



## C'è... ma non C'è

L'epatite C si può eradicare con nuove terapie per via orale che sono poco tossiche. È una delle conferme emerse dalla CROI 2015: la scienza fa passi avanti per migliorare la salute e la qualità della vita degli esseri umani. Risulta frustrante, però, apprendere che in Italia, così come in altri paesi occidentali, si usino criteri restrittivi e limitativi al momento di mettere a disposizione gli strumenti innovativi forniti dalla scienza.

Le associazioni si sono mobilitate per difendere il diritto alla cura di questa patologia che nel nostro paese riguarda almeno mezzo milione di persone. Ma il piano finanziario per lo stanziamento dei fondi è nebbioso e ancora da comprendere.

La disponibilità tardiva dei nuovi farmaci anti HCV comporta conseguenze a volte irreversibili per un fegato già provato dal virus. Quando si parla poi di coinfezione HIV - HCV, si ha la certezza che le patologie si accelerino a vicenda. Ma l'accesso seppur attualmente previsto, di per sé, non è scontato.

Il prezzo richiesto per il primo schema terapeutico è vergognoso e ingiustificato e l'Europa non è stata capace di negoziare il prezzo per allargare l'accesso. Solo il Portogallo ha garantito l'accesso universale entro 36 mesi, mentre in Italia è ancora in corso di attivazione la lista dei centri regionali preposti all'erogazione dei farmaci solo per chi entra nei criteri di inclusione.



2 BREVI

5 HIV: COLLEGAMENTO TRA DANNO  
OSSEO E CARDIOVASCOLARE

6 PERCHÉ E QUANDO INIZIARE LA TERAPIA

8 SESSUALITÀ E RIPRODUTTIVITÀ

10 TERAPIA PER PERSONE CON  
HIV+HCV

12 RIMEDI NATURALI

13 IL FUMO NON HA CUORE

14 DI ARTE E DI PARTE

16 L'IMPEGNO DELLA COMUNITÀ

18 CROI 2015

# BREVI

FILIPPO VON SCHLÖSSER

TERAPIA

## CARICA VIRALE E FALLIMENTO TERAPEUTICO

Uno studio inglese (*Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1 Infected Patients*) ha raccolto i dati di 18 coorti europee e nordamericane su 17902 pazienti in ART con l'obiettivo di valutare il collegamento tra diversi livelli di viremia bassa e fallimento virologico (VF). Dallo studio è emerso che i blips viremici, fino a 200 copie/ml, non comportano VF in tutti i pazienti che

hanno avuto viremia azzerata nel primo periodo di terapia (tra 3 e 9 mesi).

Viceversa, l'innalzamento sostenuto di viremia fino a 499 copie/ml potrebbe comportare conseguenze negative quali VF, emergenza di ceppi resistenti e deterioramento del sistema immunologico. La viremia plasmatica tra 50 e 199 copie/ml non si associa a VF né a conseguen-

ze cliniche, confermando così le attuali linee guida americane che definiscono il fallimento virologico a livelli maggiori di 200 copie/ml.

*AIDS, Dicembre 2014*

## OPZIONI TERAPEUTICHE DOPO FALLIMENTO CON RALTEGRAVIR

Il primo inibitore dell'integrasi è stato raltegravir (Isentress), il secondo elvitegravir (Vitekta e Stribild) ed il terzo dolutegravir (Tivicay). I primi due, di prima generazione, possono mostrare resistenze crociate. Tivicay, invece, non presenta resistenze crociate con altri farmaci della stessa classe.

Molti studi clinici hanno dimostrato che quasi il 60% di persone pretrattate che as-

sumono raltegravir presenta resistenze al farmaco, mentre solo l'8% dei pazienti naive ha avuto resistenze al farmaco. I pazienti con resistenza al raltegravir erano quelli che a 2 test viremici consecutivi mostravano carica virale >50 copie/ml.

Uno studio francese ha confermato, però, che delle 500 persone in studio resistenti a raltegravir, solo il 14% era resistente a dolu-

tegravir. Le cariche virali riscontrate in questo gruppo andavano da 200 a 6300 copie/ml dopo 11 mesi di terapia. Dopo la sospensione del raltegravir, solo l'11% ha potuto utilizzare elvitegravir a causa delle resistenze crociate, mentre il 64% rispondeva al dolutegravir. I ricercatori hanno concluso che ridurre al massimo il tempo di esposizione a regimi con raltegravir o elvitegravir offre la possibilità di utilizzare il dolutegravir.

*Fourati S et al. Cross-resistance to elvitegravir, Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015.*  
*Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir... VIKING Study. Journal of Infectious Diseases. 2013 Mar 1;207(5):740-8.*  
*Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients... VIKING-3 study. Journal of Infectious Diseases. 2014 Aug 1;210(3):354-62.*

## UN NUOVO CRITERIO PER "WHEN TO START"

Negli ultimi 15 anni, i ricercatori e le Linee Guida hanno variato più volte il valore di CD4 come riferimento per l'inizio della terapia.

Attualmente, se le Linee Guida Italiane confermano una flessibilità tra 350 e 500 (salvo altri problemi), molti paesi raccomandano l'inizio di terapia dopo

la diagnosi, a prescindere dai numeri di CD4. L'inizio precoce, come detto in varie occasioni, rappresenta un passo importante per mantenere la salute e prevenire nuove infezioni. Generalmente è meglio iniziare la terapia prima che avvenga il danno immunologico e che il sistema immunitario, nel suo complesso, sia colpito.

Ricercatori californiani hanno confermato in uno studio osservazionale della coorte militare americana (NHS) quanto intuito da molti scienziati: l'infezione da HIV non trattata può causare danni significativi al sistema immunitario in un periodo breve e prima ancora che inizi la diminuzione dei CD4.

Quindi, rimandare l'inizio della terapia oltre i 12 mesi dalla data stimata del contagio "diminuisce la possibilità di restaurare la completa salute immunologica in presenza di HIV-1". Purtroppo, la maggior parte delle persone scopre di avere l'HIV solo tardivamente.

*CATIE, gennaio 2015*

## VANTAGGI DEL TRIUMEO

La combinazione dolutegravir/abacavir/lamivudina (Triumeq) è stata confermata dal German Institute for Quality and Efficiency in Health Care, (IQWiG), come un'opzione valida nelle persone che debbono iniziare la terapia. L'IQWiG ha rilevato i vantaggi

sugli effetti collaterali e conseguentemente sulla qualità della vita dagli studi SPRING - 1 e SINGLE, paragonando questa combinazione all'Atripla e a quella con ABV + LMV + EFV.

*IQWiG, 11/01/2015*

## EFFICACIA DI DOLUTEGRAVIR A BASSI DOSAGGI

Dolutegravir è altamente efficace nel mantenere la carica virale al di sotto le 20 copie in monoterapia sia nei *naive* che nei pazienti dopo switch e anche se assunto solo 3 volte alla settimana.

Il ricercatore Alain Lafeuillade (biologo molecolare all'Institute of Human Virology · Infectious Diseases, USA) sostiene che nel follow up a sei mesi

con solo 50 mg. di dolutegravir, 2 o 3 volte alla settimana, il DNA provirale rimane stabile.

Inoltre non vi sono rischi di resistenze in quanto il codone 263, unica mutazione scelta raramente da questo farmaco, indebolisce fortemente la fitness virale. Il risultato dei suoi studi fa pensare che dolutegravir potrebbe

essere assunto a bassi dosaggi ed essere un farmaco candidato alla cura dell'infezione. Ma, sostiene Lafeuillade, ViiV (produttrice del farmaco) non è interessata a sviluppare uno studio per dimostrarlo dato che preferisce venderlo a dosaggi più alti ed in combinazione.

*MMD Newswire, 20/01/2015*

## PATOLOGIA

### PAPILLOMA

Lo sviluppo del cancro anale nelle popolazioni ad alto rischio, soprattutto nelle persone con HIV e negli MSM, è più frequente che nella popolazione eterosessuale. Il tumore anale è causato dal papilloma (HPV), virus molto comune e contagioso attraverso il rapporto sessuale.

Ogni anno si infettano 14 milioni di persone ed in totale si stimano 79 milioni di soggetti con HPV. Solo alcuni ceppi sono pericolosi e possono causare il cancro della cervice, della vulva, del pene e dell'ano.

Nella fase iniziale si notano lesioni squamose intraepiteliali che sono definite come precancerose, se non trattate, degenerando in seguito in tumore. Data la sua facile trasmissibilità, è molto probabile che il contagio avvenga quando si è giovani. In presenza di HIV, sostiene Joel Palefsky (ricercatore dell'Università di California, San Francisco), il sistema immunitario, già compromesso, può rendere più difficile la gestione del papilloma. Molto spesso, però, la

sua presenza è precedente a quella dell'HIV, ma non si manifesta in quanto il sistema immunitario riesce a tenerlo sotto controllo.

Viceversa, vista l'incidenza dei nuovi casi di cancro anale tra le persone con HIV, si specula che la terapia antiretrovirale, con l'allungamento della vita, lascia spazio a manifestazioni cancerose di un papilloma che sembrava innocuo. Pertanto, il suggerimento per gli uomini al di sotto dei 26 anni è quello di

sottoporsi alla vaccinazione. Gardasil è altamente efficace nella prevenzione dei ceppi 16 e 18, definiti quali cancerogeni. Superati i 26 anni di età, le persone con HIV che notano emorroidi o herpes ricorrenti debbono sottoporsi a visita medica ano-rettale. In particolare, la citologia può mostrare la presenza di cellule cancerose e quindi prevenirne la degenerazione.

*CDC: Human Papillomavirus vaccination, 2014*

### ISPESSENTAMENTO DELLE CORONARIE

L'Istituto Nazionale della Salute, USA, utilizzando la risonanza magnetica, ha misurato l'ispessimento delle arterie coronariche e, grazie alla TAC, ha quantificato placca e grasso epicardico. Ne è emerso che i giovani con HIV hanno maggior rischio d'ispessimento delle coronarie rispetto alla popolazione generale. L'analisi statistica ha

determinato che HIV e fumo sono associati indipendentemente a tale ispessimento. I fattori negativi per l'ispessimento coronarico sono 4: durata della terapia ARV, durata dell'assunzione della stavudina, LDL più elevato e maggior quantità di fumo.

*International AIDS Society, 11/01/2015*

## SOCIALE

### PrEP E RESISTENZE

Lo studio PARTNERS, che analizza le resistenze all'emtricitabina e tenofovir, su 4758 partecipanti HIV negativi, ha confermato il minor tasso di infezioni rispetto ai partecipanti sottoposti a placebo. È stato riscontrato che tra coloro che si sono infettati durante lo studio in quanto i test al basale erano negativi, pur essendo stati infettati di recente, hanno mostrato una maggiore disposizione alle resistenze (8%).

Gli autori dello studio osservano che un attento esame delle positività/negatività è im-

portante prima di assumere la PrEP e che i pochi casi di persone sottoposte a PrEP ma HIV +, compensa il grande vantaggio di coloro che sono riusciti a prevenire l'infezione grazie alla profilassi.

*Journal of Infectious Diseases, 13/01/2015*

### 3.806 NUOVE DIAGNOSI DI HIV

È quanto riportato il 1 dicembre scorso dall'ISS sull'andamento dei nuovi casi di HIV nell'anno 2013 in Italia. I dati confermano che resta co-

stante il numero delle nuove infezioni, che aumenta l'età mediana della diagnosi (39 anni per i maschi e 36 per le donne) e che più della metà di esse avviene in fase avanzata quando i linfociti CD4 sono già bassi o quando sono già comparsi i primi sintomi.

Aumentano le diagnosi nei maschi che fanno sesso con maschi tra gli italiani, che costituiscono quasi la metà delle nuove diagnosi tra gli italiani mentre tra gli stranieri la modalità di trasmissione più frequente è quella eterosessuale. Stabile ancora il numero dei casi di AIDS, che nel 2013 sono stati 1.016.

*ISS, Centro Operativo AIDS, dicembre 2014*

## CONSIDERATO "CINICO" IL PREZZO DI HARVONI IN USA

Di recente negli USA Gilead ha registrato il prezzo più alto nella storia per un antivirale: ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) è proposto a 94000 dollari per la terapia di 12 settimane, guadagnando solo nel primo anno di vendite tra gli 8 e i 10 miliardi di dollari. Gli esperti stimano che la combinazione può essere prodotta ad un costo di 100 dollari. La situazione minaccia il rapporto medico-paziente, medico-farmacista e l'aderenza.

Gli americani osservano che un prezzo così elevato sembra legato a ragioni politiche come la ricerca di oro e diamanti che alla fine arricchisce solo il sistema finanziario, ma fintanto che non vi saranno altri prodotti competitivi, tale prezzo appare ancora più cinico in quanto Gilead ha il monopolio. I più colpiti sono soprattutto i pazienti a rischio di cirrosi o di trapianto o di carcinoma che, nel caso non siano coperti da assicurazione, dovreb-

bero pagare 1000 dollari a pillola. Lo stesso governo USA sostiene di non poter coprire un programma così costoso per un numero elevato di cittadini. Guardando al futuro ci si chiede quale sarà la politica di Gilead quando, speriamo il più presto possibile, dovrà definire il prezzo di Harvoni nei paesi a risorse limitate.

Ci si augura quindi che il nuovo antivirale di AbbVie abbia un prezzo più contenuto e che tenga in conto il costo marginale di un farmaco che potrà essere utilizzato da centinaia di milioni di persone.

*Estratto da: Brook Baker, TheBodyPRO.com, 19/01/2015*

## FASE ACUTA: ASPETTARE PRIMA DI TRATTARE

Lo scorso dicembre, all'International Viral Society, USA, è stato raccomandato ai medici di non iniziare la terapia durante la fase acuta dell'epatite in quanto circa il 20% dei pazienti negativizza spontaneamente l'infezione. La risposta alla terapia con interferone è migliore durante la fase acuta, ma durante le prime 24 settimane le transaminasi tendono ad oscillare verso valori elevati.

I test anticorpali all'inizio non sono di grande aiuto dato che la finestra per la positivizzazione varia dalle 4 alle 8 settimane. Fintanto che una diagnostica più precisa possa restringere la finestra di positiviz-

zazione, la presenza di anticorpi può indicare un'epatite C cronica e asintomatica piuttosto che una fase acuta. Sembra, quindi, che oltre alla diagnostica, sia utile studiare lo stile di vita del paziente.

Data la relativamente alta percentuale di negativizzazioni spontanee, all'incontro di dicembre si è suggerito che un periodo di attesa di almeno 12 settimane dopo l'esposizione iniziale sia raccomandato prima di iniziare la terapia. Ciò è valido anche in quanto qualsiasi terapia per l'HCV non ha una prescrizione precisa per la fase acuta.

*Barbara Jungwirth, TheBodyPRO.com, 22/01/2015*

## STUDIO CON TRE FARMACI

Un regime composto da sofosbuvir, ledipasvir e un terzo farmaco (GS-9669 o GS-9451) assunto per 6 settimane può curare la maggior parte dei pazienti naive con HCV cronico, genotipo 1. Lo studio SYNERGY, condotto dal National Institute of Health, USA, ha riscontrato che il 100% dei partecipanti che assumeva solo sofosbuvir con ledipasvir ha raggiunto la risposta virologica a 12 settimane mentre il 95% di coloro che assumevano la combinazione a 3 farmaci ha raggiunto la

risposta virologica a 6 settimane. Buona la tollerabilità e nessun paziente ha dovuto interrompere la terapia a causa di eventi avversi.

La NIH afferma che aggiungere un terzo farmaco può ridurre la durata del trattamento in pazienti cronici con genotipo 1 non pretrat-

tati. Lo studio, con un piccolo numero di pazienti, apre la strada alla valutazione di combinazioni a 3 farmaci per accorciare la durata della terapia in pazienti senza cirrosi.

*Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. The Lancet 6736(14):61228-61229. January 12, 2015*

## VIEKIRAX + EXVIERA IN EUROPA E ITALIA

Approvata per la commercializzazione in Europa la combinazione di VIEKIRAX + EXVIERA sulla base degli studi ove il risultato di guarigione è stato del 95-100% di pazienti con epatite cronica, genotipo 1. È una combinazione orale, senza interferone, alla quale può essere aggiunta la ribavirina in caso di genotipo 4.

Negli studi clinici erano stati inclusi anche pazienti con cirrosi compensata, con coinfezione da HIV-1 e pazienti già trapiantati.

Il profilo di tollerabilità mostra che oltre il 98% dei pazienti ha completato la terapia.

Il 10 marzo scorso l'AIFA e AbbVie hanno raggiunto l'accordo per la rimborsabilità della combinazione in Italia. La strategia di definizione della rimborsabilità incrementa le opzioni terapeutiche innovative nella cura dell'infezione da HCV, anche considerando la sostenibilità per il SSN. Tale regime terapeutico accederà al fondo per i farmaci innovativi.

## GERMANIA E SOVALDI

Gilead ha accettato di fissare il prezzo di Sovaldi in 41000 euro per la terapia a 12 settimane con l'accordo dell'assicurazione medica tedesca. (GKV). Tale ente è in condizioni di fornire copertura al 90% dei tedeschi ed il prezzo subirà un'ulteriore riduzione del 5,88%, come definito dallo statuto.

*Ludwig Burger, 11 febbraio 2015*

# HIV: COLLEGAMENTO TRA DANNO OSSEO E CARDIOVASCOLARE

Negli ultimi anni, si è assistito ad un progressivo aumento della morbilità e della mortalità per complicanze non correlate al virus dovuto alla prolungata aspettativa di vita dei soggetti in terapia antiretrovirale (ART).

Non è raro osservare la presenza contemporanea di molteplici complicanze, come osteoporosi ed aterosclerosi, tradizionalmente processi legati all'età. Recenti studi hanno dimostrato come pazienti affetti da osteoporosi hanno un maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari rispetto ai soggetti con normale massa ossea.

Oltre ai noti fattori di rischio (fumo, obesità, sedentarietà, ipovitaminosi D), ne esistono altri specifici (terapia ART e il virus stesso) che contribuiscono al rischio cumulativo.

## UN PROCESSO COMUNE

Diverse citochine e altri fattori solubili sono coinvolti in questo processo tra cui il sistema OPG/RANK/RANKL, membro della superfamiglia TNF. Osteoprotegerina (OPG), in primis implicata nel rimodellamento osseo, è coinvolta anche nel sistema vascolare e potrebbe essere considerata come un ponte tra i due sistemi dove a livello osseo avrebbe un ruolo protettivo mentre a livello vascolare potrebbe portare a danno endoteliale.

Nello scenario dell'infezione da HIV intesa come malattia infiammatoria, è stato attribuito un ruolo importante all'immunoattivazione e all'immunosenescenza dei linfociti T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>.

Il nostro studio (*Bone and Vascular Diseases in HIV Infected Patients: Is There a Link?*, Workshop on Innovation, Milano 25-26 gennaio 2015), ha coinvolto 94 pazienti HIV+ in ART efficace da almeno 48 settimane afferenti al DH di Malattie Infettive del Policlinico Umberto I "Sapienza" Università di Roma e un campione controllo di 24 soggetti HIV negativi comparati per età e per sesso.

I pazienti sono stati sottoposti ad ecodoppler dei vasi epiaortici con studio dello spessore miointimale carotideo e a densitometria ossea computerizzata con misurazione del T-score totale. Per ogni paziente

sono stati valutati i livelli di immunoattivazione, immunosenescenza e le concentrazioni plasmatiche di OPG.

## IL RUOLO DELL'IMMUNOATTIVAZIONE E DELL'IMMUNOSENESCENZA

Dal nostro studio è emerso come sia aumentata la prevalenza di malattia cardiovascolare ed ossea nei pazienti HIV+; infatti, tali soggetti presentavano un ispessimento miointimale più elevato e un valore di T-score inferiore rispetto ai soggetti HIV-. Altresì, si sono riscontrate concentrazioni plasmatiche di OPG significativamente più elevate sia nei pazienti HIV+ rispetto ai controlli che nei soggetti HIV+ con osteopenia/osteoporosi e con ispessimento miointimale patologico rispetto ai soggetti HIV+ senza danno d'organo. Inoltre, si è osservato un aumentato livello di immunoattivazione ed immunosenescenza linfocitaria nei pazienti HIV+ rispetto ai controlli sani.

Si è riscontrato che i linfociti T CD8<sup>+</sup> attivati e senescenti avevano una correlazione positiva con le concentrazioni plasmatiche di OPG. In corso di infezione da HIV, le modificazioni del sistema immunitario in senso attivato e successivamente "senescente" sembrano apparire precocemente.

Questo fenomeno di invecchiamento anticipato delle cellule del sistema immunitario sembra essere in stretta correlazione con il loro stato di attivazione e la conseguente secrezione di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e probabilmente di OPG. L'aumento di tali citochine, nel nostro studio, correlava in modo positivo sia con l'aumento dell'ispessimento miointimale che con la diminuzione del valore del T-score in senso di osteopenia/osteoporosi.

Sebbene la terapia antiretrovirale abbia modificato la durata e la qualità di vita dei pazienti HIV+ riducendo le patologie opportunistiche correlate e non.

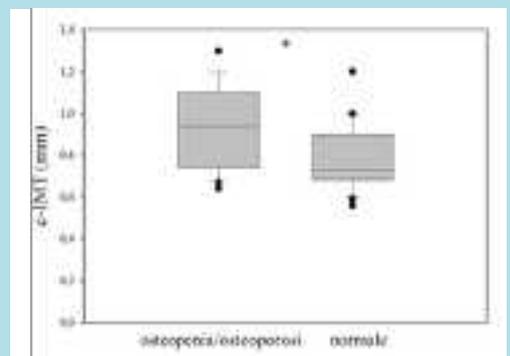
## METODICHE DI PREVENZIONE

Di fatto, nel nostro studio è emerso che i pazienti HIV+ con osteopenia/osteoporosi presentavano un ispessimento miointimale più elevato rispetto ai pazienti con valore

di T-score normale (Fig.1). Molte sono le ipotesi avanzate per spiegare la possibile relazione tra le due condizioni patologiche in quanto riconoscono sia fattori di rischio che meccanismi fisiopatologici comuni. In questo contesto, l'asse OPG/RANK/RANKL potrebbe rivestire un ruolo cruciale come possibile intermediario tra danno osseo e vascolare suggerendo che alterazioni dell'equilibrio di tale asse associate allo stato di infiammazione cronica potrebbero influenzare i processi di rimodellamento osseo e di aterogenesi in corso di infezione da HIV.

Lo scenario delle multiple comorbidità è molto complesso. Pertanto, è necessario agire sempre di più non solo sui tradizionali fattori di rischio, ma anche su quelli non convenzionali e trovare nuove metodiche in grado di evidenziare precocemente i danni d'organo nella popolazione HIV positiva asintomatica.

In questo ambito, fattori solubili come OPG potrebbero rappresentare markers biologici alternativi e precoci per la valutazione del danno osseo e cardiovascolare in corso di infezione da HIV.



**Fig.1:** Ispessimento miointimale carotideo nei pazienti HIV+ con T-score patologico vs HIV+ con T-score normale

Alessandra D'Abramo è Ricercatrice presso l'Università La Sapienza di Roma

Gabriella d'Ettore è Dirigente medico del Policlinico Umberto I

# PERCHÉ E QUANDO INIZIARE LA TERAPIA

**NUOVE INDICAZIONI DELLE LINEE GUIDA ITALIANE SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI E SULLA GESTIONE DIAGNOSTICO-CLINICA DELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV-1, PUBBLICATE IL 18 DICEMBRE 2014.**

L'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è da correlare a molteplici fattori che riguardano sia la salute della persona con HIV, a breve e a lungo termine, sia il ruolo della cART sul possibile effetto di riduzione della trasmissibilità dell'infezione stessa, mirante a contenere l'epidemia (TasP, Treatment as Prevention).

Questo aspetto può contribuire a generare un possibile effetto di (auto)-destigmatizzazione delle persone con HIV.

## **Considerazioni generali basate sulla salute della persona con HIV**

- In pazienti con linfociti T CD4+ < 350 cellule/ $\mu$ L o con malattia sintomatica (ossia infezione cronica più avanzata): la cART è associata a un sicuro beneficio clinico documentato da studi randomizzati controllati.
- In pazienti con linfociti T CD4+ tra 350 e 500 cellule/mL: in numerosi dati derivanti da studi di coorte, la cART è associata a una riduzione del rischio di progressione clinica verso l'AIDS o la morte e a una riduzione dell'incidenza di eventi sia AIDS sia non-AIDS correlati.
- In pazienti con linfociti T CD4+ > 500 cellule/mL: in alcuni studi la cART è associata a un beneficio clinico sulla progressione verso l'AIDS o la morte. La terapia intrapresa molto precocemente è inoltre associata a un superiore recupero immunologico. Infine, l'infezione non trattata e una viremia non controllata (anche a livelli elevati di linfociti T CD4+) sono state associate a un aumento dell'infiammazione cronica e a un rischio aumentato di eventi non-AIDS definiti a carico di vari organi e apparati.

## **Considerazioni riguardanti il ruolo della cART assunta da persone con HIV, ma su soggetti non infetti**

- Una revisione sistematica ha evidenziato come la riduzione del rischio di acquisire l'infezione per il partner non infetto nelle coppie in cui il partner infetto è in trattamento con farmaci antiretrovirali è stata globalmente del 42% negli studi osservazionali considerati (64% escludendo due studi con tempi di osservazione non adeguati) e del 96% nell'unico studio randomizzato e controllato [1].
- Uno studio basato su un modello matematico suggerisce che l'inizio immediato del trattamento nel partner infetto di una coppia siero discordante è un intervento con un profilo favorevole di costo-efficacia [2]. Inoltre, altri modelli matematici suggeriscono che una politica di offerta attiva del test con inizio anticipato del trattamento per i pazienti risultati HIV-positivi possa avere un sostanziale impatto nel limitare la diffusione del contagio, oltre a presentare un profilo favorevole di costo-efficacia [3-5], anche se in alcune condizioni questo impatto si potrebbe rivelare modesto [6].
- In alcuni studi condotti a livello di popolazione è stata osservata una associazione, benché modesta, tra l'aumento della copertura della terapia antiretrovirale e della sua efficacia da un lato e la riduzione dell'incidenza di infezione [7-9] dall'altro, associazione però non osservata in alcune comunità [10]. Inoltre, anche nei paesi dove vi è ampia disponibilità della terapia antiretrovirale, i sistemi di sorveglianza non suggeriscono alcuna diminuzione dell'incidenza di infezione da HIV.

È stata redatta dalle principali associazioni di pazienti operanti in campo nazionale e internazionale una 'dichiarazione di consenso della comunità sull'impiego della terapia antiretrovirale come strumento di prevenzione' [11] che sottolinea come la terapia antiretrovirale efficace nelle persone con HIV possa ridurre le possibilità di trasmettere il virus in maniera considerevole (quasi zero). Tuttavia, si evidenzia come non vi sia unanime parere su chi la dovrebbe assumere, quando, e chi dovrebbe deciderne l'assunzione. Viene dunque ribadita la libertà dell'individuo della scelta finale in merito a questa questione, al fine anche di rispettare lo stile di vita della persona e di evitare una eventuale esposizione allo stigma, così come si ribadisce la necessità di un dialogo specifico sulla questione tra operatore sanitario e persona con HIV, che esiti, auspicabilmente, in una scelta condivisa.

Non secondaria la questione che il trattamento e l'acquisizione delle corrette informazioni da parte della persona con HIV possa da una parte contribuire al raggiungimento della decisione e dall'altra ridurre il senso di colpa, ansia e sofferenza che le persone con infezione hanno in merito alla possibilità di trasmettere l'infezione stessa, sottolineando dunque il vantaggio di questa opzione, fermo restando la responsabilità dell'individuo stesso. Infine, viene ribadita la necessità di considerare questa strategia sinergica e non esaustiva rispetto ad altre strategie di prevenzione esistenti, così come viene sottolineata l'assoluta contrarietà a programmi sanitari che contemplino politiche d'obbligo sia nell'effettuare il test HIV sia nell'assunzione della terapia.

**In base alle precedenti considerazioni, l'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i soggetti con infezione cronica da HIV pronti a iniziarla, indipendentemente dalla conta dei linfociti T CD4+ o dalla carica virale.**

In particolare, tenuto conto del numero degli studi e della qualità dell'evidenza degli stessi:

- La terapia cART è fortemente raccomandata in tutti i soggetti con conta di linfociti T CD4+ < 500 cellule/mL, con grado [AII] nei pazienti con T CD4+ compresi tra 350-500 cellule/μL, e con grado [AI] per coloro che hanno T CD4+ < 350 cellule/μL.
- La terapia è moderatamente raccomandata [BIII] nei soggetti con conta di linfociti T CD4+ > 500 cellule/mL. Tuttavia, in presenza di un decremento di linfociti T CD4+ > 100 cellule/anno e/o di valori di HIV-RNA plasmatici >20.000 copie/mL, anche in questi soggetti la terapia è fortemente raccomandata [AII].

L'inizio della terapia antiretrovirale in presenza di un numero elevato di linfociti T CD4+ (es. > 500 cellule/mL) deve comportare un'adeguata informazione e preparazione del paziente in rapporto sia ai potenziali benefici (riduzione della replicazione virale e dell'infiammazione cronica, migliore recupero immunologico, riduzione della progressione clinica verso eventi AIDS e non-AIDS definienti, riduzione della probabilità di trasmissione al partner sieronegativo), sia ai rischi a lungo termine connessi (potenziali tossicità croniche dei farmaci, difetti di aderenza al trattamento).

Va enfatizzato il concetto che chi inizia la terapia, soprattutto se in una fase molto precoce della storia naturale e con linfociti T CD4+ ancora elevati, deve essere pronto e consapevole dell'importanza di una corretta assunzione per tutta la vita.

**Inoltre, il trattamento antiretrovirale a scopo preventivo in merito alla trasmissione di HIV è raccomandato:**

- **A persone con HIV che abbiano partner sessuali non infetti, indipendentemente dalla conta dei linfociti T CD4+ [AI].**
- **A persone con HIV che la richiedano per qualunque causa [AIII].**

Tale questione è da affrontarsi in un incontro dedicato tra persona con HIV e operatore sanitario: la persona con HIV deve essere posta nella condizione di poter decidere liberamente, senza alcuna costrizione o pressione, in merito a questa importante opzione. Tuttavia, una scelta ragionata e informata non può prescindere da un adeguato mate-

riale informativo posto a disposizione della persona con HIV, nonché dei tempi necessari per la decisione, al fine di poter così ben comprendere i vantaggi e gli svantaggi della strategia. Tale standard of care è da perseguire in tutte le persone con HIV, indipendentemente dalla conta dei linfociti T CD4+ [AIII].

#### Note

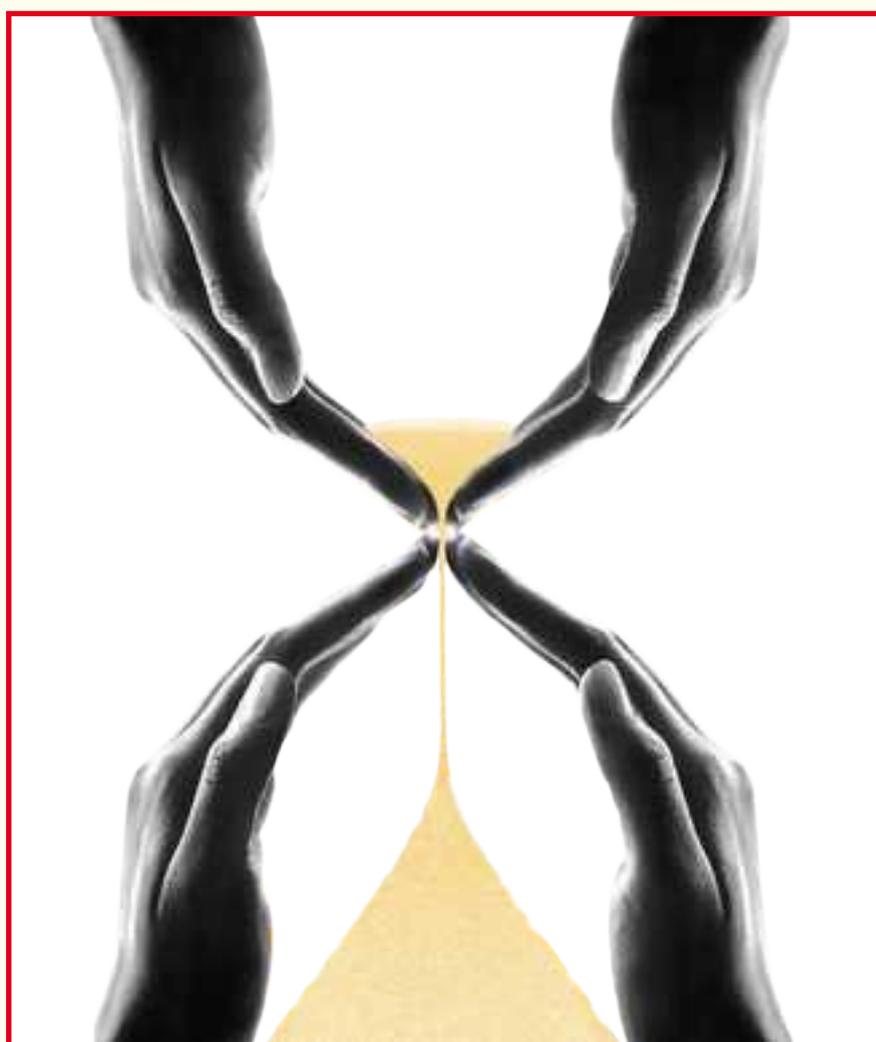
- L'articolo è tratto dalle *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* (LG). Per ragioni editoriali, si riporta in questa sede solo parte del tema. Le LG, in forma integrale, sono disponibili al link [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2261\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2261_allegato.pdf)
- Le indicazioni sono state accompagnate dal livello di *forza della raccomandazione* e della *qualità dell'evidenza*: A, B, e C (rispettivamente, raccomandato "Fortemente", "Moderatamente", "Opzionale") e I, II, e III (rispettivamente, dati ricavati da "almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati", "ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte", "rassegne di casistiche o consenso di esperti").

#### Bibliografia

1. Anglemyer A, Rutherford GW, Horvath T, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples (Review). *The Cochrane Library* 2013, Issue 4.
2. Walensky RP, Ross EL, Kumarasamy N, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment as prevention in

serodiscordant couples. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1715-25

3. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373: 48–57.
4. Paltiel AD, Walensky RP, Schackman BR, et al. Expanded HIV screening in the United States: effect on clinical outcomes, HIV transmission, and costs. *Ann Intern Med.* 2006 Dec 5;145(11):797-806.
5. Eaton JW, Menzies NA, Stover J. How should HIV programmes respond to evidence for the benefits of earlier treatment initiation? A combined analysis of twelve mathematical models. *WHO/HIV/2013.56*; World Health Organization 2013
6. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. Test and treat DC: forecasting the impact of a comprehensive HIV strategy in Washington. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 15;51(4):392-400.
7. Das M, Chu PL, Santos GM, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One* 2010; 5: e11068.
8. Montaner JS, Lima VD, Barrios R, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet* 2010; 376: 532–39.
9. Wood E, Kerr T, Marshall BD, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b1649.
10. Castel AD, Befus M, Willis S, et al. Use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden. *AIDS* 2012; 26: 345–53.
11. <http://www.hiv4p.org>



# SESSUALITÀ E RIPRODUTTIVITÀ

**NUOVE INDICAZIONI DELLE LINEE GUIDA ITALIANE SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI E SULLA GESTIONE DIAGNOSTICO-CLINICA DELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV-1, PUBBLICATE IL 18 DICEMBRE 2014.**

La *Positive Prevention* può essere definita come l'insieme di strategie che aiutano le persone con HIV a vivere la loro vita più a lungo e in salute, declinando tale filosofia sui seguenti atti concreti:

- Proteggere la loro salute sessuale e riproduttiva ed evitare altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST);
- Ritardare la loro progressione clinica della infezione da HIV;
- Promuovere il concetto di responsabilità condivisa per proteggere la loro salute sessuale, ridurre il rischio di trasmissione di HIV e promuovere il loro benessere psico-fisico.

Tra le finalità della *Positive Prevention* vi è anche l'eliminazione dello stigma percepito dal singolo per questa patologia, al fine di favorire il benessere complessivo psico-fisico della persona con HIV. I problemi inerenti la materia vanno, dunque, affrontati in modo articolato sui seguenti 4 fronti.

## **1** *La prevenzione, la diagnosi periodica e la cura di tutte le IST dell'assistito e/o infezioni che abbiano a che fare comunque con la sfera sessuale, quindi intese nel senso più ampio del termine.*

*Lo screening deve essere eseguito a tutte le persone con HIV al momento della diagnosi e con periodicità almeno annuale [A1]. Tale tempistica è da ridefinirsi [BIII];*

- Secondo lo stile di vita della persona, in accordo con il curante;
- Nel caso vengano riportate o riscontrate sintomatologie riguardanti le IST;

- Quando la persona con HIV appartiene a popolazioni 'epidemiologicamente' più a rischio per IST.

Il trattamento, così come la prevenzione, deve seguire le disposizioni delle linee guida nazionali o locali riferite, nell'ordine, alla popolazione generale, a popolazioni specifiche qualora esistenti (es.: MSM), alla popolazione con HIV laddove esistenti (es: vaccinazioni).

In particolare, lo screening per Sifilide, Clamydia, HSV2, HAV, HBV, HCV, HPV dovrebbe comunque essere universalmente considerato per le persone con HIV e i(l) loro partner sessuali [...].

## **2** *L'analisi della potenziale negativa connessione tra lo status di infezione da HIV (indipendentemente dall'assunzione o meno di terapia antiretrovirale) e la salute mentale dell'individuo nonché gli interventi relativi, in quanto potenzialmente fonte di alterazione della salute sessuale.*

L'elaborazione della condizione di HIV-positività ha esiti individuali non facilmente prevedibili. L'interiorizzazione di tali esiti può portare a situazioni di perdita (consocia o inconscia) dell'equilibrio psichico che possono, anche con frequenza, interferire con la salute sessuale dell'individuo.

Pur essendo la salute sessuale distinguibile dalla sfera affettiva-relazionale, tuttavia quando si intersecano possono insorgere una serie di problematiche sinergiche e connesse. Si propone un elenco non esaustivo delle cause potenzialmente interferenti la 'normale' vita sessuale:

- La non accettazione della condizione di HIV-positività e ciò che ne consegue;
- Il timore di trasmettere l'infezione;
- La decisione se condividere o meno lo status di HIV-positività e con chi;
- La presenza di una patologia pertinente la sfera mentale;
- La presenza sinergica di altre condizioni di non accettazione e/o negazione del proprio essere (es: omosessualità).

*Oltre l'intervento (in senso lato) dell'infettivologo, è utile che specialisti coinvolti dal curante stesso (quali psicologi, psichiatri, psicoterapeuti, counsellors), personale esperto delle associazioni di pazienti e/o di comunità colpite dall'infezione, collaborino per individuare, sul singolo, il percorso per lui/lei più appropriato [AIII].*

*In merito al timore di trasmettere l'infezione, istruire il paziente sugli effetti positivi della terapia antiretrovirale di combinazione efficace, è un'opzione da percorrere [AIII].*

*In merito alla decisione se condividere o meno lo status di HIV-positività e con chi, le figure prima menzionate possono essere un valido supporto, offrendo eventualmente anche il loro aiuto, lasciando sempre, però, la libertà al singolo di effettuare la scelta definitiva [AIII].*

## **3** *La diagnosi e la gestione/trattamento delle Disfunzioni Sessuali.*

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. La concomitanza della scoperta dell'infezione da HIV, così come la comparsa di eventuali alterazioni del benessere psicofisico nella vita dell'individuo (es: peggioramento improvviso della malattia da HIV) nonché la condizione di HIV-positività stessa sono potenziali elementi confondenti da tenere in debito conto.

*Nelle persone con HIV, maschi e femmine, è raccomandata un'anamnesi del vissuto sessuale [AIII], da ripetersi con periodicità variabile a seconda delle caratteristiche dell'individuo [BIII]. Essa andrà eseguita sia sul piano personale (es.: soddisfazione della vita sessuale, rilevazione di eventuali disturbi) sia sul piano interpersonale (prevenzione di altre IST, utilizzo o meno di contraccettivi, esplorazione di progetti di vita) e sarà da collegarsi, qualora necessario, ad attività di counselling specifico.*

Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati validati [nei maschi l'In-

ternational Index of erectile function (IIEF-15); nelle femmine il Female sexual function index (FSFI). In generale, i DS sono ascrivibili all'ambito del desiderio, dell'eccitazione, dell'orgasmo e del dolore.

L'identificazione delle cause e la risoluzione delle problematiche sono azioni complesse che sovente implicano il coinvolgimento di medici specialisti (es.: urologo, proctologo, ginecologo, andrologo, cardiologo, endocrinologo, farmacologo clinico, psicologo) e di una diagnostica specifica. In questa sede, pare utile enunciare le cause più comuni:

- Problemi psicologici e sociali legati o meno alla malattia da HIV;
- Problemi relazionali legati o meno alla malattia da HIV;
- La presenza di comorbidità correlate (cardiovascolare, vascolare, ecc.);
- L'assunzione di farmaci per altre patologie e/o sostanze psicotrope (stupefacenti);
- Nel maschio: la presenza di sospetto di ipogonadismo (in questo caso rilevare testosterone totale al mattino, LH/FSH, prolattina e, qualora accertato il disturbo, procedere con terapia specifica).

L'associazione tra farmaci antiretrovirali e DS è controversa e non sono documentati benefici derivanti dal cambiamento di terapia antiretrovirale. Per il trattamento della disfunzione erettile e dell'eiaculazione precoce, si prega di vedere l'edizione integrale della LG.

Seppur in mancanza di Linee Guida per il trattamento della disfunzione sessuale femminile nella popolazione generale e seppur in assenza di dati disponibili relativamente alla popolazione HIV positiva, è consigliata la consultazione di specialisti prima menzionati, considerando l'importanza della prevenzione della trasmissione dell'infezione dal HIV al partner e ad un eventuale figlio.

#### 4 La promozione della salute riproduttiva.

*Nelle persone con HIV, maschi e femmine, è raccomandata l'indagine sulla salute riproduttiva [AIII], da ripetersi con periodicità variabile a seconda delle caratteristiche dell'individuo [BIII]. Essa dovrebbe riguardare entrambi i partner, con particolare attenzione a quelli sierodiscordanti [AIII].*

In questo contesto, alcuni argomenti precedentemente trattati (anche in altre parti delle LG) vanno sempre affrontati:

- Indagini approfondite sulle IST;
- Informazione e counselling sulla trasmissione di HIV.

I farmaci disponibili per la contraccezione orale possono presentare interazioni farmacologiche con farmaci antiretrovirali. Raltegravir, dolutegravir, rilpivirina e gli NRTI non presentano interazioni farmacologiche con i contraccettivi orali.

Non esiste uno strumento singolo completamente protettivo contro la trasmissione del virus HIV. La seguente lista cita le pratiche utilizzabili in **coppie sierodiscordanti in cui il maschio è HIV+** che assume la terapia antiretrovirale ed è in soppressione virologica. L'elenco è ordinato per sicurezza crescente:

- Rapporti sessuali non protetti durante i periodi di massima fertilità (determinata dal monitoraggio dell'ovulazione).
- La profilassi pre-esposizione (PrEP) - off label in Europa - per la femmina può offrire un ulteriore beneficio nel ridurre al minimo il rischio di trasmissione. La PrEP può essere somministrata in maniera continua o intermittente (limitatamente a quando nei periodi di massima fertilità, non si usa il profilattico).
- Lavaggio dello sperma, con o senza l'iniezione intra-vaginale dello sperma.

Quando viene offerta una PrEP al partner HIV-, occorre contestualmente offrire il test HIV al basale e periodicamente ripeterlo in seguito. La coppia deve essere istruita sui sintomi di infezione acuta da HIV. Prima e durante l'esecuzione della PrEP con TDF o TDF/FTC è consigliata la valutazione della funzione renale per lo screening di tossicità farmacologica.

La seguente lista cita le pratiche utilizzabili in **coppie sierodiscordanti in cui la femmina è HIV+** assume una terapia antiretrovirale ed è in soppressione virologica. L'elenco è ordinato per sicurezza crescente:

- Rapporti sessuali non protetti durante i periodi di massima fertilità (determinata dal monitoraggio dell'ovulazione), in caso di desiderio di concepimento;

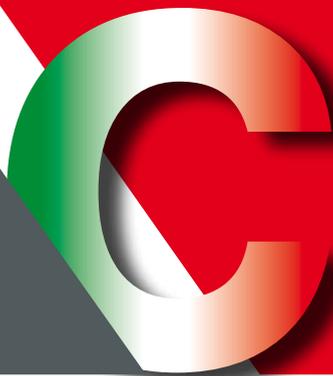
- Inoculo in vagina con siringa (senza ago) di liquido seminale raccolto nel preservativo durante i rapporti sessuali.

Per la gestione della gravidanza nelle donne con infezione da HIV fare riferimento al capitolo specifico delle LG.

#### Note

- L'articolo è tratto dalle *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG)*. Per ragioni editoriali, si riporta in questa sede solo parte del tema. Le LG, in forma integrale, sono disponibili al link [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2261\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2261_allegato.pdf)
- Le indicazioni sono state accompagnate dal livello di *forza della raccomandazione* e della *qualità dell'evidenza*: A, B, e C (rispettivamente, raccomandato "Fortemente", "Moderatamente", "Opzionale") e I, II, e III (rispettivamente, dati ricavati da "almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati", "ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte", "rassegne di casistiche o consenso di esperti").





## TERAPIA PER PERSONE CON HIV + HCV

In tutti i pazienti HIV positivi con infezione cronica da virus epatitici deve essere valutata l'opportunità di un trattamento basato su farmaci antivirali ad azione diretta con o senza interferone peghilato e ribavirina nel caso dell'epatite da HCV, secondo quanto indicato dalle correnti Linee Guida internazionali. A parità di efficacia, vanno preferite le terapie senza interferone.

**NUOVE INDICAZIONI DELLE LINEE GUIDA ITALIANE SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI E SULLA GESTIONE**

**DIAGNOSTICO-CLINICA DELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV-1, PUBBLICATE IL 18 DICEMBRE 2014.**

### Indicazioni al trattamento della coinfezione da HCV

La coinfezione da HCV va eradicata in tutti i pazienti con infezione da HIV in ragione:

- Della elevata mortalità per epatocarcinoma e cirrosi scompensate correlate alla rapida progressione della malattia epatica.
- Dell'impatto negativo della coinfezione da HCV su:
  - a) Funzione renale ed in genere sulla mortalità non correlata a malattia epatica od ad HIV;
  - b) Sul recupero delle cellule T CD4+ in corso di cART.

- Del possibile impatto negativo della coinfezione da HCV su:
  - a) Progressione della malattia da HIV anche in corso di cART;
  - b) Osteoporosi;
  - c) Malattia cardiovascolare;
  - d) Insorgenza di diabete.

L'eradicazione di HCV si associa ad un decremento dell'incidenza dello scompenso epatico e della mortalità principalmente in pazienti con malattia epatica avanzata, ma anche in pazienti con fibrosi moderata.

LIVELLO DI PRIORITÀ PER IL TRATTAMENTO	CONDIZIONE CLINICA
<b>Massima [AI]</b>	Pazienti con epatopatia scompensata o epatocarcinoma e candidati a trapianto di fegato.
	Pazienti trapiantati di fegato o che hanno ricevuto altri trapianti di organo solido.
	Pazienti con cirrosi epatica o fibrosi avanzata (> F2 METAVIR o S3 ISHAK all'istologia e/o con Stiffness > 10 ad una misurazione adeguata con fibroscan e/o con FIB4 > 3.25)§.
	Pazienti con crioglobulinemia e vasculite sintomatica.
<b>Molto Elevata [AII]</b>	Pazienti con sindrome nefrosica o glomerulonefrite membranoproliferativa non HIV correlata.
	Pazienti con fibrosi moderata (> F1 METAVIR o S2 ISHAK all'istologia e/o con Stiffness > 7.1 ad una misurazione adeguata con fibroscan e/o con FIB4 > 1.45).
<b>Elevata [AII]</b>	Tutti gli altri pazienti con coinfezione da HIV.

§ = Nei pazienti con cirrosi scompensata o con epatocarcinoma non esistono evidenze di un prolungamento della sopravvivenza in seguito all'eradicazione di HCV. La scelta di trattare il paziente va valutata caso per caso e la terapia va gestita da specialisti esperti nella gestione dello scompenso epatico.

### Indicazioni per la terapia anti HCV in persone con coinfezione da HIV

HCV Genotipo 1, 5, 6											
Stadio di malattia§	Precedente Terapia con PEG IFN + RBV#	PR <sup>a</sup>	PR <sup>a</sup> BOC <sup>c</sup>	PR <sup>a</sup> SIME	PR <sup>a</sup> DAC	PR <sup>a</sup> SOFO	SOFO R	SOFO SIM ± R <sup>9</sup>	SOFO DAC ± R <sup>9</sup>	SOFO LEDI ± R <sup>9</sup>	3D ± R <sup>9</sup>
Non Cirrosi	Mai trattato Recidivante	B-I in RVR <sup>b</sup> / Sconsigliato	B-I in HCV G1bA-II se RVR <sup>bcef</sup>	Non Raccomandato	A-II/B-II <sup>d</sup>	B-I	A-II <sup>i</sup>	A-II	A-II	A-II	A-II
	Senza risposta a PR	Sconsigliato	Sconsigliato	C-II <sup>d</sup>	Sconsigliato	A-II/B-II in experienced agli IP anti HCV <sup>i</sup>	A-III	A-II	A-II		
Cirrosi	Mai trattato Recidivante	B-II in HCV G1a	C-III in HCV G1b <sup>d</sup>	C-III	B-II <sup>i</sup>	A-IV	A-II	A-II			
	Senza risposta a PR	C-II	Sconsigliato	B-II / C-II in experienced agli IP anti HCV <sup>i</sup>	A-IV	A-II	A-II				
Cirrosi scompensata*	Qualsiasi	Controindicato			C-III	Sconsigliato se insufficienza epatocellulare <sup>m</sup>	A-IV	B-II	Sconsigliato		

HCV Genotipo 2				
Stadio di malattia§	Precedente terapia con PEG IFN + RBV #	PR <sup>a</sup>	PR <sup>a</sup> + SOFO <sup>g</sup>	SOFO + R x 12- 24 settimane
Non Cirrosi	Mai trattato	C-I; B-I se RVR <sup>b</sup>	A-IV	A-II
	Trattato in precedenza con PR	Sconsigliato	B-IV	B-II
Cirrosi	Mai trattato	C-I; B-I se RVR <sup>b</sup>	A-IV	B-II
	Trattato in precedenza con PR	Sconsigliato	B-IV	C-III
Cirrosi scompensata*	Qualsiasi	Sconsigliato	Sconsigliato	C-IV

HCV Genotipo 3						
Stadio di malattia§	Precedente terapia con PEG IFN + RBV#	PR <sup>a</sup>	PR <sup>a</sup> + SOFO	SOFO + R per 24 settimane	DAC + SOFO ± R <sup>h</sup>	SOFO LEDI FDC <sup>g</sup>
Non Cirrosi	Mai trattato	C-I/B-I se RVR <sup>b</sup>	A-IV	A-II	A-III (12 settimane)	A-IV
	Trattato in precedenza con PR	Sconsigliato	B-IV	A-II	A-III (12 settimane no R)	B-IV
Cirrosi	Mai trattato	C-I/B-I se RVR <sup>b</sup>	Non dati	A-IV	C-IV (12 settimane)	A-IV
	Trattato in precedenza con PR	Sconsigliato	B-IV	C-III	C-III (12 settimane no R)	C-IV
Cirrosi scompensata*	Qualsiasi	Sconsigliato	Sconsigliato	C-IV	B-IV	C-IV

HCV Genotipo 4										
Stadio di malattia§	Precedente terapia con PEG IFN +R#	PR <sup>a</sup>	PR <sup>a</sup> + SOFO	PR <sup>a</sup> + SIME <sup>c</sup>	PR <sup>a</sup> + DACLA <sup>c</sup>	SOFO + R per 24 settimane	SOFO-SIME ± R	DAC + SOFO ± R <sup>g</sup>	SOFO LEDI FDC ±R <sup>g</sup>	Ombitasvir / Paritaprevir/ Ritonavir FDC <sup>g</sup>
Non Cirrosi	Mai trattato o Recidivante	BI in RVR <sup>b</sup>	A-III	B-III	B-III	A-III	A-IV	A-IV	A-IV	A-III
	Senza risposta a PR	Sconsigliato	Non dati	C-III	Non dati	A-III	A-IV	A-IV	A-IV	A-III
Cirrosi	Mai trattato o Recidivante	Sconsigliato	A-IV	C-IV	B-IV	A-IV	A-IV	A-IV	A-IV	Non Dati
	Senza risposta a PR	Sconsigliato	Non dati	C-IV	Non dati	B-IV	A-IV	A-IV	A-IV	Non Dati
Cirrosi scompensata*	Qualsiasi	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	B-IV	Sconsigliato se insufficienza epatocellulare <sup>m</sup>	A-IV	A-IV	Sconsigliato

DEFINIZIONI DELLA GRADAZIONE DI EFFICACIA CUMULATIVA E DELL'EVIDENZA		
PARAMETRO	GRADAZIONE	SIGNIFICATO
Efficacia cumulativa riportata in letteratura	A	>90%.
	B	80-90%.
	C	<80%.
	Sconsigliato	Sconsigliato se vi sono alternative.
	Non dati	Dati disponibili insufficienti a fornire un'indicazione.
Grado dell'evidenza	I	Dati in > 100 soggetti con coinfezione da HIV.
	II	Dati in > 100 soggetti con e senza coinfezione da HIV.
	III	Dati in < 100 soggetti con e senza coinfezione da HIV.
	IV	Dati aneddotici o parere di esperti.

LEGENDA	
PR Interferone Peghilato + Ribavirina. R Ribavirina BOC: Boceprevir. SOFO: Sofosbuvir. SIME: Simeprevir. DACLA: Daclatasvir. LEDI: Ledipasvir. FDC: Fixed Dose Combination. 3D Abbvie: Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir FDC + Dasabuvir.	<sup>e</sup> PR + SIME: Sconsigliato in HCV G1a con polimorfismo Q80K.
<sup>o</sup> I dati di efficacia su persone con infezioni da genotipo HCV 5 e 6 sono molto scarsi; in genere si considerano assimilabili alle indicazioni ai soggetti con infezione da HCV G1.	<sup>f</sup> PR + Daclatasvir Sconsigliato in HCV G1a.
<sup>§</sup> Status malattia: Cirrosi (Stiffness > 12 e/o Istologia Staging F4 METAVIR o S4-5 Ishak).	<sup>g</sup> durata terapia ed indicazione ad uso ribavirina: vedi SCP.
<sup>#</sup> Precedente Terapia: Naive: non ha mai assunto PR. Exp: Experienced ha già assunto PR. Rel: Relapser: ha assunto PR con HCVRNA negativo a fine terapia e recidiva. NR: Non responder ha assunto PR senza HCVRNA negativo a fine terapia o con decremento HCVRNA < 2 logaritmi dopo 12 settimane di terapia.	<sup>h</sup> Sofosbuvir e Daclatasvir hanno dato SVR < 70% in cirrotici HCV G3 experienced e naïve senza ribavirina per 12 settimane È presumibile un tasso di SVR più elevato se i farmaci sono somministrati per 12 settimane con ribavirina o per 24 settimane.
<sup>*</sup> Cirrosi scompensata cirrosi in classe B o C secondo Child Turcotte Pugh.	<sup>i</sup> Sofosbuvir e ledipasvir somministrati per 12 settimane senza ribavirina in uno studio pilota in Nuova Zelanda hanno dato un tasso di SVR dell' 89% in 28 non cirrotici experienced e del 73% in 22 cirrotici experienced.
<sup>§</sup> Interferone Peghilato controindicato in soggetti intolleranti a interferone: intolleranza documentata a precedente terapia e/o Albumina < 3.5 g/dL con PLT < 100.000 e/o controindicazioni da Sommario delle Caratteristiche del Prodotto (SCP).	<sup>l</sup> la maggior parte dei dati sull'efficacia della combinazione di Simeprevir e Sofosbuvir deriva da analisi retrospettiva di coorti prospettiche osservazionali o data base elettronici di farmacie; fattori predittivi di fallimento sono risultati: cirrosi epatica specie se avanzata (albumina < 3.5 g/dl o PLT < 75.000/mmc o storia di scompenso), infezione da HCV G1a e pregresso fallimento a triplice terapia con PR + BOC o TEL.
<sup>b</sup> RVR: HCVRNA < 25 IU/mL dopo 4 settimane di terapia con PEG IFN e Ribavirina o con PEG IFN Ribavirina e Boceprevir.	<sup>m</sup> Simeprevir non indicato nella cirrosi scompensata di classe CTP B o C. Può essere considerato, se non vi sono alternative, in pazienti di classe B con ascite ben controllata da diuretici o con varici esofagee controllate anche con storia di sanguinamento, ma con indici di funzione epatocellulare (Bilirubina diretta, albumina, INR) nel range di normalità.
<sup>c</sup> PR + BOC o SIME Response Guided Therapy: vedi SCP.	
<sup>d</sup> PR + SOFO: B in HCV G1 a naïves C in HCV G1b ed in pazienti experienced.	

**Nota**

L'articolo è tratto dalle *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG)*. Per ragioni edi-

toriali, si riporta in questa sede solo parte del tema. Le LG, in forma integrale, sono disponibili al link [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_2261 Allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2261 Allegato.pdf)

# RIMEDI NATURALI...

## SENZA PERDERE DI VISTA LA TERAPIA

**PROGETTO "NATURA": 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 PRE-**

**SCRITTE DAL PROPRIO MEDICO. SIANO ESSE ANTIRETROVIRALI O PER LA CURA DEL CUORE, DELL'IPERTENSIONE O DELLA PSICHE. VA ANCHE RICORDATO CHE, PUR TRATTANDOSI DI RIMEDI NATURALI, IL LORO USO DEVE ESSERE CONCORDATO CON LO SPECIALISTA.**

### CARDO MARIANO



Il *silybum marianum* è una pianta erbacea selvatica, diffusa in tutta l'area mediterranea, costituita da frutti (achenii), lunghi circa 1 cm, di colore nero brillante con chiazze gialle.

È noto sin da tempi remoti per i suoi usi alimentari e le numerose virtù benefiche, ma è annoverato soprattutto fra quelle sostanze impiegate nella cura dei disturbi di origine epatica ed è il tipico esempio del proverbio latino "in medio stat virtus": né farmaci obsoleti, né farmaci salvavita ma, esattamente così come erano definiti in passato, rimedi che hanno la proprietà, documentata e documentabile, di proteggere l'epatocita dai danni di alcol, farmaci o tossici esogeni.

Nei casi conclamati di epatite cronica, sia virale sia alcolica o di altra natura, la terapia rimane come sempre quella eziologica, sfruttando in molti casi anche la stimolazione del sistema immunitario, con sostanze che riducono l'evoluzione fibrotica del fegato e, perché no, anche sostanze di attività epato-protettiva.

#### PROPRIETÀ

Derivano dalla silimarina, una miscela di flavolignani (silibina, isosilibilina, diidrossisilibilina, silidianina e silicristina) assente nelle foglie e concentrata nello strato proteico esterno del frutto. Contiene inoltre steroli, flavonoidi, proteine ed oli vegetali, come gli acidi oleico, linolenico e palmitico, che possono comunque essere separati dagli altri componenti dell'estratto.

#### SILIMARINA

Gli effetti epatoprotettivi della silimarina sono stati dimostrati sia in vitro che in vivo,

esponendo gli animali a sostanze tossiche in grado di ridurre il danno epatico, come l'etanolo (alcol), la falloidina (veleno caratteristico dei funghi appartenenti al genere Amanita), il tetracloruro di carbonio, il paracetamolo e la tioacetammina.

Gli studiosi hanno così potuto apprezzare l'efficacia protettiva della silimarina ed indagare i vari meccanismi di azione, riconducibili soprattutto alla sua capacità di aumentare la sintesi delle proteine epatiche e di inibire quella dei mediatori infiammatori e dei radicali liberi.

La silimarina viene assorbita per via orale ed escreta attraverso la bile, con un'emivita di circa sei ore. In campo medico è utilizzata con successo come coadiuvante del trattamento delle epatiti, delle cirrosi croniche, delle intossicazioni epatiche ed in caso di avvelenamento da Amanite Phalloide.

In ambito sportivo è consigliata come prodotto disintossicante da assumere per limitare gli effetti epatotossici degli steroidi anabolizzanti.

#### AZIONE ANTIOSSIDANTE

Oltre a proteggere il fegato, il cardo mariano ha anche un effetto benefico su tutto l'organismo grazie alla vitamina E (che protegge i vasi sanguigni dalla perossidazione lipidica: la trasformazione dei grassi che li rende capaci di attaccarsi alla parete dei vasi ostruendoli); alla vitamina C che elimina i radicali liberi epatici in circolo; e alla silibina, che aumenta l'azione della superossido dismutasi, un enzima endogeno naturalmente presente nell'organismo, preposto all'inattivazione dei radicali liberi dell'ossigeno (ossia composti nocivi che si

formano a partire da molecole caratterizzate dalla presenza dell'ossigeno).

#### PROPRIETÀ COSMETICHE

Esistono in commercio creme viso ed oli a base di cardo mariano che sfruttano le proprietà emollienti della vitamina E che, essendo liposolubile, è in grado di attraversare il derma nutrendolo in profondità. Questo effetto idratante è indicato quando la pelle è secca o tende a screpolarsi come nella psoriasi o nelle zone colpite da vitiligo. L'azione antiossidante dei flavonoidi è utile per combattere i segni dell'invecchiamento della pelle e, grazie all'azione disinfettante della vitamina C, i prodotti a base di cardo mariano sono utili per contrastare la comparsa dei brufoli. Inoltre, in virtù della presenza del flavonoide angiogenina, le formulazioni a base di cardo mariano sono indicate nel trattamento delle occhiaie.

#### POSOLOGIA

Nei vari studi clinici sono stati utilizzati dosaggi mediamente compresi tra i 200 ed i 400 mg di silimarina al giorno.

#### CONTROINDICAZIONI

Gli estratti di cardo mariano sono controindicati in caso di calcoli alla colecisti, meglio conosciuti come calcoli biliari, al fegato o alla cistifellea. Occorre anche considerare il suo leggero effetto ipertensivo e blandamente lassativo.

#### CURIOSITÀ

Questa bella pianta delle Composite deve il suo nome a una tenera leggenda: le macchie bianche che costellano le foglie inferiori, disposte a stella, sarebbero state formate dalle gocce di latte cadute dal seno della Madonna mentre allattava il piccolo Gesù.

# IL FUMO NON HA CUORE

PATOLOGIA  
FILIPPO VON SCHLÖSSER  
DAVID OSORIO

**ABBIAMO RIPORTATO IN ARTICOLI PRECEDENTI I RISCHI CHE DERIVANO DAL FUMO PER LE PERSONE CON HIV. TORNIAMO SUL TEMA IN QUANTO SONO STATI PUBBLICATI DI RECENTE**

**I RISULTATI DI DUE STUDI ESEGUITI IN DANIMARCA E IN CALIFORNIA CHE CONFERMANO IL COLLEGAMENTO TRA FUMO E RISCHIO DI INFARTO.**

## NUOVI STUDI

Lo studio danese, osservazionale, raccoglie dati di coorti europee con l'obiettivo di paragonare il rischio di infarto tra i fumatori di tabacco HIV negativi e quelli positivi. Lo studio ha dimostrato che il fumo è il maggior fattore di rischio per l'infarto, mentre tutti gli altri co-fattori appaiono meno importanti.

Negli studi precedenti alla ART, non si era riscontrata associazione tra fumo e mortalità. Viceversa, gli studi citati hanno dimostrato un'associazione diretta tra fumo, comorbidità e aspettativa di vita. Pur non essendoci indicazioni dell'interazione tra l'immunodeficienza ed il fumo, è stato dimostrato che il rischio assoluto di morte associato è molto più elevato.

Data l'efficacia della ARV, l'assistenza medica ora si concentra maggiormente sulla gestione delle comorbidità e delle condizioni associate all'invecchiamento, tra cui la malattia cardiovascolare.

Alcuni studi osservazionali, infatti, hanno già riportato l'aumento fino a due volte di rischio di infarto del miocardio tra le persone con HIV rispetto ai fumatori HIV negativi: circa il 10% delle persone con HIV muore a causa di infarto e di altre malattie cardiovascolari.

È oggetto di dibattito scientifico l'ipotesi che l'HIV stesso, causando infiammazione cronica e cambiamenti dei valori lipidici, possa contribuire a tali processi insieme alla pressione arteriosa ai fattori genetici e all'invecchiamento accelerato.

## STILI E COMPORAMENTI

Ma anche i fattori sociali e comportamentali hanno un ruolo nella genesi dei rischi prima elencati. È noto che la percentuale di fumatori con HIV è notevolmente maggiore rispetto alla popolazione generale. A ciò si aggiungono i fattori socioeconomici, il consumo di alcool e di droghe ricreative. È difficile però misurare, in assenza di studi mirati, il peso che possa avere ognuno di questi fattori.

Lo studio danese ha analizzato circa 46.000 persone con HIV con CD4 > 350 copie e con HIV/RNA non quantificabile. L'incidenza di mortalità era di 7,9 su 1.000 tra i fumatori mentre di 4,2 su 1.000 tra i non fumatori. I ricercatori intendevano definire se il fumo avesse un impatto nel rischio di infarto paragonandoli ai fumatori HIV negativi.

Hanno riscontrato che la percentuale di fumatori tra le persone con HIV è del 47% mentre quella della popolazione generale è del 19%. Solo il 34% del primo gruppo non aveva mai fumato, rispetto al 46% del secondo gruppo.

***I fattori legati a comportamenti e a stili di vita hanno un impatto maggiore in presenza di HIV, spesso superiore al rischio che comportano le malattie correlate al virus.***

Nei 13 anni di osservazione della coorte è stato registrato il 2,9% di infarti tra le persone con HIV e l'1,0% tra le persone HIV negative, quindi, il rischio di infarto è di 3 volte maggiore anche tenendo in conto età e sesso. Anche tra gli ex fumatori vi è un rischio maggiore di infarto di quasi 3 volte.

Lo studio stima che circa il 72% degli eventi cardiovascolari nelle persone con HIV può essere attribuito al fumo, mentre nella popolazione generale se ne riscontra solo un 24%. L'aspettativa di vita di un fumatore di 35 anni con HIV diminuisce di 7,9 anni rispetto a un non fumatore. All'età di 65 anni, la perdita di anni di vita associata al fumo è di 6,6; quella associata all'HIV è di solo 2,9 anni.

Lo studio dimostra che i fattori legati a comportamenti e a stili di vita hanno un impatto maggiore in presenza di HIV, spesso superiore al rischio che comportano le malattie HIV correlate.

## GLI INFARTI POSSONO DIMINUIRE

Parallelamente, lo studio californiano, ha riscontrato una diminuzione dell'incidenza di malattia cardiaca nelle persone con HIV annullando la differenza rispetto ai fumatori HIV negativi. Tale cambiamento è stato attribuito al fatto che un'ampia parte della popolazione in California ha abbandonato il fumo. Tra i fattori positivi sono stati menzionati anche l'aumento dell'uso delle statine e l'inizio precoce della terapia antiretrovirale (ARV).

I dati provengono da un ampio studio su 25000 persone con HIV messe a confronto con 260.000 persone negative tra il 2006 e il 2011. Il risultato dello studio mostra che vi è un declino netto di malattia cardiaca a partire dal 2010 ed il rischio di infarto tra le persone con HIV è analogo a quello della popolazione generale.

## PASSARE ALL'AZIONE

Le linee guida italiane per la terapia dell'HIV allertano sui rischi del fumo, ma questi dati devono richiamare l'attenzione dei nostri lettori sul problema e intendono ricordare che si può chiedere aiuto ai medici di riferimento che possono suggerire i corsi più appropriati per facilitare l'abbandono permanente di questa abitudine piacevole, ma estremamente dannosa.

*Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America, AIDS 2015, Vol 29 No 2*

*Kaiser Foundation, 2015*

# DI



# ARTE E DI PARTE



**DA QUANDO L'HIV È COMPARSO SULLA SCENA MONDIALE, NESSUN'ALTRA MALATTIA HA EMOTIVAMENTE ATTRATTO L'INTERESSE DEGLI ARTISTI NEL RACCONTARE TALE CONDIZIONE ATTRAVERSO LE PIÙ SVARIATE**

**FORME ESPRESSIVE. IN PASSATO, CI SONO STATE MALATTIE DI MODA, QUALI LA PESTE, LA TUBERCOLOSI E LA SIFILIDE. TUTTE FORIERE DI STIGMA. È SU QUESTO TEMA L'ARTICOLO DI OGGI.**

Queste patologie sono un tabù da abbattere. Per molti un evento "rimosso", come diceva Freud, un residuo che la coscienza (individuale e pure collettiva della comunità) ha deliberatamente abbandonato; per altri, invece, materia viva contro il sentimento di colpa che contrassegna gran parte della società spinta a espiare le conseguenze di una colpa atavica.

## L'OSTRACISMO

Gli sconnessi dagli altri, esclusi, respinti, ignorati: una condizione consueta, sempre più diffusa, della nostra vita che segna i rapporti e il destino delle persone, vincenti o perdenti.

Capita a molti di diventare di colpo, da un giorno all'altro, uomini o donne invisibili, persone che gli altri si rifiutano di vedere. Come racconta Ralph Ellison nel suo romanzo, *"L'uomo invisibile"* (1953), ristampato di recente da Einaudi, l'invisibilità dipende da uno stigma, un segno, che il protagonista ha su di sé: egli è un nero nella società nordamericana degli Anni Cinquanta. Ma non è necessario essere marchiati da uno stigma così evidente, bastano piccole cose, eventi o aspetti minimi, perché scatti il meccanismo dell'esclusione, e si venga respinti oppure ignorati. È capitato a tutti, e senza un'apparente ragione, di trovarsi da ragazzi al margine del gruppo di amici: una festa cui non si è invitati, il telefono che non squilla più, una frase sgradevole detta durante l'intervallo a scuola, amici che non salutano.

Adriano Zamperini, docente di psicologia sociale, ha descritto in un libro, intitolato *"L'ostracismo"* (Einaudi), questa condizione consueta, se non proprio costante, della nostra vita, quel modo di essere off-line, sconnessi rispetto agli altri, che segna i rapporti sociali, e a volte persino il destino delle persone: vincenti o perdenti.

L'autore parte da una constatazione: viviamo in una società schizofrenica, che da un lato spinge all'indipendenza e all'autonomia degli individui (*l'autosufficienza dell'io*), dall'altro, segnala continuamente il rischio di restare tagliati fuori, anche per un tempo brevissimo.

Tuttavia, sappiamo che, per quanto sia innata in noi l'esigenza di essere accettati, di non ricevere rifiuti, la vita è scandita naturalmente da piccole e grandi esclusioni. L'estensione delle relazioni intessute dall'esplosione del web (posta elettronica, skype, social network, twitter, ecc.) però ci fa ora dipendere da una stretta relazione virtuale con il nostro prossimo, segno evidente di un bisogno spasmodico di essere riconosciuti dagli altri.

## PERCHÉ BELLI

Zamperini cita il caso di Poppy Bracey, una studentessa inglese di tredici anni, capelli biondi, grandi occhi, viso truccato. Ragazza bella, troppo bella, e per questa ragione è discriminata dai compagni: pettegolezzi, silenzi, smorfie, ghigni, sguardi che offendono. Ogni giorno a scuola diventa per lei una tortura, e cominciano anche telefonate con false richieste di posare per un

servizio di moda. Alla fine Poppy s'impicca nella sua camera.

## PERCHÉ GRASSI

Forse ricorderete un fatto di cronaca avvenuto a Napoli nell'ottobre 2014. Un ragazzino di quattordici anni fu brutalmente violentato da tre uomini di ventiquattro: lo hanno preso in giro perché era grasso. Poi, uno di loro lo ha bloccato, gli ha abbassato i pantaloni e soffiando con un tubo d'aria compressa gli ha provocato lacerazioni nell'intestino. Se nelle civiltà più antiche grassezza era sinonimo di benessere, nel tardo medioevo, ad opera soprattutto del clero, la grassezza cominciò ad essere indicata come colpa.

Con il sopraggiungere della modernità, alla riprovazione morale si unì il discredito, fino ad arrivare ad una concezione di grassezza definitivamente pensata come conseguenza di attitudini individuali, di tratti di personalità, perfino di modi di pensare: alla fine del XIX secolo, Manuel Leven inaugurò la lunga serie di studi che associano nevrosi e obesità.

## PERCHÉ SIEROPOSITIVI

*Immaginiamo un gruppo di giovani: hanno diciotto anni, forse venti o ventuno, sono allegri e rumorosi e nello "stare insieme"*

## LO STIGMA

È un segno di forte valore e forte peso: in positivo e in negativo, anche se è preponderante in questo senso. È il segno che diparte, che separa: di una malattia, di un vizio, di un gruppo; più che segni veri sono marchi apposti da un contesto sociale con particolare attitudine alle discriminazioni e alle emarginazioni, incapace di trovare un momento di comprensione e sintesi delle sue parti. Così si potrà arrivare a stigmatizzare una tendenza sessuale diversa dalla propria come laida e deviante, o davanti a un simbo-

lo anche solo lievemente politico che non ci piace si stigmatizzerà la persona intera che lo porta.

Lo stigma, per essere apposto, ha bisogno di un giudice, ma non esistendo questo giudice che abbia il potere di farlo, ogni stigma negativo diventa un'idiozia da psicologia di branco.

Al contrario, per onorare ed encomiare è sempre bello trovare stigmi che innalzino e celebrino, seppur dolorosi. A qualcuno vengono in mente le stimate di Cristo?

*costruiscono quei legami fra pari, fatti di intimità, condivisione e collaborazione, che sono così importanti in questa fase della vita. Il gruppo di amici e conoscenti – la compagnia – è il perno intorno al quale si sviluppano legami basati sulla confidenza, sulla reciproca stima, sulla fiducia e sulla certezza che, in caso di necessità, ci si potrà aspettare un aiuto non occasionale, ma ricorrente e duraturo (Fonzi, 1996)*

*Riuniti al bar, uno di loro porge il proprio bicchiere mentre commenta in tono scherzoso e senza pensarci troppo: "Dai, bevi pure un sorso, guarda che non ho mica l'AIDS!". Chi riceve il bicchiere, però, è sieropositivo e in una frazione di secondo, in un istante appena percettibile, non solo deve articolare una reazione adeguata, ma è anche costretto a confrontarsi con lo stigma che investe la malattia – o la condizione – di cui è portatore.*

Questa immagine, citata in uno studio della Dottoressa Ana Cristina Vargas (nel 2008 ha conseguito il dottorato di ricerca in scienze antropologiche presso l'università di Torino e nel 2012 ha preso parte al progetto interdisciplinare "HIV e narrazione", curato dall'associazione Arcobaleno AIDS e incentrato sulla raccolta e analisi delle storie di vita di giovani sieropositivi) non solo ricorre costantemente nelle storie di vita dei giovani sieropositivi ma, nella sua semplicità, ci permette di introdurre il modo in cui opera e si diffonde lo stigma, che trova terreno fertile proprio in situazioni quotidiane e normalizzate, sulle quali è facile sorvolare e che, proprio per questa ragione, finiscono per non essere percepite come particolarmente problematiche.

Tale apparente normalità cela, però, un clima sociale discriminatorio, in cui la quotidianità di chi convive con il virus è segnata da microtraumi (Baranello 2000), eventi dolorosi la cui importanza, se si presentassero in forma isolata, sarebbe minima, ma che ripetendosi

in modo sistematico, possono essere fonte di intensa "sofferenza sociale" (Kleinman, 1997).

Partendo da una prospettiva antropologica, lo stigma è analizzato nelle sue molteplici manifestazioni con l'obiettivo di mettere in luce il modo in cui la dimensione sociale della malattia s'interseca con l'esperienza soggettiva e con la capacità individuale di agire, (re)agire e interpretare la propria condizione.

L'infezione da HIV, in Italia come altrove, tende ancora oggi ad essere percepita come una malattia impregnata da implicazioni morali, collegata a comportamenti stigmatizzati o ritenuti riprovevoli sul piano sessuale, come l'omosessualità, la prostituzione o la promiscuità, o con forme di devianza e di disagio sociale, come la tossicodipendenza. Scelte, dunque, di cui il soggetto è ritenuto in qualche modo colpevole e per le quali è punito o di cui è costretto a scontare le conseguenze.

Nel corso degli anni molte voci si sono levate per contrastare questa immagine della malattia, fra queste vale la pena ricordare lo psichiatra e antropologo Paul Farmer, che ha reiteratamente sottolineato il ruolo della "violenza strutturale" nella diffusione dell'HIV (Farmer, 1997). Possiamo definire la violenza strutturale come una forma di violenza indiretta, invisibile e istituzionalizzata, che deriva da forze sociali di vasta portata come il razzismo, la discriminazione su base sessuale, politica o religiosa e, soprattutto, le disuguaglianze economiche e la povertà tanto a livello locale come a livello internazionale.

### LA VIA DEL RIFUGIO

Il problema è che molte persone non si rendono conto di non sapere quasi nulla sull'HIV/AIDS. La tendenza a vedere questa malattia come un problema lontano, qualcosa che *non riguarda noi* e che, in fin dei conti, *non potrebbe* colpire una persona che conosca-

mo bene e con cui condividiamo la quotidianità, porta le persone a disinteressarsi del tema, a pensare che bastino poche nozioni o a *non volerne sapere più nulla*. Si crea così un circolo vizioso in cui i pregiudizi e i comportamenti motivati da paure irrazionali sono numerosi, ma vengono scambiati per precauzioni legittime dalle persone che li mettono in atto.



### NELLA STORIA

Sono i greci che si servono per primi della parola *stigma* per denominare una serie di segni fisici che possono essere associati ad aspetti riprovevoli, considerati legati alla "condizione morale" dei soggetti che ne sono afflitti, come criminali, schiavi o traditori, per identificarli come persone difettose che quindi dovevano essere evitate, in particolare nei luoghi pubblici.

In seguito, la parola è stata applicata ad altri attributi personali considerati vergognosi.

Traducendo in una parola meno carica di storia e più immediatamente comprensibile, il significato di *stigma* corrisponde a quello di pregiudizio, un giudizio già emesso prima di un'osservazione attenta e prima ancora di una più complessa riflessione.



# L'IMPEGNO DELLA COMUNITÀ

## DAL CROI: DATI EUROPEI SULLA PrEP

QUESTA RUBRICA È DEDICATA ALLE POSIZIONI E AGLI IMPEGNI DEGLI ATTIVISTI SULLE POLITICHE SANITARIE IN AMBITO EUROPEO.

Un dato di efficacia dell'86%. Persino superiore allo studio "registrativo" iPrEx. Questi i numeri crudi degli studi europei sulla profilassi pre-esposizione (PrEP) presentati a Seattle al CROI. Ma se si analizzano nel dettaglio, si può addirittura arrivare a ipotizzare che nessuno di coloro che hanno assunto la PrEP correttamente ha acquisito l'infezione da HIV. Insomma, l'esperienza europea conferma e rilancia i dati di efficacia degli studi svolti negli Stati Uniti. Non resta che capire se mai riusciremo ad avere accesso anche noi alla PrEP...

### DAL REGNO UNITO: LA PREP FUNZIONA NELLA VITA REALE

Il primo studio i cui risultati sono stati presentati al CROI è il PROUD, condotto a Londra e altre città britanniche tra 545 maschi che fanno sesso con maschi (MSM) che riferissero di aver fatto sesso anale senza preservativo negli ultimi tre mesi.

Sheena McCormack e gli altri ricercatori che hanno condotto lo studio lo hanno disegnato per renderlo il più possibile simile alla "vita reale": ad esempio, per assicurarsi che i partecipanti non avessero l'HIV si effettuava un normale test di quarta generazione e non procedure più sofisticate in grado di diagnosticare infezioni anche molto recenti. Inoltre, per valutare eventuali problemi renali (il Truvada, farmaco usato per la PrEP, contiene tenofovir disoproxil fumarato ed emtricitabina, indicati anche con TDF/FTC, e può essere controindicato in chi soffre di queste patologie) si usava un semplice esame della creatinina su siero sanguigno. I partecipanti così screenati venivano quindi

randomizzati a ricevere la PrEP immediatamente (braccio Immediato) o dopo un anno (braccio Rinvio).

L'analisi delle caratteristiche di chi ha preso parte a questo studio mostra che si tratta di persone di etnia bianca (nell'80% dei casi) con un buon livello di istruzione (il 60% aveva una laurea), buona posizione lavorativa (tre su quattro impiegati a tempo pieno) ma che spesso (nel 70% dei casi circa) avevano usato droghe negli ultimi tre mesi.

A ottobre 2014 il Data Safety Monitoring Board (DSMB) ha raccomandato di offrire la PrEP anche ai partecipanti nel gruppo Rinvio perché il numero di infezioni osservate in quel gruppo era troppo più alto rispetto a quelle nel gruppo Immediato. In effetti si sono registrate 3 infezioni in chi prendeva la PrEP e 19 in chi non la prendeva ancora.

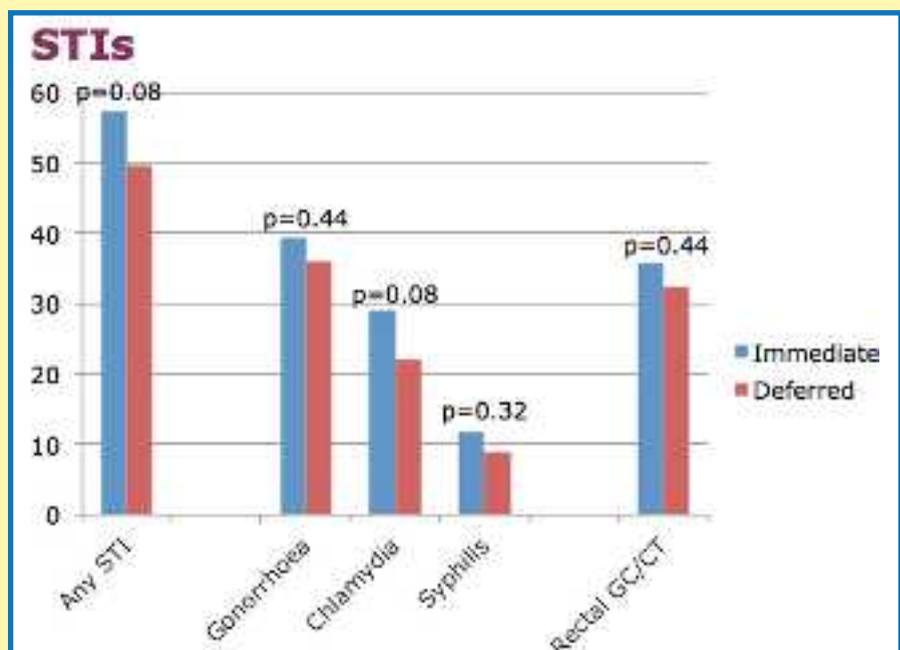
Tuttavia due di quelli diagnosticati nel gruppo Immediato e 6 tra quelli diagnosticati nel gruppo Rinvio potrebbero avere avuto l'HIV già al momento dell'arruolamento: per queste persone, infatti, l'unico test HIV negativo disponibile era quello all'inizio dello studio, mentre il successivo dava già risultato positivo.

In particolare, delle tre persone diagnosticate nel gruppo Immediato, il primo aveva avuto una esposizione una settimana prima di arruolarsi nello studio ed ha avuto la diagnosi solo poche settimane dopo, un secondo non è mai tornato alle visite dello studio ma è stato diagnosticato in un'altro centro e il terzo è stato seguito nello studio per tre mesi ed ha avuto la diagnosi dopo circa un anno dichiarando di non aver assunto PrEP negli ultimi mesi (dato confermato dall'assenza di mutazioni).

Gli effetti collaterali sono stati contenuti: delle 28 persone che hanno interrotto la PrEP per problemi, solo per 13 si trattava di complicazioni dovute al farmaco e 11 di queste hanno potuto riprendere l'assunzione una volta risolto il problema.

Molto frequenti le infezioni sessualmente trasmesse: oltre la metà (57%) di chi ha iniziato subito la PrEP e metà di coloro nel braccio Rinvio ha avuto almeno una IST nel corso dello studio.

Tuttavia l'analisi del comportamento sessuale non evidenzia una maggiore assunzione di rischio in conseguenza dell'arruolamento nello studio.



## DALLA FRANCIA: SÌ ALL'ASSUNZIONE INTERMITTENTE

Lo studio francese Ipergay presentato da Jean-Michel Molina prevedeva una somministrazione della PrEP definita "on-demand": in pratica si tratta di assumere due dosi di TDF/FTC da due a 24 ore prima del rapporto sessuale e poi ogni 24 ore finché si hanno rapporti sessuali, infine una dose finale a distanza di 24 ore dall'ultima.

Dovendo esaminare l'efficacia di una assunzione irregolare della PrEP, questo studio prevedeva un braccio placebo. Sono

no la PrEP per un anno per prevenire una infezione è pari a 18. Molina ha riferito inoltre che le due persone del braccio in trattamento che hanno sierconvertito lo hanno fatto diverse settimane dopo aver interrotto l'assunzione della PrEP.

Gli eventi avversi hanno avuto frequenza simile nei due bracci: solo i disturbi gastrointestinali sono stati più frequenti con TDF/FDC (13% versus 6%,  $P = 0.013$ ). L'altissima incidenza osservata nel braccio placebo – oltre 6 persone su 100 all'anno – ha sorpreso gli studiosi; tuttavia i partecipanti allo studio avevano comportamenti sessuali ad alto rischio, come dimostra il fatto

quale hanno aderito oltre 80 organizzazioni da tutta Europa. Nel documento (disponibile all'URL <http://goo.gl/1klzky>) si chiede a Gilead, azienda produttrice dell'unico farmaco attualmente approvato negli USA per la PrEP, di sottomettere una richiesta di autorizzazione al commercio anche in Europa: questo è infatti un passo indispensabile perché si possa iniziare a discutere a livello nazionale di come implementare questa ulteriore opzione di prevenzione dell'HIV.

Gli attivisti europei, inoltre, chiedono che si formi un tavolo di coordinamento con clinici, ricercatori e rappresentanti delle associazioni per definire delle linee guida di implementazione della PrEP nel contesto europeo, mentre ai governi nazionali si chiede di studiare un modo per rendere questa opzione preventiva rimborsabile per chi ne ha bisogno.

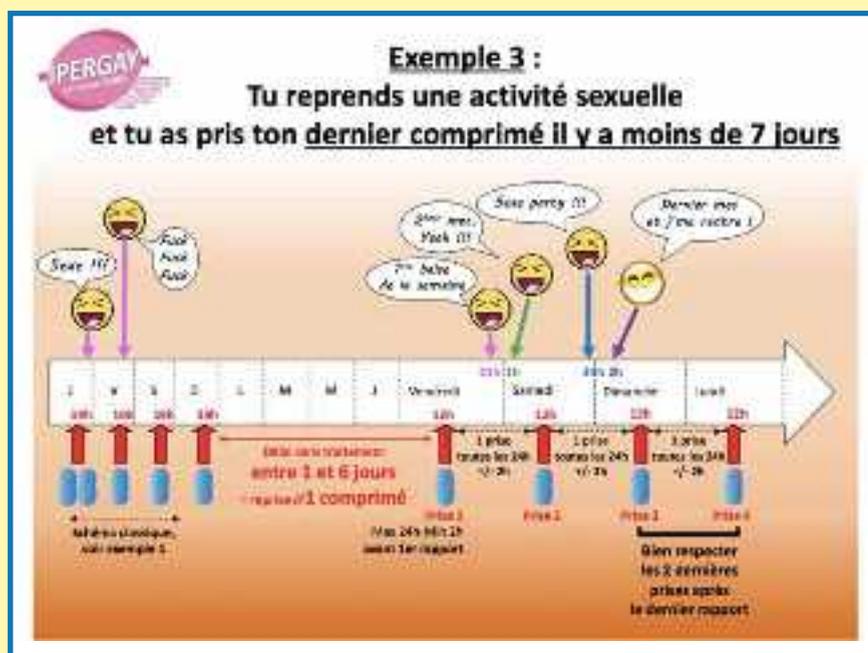
Tuttavia al momento Gilead non ha risposto positivamente all'appello delle associazioni. Negli anni passati, l'ente regolatorio europeo EMA aveva espresso posizioni scettiche nei confronti della PrEP e questo ha fatto desistere la casa farmaceutica dal prendere iniziative in merito.

È anche chiaro che la PrEP non rappresenta un interesse commerciale elevato: anche negli USA sono appena 5.000 le persone che l'hanno assunta da quando è diventata disponibile tre anni fa.

E una nuova formulazione del Truvada è entrata nelle fasi finali di sperimentazione e dovrebbe presto essere presentato alle autorità regolatorie per l'immissione in commercio: si delinea perciò l'ipotesi che l'azienda preferisca sottomettere all'EMA un dossier per questo nuovo farmaco che offre un maggior numero di anni di sfruttamento commerciale.

Naturalmente per gli attivisti questo sarebbe inaccettabile e nell'appello si sottolinea come la PrEP sia necessaria "adesso" per cercare di ridurre il numero di nuove infezioni che, ad esempio tra gli MSM europei, continua a crescere di anno in anno.

L'appello, al quale in Italia hanno aderito Nadir, Lila, Plus, Circolo Mario Mieli e l'associazione radicale Certi Diritti, è aperto per ulteriori sottoscrizioni: per maggiori informazioni [www.eatg.org](http://www.eatg.org).



stati randomizzati 414 partecipanti che avessero avuto rapporti anali senza preservativo con almeno due partner negli ultimi sei mesi; anche questi avevano un buon livello educativo e molti un lavoro stabile. E anche per questo studio a ottobre scorso il DSMB ha raccomandato di chiudere il braccio placebo e offrire la PrEP a tutti.

I dati che includono 13 mesi di follow-up, infatti, mostrano due infezioni da HIV tra chi prendeva TDF/FTC e 14 tra chi prendeva il placebo, con una riduzione dell'incidenza di HIV tra i due gruppi dell'86%. Secondo l'analisi statistica, il numero di persone che è necessario che assuma-

che un terzo di loro avesse avuto almeno una diagnosi di malattie a trasmissione sessuale nel corso del follow up. E anche in questo caso non si sono registrate sensibili variazioni rispetto ai comportamenti sessuali a rischio nel corso dello studio.

## E L'EUROPA RESTA A GUARDARE?

Lo stesso giorno della pubblicazione dei risultati degli studi PROUD e Ipergay, lo European AIDS Treatment Group (EATG) ha lanciato l'appello redatto in collaborazione con l'associazione francese AIDES e al



# CROI 2015

SEATTLE, WASHINGTON  
23-26 febbraio 2015



L'edizione della CROI di quest'anno ha dedicato l'apertura a due temi di rilievo: "l'epatite C" e "come iniziare i nuovi schemi di terapia per l'HIV". Sul primo tema, Charles Rice, della Rockefeller University, ricorda che i virus HAV e HBV sono stati isolati solo nel 1965 e la ricorrenza maggiore è stata descritta tra i politrasfusi. Solo in seguito si è scoperto un virus non HBV che nel 1989 è stato definito HCV.

Oggi, si stima siano colpite 170 milioni di persone, ma che solo poche di esse ne siano consapevoli. Nel 70% dei casi l'infezione passa da acuta a cronica in sei mesi e nel 30% scompare spontaneamente. In presenza di coinfezione con il virus dell'HIV, il processo verso la cirrosi è accelerato: numerose sono le persone che hanno una rapida progressione a cirrosi ed epatocarcinoma tra cui quelle dializzate, con insulinoresistenza, i coinfezioni, ecc.

Ma il prezzo dei nuovi farmaci è estremamente alto anche se i costi della sola produzione sono bassi (da 100 a 250 dollari/terapia) e ciò rende poco accessibili le nuove terapie anche a chi ne ha urgente necessità.

**La politica delle industrie farmaceutiche e dei governi che accettano il "ricatto" non permette di eradicare la patologia o di curare quella epatica in presenza di altre malattie gravi. Inoltre, Rice ricorda che una volta colpita la sua funzionalità, pur eliminando il virus, il fegato non torna alla sua efficienza naturale.**

Il secondo tema è stato affrontato da David Cooper (Sydney), che sostiene l'esigenza di trattare l'HIV prima possibile per preservare il sistema immunitario al di là di quanto possono affermare le Linee Guida per ridurre le complicazioni non legate all'AIDS anche con il passare degli anni. Ormai i farmaci hanno un profilo metabolico migliore, diventato anch'esso *endpoint* primario per lo sviluppo di un nuovo farmaco. Troppo spesso il medico si trova di fronte a dover accettare il compromesso tra le esigenze del paziente e la considerazione del costo globale della terapia.

Sono in arrivo anche nuovi farmaci di emivita molto lunga che permetteranno, probabilmente, somministrazioni meno frequenti e che aprono il varco all'eradicazione del virus. Si delineano anche strategie di prima linea che tengano in conto la potenza dei nuovi farmaci, la necessità di prevenire la tossicità di lungo termine delle terapie preesistenti e di annullare per quanto possibile la sindrome metabolica farmaco indotta. A tale proposito cita il nuovo Tenofovir alafenamide da associare con un inibitore di integrasi o con i nuovi NNRTI.

## NUOVI FARMACI CONTRO L'HIV

**Tenofovir alafenamide (TAF)** è un nuovo pro-farmaco del tenofovir (tradizionalmente conosciuto come TDF - Tenofovir Disoproxil Fumarato), che rilascia l'agente attivo (ossia il tenofovir difosfato) in modo più efficace nelle cellule, raggiungendo in esse livelli più alti di concentrazione, ma comportando livelli più bassi nel sangue. TAF si è mostrato sia efficace quanto TDF nei pazienti naive alla terapia (D Wohl, 113LB) sia più sicuro in merito all'impatto sui reni e sulle ossa (P Sax, 143LB). In particolare, negli studi 104 e 111 Wohl ha evidenziato come in 1733 pa-

zienti non trattati e randomizzati a ricevere o TAF/FTC/EVG/COBI (E/C/F/TAF) o TDF/FTC/EVG/COBI (Stribild®), l'efficacia viro-immunologica si sia mostrata equivalente a 48 settimane (HIV RNA < 50 cp/mL: 92% vs 90%; guadagno di CD4+: 211 vs 181), il tutto indipendentemente dalla stratificazione iniziale su alte e basse viremie, su alti e bassi CD4 e su particolari popolazioni. Sax ha invece posto l'accento sulla minor tossicità renale (TAF vs TDF: eGFR -6.6% vs -11.2%), ossea (TAF vs TDF: BMD spina dorsale -1.30% vs -2.86%) e lipidica (simile, a leggero vantaggio del TDF). Altri dati favorevoli sulla sicurezza renale sono stati mostrati da Pozniak A (P 795). Anche negli adolescenti (Kizito H, P953) E/C/F/TAF si è mostrato efficace (in 21/23 soggetti la carica virale era non rilevabile a 24 settimane) e con un buon profilo di sicurezza.

**BMS-663068** è un inibitore d'attacco (detto anche 'd'ingresso') che si lega alla proteina di HIV-1 gp-120. Thompson M (#545) ha mostrato i risultati di uno studio di fase IIb in 254 pazienti pre-trattati: il nuovo farmaco è stato confrontato con atazanavir/r e, a vari dosaggi e somministrazioni (400 mg BID, 800 mg BID, 600 mg QD e 1200 mg QD), si è mostrato a 48 settimane capace di ridurre la carica virale plasmatica con valori dal 61% all'82%, del tutto confrontabili con i pazienti del gruppo contenente ATV/r (71%). Altri studi sulla stessa molecola hanno valutato la problematica delle interazioni farmacologiche con DRV/r e/o etravirina, escludendo eventuali aggiustamenti di dosaggio. Il farmaco, anche a detta dell'azienda stessa, si profila come candidato per pazienti con resistenze a varie classi.

**BMS-955176** è un inibitore della maturazione di seconda generazione - 'seconda' rispetto ai tentativi passati dell'azienda Panacos con il bevirimat, il cui sviluppo è stato interrotto nel 2010 soprattutto per problemi di formulazione - che ha dimostrato un buon profilo di sicurezza e una potenza elevata. Gli studi preliminari avevano dimostrato che la molecola si lega in modo efficiente alla poliproteina Gag, ha una più alta potenza rispetto al bevirimat e rimane attivo contro una varietà di polimorfismi di Gag. Inoltre, sembrava possibile un dosag-



gio QD. Nello studio ora presentato da C Hwang (114LB) su 60 pazienti naive con sottotipo B, la molecola - somministrata per 10 giorni in monoterapia e a diversi dosaggi (5, 10, 20, 40, 80, or 120 mg) - ha generato una diminuzione della carica virale in un intervallo compreso tra 0.50 e 1.70 log cp/mL, individuando in 40 mg il dosaggio migliore.

## NEUROCOGNITIVO

La presentazione di Scott Letendre, nell'ambito della sessione dedicata alla patogenesi neurologica in collegamento con la terapia antiretrovirale, è stata di scarso interesse in quanto il primo studio randomizzato per dimostrare le differenze nei regimi che prevengono il declino neurocognitivo, non ha aggiunto nulla di nuovo a quanto già affermato negli anni precedenti.

Restano sempre di difficile interpretazione i fattori di "confusione" tra il sistema psichiatrico e quello neurocognitivo (abs 56). Viceversa, interessanti i risultati dello studio EARNEST, sviluppato in Africa (Kambugu, abs 57), dal quale si conclude che dopo la prima linea di terapia, la funzione neurocognitiva diminuisce e che la scelta del regime di seconda linea deve prioritizzare un regime ad alto coefficiente di penetrazione nel sistema nervoso centrale (SNC).

Colpisce la revisione dell'INMI (Antinori, abs 63) sulla prevalenza delle HAND (HIV Associated Neurocognitive Disorders) in 569 pazienti valutati tra il 2009 ed il 2014. In passato si era stimato che le HAND fossero del 50% tra le persone che riportavano insufficienze neurocognitive.

Negli ultimi anni però tale stima è stata ridimensionata a circa il 10%. I fattori correlati ad un minore rischio di insufficienza neurocognitiva sono: numero di CD4 al momento dei test neuropsichiatrici, il nadir più elevato di CD4, un periodo più breve tra la diagnosi e la terapia ed il livello di scolarizzazione. Un regime senza NRTI sembra essere collegato ad un minor rischio neurocognitivo.

## INFIAMMAZIONE

I biomarcatori di traslocazione microbica, d'infiammazione, di coagulazione e di fibrosi predicono morbosità e mortalità nei pazienti con HIV cronico. Uno studio multicentrico (USA e Tailandia, Sodora, abs 47) ha valuta-



to se l'inizio della ARV durante la fase acuta può cambiare i valori di tali biomarcatori e se può avere un impatto nei risultati clinici.

La positivizzazione tra le persone in studio era avvenuta in una media di 16 giorni precedenti all'osservazione. I biomarcatori erano più elevati nella popolazione HIV positiva rispetto al braccio di controllo a partire dalla seconda settimana di osservazione. Il CRP, il D-dimero e l'acido ialuronico sono diminuiti dopo due settimane.

I ricercatori hanno così confermato che i biomarcatori d'infiammazione e di traslocazione microbica rimangono elevati nonostante l'inizio precoce di terapia. L'unico marcatore che diminuisce è il D-dimero e l'insieme di questi dati suggerisce che il danno infiammatorio causato dall'HIV non riesce ad essere controllato neanche iniziando la terapia durante la fase acuta.

## HIV – HCV

Dalla sessione dedicata alla coinfezione, è emerso che le persone coinfezionate che rimandano la terapia per l'epatite restano a rischio di malattia epatica, di carcinoma epatocellulare e di morte anche dopo la cura. Ciò indica che il trattamento non deve essere rimandato fino a malattia epatica avanza-

ta. L'esperienza clinica dimostra che curare dopo la progressione a cirrosi aumenta di oltre cinque volte il rischio di morte e prolunga la durata del recupero virologico di quattro volte. Le persone coinfezionate, infatti, hanno una progressione accelerata in quanto la terapia elimina il virus ma non cura i danni prodotti al fegato e non esclude il rischio di reinfezione.

## NUOVI FARMACI CONTRO L'HCV NEI PAZIENTI CON HIV

Le coppie di medicinali **sofosbuvir/ledipasvir** (Harvoni®) e **sofosbuvir** (Sovaldi®) + **daclatasvir** (Daklinza®), somministrati per 12 settimane, senza interferone e senza ribavirina, hanno curato l'epatite C in oltre il 95% dei pazienti coinfezionate HIV/HCV, confermando i tassi di risposta dei pazienti monoinfetti con HCV.

Si ricorda che la progressione della malattia epatica nei pazienti coinfezionate HIV/HCV è più rapida rispetto ai pazienti con sola infezione da HCV.

La differenza tra le due coppie di farmaci sta nell'attività contro vari genotipi: mentre SOF/LED è principalmente attivo contro il genotipo 1, SOF+DAC è invece definibile "pan-genotipico". Gilead sta, infatti, svilup-

pando il GS-5816, nuovo inibitore dell'NS5A che conferirà alla futura coppia SOF/GS-5816 la caratteristica della pan-genotipicità.

- Naggie S (152LB) ha mostrato i risultati dello studio ION-4, di fase III, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di sofosbuvir 400 mg (inibitore della polimerasi NS5B) co-formulato a ledipasvir 90 mg (inibitore dell'NS5A) in 355 partecipanti - compreso pazienti in precedenza non rispondenti e persone con cirrosi - la maggior parte con genotipo 1 (1a: 75%; 1b: 23%; 4: 2%). La SVR 12 (risposta virologica a 12 settimane dalla fine del trattamento) è stata di circa il 96% in tutte le tipologie di pazienti. Da notare che il 20% dei pazienti presentava resistenze all'NS5A al basale: in questo sottogruppo la risposta è stata del 94%. Nessuna resistenza all'NS5B è stata riscontrata all'arruolamento. Nessun problema di tollerabilità rilevato.
- Wyles D (151LB) ha mostrato i risultati dello studio ALLY-2 che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di sofosbuvir 400 mg associato a daclatasvir (inibitore dell'NS5A) della Bristol-Myers Squibb in pazienti naive e pre-trattati coinfecti HIV/HCV con vari genotipi da 1 a 4, farmaci somministrati per 8-12 settimane. I dosaggi di daclatasvir (standard 60 mg) sono stati cambiati a 30 mg (quando associato a regimi anti-HIV contenenti NNRTI) e a 90 mg in caso di regimi con IP/r. La SVR 12 è stata del 96% in pazienti naive e del 98% in pazienti pre-trattati. Il tasso di risposta nei pazienti cirrotici è stato minore.

La tripla 3D di Abbvie - **ombitasvir/paritaprevir/r** (Viekirax<sup>®</sup>), ossia una compressa contenente un inibitore dell'NS5A/ un inibitore delle proteasi NS3/4A potenziato con ritonavir + **dasabuvir** (Exviera<sup>®</sup>), un inibitore dell'NS5B polimerasi a somministrazione BID + **RBV** - ha mostrato in una analisi specifica (Wyles D, #147) elevate percentuali di SVR 12, indipendentemente da quando inizia la soppressione virologica di HCV RNA una volta somministrato il regime. Inoltre, più alta era al basale l'HCV RNA,

più tempo era necessario per raggiungere la soppressione virale, ma questo dato non è andato ad inficiare le percentuali finali di SVR 12. In particolare, il 92% dei soggetti coinfecti dello studio TURQUOISE-I trattato con 3D+RBV ha raggiunto la soppressione di HCV RNA alla settimana 2, il 100% alla settimana 4.

Nessun predittore negativo tradizionale ha influenzato il tempo per il raggiungimento della negativizzazione.



**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), Martin Markowitz (USA), Simone Marcotullio, Stefano Vella, Filippo von Schlösser, Cristina Mussini, Fabrizio Starace, Giulio Maria Corbelli

**Supervisione testi e grafica**

David Osorio

**Grafica e impaginazione**

Simona Reniè

**Stampa**

Tipografia Messere Giordana - Roma

**Editore**

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

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

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

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

*Ringraziamo Gilead Sciences per il supporto al n. 69 di Delta.*

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

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