologi clinici per la discussione dei casi nel dettaglio.

UN CRITERIO GENERALE PER AFFRONTARE IL PROBLEMA

Iniziare questo percorso è faticoso non solamente dal punto di vista del tempo che ci si dovrà dedicare, ma anche del possibile esito. Individuare un medico con cui parlare, e che abbia un minimo di competenza

sia sulla materia sia sull'HIV, non è semplice. Il medico candidato ideale è un infettivologo interessato a questo aspetto, tuttavia può accadere che ci sia un medico di altra specialità (es.: endocrinologo) che invece sia interessato alle problematiche di HIV.

Purtroppo tutto questo spesso non accade e le due materie ("sfera sessuale" e "HIV") sono affrontate a compartimenti stagni. Un primo criterio, oltre ad un'analisi dettagliata delle problematiche riscontrate, è quello di escludere, attraverso esami specifici, aspetti di disfunzione che riguardano "cause fisiche", quindi facilmente diagnosticabili (esempio: i livelli di un certo ormone, problemi di pressione, interazioni tra i farmaci). Se il problema è individuato a questo step, per usare un'espressione colorita, è davvero il caso di festeggiare! Il cammino, invece, diventa molto difficile se queste analisi non danno nessun riscontro. "Per noi è tutto

regolare" ci si sente dire... E quindi, non rimane altro che l'indagine della sfera della salute mentale/relazionale (psicologo, psichiatra, ecc.), passaggio percepito spesso come "una sconfitta", una "non risposta".

RICERCA ASSENTE

Vista l'epidemiologia di questa materia, non è forse il caso di fare, nel nostro paese, uno studio in meno sul rene, o sull'osso, o sul cuore a favore invece di almeno "uno studio" su questi aspetti? Lanciamo provocatoriamente questa sfida ai nostri medici. Noi siamo disponibili.



H. LA TERAPIA DI SECONDA LINEA

“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

È molto raro che una persona in trattamento per l'infezione da Hiv assuma lo stesso regime terapeutico per tutta la vita. Anche quando un regime funziona a perfezione, può giungere un momento in cui valutazioni legate alla convenienza spingano per un cambiamento. Naturalmente anche nel caso che il primo regime fallisca, è necessario cambiare terapia. Si parla allora di regimi di seconda linea.

La scelta dei farmaci che compongono questo nuovo schema di trattamento dipende dalle motivazioni per cui si cambia (fallimento di quello precedente o altre considerazioni) e dalle caratteristiche personali di chi deve assumere la terapia.

CAMBIARE PER EFFETTI COLLATERALI

La terapia di prima linea deve essere abbastanza potente da abbattere le alte cariche virali di una persona mai trattata. Per ottenere questa potenza in alcuni casi può essere necessario tollerare degli effetti indesiderati di moderata entità. Naturalmente, se l'entità di questi problemi è tale da non renderli facilmente tollerabili occorre parlarne immediatamente con il proprio medico che potrà suggerire alternative altrettanto potenti ma meno fastidiose. In molti casi, però, si tratta di fastidi gestibili: per fare solo un esempio, una terapia iniziale basata su un PI/r può facilmente dare una costante diarrea, fastidiosa ma con la quale è possibile convivere per qualche tempo.

Tuttavia a lungo andare anche un effetto di lieve entità può inficiare la qualità della vita. Inoltre se la terapia iniziale ha raggiunto stabilmente il suo obiettivo virologico e immunologico, probabilmente non c'è motivo di continuare a seguire un regime la cui forza non è più necessaria e i cui effetti indesiderati cominciano a inficiare la qualità della vita.

CAMBIARE PER FALLIMENTO

Il fallimento di una terapia può essere dovuto in rari casi all'insorgenza, nonostante una viremia non rilevabile e un adeguato recupero immunologico, di eventi clinici correlati all'Hiv (*fallimento clinico*), oppure a una insoddisfacente ricostituzione del sistema

immunitario (*fallimento immunologico*) o ancora a un mancato abbattimento della carica virale (*fallimento virologico*).

Nel primo caso, occorre diagnosticare correttamente l'evento e trattarlo adeguatamente; se tuttavia la viremia è *undetectable* e la risposta immunologica è adeguata, non c'è nessuna necessità di cambiare terapia.

Anche in caso di fallimento immunologico, non sempre la soluzione è cambiare terapia. Gli studi che sono stati condotti in questo campo, infatti, non hanno dato indicazioni chiare su quale strategia utilizzare per stimolare il recupero dei linfociti CD4+. Per avere indicazioni più chiare, occorre valutare attentamente tutti i fattori personali che potrebbero concorrere nel determinare questa situazione.

La necessità di cambiare un primo regime inefficace si verifica quindi soprattutto in caso di fallimento virologico. In questo caso, in genere, occorre scegliere un regime più potente del precedente. Tra i due schemi terapeutici più comuni (NNRTI + 2 NRTI oppure PI/r + 2 NRTI) il secondo è solitamente considerato più potente; inoltre se un regime basato su un NNRTI non riesce a sopprimere la carica virale, probabilmente si è sviluppata una resistenza a quel farmaco e spesso, con essa, una minore sensibilità anche agli altri farmaci della stessa classe. Non è quindi consigliabile passare da un NNRTI che abbia fallito ad un altro ma piuttosto a un PI/r.

Viceversa, gli inibitori della proteasi hanno profili di resistenza diversi tra loro; quindi se fallisce un primo regime basato su un PI/r, si può cercare un nuovo farmaco della stessa classe dal quale, sulla base del test di resistenza, è lecito aspettarsi una buona efficacia.

Se poi il primo regime non era basato né su PI/r né su NNRTI, le altre opzioni da valutare in base al profilo di resistenze sono elencate nella tabella.

PRIMO REGIME	SECONDO REGIME
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI* + PI/r
2 NRTI + PI/r	2 NRTI* + PI/r*
2 NRTI + PI	2 NRTI* + PI/r*
3 NRTI	*2 NRTI + 1PI/r 1PI/r + 1 NNRTI 1PI/r + 1 INI 1PI/r + 1 CCR5 inibitore
2 NRTI + INI	2 NRTI* + PI/r
2 NRTI + MVC	2 NRTI* + 1PI/r 2 NRTI* + NNRTI

* = Scelti sulla base del test di resistenza.

NRTI = inibitore nucleosidico/nucleotidico della trascrittasi inversa;
NNRTI = inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa;
PI/r = inibitore della proteasi *boosterato* con ritonavir;
PI = inibitore della proteasi senza *booster*;
INI = inibitore dell'integrasi;
MVC = marviroc, antagonista del corecettore CCR5

IL PAZIENTE INFORMATO

LE STRATEGIE DI OTTIMIZZAZIONE

Non sono solo i fallimenti o altri eventi avversi che possono spingere a considerare un cambiamento nel regime di prima linea. Bisogna valutare anche il fatto che la terapia antiretrovirale va assunta per tutta la vita.

Per renderla tollerabile, occorre individuare un percorso terapeutico efficace che si adatti alle esigenze di ogni singola persona in quel preciso periodo della sua vita. Per questo, quando una persona ha soppresso la carica virale e ricostituito il sistema immunitario si può pensare a una strategia di "ottimizzazione" del regime terapeutico.

Ottimizzare può voler dire:

1. ridurre il numero di farmaci antiretrovirali (*semplificazione dello schema o de-intensificazione*);
2. proseguire con uno schema di triplice terapia ma riducendo il numero delle dosi, delle somministrazioni o delle compresse giornaliere oppure cambiando alcuni farmaci per motivazioni differenti.

LESS DRUGS REGIMENS

Le strategie di *de-intensificazione* fanno riferimento a uno schema che prevede un periodo iniziale (detto di *induzione*) con un regime adeguatamente potente, seguito da un regime (detto di *mantenimento*) più semplice, capace di controllare la replicazione virale senza fare ricorso a una potenza eccessiva.

In altre parole, può essere sufficiente assumere due o addirittura un solo farmaco per mantenere la viremia *undetectable* una volta che questa è stata soppressa efficacemente.

In Italia questi schemi con meno di tre farmaci (definiti anche *less drugs regimens*) vengono studiati da qualche anno con l'obiettivo di limitare le tossicità connesse alla terapia antiretrovirale (soprattutto quelle legate agli NRTI) e anche ottenere un risparmio economico. Non tutti possono adottare un regime di questo tipo in completa sicurezza: si tratta di strategie a cui ricorrere dopo una aperta discussione con il proprio medico, che deve essere in grado di valutare tutti i fattori (aderenza, storia clinica, altre terapie, eccetera) per poter individuare la soluzione più sicura.

È inoltre indispensabile una aderenza al regime terapeutico persino maggiore di quella richiesta per la triplice terapia e un monitoraggio più regolare (viremia ogni tre mesi al massimo) per individuare tempestivamente qualsiasi segnale di un possibile fallimento.

Le combinazioni più indagate prevedono l'uso di un PI/r insieme a un NRTI, un NNRTI, un inibitori della integrasi (INI) oppure maraviroc. Sono stati condotti anche studi di monoterapia con un inibitore della proteasi *boosterato*: questa strategia può essere presa in considerazione in pazienti senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile da almeno 6 mesi, buon recupero immunologico e nadir dei CD4+ > 100 cellule/ μ L, non anemici e in trattamento con PI.

Schema di semplificazione	Farmaci usati	Commenti
PI/r + NRTI	Lopinavir/r (LPV/r) + lamivudina (3TC)	Analizzato in 39 pazienti naive, ha dato 5 fallimenti virologici e 2 abbandoni per eventi avversi
	Atazanavir/r (ATZ/r) + lamivudina (3TC)	Adatto a pazienti stabilmente soppressi da almeno 6 mesi, non infetti con epatite B, senza precedenti fallimenti terapeutici a IP e 3TC o FTC
PI/r + NNRTI	Lopinavir/r (LPV/r) + nevirapina (NVP)	Miglior profilo lipidico e miglioramento della tossicità mitocondriale
	Lopinavir/r (LPV/r) + efavirenz (EFV)	Efficace solo nei pazienti con viremia < 100.000 copie/mL, alto numero di mutazioni di resistenza nei pazienti con fallimento virologico
	Darunavir/r (DRV/r) + etravirina (ETV)	Efficace in studio pilota condotto in pazienti in fallimento virologico
PI/r + RAL	Lopinavir/r (LPV/r) + raltegravir (RAL)	Buona efficacia viro-immunologica e maggiore sicurezza in merito al danno d'osso, rene e recupero di lipotrofia rispetto al regime triplice LPV/r + TDF/FTC; possibile aumento dei trigliceridi
	Darunavir/r (DRV/r) + raltegravir (RAL)	Buona tollerabilità, efficacia confermata soprattutto nei soggetti con basse cariche virali
	Atazanavir (ATV) + raltegravir (RAL)	Senza ritonavir, buona efficacia virologica, ma elevata tossicità (iperbilirubinemia) e alto numero di pazienti con mutazioni di resistenza al fallimento
PI/r + MVC	Lopinavir/r (LPV/r) + maraviroc (MVC)	Queste associazioni si sono attualmente dimostrate interessanti nel paziente naive e potrebbero rappresentare strategie da utilizzare in semplificazione schematica nel caso di tossicità documentata agli NRTI
	Atazanavir (ATV) + maraviroc (MVC)	
PI/r monoterapia	Lopinavir/r (LPV/r)	Buona efficacia in caso di nadir dei linfociti T CD4+ > 100 cellule/ μ L e a di buona aderenza alla terapia; in caso di fallimento non erano presenti mutazioni primarie per PI e con la reintroduzione dei due NRTI sospesi si può ottenere una nuova soppressione della viremia nella quasi totalità dei casi
	Darunavir/r (DRV/r)	Buona efficacia in pazienti senza precedente fallimento virologico

UN REGIME PIÙ "FACILE"

Quando l'esigenza di avere un regime molto potente non è più pressante, favorire l'aderenza riducendo il numero di compresse o di somministrazioni quotidiane può essere un fattore determinante per suggerire un cambiamento di terapia. Per questo, ad esempio, si può decidere di passare da un regime che prevede due somministrazioni al giorno (BID, *bis in die*) a un regime QD (*quaque die*, una volta al giorno, detto anche *once daily*).

Oppure si può ricorrere alle cosiddette FDC (*fixed dose combination*), coformulazioni che uniscono in un'unica compressa due farmaci diversi. Il caso più noto è quello dei due più comuni *backbone*: Truvada® che unisce tenofovir disoproxil e emtricitabina e Kivexa® che contiene abacavir e lamivudina. Ma esiste anche una combinazione che unisce in un'unica compressa i tre farmaci che compongono un regime antiretrovirale (Atripla® = efavirenz + tenofovir disoproxil + emtricitabina) e altre sono in fase di registrazione. In questo caso si parla di *single tablet regimen* (STR), una strategia che, favorendo una più corretta aderenza, si è dimostrata efficace più a lungo nel mantenere la viremia non rilevabile.

Si può arrivare ad usare la strategia STR sia provenendo da un regime con gli stessi farmaci formulati singolarmente sia da un regime diverso. In entrambi i casi lo *switch* si è dimostrato sicuro ed efficace, anche se chi passa da un inibitore della proteasi all'efavirenz mostra una maggiore incidenza di eventi avversi, in particolare a carico del sistema nervoso centrale.

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 PIÙ 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.

con l'imipramina (Akhondzadeh, 2003) nel migliorare lo score della scala HAM-D (scala Hamilton per la depressione).

PROPRIETÀ

La lavanda contiene oli essenziali molto attivi che conferiscono proprietà antisettiche, disinfettanti, vasodilatatrici, antinevralgiche, cicatrizzanti, diuretiche, per i dolori muscolari e artrici ed è considerata anche un leggero sedativo.

Il caratteristico profumo di lavanda è dato dagli oli essenziali che vengono prodotti da ghiandole, localizzate in tutte le parti verdi della pianta (fiori, foglie e gambi) ma particolarmente concentrati nei fiori.

Gli oli essenziali sono estratti per distillazione in corrente di vapore e sono costituiti da varie sostanze: acetato di linalile, linalolo, cineolo, canfora, limonene, pinene, geraniolo, ecc.

GLI OLI ESSENZIALI

Della Lavanda (*Lavandula vera*) si utilizza l'olio essenziale non tanto per la sua azione sedativa quanto per l'attività balsamica legata alla presenza in esso di alcoli e terpeni, linalolo, linalite, canfora, ecc. Molto utilizzato anche per via esterna, l'olio essenziale presenta anche attività antisettiche e cicatrizzanti.

AVVERTENZE

1. Mai in tisane per uso orale, dove l'olio essenziale galleggerebbe, diventando irritante per la mucosa del cavo orale. L'acqua è sì un buon fluidificante del muco, ma solo quando usata come vapore acqueo per suffumigi, non se assunta come infuso.
2. Mai in acqua bollente per suffumigi, perché la loro inalazione, soprattutto nei bambini, può provocare laringospasmo.
3. La preparazione migliore per l'assunzione di oli essenziali per via orale è rappresentata da capsule, preparate dal farmacista con idonei materiali adsorbenti e, nella maggior parte dei casi, gastroprotette.
4. Può essere utile l'impiego di oli essenziali in gel per massaggi sulla parete toracica o in idonei diffusori per ambienti.

COME SI UTILIZZA

Le inalazioni di infuso di lavanda calmano il raffred-

dore, la tosse e hanno un'azione positiva per chi ha problemi respiratori.

I risciacqui con infuso di lavanda hanno un'azione disinfettante per la bocca e sono rinfrescanti per l'alito.

La lavanda viene anche usata per fare bagni tonificanti e rilassanti versando qualche goccia di olio essenziale nell'acqua calda.

L'infuso di lavanda viene usato per risciacquare i capelli grassi e l'olio, applicato al cuoio capelluto, massaggiando delicatamente, facilita la crescita dei capelli.

Con la lavanda si preparano anche dei tonici astringenti per i pori dilatati della pelle.

Molto particolare e profumato è il miele di lavanda molto adatto per curare le affezioni broncopolmonari.

MODALITÀ DI ASSUNZIONE E CONTROINDICAZIONI

Infuso: versare una tazza di acqua bollente su un cucchiaino raso di pianta. Coprire e lasciare in infusione per cinque minuti. Bere da una a tre tazze al giorno secondo necessità. È possibile zuccherare la tisana utilizzando miele, non zucchero. Non vi sono controindicazioni a tale proposito.

INTERAZIONI

Nessuna.

CURIOSITÀ

La lavanda è stata ed è l'elemento base per la preparazione dei pot-pourri per profumare la casa fin dal lontano 1700.

Nell'antichità la lavanda era usata non solo per il suo profumo e per l'igiene personale ma anche come disinfettante: nel Medioevo e fino al 1700 si cospargevano e si strofinavano i pavimenti utilizzando la lavanda come disinfettante.

La spiga è considerata un amuleto contro le disgrazie ed i demoni e si dice che sia anche un talismano per portare prosperità e fecondità. La lavanda è l'essenza astrale del segno zodiacale dell'Ariete.



LAVANDA OFFICINALIS

La **lavanda officinale** o **lavanda vera** o **spico** (*Lavandula angustifolia*) è una pianta suffruticosa sempreverde della famiglia delle Lamieaceae e comprende una trentina di specie originarie dei Paesi del Mediterraneo, a portamento eretto arriva anche ad un metro di altezza. Le foglie sono persistenti, opposte, lineari o lineari-lanceolate, lunghe 1-3 cm, larghe pochi millimetri anzi si differenzia da altre specie proprio per la particolare strettezza delle foglie. All'ascella delle foglie sono inseriti ciuffi di foglie più piccole. I fiori sono riuniti in una vistosa e compatta infiorescenza a spiga, si formano d'estate portati da delle infiorescenze terminali lunghe fino a 10 cm, di colore azzurro-grigiastro e molto profumati. Il frutto è un achenio trigonale. Tutte le parti verdi della pianta sono ricoperte da una fitta peluria.

ANSIA E DEPRESSIONE

I fiori di Lavanda (*Lavandula officinalis*) sono un componente non marginale di molte tisane e preparazioni utilizzate a scopo rilassante. Sono presenti anche in Farmacopea. La preparazione utilizzata è sempre l'olio essenziale, i cui costituenti principali (acetato di linalile e linalolo) sono rapidamente assorbiti sia per via orale sia per via cutanea e nasale. Gli impieghi più comuni sono in gel per massaggi, in vaporizzazioni ambientali e in capsule a uso orale. In un trial clinico condotto su pazienti depressi la tintura alcolica ha mostrato un'attività sinergica



11 International Congress on Drug Therapy in HIV Infection

CONFERENZA
SIMONE MARCOTULLIO
FILIPPO VON SCHLOESSER

ANCHE QUESTA EDIZIONE HA CONFERMATO LA PROPRIA VALIDITÀ, COMPENSANDO L'ASSENZA DI GRANDI NOVITÀ CON L'APPROFONDIMENTO SULLE TEMATICHE LEGATE ALLA GESTIONE DELL'HIV. SIGNIFICATIVA LA PRESENZA DELL'ITALIA,

NON SOLO CON STUDI E LETTURE DI PRIMO PIANO, MA ANCHE COME FONTE DI RIFERIMENTI. NONOSTANTE L'ASSENZA DI FONDI SPECIFICI PER LA RICERCA, I NOSTRI SCIENZIATI RIESCONO AD ADATTARSI E AD ECCELLERE GRAZIE ALLA LORO COSTANZA E DEDIZIONE.

ERADICAZIONE

Nei serbatoi di latenza si radicano, fin dall'inizio dell'infezione, particelle di DNA provirale che persistono anche in presenza di terapia in quanto si tratta di un retrovirus che ha la capacità di nascondersi facilmente nel DNA dell'ospite. Il DNA provirale è quel virus integrato nel genoma e continua a produrre particelle di virus.

La lettura magistrale di Carlo Federico Perno affronta gli aspetti virologici e la persistenza del virus, che portano a distinguere la possibilità di raggiungere una cura funzionale (forse un percorso più percorribile) da quella dell'eradicazione. Perno ricorda anche che la carica virale residua è una costante sfida all'eradicazione e ritiene che probabilmente l'immunizzazione potrà essere lo strumento più prospettivo per mantenere la viremia residua sotto controllo e annullare la replicazione anche in assenza di terapia antiretrovirale.

PAZIENTI NAIVE

Quando iniziare la terapia: ancora diversi gli approcci

Prima possibile: l'infiammazione dovuta ad una viremia fuori controllo si associa alla produzione di molteplici co-morbidità. Se si rallenta la progressione dell'infezione, si rallentano anche gli eventi avversi in quanto avvengono non certo a causa della terapia, ma a causa della replicazione virale e dell'indebolimento del sistema immunitario. "Se le linee guida forniscono dettami generali, noi come medici dobbiamo usare prima la nostra intelligenza e i nostri criteri. Inoltre vi è anche una ragione sociologica: la persona che avvicina il centro clinico, se non inizia il percorso della comprensione della terapia, probabilmente non torna per il follow-up in quanto si demotiva" (Saag, Birmingham, USA, O112)

Non troppo presto: anche se lo studio START ancora non ha dato risposte definitive,

il criterio guida deve essere quello di prescrivere i farmaci solo quando si è certi che la terapia non produca danni. La valutazione del rischio-beneficio va analizzata da caso a caso, fermo restando il criterio di iniziare tra i 350 e i 500 CD4 (Lundgren, Copenhagen, O113).

Christine Katlama, coordinatrice della sessione, ricorda il beneficio dell'uso di farmaci che espongono a minori tossicità: meglio affrontare con la terapia adeguata un'infezione che produce milioni di copie di virus al giorno, piuttosto che lasciare il paziente senza terapia. Il beneficio della terapia supera i problemi legati agli effetti collaterali dei farmaci.

Late presenters: oltre il 50% delle persone con HIV si presenta in fase avanzata al centro clinico, spesso in AIDS o con danno immunologico grave (Cristina Mussini, Modena, Italia, O114). E' dunque compito dell'infettivologo sensibilizzare i medici di altre specializzazioni ad invitare la popolazione, anche in zone a bassa prevalenza, a fare il test. Mussini porta l'esempio del Check Point di Barcellona, creato dall'associazione Hispanosida, che in un ambulatorio dedicato a persone omosessuali effettua i test delle malattie a trasmissione sessuale anche in orari in cui i centri clinici non effettuano prelievi. L'ambiente non è ospedaliero né formale pur mantenendo un alto livello di professionalità. La quantità di test effettuati al Check Point contribuisce a diminuire significativamente il sommerso.

Farmaci

Eviplera® [tenofovir/emtricitabina/rilpivirina] (Cohen C, O425)

Lo studio STaR è randomizzato (1:1), in aperto di fase 3b e ha valutato l'efficacia di due coformulati: TDF/FTC/RPV (394 pazienti) versus TDF/FTC/EFV (392 pazienti). Presentati i risultati interinali a 48 settimane. Simili i

CD4 (396 versus 385) e la carica virale media al basale (4.8 log). La stratificazione è avvenuta per pazienti con HIV RNA al basale < o > di 100.000 cp/mL: il 66% versus 64% dei partecipanti nei due bracci aveva HIV RNA < 100.000 cp/mL, il 25% versus 30% tra le 300.000 e le 500.000 cp/mL e il 9% versus 6% oltre le 500.000 cp/mL. Risultati: HIV RNA < 50 cp/mL rispettivamente nell'86% versus 82% dei casi. Inoltre, il valore viene raggiunto nei pazienti con carica virale < 100.000 cp/mL nell'89% dei casi versus 82%. Tali percentuali sono mantenute anche con carica virale > 100.000 cp/mL (80% versus 82%). Ricontrato un simile guadagno di CD4 (200 cellule) in entrambi i gruppi. Migliore il profilo di sicurezza del nuovo combinato: 7% versus 14%.

QUAD [elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir] (Rockstroh J, O424)

Le analisi a 96 settimane di QUAD confrontato con TDF/FTC/EFV confermano su 700 pazienti randomizzati ai due regimi la tenuta della combinazione e le alte percentuali di successo virologico indipendentemente dalla viremia al basale (HIV-RNA < 50 cp/mL, 84% versus 82%). Simile il guadagno di CD4 (295 versus 273) e il profilo di tossicità. Anche in un altro studio su 708 pazienti e sempre a 96 settimane, QUAD confrontato con TDF/FTC/ATV/r mantiene lo stesso trend in tutti gli aspetti compreso il profilo di tollerabilità (HIV-RNA < 50 cp/mL 83% versus 82%, CD4: +256 versus +261).

Dolutegravir (Eron J, P204)

Analizzando le percentuali di risposta e il tempo per il raggiungimento del fallimento virologico degli studi SINGLE (DTG 50 mg QD + ABC/3TC QD versus TDF/FTC/EFV QD) e SPRING 2 (DTG 50 mg QD o RAL 400 mg BID + TDF/FTC QD o ABC/3TCQD) è emerso che dolutegravir 50 mg QD è efficace indipendentemente dai nucleosidici accompagnatori usati e dalla carica virale al basale. Complessivamente gli studi hanno arruolato



1655 pazienti, di cui il 15% donne, 30% con carica virale > 100.000 cp/mL e il 14% con CD4 < 200 cellule. In particolare, per carica virale < 100.000 cp/mL, il farmaco raggiunge percentuali di efficacia attorno al 90%, mentre per valori maggiori si attesta attorno all'80%. È risultato più efficace, in entrambi i casi, l'accompagnamento con ABC/3TC.

Maraviroc 150 mg QD + LPV/r (Nozza S, P261)

A 48 settimane lo studio VEMAN ha confrontato la strategia NRTI-sparing MVC 150 mg QD + LPV/r BID versus un più tradizionale regime TDF/FTC+ LPV/r. In aperto, randomizzato 1:1, multicentrico e prospettico, questo trial ha preso in considerazione 50 pazienti (26 versus 24). Tutti quelli del braccio con MVC hanno raggiunto la non rilevanza plasmatica di HIV RNA versus il 96% dell'altro braccio. Più alto il guadagno di CD4 nel primo braccio (286 versus 199). A livello immunologico, si è positivamente osservata una più alta espressione di CCR5+CD4+ e un aumento delle cellule T effector memory nel gruppo con MVC. Simile il profilo di tollerabilità in entrambi i gruppi.

Nevirapina XR (Brinson C, P264)

La nuova formulazione di nevirapina (una compressa una volta al dì da 400 mg) conferma i risultati di efficacia anche nel lungo termine (144 settimane) quando confrontata con la vecchia formulazione (due compresse BID). Lo studio in questione è il VERxVE e ha coinvolto 1011 pazienti, associando il non nucleosidico nelle due formulazioni al backbone TDF/FTC. Simile il profilo di tollerabilità tra i bracci.

PAZIENTI PRETRATTATI

Dolutegravir (Garrett N, O232)

Presentati i risultati a 24 settimane dello studio VIKING-3, di fase III multicentrico e

in aperto, che ha valutato il nuovo inibitore dell'integrasi (INI) dolutegravir (dosaggio 50 mg BID nei pretrattati con resistenza a INI) sviluppato da ViiV in 183 pazienti fortemente pretrattati con resistenze multiple alle classi tradizionali ARV, con aggiunta di quelle a raltegravir e/o elvitegravir (altri INI). La carica virale media è diminuita di 1.4 log cp/mL dopo solo 7 giorni di somministrazione del farmaco aggiunto al regime di fallimento che avevano in corso.

A 24 settimane, il 63% dei pazienti ha ottenuto carica virale < 50 cp/mL con un regime accompagnatorio ottimizzato (OBR) cambiato all'ottavo giorno. Il 3% dei pazienti ha interrotto per effetti collaterali. La popolazione dello studio comprendeva il 23% di donne, il 21% di coinfezioni con HBV e/o HCV. Il farmaco ha dunque dimostrato un'efficacia sorprendente in una popolazione critica.

Studi di semplificazione

Da IP/r a TDF/FTC/RPV (M Fisher, P285)

Lo studio SPIRIT ha preso in considerazione, in ottica di semplificazione gestionale, il cambio di terapia in pazienti viro-soppressi con terapia basata su un inibitore delle proteasi. Il cambiamento verso il nuovo regime STR (Single Tablet Regimen) contenente l'inibitore non nucleosidico rilpivirina è stato studiato su 476 pazienti randomizzati 2:1 a cambiare o mantenere lo stesso regime terapeutico, con successivo switch dopo 24 settimane anche dei pazienti del braccio con IP/r.

I dati a 48 settimane hanno confermato quanto preliminarmente era già noto, ossia un successo virologico in circa il 90% di coloro che hanno complessivamente cambiato terapia e una miglior tollerabilità dell'STR. Lo studio apre la strada a un'estensione dell'indicazione del nuovo combinato

anche per i pazienti pretrattati in successo virologico.

Monoterapia: differenze tra DRV/r e LPV/r

L'abstract P301 (Arribas JR) propone un'analisi sui predittori di fallimento nello studio MONET che aveva preso in considerazione una monoterapia con DRV/r al dosaggio 800/100 QD in pazienti viro-soppressi. È emerso che quelli senza coinfezione con HCV e quelli che avevano viremia plasmatica < 5 cp/mL sono i pazienti che riescono a mantenere meglio la non rilevanza plasmatica di HIV RNA. I dati hanno dunque confermato quanto già noto, ossia che nei pazienti coinfezioni HIV/HCV, nel momento in cui è preso in considerazione un regime di monoterapia IP/r-basato, LPV/r sia da considerarsi il farmaco d'elezione.

ARV e CERVELLO

La ARV ha comportato un decremento dei casi di demenza, mentre l'invecchiamento ha aumentato la frequenza di malattia neurologica, anche se non grave (Powderly, Dublino, O331). Ma dato che i fattori confondenti sono molteplici e i test non sono standardizzati, non si può stabilire la dimensione né la prevalenza del fenomeno. Inoltre, se si escludono le persone con ansia e con depressione, è molto difficile capire il collegamento tra malattia neuropsichiatrica e HIV. Si necessitano lunghi studi longitudinali per inquadrare con maggior precisione la questione.

Dallo studio osservazionale CHARTER e HNRP (Perez Valero, Madrid, O334) appare evidente che il CVE (ovvero il virus che sfugge al controllo nel sistema cerebrale) è molto raro in assenza di viremia plasmatica. L'unico schema terapeutico che ha mostrato CVE è quello con atazanavir (Reyataz) assunto senza il ritonavir.



Delta manifesta profondo rammarico per la tragica scomparsa della dottoressa thailandese Khanoporn Satjawat, brutalmente aggredita e assassinata nella sede congressuale.

NADIR A GLASGOW

INCONTRO SU LDR

La Fondazione Nadir ha organizzato un incontro per condividere con altri membri EATG l'approccio delle Linee Guida Italiane sulle strategie Less Drug Regimens, in particolare quelle con IP/r. Sono stati coinvolti alcuni esperti italiani: Giovanni Guaraldi, Gianni Di Perri, Carlo Federico Perno. Il

tema del meeting era, partendo dagli aspetti di comorbidità, analizzare possibili strategie terapeutiche con meno di tre farmaci. Si tratta di una visione di lungo termine promossa in Italia con particolare focus sul concetto di induzione/mantenimento.

PRESENTAZIONE DI DUE POSTER

FRUTTO DI UN SURVEY SULLA SCELTA PREFERENZIALE TRA I VARI REGIMI TERAPEUTICI

Le analisi presentate si sono basate su un campione di 230 persone con HIV in terapia antiretrovirale stabile, le quali hanno risposto ad un questionario autosomministrato, semi-strutturato e anonimo, compilato in contesto extra-ospedaliero al fine di limitare le influenze dell'ambiente sanitario nelle risposte.

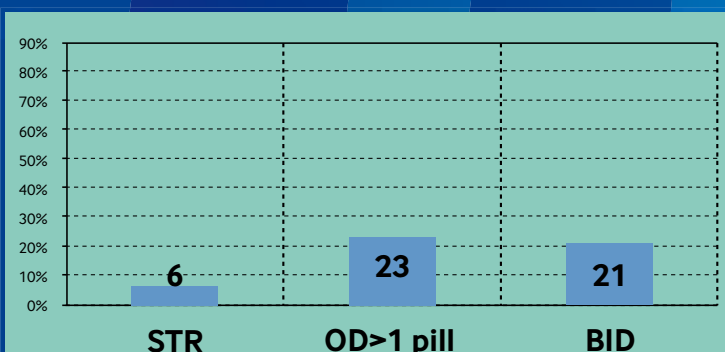
Coinvolte nella rilevazione le città di Bologna, Firenze, Milano, Roma, Torino. Il campione è costituito dal 66% di maschi, di età media 46 anni, con istruzione superiore/universitaria nel 72% dei casi. Il 60% era con infezione da oltre 10 anni, il 29% coinfecto HIV/HCV e l'83% pre-trattato. Il 46% assumeva regimi BID, il 40% QD (con più di una compressa) e il 14% un regime STR (una singola compressa). L'aderenza 'subottimale' è stata definita in chi saltava una dose nella settimana antecedente la rilevazione, 'interruzione' in chi saltava tutti i farmaci almeno tre volte al mese.

TRA I REGIMI QD, QUELLI STR GARANTISCONO MIGLIOR ADERENZA (P016, MURRI ET AL)

Era già noto come i regimi "once daily" (ad assunzione una volta al dì) sono maggiormente associati a miglior aderenza da parte del paziente rispetto ai regimi BID e TID (ad assunzione due/tre volte al dì). Tuttavia non si avevano dati su possibili differenze tra i regimi a somministrazione QD.

Lo studio presentato evidenzia che la percentuale di 'non aderenza' (21% complessiva) è sensibilmente più bassa nei regimi STR (6%) rispetto ai regimi QD o BID (23%, 21%, $p < 0.05$), così come la discontinuation (interruzione) durante l'ultimo mese è più marcata nei regimi QD-multipillole (11%) rispetto ai regimi STR (6%). Il dato è indipendente dall'assunzione di co-terapie oltre a quella antiretrovirale. L'aderenza ottimale è inoltre correlata al sesso (maschio), età (più giovani) e ai minor anni di infezione.

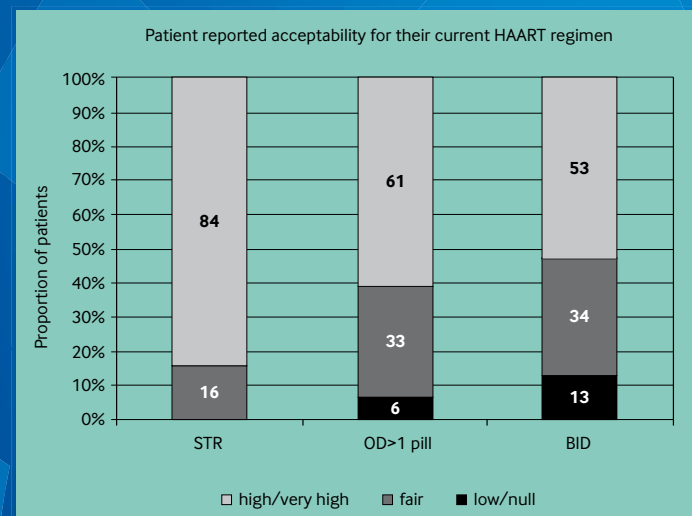
% SUBOPTIMAL ADHERENCE



I REGIMI STR AUMENTANO L'ACCETTABILITÀ DELLA CART (P018, MAGGIOLO ET AL)

L'accettabilità della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è una variabile soggettiva che tuttavia è fortemente legata al successo terapeutico, interferendo potenzialmente con l'aderenza e, quindi, con il successo virologico. La sua rilevazione effettuata in un contesto clinico può avere un forte bias.

Dai dati emerge come il 91% del campione sia complessivamente soddisfatto (molto/abbastanza) della terapia che assume (il 60% molto soddisfatto), tuttavia l'85% dichiara estrema soddisfazione se assume un regime STR, mentre solo il 61% lo è con regimi QD-multipillole e il 53% con regimi BID ($p < 0.0001$). Nei soli pazienti pre-trattati, il 62% proveniva da regimi con più pillole e hanno dichiarato più difficoltà nell'assunzione del precedente regime nel 72% dei casi, causa effetti collaterali (40%), il rispetto dell'orario di assunzione (39%) e il numero di pillole (27%). I regimi STR risultano quelli d'elezione in merito all'accettabilità.



Ringraziamenti:

Per la somministrazione/rilevazione dei questionari oltre Nadir: Arcobaleno AIDS, Torino; LILA Lazio, Roma; Fondazione LILA Milano, Milano; LILA Toscana, Firenze; Plus, Bologna.

Per l'elaborazione dei dati e le analisi: GfK Eurisko Italia, Settore salute, Milano.

Per la regia scientifica: Franco Maggiolo, Ospedali Riuniti, Bergamo; Rita Murri, Università Cattolica, Roma.

Per la possibilità di realizzare l'indagine: Gilead Sciences.



I NUOVI NNRTI

LA NECESSITÀ DI NUOVI COMPOSTI APPARTENENTI ALLA CATEGORIA DEGLI INIBITORI NON-NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NNRTI) EMERGE SOVENTE ALL'INTERNO DEI REGIMI DI COMBINAZIONE ANTIRETROVIRALE (CART).

LE RAGIONI PRINCIPALI SONO DOVUTE A NECESSITÀ DI MIGLIOR TOLLERABILITÀ E SICUREZZA, TUTTAVIA SONO ELEMENTI CHIAVE ANCHE IL

SUPERAMENTO DELLA RESISTENZA CROCIATA TRA I DUE NNRTI DI PRIMA GENERAZIONE (EFAVIRENZ, EFV E NEVIRAPINA, NVP), NONCHÉ LA TRASMISSIONE DELLA RESISTENZA AGLI NNRTI IN CIRCA IL 10% DEI CASI NEI PAZIENTI NAÏVE. I FARMACI CHE SONO DEFINITI "NUOVI NNRTI" SONO ETRAVIRINA (ETR, TMC125, NOME COMMERCIALE INTELENCE®) E RILPIVIRINA (RPV, TMC278, NOME COMMERCIALE EDURANT®).

PAZIENTE NAÏVE

Efficacia

ETR non compare nelle linee guida nazionali come un farmaco di prima linea. È stato condotto uno studio (SENSE) che ha dimostrato la non inferiorità del regime ETR 400mg QD + 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (n.79) *versus* EFV 600mg QD + 2 NRTI (n. 78).

La combinazione contenente ETR ha ottenuto la non-inferiorità nel successo virologico (HIV-RNA <50 copie/mL) sia nell'analisi ITT-TLOVR (75.9% vs 74.4%) che nell'analisi "non-VF censored" (92.3% vs 89.2%) sia per HIV-RNA al basale <100000 che >100000 copie/mL. L'emergenza della resistenza genotipica durante lo studio si è verificata in 0/4 soggetti in fallimento virologico nel braccio ETR, mentre compariva in 3/7 soggetti nel braccio EFV. Tale resistenza era sia per gli NNRTI che al codone 184 dell'RT. Dato confermato dalla metanalisi di Gupta R et al. CID 2008;47:712-722.

La combinazione RPV *versus* EFV con tenofovir + emtricitabina (TDF/FTC) nello studio ECHO o 2 N(t)RTI nello studio THRIVE è stata valutata in soggetti HIV-1-positivi naïve per terapia antiretrovirale. L'analisi dell'efficacia (HIV-RNA <50 cp/mL) secondo la metodica ITT-TLOVR ha indicato una risposta di circa il 78% in entrambi i bracci alla settimana 96. La combinazione contenente EFV è stata maggiormente interrotta per tollerabilità,

mentre quella contenente RPV è stata più frequentemente sospesa per fallimento virologico, in quanto la combinazione con RPV ha mostrato una risposta virologica inferiore per valori di HIV-RNA al basale >100000 cp/mL e in un'analisi post-hoc per valori di HIV-RNA al baseline >500000 cp/mL. Sospensioni dovute ad eventi avversi sono state meno frequenti nel braccio RPV.

È emersa una resistenza crociata tra RPV e ETR; su 31 soggetti con resistenza fenotipica a RPV, il 90% (28/31) erano resistenti a ETR. Tutti i 12 soggetti con fallimento virologico nel braccio EFV erano fenotipicamente resistenti a EFV ma nessuno a ETR e probabilmente a RPV, poiché la maggioranza delle mutazioni emergenti per NNRTI erano rappresentate da K103N.

Tollerabilità

In questi termini il confronto tra i due nuovi farmaci è avvenuto proprio con EFV che è caratterizzato da disturbi del sistema nervoso centrale (SNC) con vertigini, alterazioni del sonno e dei sogni e da alterazioni dei parametri lipidici. Entrambi i composti hanno dimostrato una migliore tollerabilità come emerge dagli studi SENSE per ETR ed ECHO e THRIVE per rilpivirina.

Quest'ultimo è in corso di registrazione in Italia per il suo utilizzo nel paziente naïve

e sarà disponibile anche co-formulato con TDF/FTC. La principale caratteristica dei nuovi NNRTI è quella di non presentare i disturbi del SNC che caratterizzano efavirenz e quindi non richiedono una obbligatoria assunzione serale prima di andare a dormire e possono essere prescritti anche a pazienti con problematiche psichiatriche.

La migliore tollerabilità di RPV nei confronti di EFV è emersa dai due studi registrativi non solo in rapporto ai disturbi neurologici (rispettivamente 119 *versus* 259) e psichiatrici (107 *versus* 166), ma anche per il numero totale di eventi avversi che hanno portato ad interruzione (28 *versus* 58) e di rash cutanei (29 *versus* 103).

Per quanto riguarda le alterazioni metaboliche entrambi i nuovi NNRTI hanno evidenziato una modesta alterazione dei parametri lipidici rispetto ad efavirenz. In particolare nei due studi con rilpivirina dopo 96 settimane di follow-up, le alterazioni lipidiche di grado 3-4 si sono osservate con minor frequenza nei pazienti del gruppo RPV *versus* EFV come ad esempio l'aumento del colesterolo totale (0,1% vs 3%), del colesterolo LDL (1% vs 5%) e dei trigliceridi (0,6% vs 3%). Inoltre, nei pazienti con co-infezione da HCV l'utilizzo di RPV non sembrerebbe provocare un aumento del valore delle transaminasi.

PAZIENTE PRE-TRATTATO

Efficacia

La scelta del regime terapeutico in questi pazienti risponde sostanzialmente a due necessità: lo "switch" a causa di problemi di tossicità/tollerabilità, oppure una condizione di fallimento virologico. Nel primo caso sarà critico il favorevole profilo dettato dalla minore frequenza di effetti avversi, nel secondo la capacità di sopprimere la viremia HIV in presenza di mutazioni di resistenza. Quest'ultimo concetto è stato sino a poco tempo fa non associabile all'uso di NNRTI, il cui utilizzo era per definizione non sequenziabile.

La disponibilità di etravirina (ETR) ha cambiato questo scenario perché efficace in presenza di mutazioni di resistenza associate ad NNRTI. Negli studi DUET (1200 pazienti circa arruolati in modo globale in due studi gemelli) sono stati arruolati pazienti pre-trattati con 1 o più mutazioni per NNRTI, 3 o più mutazioni per inibitori della proteasi (IP) e con una viremia superiore alle 5000 cp/mL. La randomizzazione allocava i pazienti ad un trattamento con ETR o con placebo, associati a darunavir/ritonavir (DRV/r) e a due nucleosidici (NRTI) e, possibilmente, ad enfuvirtide. A 24 settimane il braccio con ETR raggiungeva un 59% di soggetti con viremia < 50 cp/mL, contro il 41% del braccio con placebo ($p < 0.0001$).

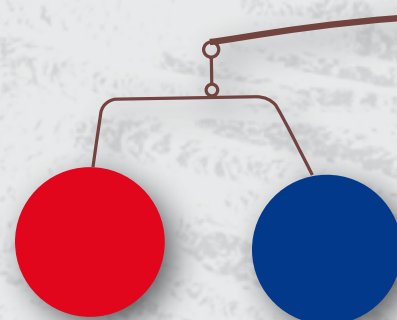
Questa differenza veniva confermata con analisi condotte sia a 48, sia a 96 settimane di follow-up (60% vs. 39% e 57% vs. 36%, rispettivamente), sempre con lo stesso livello di significatività statistica. L'apporto specifico di ETR a questi notevoli livelli di efficacia è stato ben documentato quando si sono considerati solo i pazienti nei quali le mutazioni per IP condizionavano un incremento della resistenza fenotipica a DRV > alle 40 volte. In questa particolare popolazione il braccio trattato con ETR era soppresso nel 44% versus un mero 2% di coloro trattati con placebo. Nell'ambito di questi studi si dimostrava infine una correlazione tra risposta e: 1) numero di farmaci attivi nella combinazione; 2) numero di mutazioni per ETR; 3) livello di viremia al baseline; 4) livello di CD4 al baseline. I dati di efficacia a 24 settimane includevano infine un recupero immunologico (numero assoluto di CD4) di tutto rilievo (media di +86 cellule/mcL).

Sia i dati di soppressione virologica che di recupero di CD4 sono stati confermati più recentemente anche dall'analisi dell'accesso allargato statunitense di ETR. In pazienti ben più complessi da un punto di vista delle resistenze come quelli arruolati nello studio fran-

cese denominato TRIO, una combinazione di DRV/r, ETR e raltegravir (RAL) ha consentito soppressioni virologiche assolutamente eccellenti (24, 48, 96 settimane: media del 90%, 86% e 88%, rispettivamente). Di converso, in pazienti nei quali, a viremia soppressa, ETR è stata impiegata in un'ottica di "switch" in coloro trattati con IP o con EFV. L'efficacia virologica è stata mantenuta nella totalità dei casi (sia nello studio inglese che in 38 pz. trattati con EFV si è passati a ETR, sia in quello spagnolo denominato ETRASWITCH dove 46 soggetti venivano da terapie con diversi IP).

Tollerabilità

ETR 200 mg BID è stata ampiamente studiata in 599 pazienti confrontati con placebo negli studi DUET-1 e 2 nei quali soggetti falliti a tre classi di farmaci effettuavano una terapia comprendente DRV/r 600 mg BID. L'unico evento avverso più frequente nei pazienti in ETR era il rash cutaneo (20.5% vs 11.8% con placebo): il tasso di incidenza era 13,7 per 100 persone/anno (verso 9,3 per 100 nel



placebo). Il rash si verificava nel 50% dei casi entro i primi 12 giorni di trattamento, era un po' più frequente nelle donne (28% vs 16%) ed era quasi sempre da lieve a moderato (solo 1,3% grado 3, nessuno grado 4), tanto che è stato necessario sospendere la terapia solo nel 2.2%. Nello studio ANRS 138 (TRIO), 103 pazienti che avevano fallito le tre classi effettuavano DRV/r (600/100 mg BID) + ETR + RAL ai dosaggi standard. Non vi era un braccio di controllo, ma eventi avversi associati a farmaci si sono verificati nel 27%: solo 2 eventi erano considerati "gravi" e solo 1 di questi (rash) ha portato all'interruzione, ma è stato associato al RAL (il paziente ha ripreso ETR senza problemi). Frequenti (10.7%) gli incrementi significativi di creatininfosfochinasi sierica (enzima muscolare), ma questo è un evento frequentemente associato all'impiego di RAL.

In merito ai pazienti già virosoppressi, in un piccolo studio randomizzato, 38 pazienti

maschi in terapia con EFV con disturbi neurologici da farmaco effettuavano uno switch immediato oppure tardivo ad ETR: dopo 12 settimane si osservava un significativo miglioramento di eventi avversi in genere, insonnia, incubi notturni e irritabilità, senza registrare nuove tossicità. In ETRA-switch, uno studio prospettico, 46 pazienti in trattamento con IP potenziato (bPI), con HIV RNA < 50 cp/mL da almeno 6 mesi venivano randomizzati a sostituire il bPI con ETR 400 mg QD o proseguire la terapia in corso. I lipidi ematici sono diminuiti significativamente nei pazienti che avevano effettuato lo switch ma non negli altri. Non sono stati registrati eventi avversi significativi. I livelli plasmatici di valle di ETR, somministrata in questa posologia innovativa, sono sempre risultati adeguati.

Altri studi hanno mostrato come questa posologia risulti in una esposizione complessiva simile a quella di 200 mg BID: si assiste ovviamente ad una riduzione delle concentrazioni di valle, senza che esse scendano mai sotto

livelli considerati a rischio di fallimento, inoltre l'esposizione non è influenzata dalla co-somministrazione di DRV.

Infine, anche RPV è stato testato in studi di switch durante virosoppressione in pazienti in bPI. 317 pazienti hanno effettuato il cambio terapia a TDF/FTC/RPV con significative riduzioni di colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi e rischio cardiovascolare in base allo score di Framingham.

Autori

Pazienti naïve - efficacia
Stefano Rusconi
Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive (O. L. Sacco),
Università degli Studi di Milano, Milano

Pazienti naïve - tollerabilità
Sergio Lo Caputo
Malattie Infettive, Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze

Pazienti pre-trattati - efficacia
Renato Maserati
Dipartimento Malattie Infettive, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Pazienti pre-trattati - tollerabilità
Andrea De Luca
Malattie Infettive Universitarie, Azienda Ospedaliera
Universitaria Senese, Siena

L'ITALIA DELL'HIV

FRIULI-VENEZIA GIULIA

abruzzo basilicata calabria campania emilia-rom



VIAGGIO NELLO "STIVALE" PER INDIVIDUARE GLI ASPETTI CULTURALI E SOCIALI LEGATI ALL'HIV CHE CARATTERIZZANO OGNI REGIONE E CAMBIANO DALL'UNA ALL'ALTRA: DIVERSE LE CULTURE, DIVERSO IL MODO DI AFFRONTARLI, DIVERSA LA COMUNICAZIONE.

IL FRIULI - VENEZIA GIULIA

Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità nel 2011 le nuove segnalazioni per diagnosi da HIV sono state 52. Nel 2010 il totale di nuove segnalazioni è stato di 74.

Il numero di nuove diagnosi è in ripresa rispetto al 2008 (37), tra i più alti dei precedenti dieci anni. E' evidente che l'attenzione verso l'epidemia manca clamorosamente. La gente non fa prevenzione. I casi di Hiv non accennano a diminuire al contrario del resto dell'Europa Occidentale, ove le campagne di prevenzione sono fatte regolarmente.

IL FRIULI DI PIER PAOLO PASOLINI

Pier Paolo Pasolini (Bologna, 1922 - Roma, 1975) da padre discendente di una vecchia famiglia ravennate e madre friulana, visse a Casarsa fino al 1949. Dopo la laurea, nel 1945,

iniziò la sua militanza politica e nel 1947 si avvicinò al PCI, diventando segretario della sezione locale, dove non fu visto di buon occhio, né dal partito né dagli intellettuali friulani.

Ma a segnare l'inizio di una delicata ed umiliante trafila giudiziaria che cambierà per sempre la sua vita fu quando il 15 ottobre del 1949 venne segnalato dai carabinieri per corruzione di minorenni.

Decise allora di fuggire dal suo Friuli spesso mitizzato, e insieme alla madre trasferirsi a Roma.

UNA CHIAVE DI LETTURA DELLA REALTÀ

L'identificazione di Pasolini con Roma è nota sia per i suoi romanzi, che per i suoi film. Ma le sue radici friulane e quegli eventi giudiziari rimasero sempre ben saldi nella formazione della sua struttura intellettuale e sociale.

Per questo vorrei soffermarmi su quella *fuga dalla realtà* che lo segnò e che si chiama scoperta del sesso e dell'amore: un fiume che tracima nei sentimenti più forti, veri, ma anche più pericolosi.

Tra il 1947 e il 1949, Pasolini sublima ciò che la società di allora sviscerava come 'indegnità morale' in un romanzo, *Amado Mio*, che contiene due storie brevi: *Amado mio* e *Atti impuri*, che narrano entrambi la scoperta dell'omosessualità sullo sfondo della provincia friulana.

Il primo è un racconto compiuto, dove la spensieratezza emerge alla luce di un'atmosfera vacanziera. I giorni felici dell'autore. La purezza. Gli istanti in cui viene consumata la prima esperienza sessuale tra balli, canti e spiagge deserte con la promessa di rivedersi l'anno dopo, in quei medesimi luoghi, per amarsi ancora.

Atti impuri è costituito da una serie di appunti, dove la narrazione oscilla tra la prima e la terza persona, come se a segnare lo stile fosse l'incertezza, al contrario di *Amado mio*, dove l'esuberanza e la possibile accettazione di sé, finalmente senza sensi di colpa, conflitti morali e religiosi, fosse realizzabile.

In un misto di autobiografia e idealizzazione poetica, Pasolini trasfonde in questa opera giovanile la sua poetica come se, moderno Platone, vivesse quel rapporto omoerotico che si veniva a creare nell'antica Grecia tra maestro e discepolo, Pater e Puer, nel senso

più alto del termine, dove la conoscenza sfavillava nell'amore e viceversa.

L'AMORE FATALE

L'aspetto interessante è che questo romanzo è stato reso pubblico solo nel 1982, in piena epoca Aids. Un vettore che rispecchia due realtà che, in fondo, sono lo stesso universale percorso di vita: la ricerca dell'identificazione di sé, la libertà, potersi esprimere ricercando i propri simili nel riconoscimento e nel rispetto della propria natura.

Se in *Amado Mio* la scoperta dell'amore era bucolica, oggi giorno spesso (troppo) questa scoperta avviene non solo su amene spiagge deserte, o tra i banchi di scuola, ma durante un rave-party, dove l'acqua di fonte è sostituita da qualche miscuglio chimico che sballa e porta alla disinibizione totale e al coinvolgimento edulcorato dei sensi.

Probabilmente nell'82, quando l'Aids era ancora considerato la 'peste dei froci' non c'era tempo e modo di approfondire tali questio-



magna lazio liguria lombardia marche molise piemonte puglia sardegna sicilia toscana trentino-alto adige umbria valle d'aosta veneto

ni, ma adesso che il virus è di eterogenea appartenenza, far capire che la prevenzione e l'informazione portano sulla buona strada di quelle spiagge e non su quella dello sbalzo micidiale, è buona cosa.

Quando l'idealismo è il collante di sogni di vita futura, per un giovane che affronta l'avvenire

con coscienza e conoscenza sarà più difficile andare incontro a una disfatta.

LE DUE FACCE DELL'HIV

L'una speculare all'altra, l'essere sieronegativi o sieropositivi, sono due stati che possono avere il loro lato pessimistico. Angoscia

di contrarlo, disperazione di essere infetti. È bene far prevalere il lato ottimista. L'Hiv si previene, con l'Hiv si convive. Così come Pasolini avrebbe voluto convivere nel rispetto della condizione umana, è opportuno non demonizzare questo eventuale *incidente* di percorso.

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA MEDICA DI AVIANO: POLO DI ECCELLENZA

Si tratta di un centro per la cura dei tumori all'avanguardia in Europa, coordinato dal Professor Umberto Tirelli.

Specialista in oncologia, ematologia e malattie infettive la sua sfida è quella di vincere "i tumori che insorgono nei soggetti sieropositivi e che costituiscono oggi la prima causa di morte in Italia, motivata anche dall'invecchiamento della popolazione HIV-positiva, dall'incremento della durata della vita degli stessi pazienti, dai virus oncogeni presenti con maggior frequenza nei pazienti HIV-positivi (virus dell'epatite B e C, HPV, EBV, eccetera), dalle abitudini di vita a rischio (fumo, abuso di alcol) e dalla scarsa propensione di questi pazienti agli screening e alle diagnosi precoci dei tumori".

Il Professore, in una dichiarazione rilasciata nel giugno 2011, afferma che "se, all'inizio dell'epidemia, i tumori, in particolare i linfomi e il sarcoma di Kaposi, portavano alla morte dei pazienti nella stragrande maggioranza dei casi, oggi possiamo dire che, dopo la terapia HAART, a metà degli anni 90, è raro vedere un paziente con sarcoma di Kaposi morire della sua malattia, che può essere controllata o guarita nella stragrande maggioranza dei casi, così come i linfomi, patologie spesso aggressive in questo contesto, possono essere guariti in circa il 50% dei casi anche attraverso il trapianto di midollo. Presso l'Istituto dei Tumori di Aviano abbiamo trattato soprattutto pazienti con linfomi, tumori del fegato, carcinoma dell'ano, sarcoma di Kaposi, tumori del polmone. Nell'ultimo mese, circa il 20%

dei pazienti ricoverati nel reparto di degenza dell'Oncologia Medica A del Dipartimento di Oncologia Medica dell'Istituto dei Tumori di Aviano è costituito da pazienti con tumori in HIV e, in particolare, con linfomi." (...) "...è necessario – prosegue il Professore –, da un lato, invitare tutte le persone HIV-positivo a desistere da abitudini pericolose come il fumo di sigaretta e l'abuso di alcol, che possono indurre a sviluppare più frequentemente i tumori correlati, soprattutto i tumori al polmone, pancreas e fegato, e, dall'altro, invitare queste persone ai programmi di diagnosi precoce validi anche per la popolazione generale, in particolare l'esame del sangue occulto nelle feci, la rettocolonscopia dopo i 50 anni e la mammografia per le donne sieropositivo dopo i 50 anni. (...)

INTERVISTA AL PROF. TIRELLI

Delta: I dati che lei ha citato in occasione del 30° anniversario della scoperta dell'Hiv, hanno subito variazioni? Ne riscontra una maggiore prevalenza?

Tirelli: Nella popolazione infettata da HIV, i dati della letteratura 2011-2012 confermano l'aumento dei Tumori non diagnostici per AIDS ed in particolare del Linfoma di Hodgkin, del carcinoma anale e polmonare, del carcinoma primitivo del fegato (epatocarcinoma) e dei tumori cutanei non melanoma. Fra i Tumori diagnostici per AIDS si conferma la diminuzione di incidenza del Sarcoma di Kaposi e dei Linfomi non-Hodgkin e la stabilità del carcinoma invasivo della cervice uterina.

D: Lei cita in modo particolare i danni da fumo. E' il fattore scatenante o è uno dei fattori che, insieme alla genetica, contribuiscono a creare una "situazione"?

T: Il fumo di tabacco riduce l'aspettativa di vita di un individuo di circa 20-25 anni, per

la sua azione cancerogena diretta e per un danno a carico dell'apparato cardiovascolare e respiratorio. Nella popolazione generale, il fumo di tabacco è responsabile, anche in assenza di una predisposizione ereditaria, di una quota pari all'80-90% dei tumori del tratto aereodigestivo superiore (polmone, capo-collo, esofago), del 30-40% dei tumori della vescica, rene e pancreas e del 20% dei tumori gastrici e delle leucemie. L'azione cancerogena del fumo di sigaretta viene amplificata dall'abuso di alcool (che spesso coesiste in uno stesso soggetto) e nella popolazione con infezione da HIV anche dal danno immunitario provocato dal virus.

D: L'Hiv accelera o aggrava l'insorgenza di tumori?

T: Il danno immunitario provocato da HIV favorisce l'insorgenza sia dei tumori diagnostici per AIDS (Sarcoma di Kaposi, Linfomi non-Hodgkin e carcinoma invasivo della cervice uterina) che dei Tumori non diagno-

stici, la maggior parte dei quali è provocata da virus cancerogeni, come il virus di Epstein Barr (EBV), responsabile dell'insorgenza dei Linfomi non-Hodgkin e di Hodgkin, il virus HHV8 responsabile del Sarcoma di Kaposi, del papilloma virus (Human papilloma virus, HPV), coinvolto nella patogenesi del carcinoma della cervice uterina, del carcinoma anale e di alcuni carcinomi cutanei e dei virus dell'epatite HBV ed HCV, responsabili dell'insorgenza dell'epatocarcinoma.

Il danno immunitario di HIV altera la storia naturale di tutti i tumori, sia in termini di maggiore aggressività biologica della neoplasia che in termini di ridotta tolleranza alla terapia antitumorale convenzionale.

L'intervista è stata rilasciata dal Prof. Umberto Tirelli e dalla Dott.ssa Emanuela Vacccher.

Il Professore può essere contattato anche attraverso il suo sito: www.umbertotirelli.it

PARTE IN ITALIA L'ACCESSO ALLARGATO A DOLUTEGRAVIR

TERAPIA
SIMONE MARCOTULLIO

Il protocollo (EAP) si chiama ING114916 ed è presente in 10 centri italiani.

CHE FARMACO È?

Dolutegravir (DTG, GSK1349572) è un inibitore dell'integrasi in sviluppo di ViiV Healthcare. Dai dati fino ad ora disponibili, il farmaco è utilizzabile sia in pazienti naïve che in pazienti pre-trattati al dosaggio 50 mg (1 compressa 1 volta al dì). Qualora fossero rilevate mutazioni virali che conferiscono resistenza ad altri inibitori dell'integrasi, il dosaggio 50 mg due volte al dì (1 compressa ogni 12 ore) è quello più indicato, al fine di garantire maggior successo terapeutico. Il farmaco può essere assunto con o senza cibo e non necessita di potenziatore farmacocinetico.

PERCHÉ UN ACCESSO ALLARGATO? GLI OBIETTIVI

Al fine di venire incontro ai pazienti che presentano mutazioni di HIV che conferiscono resistenza agli inibitori dell'integrasi (raltegravir, già in commercio, ed elvitegravir) e quindi per garantire la costruzione di un regime terapeutico di successo in coloro che hanno limitate possibilità, è stato concepito uno studio (ING1149169) utile a chi non può entrare per qualunque causa in altri protocolli di ricer-

ca riguardanti l'utilizzo di DTG (obiettivi primari dello studio). Il protocollo raccoglie anche dati di sicurezza registrando gli eventi avversi che portano all'interruzione del farmaco (obiettivi secondari).

IL DISEGNO DELLO STUDIO E I CRITERI DI ARRUOLAMENTO

ING1149169 è un protocollo in aperto, multicentrico, non randomizzato che consente l'accesso precoce a DTG per la popolazione prima descritta e rimarrà in essere fino alla registrazione del farmaco. Si ipotizza che saranno arruolati circa 1000 pazienti nel mondo che utilizzeranno, per quanto detto, DTG al dosaggio 50 mg BID. Una viremia > di 400 copie/mL e la documentata resistenza a RAL (raltegravir) ed ELV (elvitegravir), e quindi l'impossibilità di costruire, senza DTG, un regime di successo sono le principali condizioni richieste per entrare nello studio. Nelle donne è necessaria l'assenza di gravidanza e/o l'assenza del progetto di gravidanza. In generale, sono esclusi i pazienti che hanno situazioni epatiche e/o renali troppo compromesse.

L'EAP IN ITALIA

CENTRO CLINICO	MEDICO TITOLARE DELL'EAP	CITTÀ
Ospedale S. Raffaele (C. Coordinatore)	A. Lazzarin	Milano
Amedeo di Savoia	G. Di Perri	Torino
Ospedale Sacco	G. Rizzardini	Milano
Spedali Civili di Brescia	F. Castelli	Brescia
Ospedale Maggiore	P. Viale	Bologna
Ospedali Riuniti Di Bergamo	F. Maggiolo	Bergamo
Ospedale S.M. Annunziata	F. Mazzotta	Firenze
IRCCS L. Spallanzani	A. Antinori	Roma
Policlinico Gemelli	R. Cauda	Roma
Policlinico di Modena	C. Mussini	Modena

DELTA
rivista di informazione sull'HIV
n. 60, Inverno 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, Dr.ssa Cristina
Mussini, Prof. Fabrizio Starace,
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 **Abbott** per il supporto al n. 60 di Delta.*

Sito web di Nadir - www.nadironlus.org

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