

# NUOVO NON NUCLEOSIDICO: QUANDO IN ITALIA?

IL CHMP, Comitato Europeo per la valutazione di farmaci per uso umano, ha dato parere positivo per la commercializzazione in Europa del TMC 125 (etravirina, INTELENCE), nuovo non nucleosidico inibitore della trascrittasi inversa prodotto e distribuito da Janssen-Cilag, "da utilizzarsi in combinazione con un inibitore della proteasi potenziato ed altri farmaci per il trattamento dell'HIV in pazienti adulti pretrattati".

Il farmaco, che ha un profilo di resistenze interessante per i pazienti che hanno fallito altri non nucleosidici, rappresenta un'opzione valida per le persone che devono costruire una combinazione con farmaci innovativi per ottenere il successo virologico.

Entro pochi giorni dall'autorizzazione EMEA (settembre/ottobre 2008), la maggior parte dei paesi europei avrà accesso a questo farmaco, in virtù di procedure snelle per la commercializzazione. In testa alla classifica dell'accesso veloce vi sono Regno Unito, Francia, Germania, Olanda, Grecia.

Cosa succederà in Italia? Il Sottosegretario al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali con delega alla Salute, Prof. Fazio, rende noto in data 4 luglio 2008 che la Commissione di indagine sull'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha consegnato le proprie considerazioni conclusive. Pur confermando la generale efficacia dell'attività svolta dall'Agenzia nell'ambito del controllo della spesa farmaceutica, la Commissione ha rilevato carenze in altri settori: ritardi significativi nelle attività regolatorie e registrative senza che, peraltro, siano state evidenziate conseguenze negative per la salute dei cittadini.

Tali criticità sembrano dovute a ragioni strutturali, come la eccessiva concentrazione delle funzioni nella Direzione Generale e l'inadeguata distribuzione dei carichi di lavoro. Sarà quindi introdotta una nuova suddivisione di compiti e responsabilità nella struttura dell'Agenzia.

Il Ministro Sacconi, di intesa con il Sottosegretario Fazio, ha proposto la nomina di un nuovo Direttore: il Prof. Guido Rasi, ordinario di microbiologia, consigliere di amministrazione dell'Istituto Superiore di Sanità, dirigente di ricerca del Cnr.

La missione affidata al Prof. Rasi è quella di elaborare in breve tempo procedure atte a garantire il contenimento della spesa e il rispetto dei tempi previsti per la registrazione dei farmaci.

Facciamo i nostri migliori auguri al Prof. Rasi, esortandolo a mettere in essere tutte quelle procedure per cui l'Italia non sia più fanalino di coda dell'Europa in termini di disponibilità dei nuovi farmaci.

Fonti: EMEA e Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali

- 2 IL FUMO, II PARTE
- 4 LE MIOPATIE
- 6 RISPOSTA IMMUNOLOGIA

- 8 LA CORSA DI BILLY
- 10 INFEZIONE DA HIV  
IN REGIME DI DETENZIONE
- 12 VACCINO ITALIANO

- 14 STUDIO OLIMPIQ
- 15 BREVI

# CATTIVI COMPAGNI DI VIAGGIO: IL FUMO

## II PARTE

NEL NUMERO PRECEDENTE ABBIAMO DESCRITTO I DANNI DEL FUMO. DIAMO QUI QUALCHE SUGGERIMENTO E TEMA DI RIFLESSIONE SUI METODI PER SMETTERE.

Grazie alla HAART, attualmente le persone con HIV hanno una prospettiva di vita ampia che li costringe a fare attenzione ai problemi di salute a lungo termine ed ai danni del fumo. L'aumento di casi di cancro nell'era HAART e dei problemi cardiovascolari associati alla terapia antiretrovirale sono motivi in più per spingere alle persone HIV positive a smettere di fumare.

### ASTINENZA DA NICOTINA

La nicotina si attacca ai ricettori di acetilcolina nel cervello, alterando i segnali neuronici. Uno di questi effetti è quello di aumentare i livelli di dopamina che producono la sensazione di piacere che dà il fumo. Nel tempo, si sviluppa la dipendenza alla nicotina. Quando ciò avviene, ve ne è bisogno di quantità maggiori per produrre la sensazione desiderata, e bisogna mantenere il livello stabile per evitare i sintomi di astinenza.

I sintomi più comuni dell'astinenza dalla nicotina sono ansia, irritabilità, cambiamenti dell'umore, difficoltà di concentrazione, fatica, insonnia, depressione, mal di testa, vertigini e aumento dell'appetito. Per alcune persone risulta più facile mantenere la decisione di smettere di fumare se sanno dapprima quali saranno i sintomi che potranno avere e per quanto possono durare. Dopo aver smesso di fumare, i sintomi raggiungono il punto più alto, solitamente, dopo due o tre giorni per diminuire poi, progressivamente, nell'arco di alcune settimane.

I residui di nicotina possono rimanere nel corpo fino a due settimane. Anche dopo che la nicotina è stata eliminata, si può avere un forte bisogno di fumare per molti mesi, ma diventa meno intenso e meno frequente con il tempo. La sensazione di astinenza da nicotina è piuttosto breve –dieci minuti o meno- e sparisce, normalmente, se la persona riesce a superare questi momenti.

I sintomi della mancanza di nicotina dipendono da diversi fattori, in particolare da quanto fumava l'individuo. Alcuni segnali tipici della dipendenza fisica dal fumo è la necessità di una sigaretta appena svegli o ritenere impossibile di fare un lungo viaggio

o partecipare a qualsiasi attività che non gli permetta di fare una pausa per fumare.

### QUESTIONARIO PER VALUTARE LA TUA DIPENDENZA DEL FUMO

I numeri tra parentesi indicano i punti relativi ad ogni risposta

#### 1. Quanto tempo dopo esserti svegliato fumi la prima sigaretta?

- Entro 5 minuti (3)
- Tra 5 e 30 minuti (2)
- Tra 31 e 60 minuti (1)
- Dopo 60 minuti (0)

#### 2. Ti risulta difficile controllarti per non fumare nei posti dove è proibito?

- Sì (1)
- No (0)

#### 3. A quale sigaretta ti spiace di più rinunciare?

- Quella di prima mattina (1)
- Qualsiasi altra (0)

#### 4. Quante sigarette fumi al giorno?

- Più di 31 (3)
- da 21 a 30 (2)
- da 11 a 20 (1)
- 10 o di meno (0)

#### 5. Fumi di più durante le prime ore dopo esserti svegliato/a che durante il resto della giornata?

- Sì (1)
- No (0)

#### 6. Continui a fumare anche se stai così male da dover rimanere a letto la maggior parte della giornata?

- Sì (1)
- No (0)

Gradi di dipendenza secondo il punteggio/Scoring:

Da 0 a 3: Basso

Da 4 a 5: Moderato

Da 6 a 7: Alto

Da 8 a 10: Molto alto

### COME SMETTERE...

Tanto la preparazione fisica come quella mentale sono fondamentali per riuscire a smettere di fumare. Molti esperti consiglia-

no di stabilire una data precisa nelle prossime due o tre settimane per smettere di fumare. Questo permette alla persona di avere il tempo di informarsi su quali saranno i sintomi dovuti all'astinenza, programmare il modo come affrontarli, evitare la voglia di fumare e ottenere i prodotti per sostituire la nicotina o le medicine anti-fumo.

Una volta arrivata la data fissata, è consigliato smettere drasticamente invece di cambiare a sigarette più leggere o cercare di diminuirne le quantità al giorno.

### L'AUMENTO DI PESO: UN OSTACOLO PER SMETTERE?

Molti fumatori sono preoccupati della possibilità di aumentare di peso quando smettono, fatto che dipende da diversi fattori: la nicotina toglie la fame, accelera anche il metabolismo e, quindi, una volta si smette di fumare, esso torna normale e brucia meno calorie. Ma la causa principale è che le persone quando smettono di fumare, mangiano di più per soddisfare l'astinenza orale o la necessità di fare qualcosa con la bocca e le mani, soprattutto in momenti di stress.

La media dell'aumento di peso è di circa 4-5 chili, mentre solo una piccola proporzione di persone (da 5% al 10%) aumenta più di 12 chili. Dato che il **bupropione** diminuisce la necessità sia di fumare che di mangiare, le persone che lo assumono hanno un aumento di peso minore rispetto a quelli che usano altri metodi per smettere di fumare.

Un modo di prevenire l'aumento eccessivo del peso - e anche di ridurre la voglia di fumare e di migliorare l'umore e ridurre lo stress - è aumentare l'attività fisica.

### TERAPIA SOSTITUTIVA DELLA NICOTINA

Si usa per minimizzare i sintomi fisici acuti di astinenza, permettendo alla persona di mettere a fuoco gli aspetti psicologici della propria dipendenza. Una volta superata la dipendenza del fumo, la dose di nicotina è gradualmente ridotta e, eventualmente, eliminata. Questa terapia è disponibile in diverse presentazioni: cerotti transdermici (Nicoderm, Nicotrol, Habitrol), gomme da masticare (Nicorette), polacrilex lozenges (Commit), spray nasale.

Gli studi hanno dimostrato che si tratta di



Dueling Bankheads, David Abbott, 1996

una terapia generalmente sicura, anche per persone con problemi cardiovascolari. Le donne in gravidanza dovrebbero smettere di fumare senza far uso della terapia sostitutiva, anche se suppone un rischio minore per la madre ed il feto che il fumo stesso.

**La nicotina è metabolizzata dal fegato, quindi, la terapia sostitutiva può interagire nell'assorbimento di altri farmaci.**

Ad ogni modo, non vi sono studi clinici che dimostrino interazioni rilevanti della terapia di sostituzione della nicotina con i farmaci contro l'HIV. La maggior parte della ricerca su questo tipo di terapia è stata fatta in persone HIV negative, ma studi più recenti dimostrano che sono efficaci anche nelle persone HIV positive.

Molti fumatori sono ricorsi alla terapia con agopuntura. Solo alcuni di essi hanno ottenuto l'effetto desiderato. In alcuni casi è stata sperimentata anche l'ipnosi, ma è una metodica molto delicata e non di facile approccio. Su internet si trovano molti siti che forniscono suggerimenti utili, ma la volontà di smettere è l'elemento chiave.

## FARMACI CONTRO IL FUMO

### Bupropione

Nasce come antidepressivo. Non è chiaro il meccanismo di azione contro la necessità di fumare, ma si pensa che sia legato ai suoi effetti sulla dopamina e la norepinefrina e la capacità di influenzare il benessere mentale. Riduce anche la voglia di mangiare.

Il farmaco è normalmente ben tollerato, ma gli effetti collaterali includono insonnia, bocca secca, alterazione della percezione, nausea, tremore alle mascelle. Non deve essere usato da persone con pressione arteriosa alta, problemi di alcolismo, epilessia, trauma cranico, anoressia o bulimia.

Anche se metabolizzato dal sistema enzimatico CYP450 nel fegato, il bupropione usa un percorso diverso da quello usato dai farmaci antiretrovirali e non si conoscono interazioni clinicamente rilevanti con gli IP o con gli NNRTI.

### Vareniclina

Blocca i recettori della nicotina nel cervello prevenendo i sintomi di astinenza da nicotina e riducendo il piacere associato al fumo. Normalmente è ben tollerato, ma gli effet-

ti collaterali più comuni sono mal di testa, nausea, costipazione, alterazioni del gusto, insonnia e sogni vividi.

Dato che è metabolizzata dai reni, non dovrebbe essere usata da persone con problemi renali. Non si conoscono finora interazioni con i farmaci contro l'HIV, ma dato i potenziali effetti della vareniclina sulla salute mentale, è consigliata molta cautela l'uso da parte di persone che assumono efavirenz (Sustiva) in quanto può causare sintomi simili.

**La sostituzione della nicotina ed i farmaci usati contro il fumo sono mezzi ampiamente usati che raccomandano le attuali linee guida, eccetto per alcuni casi in cui l'uso di queste sostanze è controindicato.**

## COUNSELING E SUPPORTO PSICOLOGICO

Il counseling, l'educazione, sia sulla salute sia sui sintomi e le difficoltà psicologiche a cui andare incontro durante il processo di smettere di fumare, sono fondamentali.

Il supporto può provenire dalla famiglia, dagli amici, da gruppi specializzati, dallo psicologo, e va dal semplice incoraggiamento alla tecniche specializzate che vi sono attualmente per motivare, sostenere ed evitare la ricaduta nel fumo.

**In tutti i centri clinici italiani si possono reperire informazioni su metodi specifici, gruppi di auto-aiuto e associazioni che si dedicano a questo scopo.**

## PREVENIRE LA RICADUTA

La maggior parte delle ricadute avvengono durante la prima settimana, quando i sintomi dell'astinenza della nicotina sono all'apice. Ulteriori ricadute si verificano durante i primi tre mesi dopo aver smesso in quanto le abitudini del fumo ancora non sono state neutralizzate o eliminate. Ma anche dopo tre mesi, il bisogno di fumare può persistere, soprattutto in situazioni che erano molto legate a questa abitudine. Fumare occasionalmente rappresenta il rischio più frequente di ricaduta, così come lo stress, l'aumento di peso e la mancanza di fiducia nella propria capacità per smettere in modo permanente.

Anche se una persona riprende a fumare, non deve dichiarare il fallimento, nel senso che non ce la farà mai a smettere. Ogni tentativo può servire come "allenamento" che offre la possibilità di capire quali metodi funzionano meglio nel proprio caso. Le persone che non ce la fanno a smettere di fumare con un metodo in particolare, invece di sentirsi scoraggiate, devono essere pronte a provarci con un altro.

Fonte:

D.ssa Liz Highleyman

San Francisco AIDS Foundation.

TheBody.com

## ALCUNI CONSIGLI:

- Scegli un momento di poco stress per smettere di fumare
- Comunica il tuo proposito alla tua famiglia, agli amici e ai colleghi per avere il loro supporto
- Tieni un diario per registrare i momenti di difficoltà
- Smetti di fumare in casa, in macchina e nei posti dove passi molto tempo
- Informati con il medico o associazione di supporto sulla terapia di sostituzione della nicotina e/o sui farmaci per combattere l'abitudine di fumare
- Elimina completamente dai tuoi luoghi dove abiti o lavori sigarette, posacenere, accendini e tutti gli oggetti legati all'abitudine di fumare
- Cerca di cambiare la tua routine, quanto possibile, e di evitare situazioni e attività (come bere caffè o alcool) che associ di più con il fumo
- Mangia regolarmente: la fame può aumentare la necessità di fumare.
- Mastica gomma senza zucchero, mangia caramelle o spuntini a basso contenuto calorico (vegetali crudi), per soddisfare l'abitudine di fare qualcosa con la bocca che si crea con l'abitudine del fumo
- Quando la voglia è troppo forte, cerca di rimandare il fumo per almeno 10 minuti dato che l'esigenza passa presto
- Fai più attività fisica
- Prova alcune tecniche per ridurre lo stress (meditazione, respirare profondamente, yoga).
- Dedicati a attività o hobbies che ti costringano ad avere le mani occupate e che non possano essere realizzati mentre fumi
- Ricompensa te stesso/a spendendo i soldi delle sigarette in qualche altra cosa di tuo gradimento.

**LA DEFINIZIONE:**

Tra le cause di morbidità dovute alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), fin dall'inizio sono stati descritti anche quadri di coinvolgimento muscolare, legati sia all'infezione da HIV che al conseguente stato d'immunodepressione.

Ulteriori quadri miopatici sono emersi in seguito all'introduzione di terapie specifiche per l'HIV. Nel 1987, infatti, con l'introduzione degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (nucleoside-analogue reverse-tran-

scriptase inhibitors – NRTIs), è stato descritto un quadro di miopatia iatrogena da azidotimidina (AZT) (Gherardi RK. 1994). Inoltre, l'introduzione degli inibitori delle proteasi (protease inhibitors - PIs) nel 1996 e l'uso combinato dei farmaci antiretrovirali (highly active antiretroviral therapy - HAART), pur riducendo la morbidità e la mortalità dovute sia all'infezione dell'HIV che alle sue complicanze, ha coinciso con la comparsa di ulteriori alterazioni muscolari attribuite all'uso delle terapie stesse (Carr A, 2000).

# UNA "RARA" COMPLICANZA DA HIV: LE MIOPATIE

**I NUMERI:**

LE MIOPATIE IN CORSO DI HIV SEMBRANO ESSERE UN EVENTO RARO, RIPORTATO NEL 2.4% DEI CASI SU UNA CASISTICA DI 563 PAZIENTI AFFETTI DA HIV IN EPOCA PRE-HAART (MASCHKE M, 2000), ED IL RUOLO DEI TRATTAMENTI ANTIRETROVIRALI SULLA LORO FREQUENZA NON È BEN DEFINITO. QUADRI DI COINVOLGIMENTO MUSCOLARE CONTINUANO AD ESSERE OCCASIONALMENTE OSSERVATI, SPECIALMENTE NEI PAZIENTI NON IN TERAPIA (AUTHIER FJ, 2005), E LA LORO FREQUENZA REALE POTREBBE ESSERE SOTTOSTIMATA.

**IL RUOLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO:**

I quadri miogeni correlati all'infezione da HIV possono essere diversi, tutti sostenuti da alterazioni del sistema immunitario o dei suoi meccanismi regolatori.

Un danno citotossico delle cellule muscolari da parte dei linfociti CD8+ è implicato nella polimiosite (Dalakas MC, 2003), che può comparire in ogni stadio della malattia (Johnson RW, 2003), e nella miosite a corpi inclusi, rara in corso di infezione da HIV (Dalakas MC, 2004). Il meccanismo autoimmune responsabile di tali quadri può essere scatenato dal virus stesso (Gherardi RK. 1994), da un alterato funzionamento del sistema immunitario o da una rigenerazione della competenza immunitaria dovuta alle terapie (Stoll M, 2004) (Zandman-Goddard G, 2002) (Benbrik E, 1997). Il ruolo diretto del virus, invece, rimane incerto (Gherardi RK. 1994) (Johnson RW, 2003) (Leon-Monzon M, 1993), essendo stata dimostrata solo in un caso di polimiosite la sua presenza nelle cellule muscolari (Seidman R, 1994).

Un danno muscolare indotto sempre dai linfociti CD8+ è riscontrabile nella linfocitosi infiltrativa diffusa, caratterizzata da un persistente aumento di tali cellule nel sangue (>1000/mm<sup>3</sup>) e da un'infiltrazione multiorgano da parte delle stesse (Reveille JD. 2000) (Johnson RW, 2003), espressione di una reazione abnorme dell'organismo all'infezione (Itescu S, 1993).

Processi disimmuni sono anche implicati nella comparsa delle miopatie vasculitiche,

indotte dall'HIV o da altri agenti infettivi (Gherardi RK, 1989), e probabilmente in una miopatia con alterazioni strutturali analoghe alla miopatia nemalinica, la quale è stata descritta nelle fasi precoci della malattia, talvolta associata a gammopatie monoclonali, e sensibile alla terapia steroidea (Dalakas MC, 1987) (Dwyer BA, 1992) (Feinberg DM, 1998) (Gonzales MF, 1988) (Miro O, 1999). Meccanismi di alterata regolazione immunitaria, infine, sembrano essere implicati nella "wasting syndrome" HIV correlata, caratterizzata da una riduzione del peso corporeo > 10%, associata a diarrea o astenia e febbre per oltre un mese (Grinspoon S, 2003) (Belec L, 1992), dovuta all'iperespressione di citochine pro-infiammatorie (Llovera M, 1998) o di fattori inibenti la crescita muscolare (Gonzalez-Cadavid NF, 1998).

**IL RUOLO DEI FARMACI:**

I quadri miopatici iatrogeni, invece, riconoscono nella maggior parte dei casi un meccanismo patogenetico tossico-dismetabolico. I NRTIs, che agiscono nella loro forma fosforilata, possono competere con i substrati naturali sia della trascrittasi inversa del virus che della DNA polimerasi umana, enzima coinvolto nella replicazione del DNA mitocondriale (Authier FJ, 2003) (Benbrik E, 1997) (Barohn RJ, 1993) (Lewis W, 1995). Poiché la fosforilazione di tali farmaci può avvenire preferenzialmente nelle cellule in fase di replicazione (es. stavudina e azidotimidina) o nelle cellule in fase di riposo (es. didanosina e zalcitabina) ed in base alla presenza di particolari isoforme di chinasi specifiche per i vari tessuti, è possibile ipotizzare una

selettività del danno indotto (Lewis W, 1995). In particolare, alcuni studi hanno dimostrato che l'azidotimidina può essere responsabile di una miopatia mitocondriale, dose dipendente e reversibile, descritta in corso di HIV (Carr A, 2000) (Dalakas MC, 1990) (Mhiri C, 1991) (Semino-Mora MC, 1994) (Casademont J, 1996) (Sinnwell TM, 1995).

Una grave sindrome che associa acidosi lattica, steatosi epatica, pancreatite e miopatia mitocondriale è stata descritta in pazienti in trattamento con stavudina associata ad altri analoghi nucleosidici ed inibitori delle proteasi (Dalakas MC, 2004) (Brinkman K, 1999) (Carr A, 2000), probabilmente sempre per una deplezione del DNA mitocondriale (Miller KD, 2000).

Una sostituzione adiposa del tessuto muscolare può comparire in corso di lipodistrofia, caratterizzata da anomalie metaboliche (iperlipidemia e resistenza insulinica) e ridistribuzione del tessuto adiposo (Bodasing N, 2003). In tale quadro, che compare in circa il 50% dei pazienti in terapia con HAART per almeno 12-18 mesi (Carr A, 2000) (Carr A, 1998), è probabile che i Pls causino accumulo di grasso a livello viscerale e resistenza insulinica, mentre gli NIRTs, insieme alla stessa infezione da HIV, contribuiscano alla lipoatrofia oltre che alla acidosi lattica, alla nausea, alla fatica ed alla perdita di peso (Bodasing N, 2003) (Brinkman K, 1999) (Carr A, 2000) (Carr A, 1998) (Hui DY, 2003) (Murata H, 2000) (Nolte LA, 2001).

I pazienti in trattamento, infine, possono sviluppare una risposta infiammatoria paradossale dovuta alla restaurazione immunitaria (immune restoration inflammatory syndrome - IRIS), che, oltre a diverse manifestazioni infiammatorie disimmuni o scatenate da processi infettivi silenti (Rodriguez-Rosado R, 1998) (Stoll M, 2004), è responsabile an-

che di un coinvolgimento muscolare infiammatorio (Sellier P, 2000) (Calza L, 2004).

### IL RUOLO DELLE PATOLOGIE ASSOCIATE (OPPURE IL RUOLO INDIRETTO DEL VIRUS):

Numerosi quadri di coinvolgimento miopatico in corso di HIV, sono stati infine correlati allo stato di immunodepressione ed alle concomitanti patologie associate.

Infezioni opportunistiche possono essere responsabili di miopatia. Sono state descritte infezioni piogeniche focali, solitamente attribuibili a *Staphylococcus aureus* (Belec L, 1991), oppure dovute ad altri agenti infettivi batterici, virali o parassitari quali CMV, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium* intracellulare e , in soggetti fortemente immunodepressi e nel contesto di un coinvolgimento multiviscerale (Gherardi R, 1992) (Plonquet A, 2003), *Toxoplasma gondii* (Gherardi RK, 1994).

Anche l'HTLV-1 può indurre un quadro miopatico infiammatorio, analogo alla poliomiosite HIV correlata (Douen AG, 1997) (Gilbert DT, 2001) o alla miosite a corpi inclusi (Ozden S, 2001), perché in grado di indurre una risposta citotossica diretta contro il muscolo tramite l'attivazione e l'espansione dei linfociti CD8+ (Ozden S, 2004)

Un coinvolgimento muscolare può anche essere riscontrato in corso di linfoma non-Hodgkin e sarcoma di Kaposi (Chevalier X, 1993) (Haddow LJ, 2002).

### LA RABDOMIOLISI:

Un particolare quadro di coinvolgimento miopatico che può avere come causa etiologica uno qualunque dei fattori fin qui elencati, infine, è la rabdomiolisi. Questa, infatti, può comparire in ogni stadio dell'infezione da HIV, attribuibile alla malattia, all'assunzione di farmaci o al grave stato d'immunodepressione, eventualmente associata ad infezioni oppor-

tunistiche (Arnaudo E, 1991) (Chariot P, 1994). Tra i farmaci in grado di indurre rabdomiolisi, ricordiamo didanosina, lamivudina, ritonavir ed indinavir (Benveniste O, 1999) (Chariot P, 1994) (Mendila M, 1997) (Singer SJ, 1998). Inoltre, i Pls possono aumentare i livelli plasmatici delle statine eventualmente assunte per contrastare una ipertrigliceridemia, incrementando il rischio di rabdomiolisi (Aboulafia DM, 2000) (Castro JG, 2002) (Cheng CH, 2002) (Chuck SK, 2002) (Hare CB, 2002) (Mah Ming JB, 2003) (Mastroianni CM, 2001).

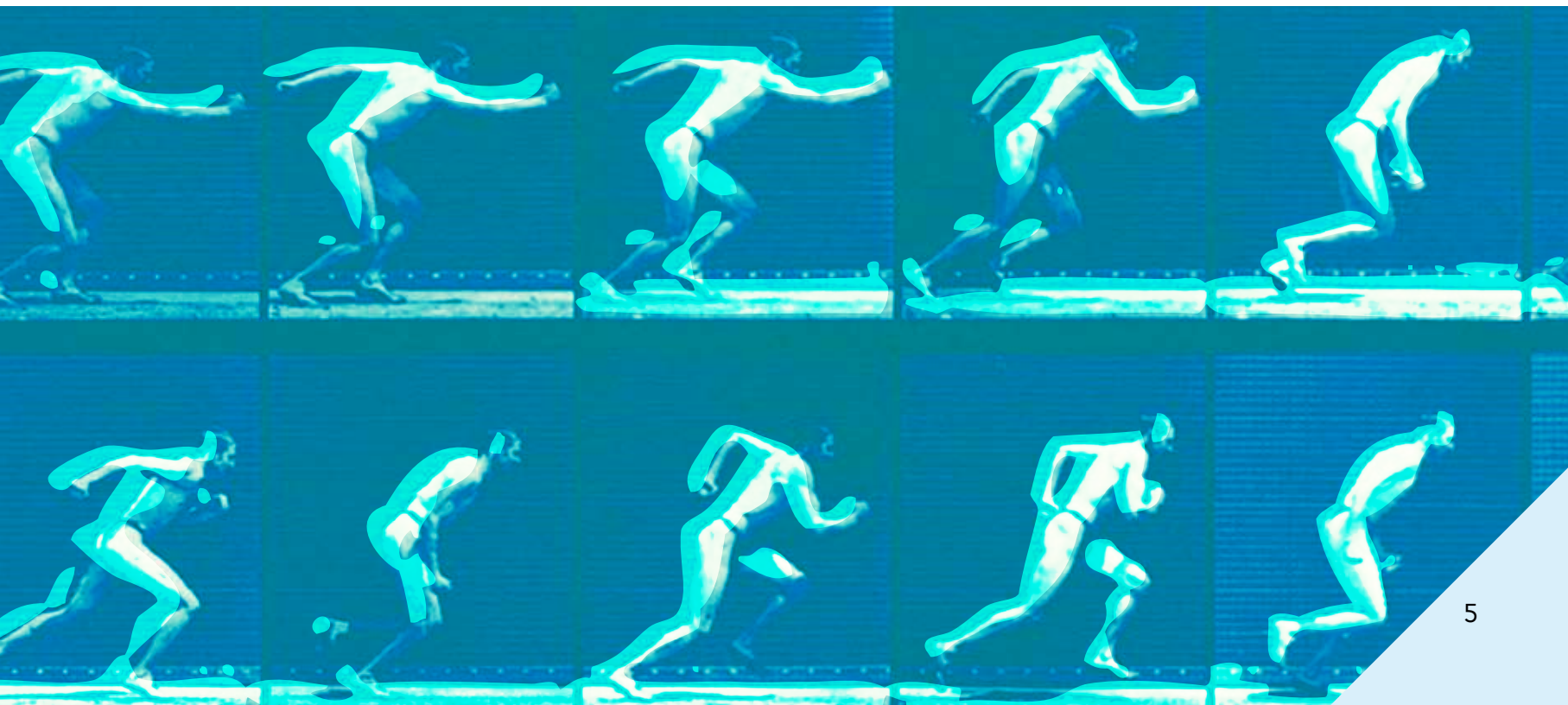
### CONCLUSIONI:

Anche se miopatie clinicamente rilevanti in corso di infezione da HIV sono ritenute un evento sporadico, va considerata una possibile sottostima della loro frequenza reale, tenuto conto che esse possono manifestarsi con sintomi estremamente aspecifici nel contesto di quadri clinici di estrema compromissione sotto il profilo internistico. Inoltre, anche se le HAARTs hanno sicuramente migliorato la durata e la qualità di vita dei pazienti con HIV, la possibile comparsa di patologie iatrogene deve essere tenuta in considerazione anche a livello dell'apparato muscolare. Sarebbe auspicabile uno screening delle malattie muscolari nei pazienti con infezione da HIV, allo scopo di delineare un quadro della loro prevalenza, incidenza e caratteristiche cliniche quanto più attinente alla realtà.

Dr. Alessandro Clemenzi, Dr.ssa Elisabetta Bucci, Dr. Matteo Garibaldi, Prof. Giovanni Antonini

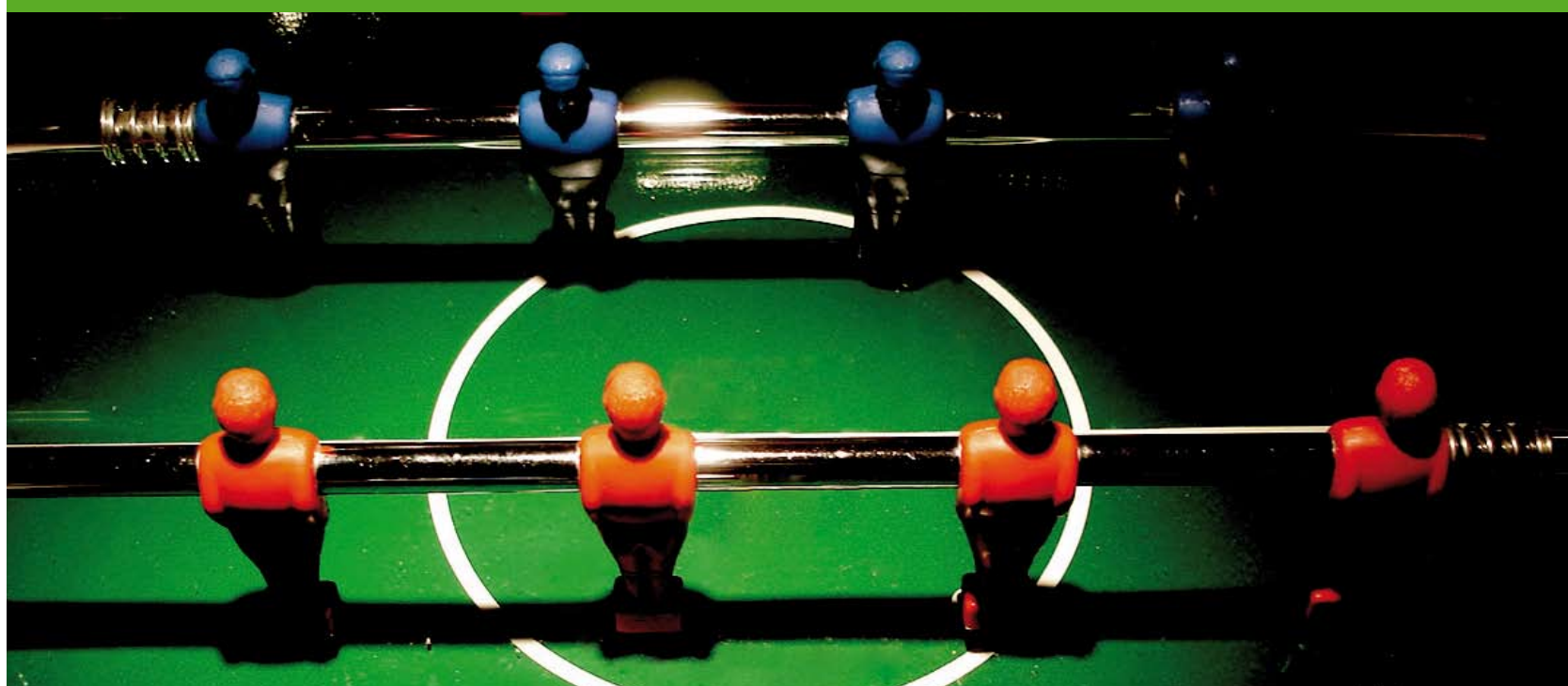
U.O.S. Malattie Neuromuscolari (U.O.C. di Neurologia)  
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea  
Il Facoltà di Medicina e Chirurgia - Università degli Studi di Roma "Sapienza"

*I riferimenti possono essere richiesti a redazione@nadironlus.org*



# COME MIGLIORARE LA RISPOSTA IMMUNOLOGICA

STUDIO CLINICO DI TERAPIA IMMUNOMODULANTE CON rIL-2 SOMMINISTRATA PER VIA SOTTOCUTANEA E/O STEROIDI IN PAZIENTI HIV POSITIVI CON BASSO NUMERO DI CD4 IN TRATTAMENTO CON ANTIVIRALI.



**NON C'È ACCORDO  
SULLA DEFINIZIONE DI  
INADEGUATA RISPOSTA  
IMMUNOLOGICA, TUTTAVIA  
UN AUMENTO DEI LINFOCITI  
T CD4+ INFERIORE AL 20%  
DOPO 6-12 MESI DI TERAPIA  
È UN SEGNO DI SCARSO  
RECUPERO IMMUNOLOGICO.**

fondazione  
**NADIR**  
ONLUS

  
**Anlaids**  
ONLUS

## IL PERCHÉ DELLO STUDIO

Da circa un anno è in corso, con il contributo di ANLAIDS-Onlus e NADIR-Onlus, uno studio presso i Dipartimenti di Medicina Clinica e Malattie Infettive e Tropicali (Sapienza - Università di Roma) per valutare gli effetti della somministrazione di anti-infiammatori ed interleuchina 2 a basso dosaggio, in aggiunta ad HAART, nei soggetti cosiddetti "immunological non responder", quei pazienti che pur rispondendo virologicamente, non incrementano i loro linfociti CD4+. Di seguito il razionale. Dopo l'introduzione dell'HAART la maggior parte dei pazienti mostra una buona risposta immunovirologica, con soppressione della replicazione virale e recupero immunologico. Tuttavia, esistono due tipi di risposta "paradosa" alla terapia antiretrovirale: pazienti con un discreto aumento dei linfociti T CD4+ malgrado una non completa risposta virologica alla TARV, e pazienti che, nonostante la completa soppressione virale, presenta-

no un mancato recupero immunologico, evento che si verifica nel 5-10% dei soggetti trattati, definiti *Immunological non Responders* (InR).

Indicatori di una scarsa risposta immunologica sono considerati inoltre la persistenza di un valore assoluto di cellule CD4+ al di sotto di 200/ $\mu$ l, o una percentuale di CD4 inferiore al 17%. Nei pazienti InR sono stati descritti sia un difetto di produzione delle cellule *naïve*, uno squilibrio del sistema IL-7/IL-7R $\alpha$  (CD127), un possibile coinvolgimento dell'attivazione immunitaria cronica e delle cellule T regolatorie (Treg). Uno studio condotto nel Dipartimento di Medicina Clinica mostrava che i pazienti InR avevano un livello significativamente inferiore, rispetto ai pazienti responders, sia di linfociti T CD4+ *naïve* che di cellule *naïve* timiche. Inoltre, i markers di attivazione erano maggiormente espressi sui linfociti dei soggetti InR, ed inversamente correlati con il numero dei CD4+.

Nei pazienti InR sono state inoltre descritte diverse altre alterazioni immunologiche: a carico delle cellule regolatorie, del recettore delle cellule T, della produzione di diverse citochine, ecc. Anche il midollo osseo dei soggetti InR presenta delle alterazioni rilevanti: dal difetto della capacità di rigenerazione midollare, **corretta in vitro dall'aggiunta di IL-2**, alla morfologia e funzionalità delle cellule stromali.

## IL RAZIONALE

Per diminuire l'attivazione linfocitaria, negli anni passati alcuni ricercatori hanno provato ad utilizzare farmaci immunosoppressori (ciclosporina-A e idrossiurea) come terapia adiuvante alla HAART in soggetti con recente sier conversione, ma al momento non vi sono studi sui soggetti InR. Inoltre, una terapia immunosoppressiva costituisce un rischio elevato in soggetti con deficit immunologico. Negli ultimi 10 anni sono stati effettuati studi con la somministrazione di interleuchina-2 ricombinante (rIL-2) nei soggetti con risposta discordante, senza che siano al momento disponibili risultati conclusivi. Sono in corso due studi multicentrici internazionali (SILCAAT ed ESPRIT) che prevedono l'impiego della IL-2 in soggetti HIV positivi con diverso grado di deficit immunitario. Nell'insieme questi dati suggeriscono la possibilità di sperimentare una terapia immunomodulante in questi soggetti, volta sia a stimolare il recupero immunologico, favorendo il recupero delle cellule naive e Treg con uso di citochine, e nello stesso tempo cercando di ridurre l'attivazione immunitaria, causa rilevante della aumentata apoptosi cellulare, mediante impiego di farmaci immunosoppressori.

Per tale motivo, abbiamo disegnato uno studio per valutare se l'impiego di farmaci **immunomodulanti, come i glucocorticoidi a basso dosaggio, associati alla rIL-2**, sia in grado di determinare un recupero del patrimonio immunologico dei pazienti InR, determinando una riduzione delle alterazioni osservate in questo gruppo di pazienti, in particolare l'aumentata attivazione linfocitaria, il difetto di Treg e di cellule naive, e consentire quindi un migliore recupero immunologico.

La terapia immunomodulante viene associata alla HAART che all'arruolamento sarà risultata efficace nel determinare un'adeguata soppressione della replicazione virale (viremia plasmatica <50 copie/ml). La somministrazione della terapia corticosteroidica associata alla rIL-2 viene effettuata per 3 mesi, durante i quali non sono consentite modificazioni della terapia antivirale, salvo casi di fallimento terapeutico o fenomeni di tossicità. I linfociti CD4+ al baseline devono essere <200 cell/μl e/o <17% da almeno un anno, come pure l'HIV RNA deve essere <50 copie/ml. I pazienti, previa firma di un consenso informato, sono randomizzati in 3 bracci terapeutici:

- **HAART + terapia corticosteroidica (metilprednisone 16mg/die per 15gg poi 8mg/die per 10 settimane)**
- **HAART + terapia corticosteroidica + rIL-2 (2MU x 2/die per 4gg/mese per 3 cicli)**
- **HAART senza immunomodulanti (braccio di controllo).**

Al baseline, al 1° e 3° mese e 2 mesi dopo l'interruzione della terapia associata alla HAART, tutti i pazienti sono sottoposti ai seguenti esami immunologici: valutazione del fenotipo T periferico in citofluorimetria, valutazione dell'output timico (cellule naive), studio della variabilità del recettore delle cellule T (TCR), numero e funzione (produzione di IFNα, IL-12, IFN-gamma, IL-1) delle cellule dendritiche (DC) del sangue periferico, HIV-DNA.

## I DATI PRELIMINARI

Ad oggi sono stati inclusi nello studio 25 soggetti dei 39 previsti. I risultati preliminari indicano un incremento pressoché costante dei linfociti totali e dei linfociti T CD3+ e CD4+, più marcato nei pazienti del braccio con rIL-2; si osserva inoltre una riduzione dei markers di attivazione sia sui linfociti CD4+ che su quelli CD8+, ed una tendenza all'aumento delle cellule del comparto naive. Non si sono osservate modificazioni significative della viremia plasmatica. Dal punto di vista clinico il trattamento associato alla HAART è stato in genere ben tollerato, e gli effetti collaterali dell'IL-2 di lieve entità. I dati fin qui ottenuti, del tutto preliminari, indicano un possibile **effetto positivo della terapia con farmaci immunomodulanti** nel ridurre lo stato di attivazione cellulare associato alla condizione di InR, in assenza di effetti negativi sulla replicazione del virus.

Ivano Mezzaroma  
Wilma Leti  
Alessandra Fantauzzi

Dipartimento di Medicina Clinica  
Sapienza - Università di Roma

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Piketty C, Castiel P, Belec L, Batisse D, Si Mohamed A, Gilquin J, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998; 12: 745-750.
- <sup>2</sup> Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Muratori DS, Di Sora F, Chiarotti F, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1423-1430.
- <sup>3</sup> Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. Swiss HIV Cohort Study Group. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2187-2195.
- <sup>4</sup> Benveniste O, Flahault A, Rollot F, Elbim C, Estaquier J, Pedron B, et al. Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD4+ cells in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads. *J Infect Dis* 2005; 191: 1670-1679.
- <sup>5</sup> Marziali M, De Santis W, Carello R, Leti W, Esposito A, Isgro A, Firmani C, Sirianni MC, Mezzaroma I, Aiuti F. T-cell homeostasis alteration in HIV-1 infected subjects with low CD4 T-cell count despite undetectable virus load during HAART. *AIDS* 2006 20:2033-41.
- <sup>6</sup> Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. *AIDS Rev* 2006; 8: 88-97.



## PROGETTO POSIT: POPOLAZIONE SIEROPOSITIVA ITALIANA

Edge Consulting, con la collaborazione scientifica della Fondazione Nadir Onlus ed il supporto incondizionato di Abbott, lanciano POSIT, un progetto che mira ad indagare abitudini e stili di vita della popolazione sieropositiva italiana.

L'attuale esigenza di personalizzare la terapia ARV sul singolo paziente, supportata anche dalla sempre più ampia disponibilità di farmaci in commercio, ha portato alla necessità di condurre un'analisi sulle persone con infezione da HIV in Italia. Lo scopo di tale iniziativa è quello di cercare di individuare quali siano le **peculiarità del paziente HIV+, in termini di caratteristiche socio-demografiche, comportamentali e psichiche**.

L'indagine è stata effettuata nel mese di giugno 2007, coinvolgendo un panel di 30 infettivologi, afferenti ai principali centri italiani di Malattie Infettive, nella compilazione di un questionario anonimo costituito da 38 domande. I quesiti prevedevano risposte multiple "chiuse". Sulla base dei risultati ottenuti su **890 pazienti**, è ora disponibile uno spaccato delle abitudini e degli stili di vita della persona affetta da infezione da HIV di oggi. Per raccogliere tali informazioni, il questionario è stato centrato sulle seguenti tematiche:

Il questionario è stato centrato sulle seguenti tematiche: nazionalità, sesso, età, stato civile, figli, preferenze sessuali, coinfezioni, livello di istruzione, informazione, professione, abitudini nel viaggiare, abitudini alimentari, vita sociale (frequentazione ristoranti, discoteche), tabagismo, utilizzo di sostanze stupefacenti, attività sportiva, utilizzo di altri farmaci oltre a quelli per l'HIV, utilizzo di medicine alternative, livello di conoscenza della patologia e di comunicazione della stessa in ambiente familiare, livello di accettazione dello status di sieropositività, la stabilità psicologica e il personale approccio alla aderenza alla terapia per HIV.

**Collegati a [www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org) per prendere visione dei dati.**

# LA CORSA DELL'HIV, UNA COMPETIZIONE POSSIBILE

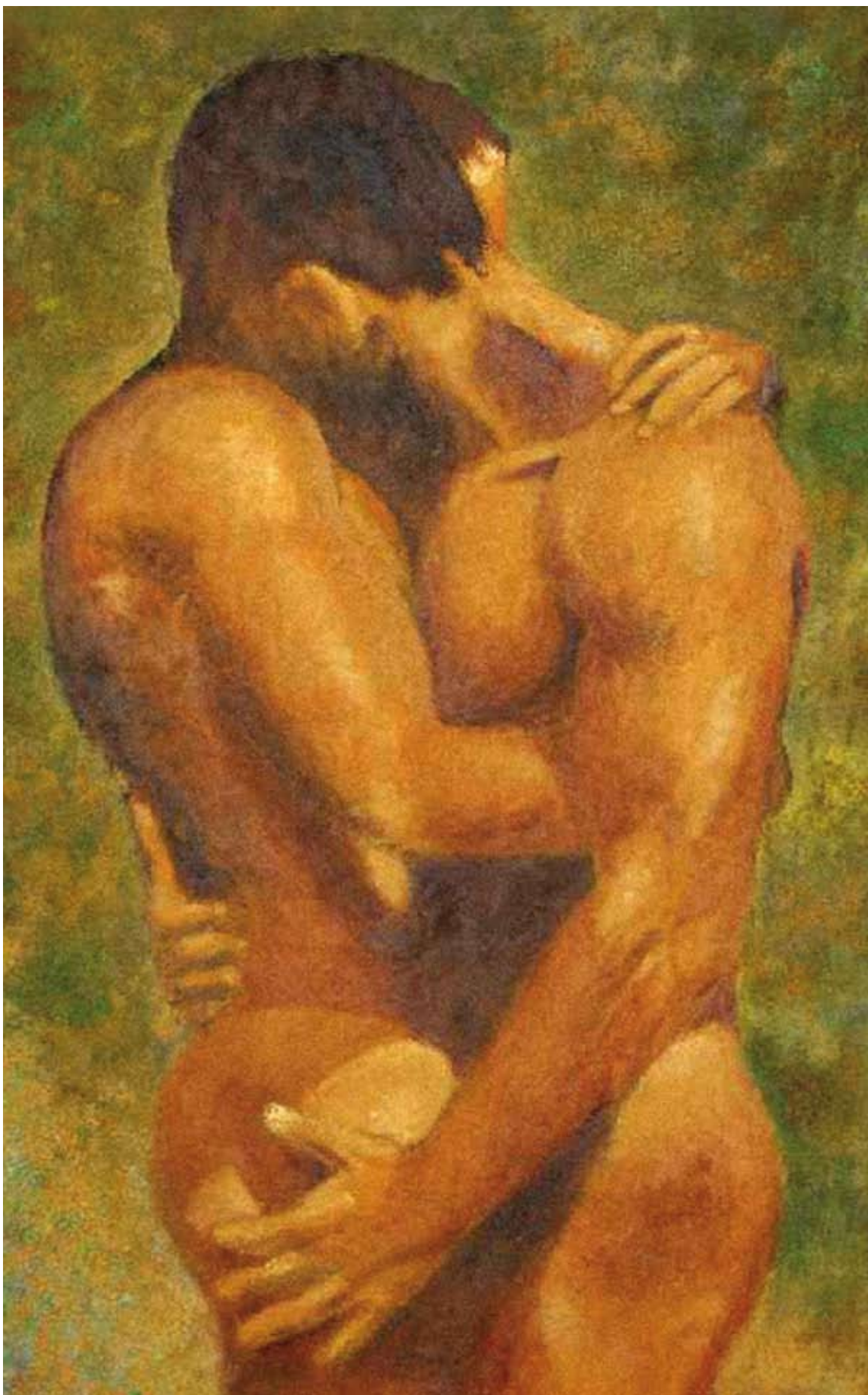
**CHI HA PAURA DELL'AMORE?**  
CI SPOGLIAMMO ALLA LUCE DELLA  
CANDELA E LA FLEBILE FIAMMA  
GETTÒ SUI NOSTRI CORPI UN DOLCE  
BAGLIORE TREMOLANTE.  
CI INFILAMMO TRA LE LENZUOLA  
PULITE E FACEMMO L'AMORE.  
"SIAMO PAZZI", MORMORAI,  
"A NON VIVERE SEMPRE  
INSIEME, COME ORA".

IL BREVE MA INTENSO PASSO È TRATTO DAL ROMANZO "LA CORSA DI BILLY" DELL'AUTRICE AMERICANA PATRICIA NELL WARREN. BOSCO LETTERARIO DELL'ODIerna PASSEGGIATA CHE VORREI CONCEDERMI INSIEME A VOI ANCHE STAVOLTA.

"La corsa di Billy" è una storia d'amore, di orgoglio, pregiudizi, attivismo, libertà, diversità, lotta, tanto sport (nel senso agonistico del termine), genitorialità, famiglia, amicizia, e morte. *Eros e thanatos*, razionale e irrazionale, attraverso la sublimazione di una dialettica che solo il tempo e lo spazio possono innalzare all'apice dell'univoco empatico (e telepatico) tra due persone che si amano e poi, perché no, siano anche disposte a morire l'una per l'altra. L'arco della vita si compie in questo romanzo che, come un alone di luce naturale cresce di intensità e, dopo un lungo tragitto al buio, al suo oltrepassare lo sguardo, trafigge gli occhi di splendore, così "La corsa di Billy" trafigge l'anima sin dalle prime righe, un lungo, indubbiamente doloroso percorso nel bosco letterario dei sentimenti che corrono dritti al cuore pronti a spezzarlo e ricomporlo.

La storia inizia negli Stati Uniti degli anni '70 dove un'America omofoba e puritana gestisce il precario equilibrio di tanti individui che si trovano a dover convivere con la propria diversità, o comunque le proprie pulsioni desiderose di sondare nuove esperienze e dimensioni umane.

Harlan Brown (l'io narrante del romanzo) è un allenatore trentanovenne di corridori di mezzofondo: cacciato da una prestigiosa università perché accusato di essere omosessuale, troverà la sua seconda occasione presso una piccola università privata, fondata nei pressi di New York da un magnate illuminato. Mentre le sua omosessualità è sempre più relegata in qualche sporadico rapporto occasionale vissuto lontano dal campus e nel più assoluto anonimato, quando all'università arrivano tre giovani talenti del mezzofondo, come lui cacciati da un altro prestigioso college perché omosessuali, in Harlan scatterà il fascino (ricambiato) per uno dei tre, Billy Sive, che Harlan allenerà per le Olimpiadi di Montreal del 1976 sia per la gara dei 10.000 metri che per quella dei 5.000. La trama si dipana non priva di colpi di scena e momenti d'amore meravigliosamente descritti...



*"Ci sarebbe voluta molta più fiducia e confidenza di quella che avevamo quella mattina di aprile prima che ognuno di noi non solo tollerasse di essere preso, ma lo desiderasse anche, in quanto modo supremo di procurare piacere all'altro. In realtà, fui io il primo ad arrendermi; la mia paura di fare male a Billy era tale che finii per offenderlo rifiutando, all'inizio, di accettare la sua resa."*

...ma anche frustrazione, paura di "essere" e "apparire" (soprattutto in Harlan e men che mai in un sempre più "pubblico" Billy): Billy non solo non fa mistero della propria omosessualità, ma considera un suo diritto sposare il suo allenatore e vivere il loro rapporto alla luce del sole; fino a un inaspettato, quanto scioccante, epilogo che apre a un mondo di riflessioni.

La diversità, l'aids (per niente citato nel romanzo, anche perché storicamente non collocabile, ma che è metafora e cognizione retrospettiva di tutto un senso di disagio che uno stato di vita "altro" può generare), lo sport, il desiderio di formare un nucleo familiare sono temi ben articolati e collegati tra loro a modello di una qualità della vita sempre più attuale oggi per tutte quelle persone che, trovandosi dinnanzi a una difficoltà, sia essa naturale o incappata per caso nel corso della propria esistenza, vogliono risolverla e non essere escluse da una società ancora troppo cieca e sorda al contatto umano.

*"Prima o poi la rabbia di fronte ai soprusi che pativano i gay mi avrebbe portato, mio malgrado me inevitabilmente, ad abbracciare forme estreme di attivismo gay. Probabilmente sarei finito in galera. Chi lo sa. Di recente un certo numero di uomini timorati di Dio sono finiti in galera."*

L'attualità di questo passo! Quando Harlan, che ancora non ha trovato la fonte della propria salvezza, l'amore per Billy, si sente scollato da una società che sembra volerlo fagocitare nei suoi ingranaggi di omologazione e frustrazione.

*"Immaginai di tornare negli spogliatoi di atleti nudi, e pensai al tormento che mi avrebbe procurato. Ero ormai un veterano gay, temprato dalle battaglie, abituato a soddisfare i miei desideri sessuali, e di fronte a qualche atleta veramente attraente avrei potuto perdere il controllo."*

C'è una sorta di sbandamento in un'anima che si sente travolta in preda ai sensi di colpa inflitti da un sistema sociale ipocrita e oppressivo, ma un'anima che diverrà forte, sicura di sé, blindata, nel momento stesso in cui sarà conscia di tutte le sue potenzialità e le bellezze sepolte del suo subconscio saranno nuovamente emerse alla vista.

*"Cominciò a raccontare e quando terminò avevo avuto un'altra rivelazione. La società*

*aveva tentato di insegnarmi che la mente di un gay è una fogna a cielo aperto. Adesso sapevo, con assoluta certezza, che era la mente degli etero a essere la vera fogna."*

"La corsa di Billy", scritto nel 1974 si catapultò quasi fantascientificamente nel 1976, alle Olimpiadi di Montreal, per poi fare un ulteriore salto spazio-temporale alla fine di quel decennio. È innegabile dire che la storia d'amore tra Harlan e Billy durerà solo ventuno mesi...

*"Mi sembrava di aver attraversato parecchi secoli di amore in quei ventuno mesi. Non sarei mai più stato capace di amare uno così."*

E la reazione a catena che ha scatenato in me un vero e proprio "tsunami" interiore, quest'onda anomala di sentimenti che trasporta i propri detriti su una spiaggia dell'anima fino ad allora candida, intatta, ma in realtà vissuta, calpestata, erosa dal tempo e dalle migliaia di passi estranei che l'hanno percorsa, è non solo il fatto che questo romanzo accompagna da più di trent'anni le conquiste di generazioni di "outsider" nel mondo (e che finalmente incontra anche i lettori italiani), ma soprattutto perché la forza titanica della scrittura della Warren racconta di lotte che in molti paesi appartengono alla storia e che da noi, purtroppo, sono di drammatica attualità.

La "corsa" è la metafora epica della conquista dei diritti (nello specifico del romanzo i diritti della popolazione gay, a partire dagli anni Sessanta quando i parchi e i gabinetti pubblici pullulavano di agenti in borghese, desiderosi di cogliere in flagrante due uomini a compiere quell'unico atto d'amore che avesse per loro un senso, e li sbattevano in galera): dalla rivolta di Stonewall (l'inizio delle battaglie alla luce del sole per pretendere diritti umani e leggi più giuste) ai primi programmi di studi gay nelle Università, all'accettazione dell'idea che si può essere gay e medaglia d'oro alle Olimpiadi senza scandalo, ai matrimoni, alla genitorialità gay e lesbica.

Ecco, il mio "tsunami" è stato proprio quest'ultimo punto: la genitorialità.

*"Mi pareva incredibile che una goccia del mio seme sulla pelle di Billy, o del suo seme sulla mia pelle, non potesse in qualche modo dare origine alla vita. Nulla del nostro affetto sarebbe sopravvissuto alla nostra morte."*

Sappiamo che le coppie eterosessuali sierodiscordanti, col lavaggio del seme, possono procreare, attraverso l'inseminazione assistita, senza far correre alcun rischio sia al feto, che al partner sieronegativo. E le coppie omosessuali? Per una donna è diverso, le basta andare presso una banca del seme, se non addirittura farsi donare lo sperma da un amico e auto-fecondarsi (e nel caso di sie-

ropositività assolute garanzie di riuscita). Per un uomo, o una coppia di uomini, la faccenda è più complicata.

*"Non c'è società, legge, né convenzione sociale che tenga insieme due gay: il rapporto tra due uomini si basa solo sui sentimenti e sull'attrattiva personale. Nell'istante stesso in cui smetti di essere desiderabile agli occhi del tuo partner, lui se la squaglia."*

Vi dice niente la parola "surrogacy"? Ebbene, cercando su Google mi si è aperto un mondo. Ma questo dopo aver corso assieme a Billy! Billy infatti, dopo essersi sposato con Harlan (secondo una dichiarazione formale e pubblica del loro amore dinnanzi alle persone a loro più care) – una delle pagine più toccanti di tutto il romanzo per il senso di libertà, unione, voglia di vita, bellezza e amicizia – decide di congelare il suo sperma. Sono convinto che il concetto alquanto nebuloso di famiglia, oggi più che mai in voga, ma anche nuovo, finalmente letto da un prisma di angolazioni, sia in mano a chi, pioniere, decide di creare una nuova generazione di persone, nate dalle battaglie ma anche dall'amore, e volute perché crescano già nell'idea a priori della tolleranza e della libertà, avulse dal peccato originale.

Harlan parlando del figlio di Billy: *"Ciò che più desidero per lui è che sia libero. Libero di scegliere come vivere, e libero di farlo, succeda quel che succeda."*

Ci sono agenzie negli USA che si occupano proprio di dare la possibilità a coppie sia eterosessuali che omosessuali, di avere figli attraverso la donazione di ovuli e una "surrogate" ossia una donna disposta ad accogliere l'embrione nel proprio grembo fino al parto, la gestazione del nascituro.

L'omosessualità è una guerra pluri-decennale, l'hiv lo sta diventando, ma per quanti, desiderosi di non sentirsi esclusi o messi ai margini di una società che va considerata "tutta" sieropositiva perché si possa inculcarle quel senso di uguaglianza che non infetta attraverso i semplici rapporti umani, il desiderio di avere una famiglia è diventato realtà. La consapevolezza di una vita equilibrata, arricchita e nutrita dalla linfa degli affetti, può e deve appartenere a tutti, più che mai i sieropositivi sono consci che, come dice Harlan: *"Se ti prendi cura del tuo corpo, affronti le cose nel modo giusto, e hai qualcuno su cui contare, va bene."*

Il piano sequenza della vita è uguale per tutti, cambiano le immagini, cambiano le ambientazioni, i protagonisti, le comparse... eppure dal punto A si arriva inevitabilmente al punto B passando per X. E se per caso, ci soffermassimo a guardarci un tantino più a fondo negli occhi, scopriremmo che, oltre l'iride, quello sguardo è la coscienza del profondo affetto di cui tutti abbiamo bisogno per vivere.

# L'INFEZIONE DA HIV IN REGIME DI DETENZIONE

LA PERSONA SIEROPOSITIVA SOTTOPOSTA A REGIME DI DETENZIONE, SUBISCE UN DANNO FIN DAL MOMENTO DELL'ARRESTO. DEVE INEVITABILMENTE INTERROMPERE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE PERCHÉ NON È CONSENTITO PORTARE FARMACI IN CELLA. INTERRUZIONE CHE SI PROTRADE FINO A NUOVA VISITA CON INFETTIVOLOGO E, NONOSTANTE TUTTE LE LINEE GUIDA IN TEMA DI HIV AFFERMINO DA ANNI QUANTO SIA BASILARE L'ADERENZA, LA SOSPENSIONE PORTA AL REPLICARSI DI CEPPI RESISTENTI E AL FALLIMENTO DELL'INTERA TERAPIA.

**Al contrario di ciò che avviene tra i liberi cittadini, dove la trasmissione avviene soprattutto per via sessuale, la maggior causa dell'infezione da hiv in carcere resta la tossicodipendenza.** Attualmente il 50% dei detenuti è in carcere per violazioni delle leggi sulle droghe. Secondo una ricerca diffusa poco tempo fa, sono più di 20.000 i consumatori di sostanze illegali presenti in carcere. Un rapporto della Società Italiana di Medicina e Sanità penitenziaria (Simspe) ha evidenziato che, su un campione di 1.300 detenuti su scala nazionale, più della metà della popolazione carceraria ha varie patologie. Tra queste spicca preminentemente l'Hiv spesso aggravata dalla coesistenza di altre patologie, la cifra più allarmante è che per il 17% di detenuti, l'infezione da hiv è correlata a patologie virali croniche fra cui l'epatite C. Attualmente questa coinfezione nel sud Europa è la causa maggiore di decessi tra i sieropositivi. Bisogna infondere nell'opinione pubblica che i reclusi non sono solo un problema di sicurezza sociale, ma sono persone titolari di diritti, come quello alla salute, che non devono perdere una volta entrati in carcere.

**I reclusi non sono solo un problema di sicurezza sociale, ma sono persone titolari di diritti, come quello alla salute, che non devono perdere una volta entrati in carcere.**

**La coinfezione hiv/hcv colpisce quindi circa il 20% dei detenuti.** La cura risulta molto critica in regime di detenzione, ha migliori risultati nei trattamenti in comunità, ma è una terapia lunga, richiede circa un anno di infusioni endovenose di interferone unitamente alla terapia con ribavirina: entrambi hanno pesanti effetti collaterali. Ciò provoca il rifiuto della terapia da parte del paziente detenuto o l'interruzione per gli effetti troppo tossici della stessa, senza tenere conto poi dei pesanti problemi logistici legati al problema dei trasferimenti. Altra nota dolente è la mancanza di trapianti di fegato, di cui le persone coinfezionate possono avere urgente bisogno. I criteri di inclusione italiani sono

molto ristretti, escludono assuntori attivi di sostanze e coloro che assumono metadone mentre in alcuni paesi Europei è già stato dimostrato scientificamente che non esiste nessuna differenza clinica. I risultati ottenuti sono verificati, condivisi e resi pubblici.

**Quindi, nell'affrontare il tema hiv in carcere bisogna avere un diverso approccio riguardo al problema droga.** Un diverso approccio e pratica d'intervento vedrebbe, in breve tempo, migliorare le pratiche e gli interventi di cura legate alle infezioni virologiche e anche la riduzione di questo tipo di popolazione detenuta. Il detenuto è un cittadino che deve godere degli stessi diritti della popolazione non detenuta. E questo deve valere soprattutto per i programmi di mantenimento metadonico. La messa in atto di regimi alternativi per coloro che sono in regime detentivo per reati legati all'uso di sostanze, basterebbe per risolvere lo stesso problema di sovraffollamento nelle carceri. Dovrebbe esistere un pronto intervento metadonico per le persone che appena arrestate si trovino in stato di astinenza e un contatto immediato con il proprio centro di cura per le persone hiv positive, che garanti-

sca l'accesso immediato e continuo alla cura. Inoltre, a fronte del comprovato consumo di droghe anche all'interno del carcere, occorre prevedere l'utilizzo di mezzi di prevenzione e di riduzione del danno

soprattutto per arginare le infezioni da hiv e le epatiti. In alcuni Paesi Europei esistono programmi di distribuzione di siringhe sterili e preservativi all'interno delle carceri. Altro punto fondamentale è il rispetto del diritto al consenso informato riguardo al sottoporsi o meno al test per la ricerca degli anticorpi hiv. In carcere dove la stigmatizzazione è già pesante di per sé, il diritto all'anonimato deve essere ancora più salvaguardato che fuori, e quindi evitare ogni forma di discriminazione o segregazione nei confronti di persone con hiv o AIDS. Di fatto bisogna sottolineare che l'abolizione della legge 222/93 ha nuovamente riempito le celle di persone in AIDS con clamore: persone a cui bisogna garantire

il diritto a non morire dietro le sbarre secondo quel senso di "umanità" al quale la stessa Costituzione Italiana richiama tutti i cittadini. In un luogo chiuso e ristretto come il carcere la discriminazione è amplificata, nutrita ovviamente dall'immaginazione collettiva esterna dell'opinione pubblica con false ideologie sui consumatori di droga e sulle deviazioni morali che hanno portato ad infettarsi del virus hiv: l'isolamento, le violenze psicologiche, i disturbi psichici sono le inevitabili conseguenze.

**L'infezione da hiv spesso viene considerata in subordinazione alle problematiche della tossicodipendenza** e, qualora non si arriva a dei risultati terapeutici positivi nella risoluzione della dipendenza, anche la cura dell'infezione da hiv ne viene pregiudicata perché viene messa in dubbio l'aderenza dei pazienti e i benefici degli stessi farmaci anti-retrovirali. Il sistema penitenziario italiano ha una struttura totale: è forte la linea del controllo che mette a dura prova la pratica dei diritti. Non esiste, ad oggi, un sistema epidemiologico che documenti morbidità e mortalità per causa in tempo reale e completo. Questo silenzio copre uno stato disastroso e insostenibile nella tutela della salute dei detenuti. **Il 2 aprile 2008** l'allora ministro della Salute, Livia Turco, e della Giustizia, Luigi Scotti, hanno sottoscritto il decreto attuativo che stabilisce il passaggio della tutela della salute dei 42mila detenuti italiani al SSN. La sanità italiana dovrà dimostrare di essere capace di rispondere ai bisogni di salute in ambiti delicati come quello delle carceri e negli OPG. Saranno le Regioni italiane ad assumere, ope legis, un ruolo attivo e responsabile per la tutela della salute, diritto costituzionale sancito dall'articolo 32 della Costituzione.

**Per le MALATTIE INFETTIVE saranno due gli obiettivi preminenti:**

- Sviluppare protocolli per l'inquadramento e la gestione delle infezioni/malattie infettive clinicamente evidenti, con una dettagliata guida delle misure di barriera e delle procedure di isolamento.
- Sperimentare programmi di immunizzazione primaria (ad esempio epatite A e epatite B) e di terapie preventive per soggetti già infetti (ad esempio per la tubercolosi), anche attraverso una valutazione costo-efficacia.

Sono provvedimenti urgenti, la cui mancata messa in atto rischia di allontanare l'Italia da quei Paesi ove tali pratiche sono di uso comune. Essenziale per l'infezione da hiv è provvedere all'organizzazione degli accertamenti precoci, in particolare operando per la prevenzione delle malattie infettive e polmonari, dei tumori, del diabete, delle malattie mentali. Il passaggio previsto dalla riforma penitenziaria al SSN, mette a disposizione una serie di servizi

che riguardano il pronto intervento, il medico di base, gli specialisti richiesti dal detenuto e dal medico di base, e assicurerebbe l'assistenza farmaceutica gratuita per tutti i farmaci contenuti nel prontuario, per l'acquisto straordinario di farmaci straordinari appartenenti alle fasce A e B, che oggi il detenuto è costretto a comprare a prezzo pieno, perché il medico penitenziario non può per legge disporre del ricettario regionale. E' previsto anche che, dall'ingresso in carcere fino all'uscita, si pensi ad un sistema informativo alimentato da cartelle cliniche informatizzate. Saranno effettuate visite mediche e psicologiche all'inizio della detenzione, con particolare attenzione a tossicodipendenza, hiv e malattie mentali, e ad un corretto uso di farmaci. Per gestire hiv, tbc ed epatiti, si farà anche uno specifico programma per la salute della popolazione immigrata che è in continuo aumento. Si interverrà anche sulla riduzione dei rischi di suicidio con programmi mirati e sulle tossicodipendenze. Per i Sert che operano negli istituti penali si pensa all'istituzione di un'area a custodia attenuata per le fasi di astinenza.

**Già si prevede una difficile e sofferente attuazione.** La paura è che si intralcino le burocrazie borboniche e controproducenti.

**Questo è già accaduto** per quanto riguarda i provvedimenti riguardanti **gli Ospedali Psichiatrici Giudiziari**: si era previsto che per il recupero e il reinserimento sociale dei malati psichici, i servizi psichiatrici fossero inseriti nei servizi sanitari generali della ASL, in gestione congiunta con i servizi e le istituzioni territoriali. Per curare i disturbi psichiatrici insorti durante la detenzione inoltre è previsto che siano create in ogni carcere delle sezioni di cura apposite. Per uno strano gioco di strumentali interpretazioni, gli OPG, diretti fino ad ora da psichiatri, sono, dal 16 giugno 2008, passati alla direzione dei direttori di istituti penitenziari con tutte le conseguenze prevedibili. Questa strategia attuata frettolosamente dal Ministero della Giustizia fa sì che anziché spingere una struttura verso un aspetto sanitario già sperimentato, con l'evoluzione e l'affidamento degli ospiti degli OPG alla ASL di competenza, si ottiene l'effetto contrario: si isolano e criminalizzano i malati di mente, costretti a vivere la loro malattia in un carcere, privilegiando l'aspetto detentivo a quello possibile di cura e riabilitazione.

**In un'ottica di garanzia di universalità del diritto alla salute** anche per le persone momentaneamente private della libertà personale, è indispensabile che questo principio non sia leso dalle politiche di direzione dei servizi sanitari penitenziari. Il passaggio previsto dalla riforma è necessario, affinché detenuti e operatori sociali non continuino a vivere nell'incertezza e precarietà, per evitare che i detenuti malati curino le loro patologie in modo carente e non conforme, in strutture carcerarie dove la pratica sanitaria è faticosa e fittizia.

# VACCINO ITALIANO: IL PROGRAMMA DI SPERIMENTAZIONE DI FASE II



IL CENTRO NAZIONALE AIDS DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ INIZIA IL PROGRAMMA DI SPERIMENTAZIONE DI FASE II RELATIVO ALLO SVILUPPO DI UN CANDIDATO VACCINALE CONTRO L'HIV/AIDS BASATO SULLA PROTEINA TAT DI HIV-1 BIOLOGICAMENTE ATTIVA. IL PRIMO PROTOCOLLO A PARTIRE È CHIAMATO "T-002".

## PERCHÉ LA PROTEINA Tat?

La proteina Tat del virus HIV-1 (virus da immunodeficienza umana di tipo 1) è una proteina regolatoria, prodotta precocemente dopo l'infezione virale, che svolge un ruolo fondamentale per la replicazione del virus, per la trasmissione virale da cellula a cellula e per la progressione verso la malattia. La proteina Tat che sarà utilizzata negli studi è una proteina ricombinante, ottenuta attraverso tecniche di ingegneria genetica. Essa non è costituita dal virus dell'HIV vivo o reso inattivo, da estratti di virus, né da cellule infettate dal virus stesso e pertanto non c'è nessuna possibilità che essa contenga il virus dell'HIV attivo.

Essa ha dunque un ruolo chiave nel ciclo vitale del virus (espressione nelle fasi iniziali) e nella patogenesi dell'AIDS. Essa è immunogenica: risposte immuni (umorali e cellulari) al Tat correlano con la non progressione verso l'AIDS. Inoltre, è conservata fra gli isolati di HIV nelle varie aree del mondo e può essere utilizzato come vaccino sia preventivo che terapeutico.



## COS'È ACCADUTO?

In Italia sono stati condotti, in quattro centri clinici tra il 2003 ed il 2005, due studi di Fase I sulla proteina ricombinante Tat di HIV-1 biologicamente attiva che hanno coinvolto complessivamente 47 soggetti, i cui risultati indicano che il vaccino basato sulla proteina Tat è sicuro e immunogenico (cioè ha indotto risposte immunitarie sia umorali che cellulari contro la proteina Tat) sia nei soggetti sani che nei soggetti già infettati dal virus HIV-1.

## COSA ACCADE ORA?

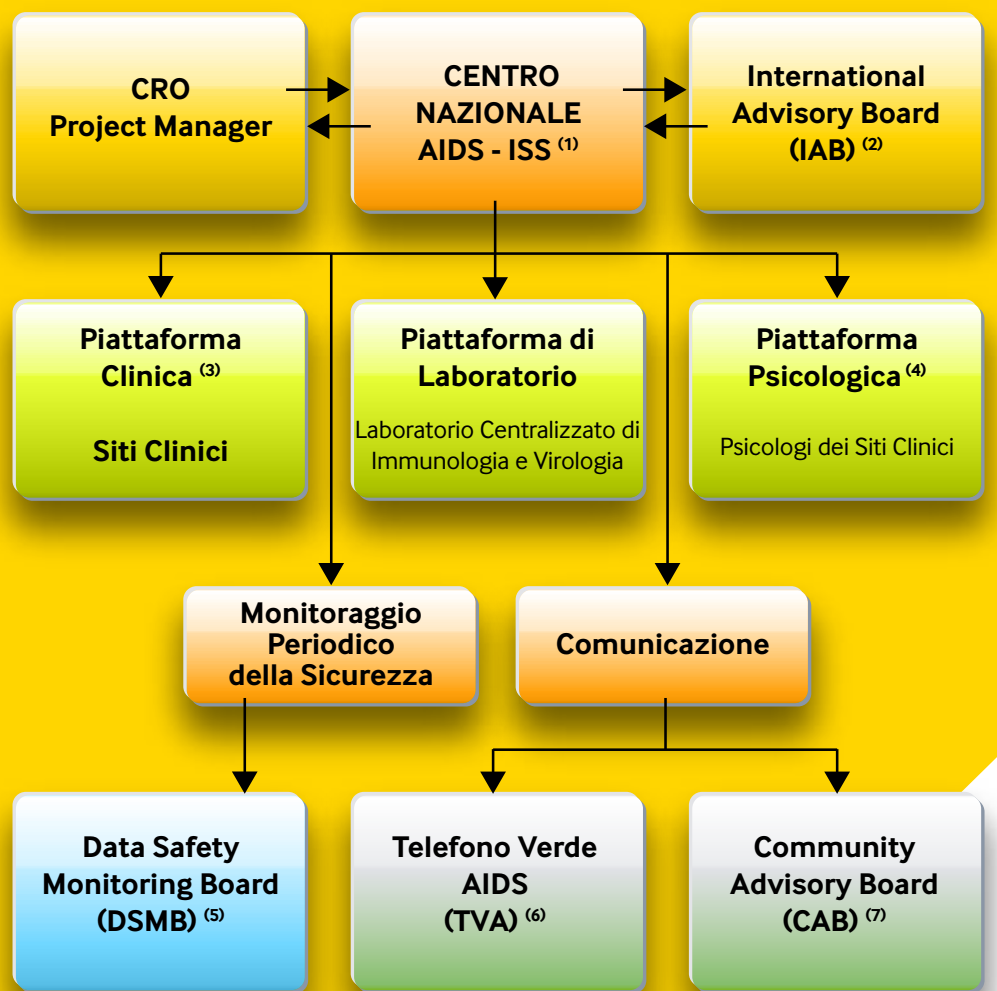
Il Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità prosegue con il programma di sperimentazione di fase II coinvolgendo una rete di centri clinici sul territorio nazionale con la pura finalità di rendere più accessibile la sperimentazione alle persone con HIV e, nel contempo, creare una rete di centri in grado di sostenere un approccio al volontario fortemente tutelante, vista la delicatezza della sperimentazione: un'equipe multidisciplinare seguirà, infatti, il volontario, nel corso dello studio.

## QUALI OBIETTIVI HA IL "T-002" E CHI RIGUARDA?

Saranno arruolati 128 soggetti adulti con infezione da virus HIV-1, di entrambi i sessi ed età compresa tra i 18 ed i 55 anni, negativi per anticorpi anti-Tat, in trattamento efficace con HAART con soppressione cronica dell'infezione da HIV-1 (conta delle cellule T CD4+  $\geq 400$  cellule/ $\mu$ l e viremia plasmatica  $< 50$  copie/ml nei 6 mesi antecedenti lo screening, senza episodi di rialzi viremici e con nadir dei CD4+, antecedente l'inizio della terapia con HAART,  $> 250$  cellule/ $\mu$ l).

L'obiettivo primario dello studio è di valutare la immunogenicità del vaccino Tat. Verranno valutati i due differenti dosaggi di Tat, 7.5 µg e 30 µg, entrambi utilizzati per via intradermica ed il numero di dosi somministrate per ciascun dosaggio (3 somministrazioni verso 5 somministrazioni sia per il dosaggio 7.5 µg che per il dosaggio 30 µg).

L'obiettivo secondario di questo studio è monitorare la sicurezza del vaccino. Verrà valutata e confrontata l'incidenza e tipologia di eventi avversi (comprese variazioni significative nei test di laboratorio) nei quattro gruppi di trattamento.



<sup>(1)</sup> Sponsor: **Centro Nazionale Aids - Istituto superiore di Sanità**. Missione: sviluppare e testare a livello clinico vaccini preventivi e terapeutici contro HIV/AIDS e sindromi correlate basandosi sulla patogenesi e sui correlati di protezione.

<sup>(2)</sup> **INTERNATIONAL ADVISORY BOARD (IAB)** - Comitato indipendente composto da esperti in campo immunologico e virologico, con funzione di supporto durante l'intera durata dello studio.

**Prof. Jay A. Levy**

Professore ordinario, Dipartimento di Medicina, Divisione di Ematologia ed Oncologia; Direttore del Laboratorio di ricerca sui Tumori e sull'AIDS, Università della California, School of Medicine San Francisco, USA.

**Prof. Gian Vincenzo Zuccotti**

Professore Associato di Pediatria Generale e Specialistica, Università degli Studi di Milano. Direttore Clinica Pediatrica AO Luigi Sacco, Milano, Italia.

**Prof. Lorenzo Moretta**

Direttore Scientifico dell'Ospedale Pediatrico "G. Gaslini" di Genova; Direttore del Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale presso l'Ospedale "G. Gaslini", Genova; Professore ordinario di Patologia Generale e di Fisiopatologia, Università di Genova, Italia.

**Dr. Saladin Osmanov**

Coordinatore delle attività relative allo sviluppo di vaccini contro l'HIV/AIDS per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e UNAIDS, Ginevra, Svizzera.

**Prof. Jan Holmgren**

Professore di Microbiologia Medica ed Immunologia, Università di Göteborg; Direttore del Vaccine Research Institute dell'Università di Göteborg (GUVAX), Svezia. Esperto in vaccini mucosali contro il colera.

**Prof. Carlos Alberto Guzman**

Direttore scientifico, Dipartimento di Vaccinologia, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germania; Professore di Microbiologia Medica, Hannover Medical School, Hannover, Germania.

**Prof. Frank Goebel**

Professore ordinario, Dipartimento di Malattie Infettive e Medicina Tropicale, Università di Monaco, Germania.

| Sperimentatore principale/co-sperimentatore | Sito clinico/città                      | Status comitati etici al 02/07/2008 |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|
| Prof. Di Perri<br>Prof. Bonora              | Ospedale A. di Savoia - Torino          | Approvato                           |
| Prof. Lazzarin<br>Dr. Tambussi              | H.S. Raffaele Milano                    | Approvato                           |
| Prof. Galli<br>Dr. Rusconi                  | Ospedale Sacco - Milano                 | Approvato*                          |
| Prof. Esposito<br>Dr. Mussini               | Policlinico di Modena (c. coordinatore) | Approvato                           |
| Prof. Carosi<br>Dr. Quiros                  | Spedali Civili Brescia                  | Approvato                           |
| Prof. Ghinelli<br>Dr. Sighinolfi            | Arcispedale S. Anna - Ferrara           | Approvato                           |
| Prof. Mazzotta<br>Dr. Di Pietro             | Ospedale S. Maria Annunziata Firenze    | Approvato                           |

|                                                                                     |                                |                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Prof. Palamara<br>Dr. Latini                                                        | IFO-San Gallicano Roma         | Approvato                           |
| Prof. Soscia<br>Dr. Tacconi                                                         | Ospedale S.M. Goretti - Latina | Approvato                           |
| Prof. Pastore<br>Dr. Ladisa                                                         | Policlinico di Bari            | CE previsto nel mese di Luglio 2008 |
| * richieste modifiche al Consenso Informato ed a Foglio Informativo per il paziente |                                |                                     |

<sup>(4)</sup> **SUPPORTO PSICOLOGICO** - Team costituito da psicologi dei siti clinici e da un gruppo di coordinamento per supportare e seguire il volontario durante lo studio.

<sup>(5)</sup> **DATA AND SAFETY MONITORING BOARD (DSMB)** - Comitato indipendente istituito per monitorare e valutare gli aspetti di sicurezza del trattamento durante lo studio a tutela dei soggetti arruolati.

**Dr. Patrizia Popoli**

Direttore di Ricerca, Dipartimento del Farmaco - ISS, Roma, Italia. Esperta in Farmacovigilanza e Neurofarmacologia.

**Dr. Francesca Menniti Ippolito**

Ricercatore, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - ISS, Roma, Italia. Epidemiologa e Biostatistica nell'ambito dell'Epidemiologia clinica, delle Malattie infettive e della Farmacoepidemiologia.

**Dr. Andrea Gori**

Dirigente Medico di II livello, Dipartimento di Malattie Infettive, Vecchio Ospedale San Gerardo, Monza, Italia. Esperto in Patologie infettive e Patologie infettive tropicali, Infezione da virus HIV e Patologie correlate.

**Prof. Veronica Miller**

Professoressa, George Washington University, USA; Direttore del "Forum for collaborative HIV Research"; Co-Fondatrice e coordinatore dell' EuroGuidelines per la standardizzazione tra paesi su linea guida relative alla salute pubblica. Collaboratore per numerose industrie e comitati di consulenza governativa-istituzionale, come la "FDA Antiviral Advisory Committee".

**Dr. José María Miró**

Ricercatore, Servizio Malattie Infettive, Sunyer Hospital Clinic - Institut d'Investigacions Biomediques August (IDIBAPS), Barcellona, Spagna.

<sup>(6)</sup> Dal 3 luglio, dal lunedì al venerdì dalle ore 10.00 alle ore 18.00, il TVA (Telefono Verde AIDS) fornirà informazioni più specifiche per accedere al protocollo di ricerca ed i contatti necessari relativi ai centri clinici di sperimentazione.



<sup>(7)</sup> **COMMUNITY ADVISORY BOARD (CAB)** - Esponenti di associazioni Non Governative operanti in ambito HIV/AIDS a tutela della corretta ed etica comunicazione tra istituzioni e soggetti partecipanti agli studi.

ARCIGAY - Alessandro Poto

GITA - Vito Cantarella

NADIR ONLUS - Roberto Biondi

NPS Italia Onlus - Michela Formisano

PROVENIENZA DEI FONDI DI RICERCA



Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali

maggiori informazioni sul web:

<http://www.iss.it/aids>

<http://www.hiv1tat-vaccines.info/italian/index.php>

LA FONDAZIONE NADIR PROMUOVE  
UNO STUDIO OSSERVAZIONALE  
DI QUALITÀ DELLA VITA IN 11  
CENTRI CLINICI ITALIANI. CENTRO  
COORDINATORE È L'ISTITUTO  
NAZIONALE DI MALATTIE INFETTIVE  
L. SPALLANZANI

# PARTE LO STUDIO OLIMPIQ

OBSERVATIONAL STUDY ON LIPID AND METABOLIC  
PARAMETERS AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE

## PERCHÉ SI È SCELTO LPV/R?

È tra gli inibitori delle proteasi più utilizzati. Inoltre, recenti studi hanno dimostrato che il passaggio, per ragioni di intolleranza, ad un trattamento con LPV/r si associa ad un significativo miglioramento della qualità di vita e del livello di depressione. Infine, l'impatto del LPV/r sul profilo metabolico non è ancora completamente chiarito e la valutazione delle sue implicazioni in termini di qualità della vita e aderenza non è stato ben definito.

## RAZIONALE

- L'efficacia a lungo termine e la necessità attuale di una terapia a vita implicano che la valutazione della qualità della vita e del suo andamento nel tempo siano elementi cardine nel percorso di cura.
- Gli effetti collaterali e i sintomi rappresentano uno dei principali determinanti della qualità di vita nei soggetti in trattamento antiretrovirale.
- Il numero di studi che dimostrano l'entità del vantaggio in termini di qualità della vita dopo cambio terapeutico è ancora limitato.

## OBIETTIVI

**Primario:** andamento temporale delle modifiche della qualità di vita rispetto ai livelli riportati al basale (arruolamento nello studio) e la valutazione effettuata dopo 12 mesi.

### Secondari:

- Andamento temporale delle modifiche della qualità di vita specificatamente nei due gruppi in studio di soggetti che assumono terapia antiretrovirale contenente LPV/r come primo regime di terapia (Gruppo A) o dopo il primo cambio di terapia da regime contenente NNRTI (Gruppo B).
- Andamento temporale dei parametri antropometrici e metabolici in tutta la popolazione e specificatamente nei due gruppi in studio.
- Andamento temporale dei sintomi autoriportati e della sintomatologia depressiva.
- Correlazione tra sintomi autoriportati e aderenza alla terapia.
- Tasso di interruzione della terapia e motivi di interruzione.

## I CENTRI CLINICI

INMI "L. Spallanzani" - Centro Coordinatore:

**Andrea Antinori**

Ospedale Sacco: **Giuliano Rizzardini**

San Raffaele Hospital: **Adriano Lazzarin**

Ospedale S.M. Annunziata: **Francesco Mazzotta**

Ospedale Careggi: **Francesco Leoncini**

Policlinico di Modena: **Roberto Esposito**

INMI "L. Spallanzani": **Pasquale Narciso**

INMI "L. Spallanzani": **Valerio Tozzi**

Ospedale A. di Savoia - TO: **Giovanni Di Perri**

A.O. San Paolo - Università di Milano: **Antonella d'Arminio Monforte**

Fondazione IRCCS Policlinico S.Matteo - Pavia:

**Renato Maserati**

## POPOLAZIONE

Criteri di inclusione:

- Infezione da HIV documentata.
- Età > 18 anni.
- Capacità di compilare il questionario.
- Consenso informato scritto.
- Essere in terapia con LPV/r compresse (Meltrex®) in una delle seguenti condizioni:
  - **Gruppo A:** pazienti naive che hanno iniziato, entro i 3 mesi precedenti l'arruolamento, terapia antiretrovirale comprendente LPV/r compresse (Meltrex®) come prima linea di terapia.
  - **Gruppo B:** pazienti che abbiano iniziato LPV/r Meltrex® dopo il primo cambio di terapia, qualunque ne sia la causa, da un precedente regime comprendente NNRTI.

Nota: L'eventuale cambio di analoghi nucleosidici/nucleotidici, se non accompagnati dal cambio di classe del "terzo farmaco", non verrà considerato come cambio di linea terapeutica.

## STRUMENTI

A tutti i soggetti partecipanti allo studio verrà richiesto di compilare un **questionario** in cui verranno indagate le seguenti aree:

- Stato di salute fisica e psicologica.
- Previsione circa l'effetto futuro della terapia sulla qualità di vita.
- Modifica della qualità di vita relativamente alle ultime 4 settimane (Gruppo A) o al Precedente regime di terapia (Gruppo B in occasione della prima rilevazione).
- Principali sintomi/effetti collaterali riportati dai pazienti.
- Screening per la sindrome depressiva (CES-D).
- La capacità progettuale.

- Il cambiamento dell'immagine corporea e le sue ripercussioni psicologiche (ABCD).
- L'aderenza alla terapia antiretrovirale.
- Alcune variabili socio-demografiche (condizione lavorativa, condizione abitativa e familiare, stile di vita).

## DATI RACCOLTI

Unitamente alle valutazioni riportate dai pazienti nel questionario verranno raccolte ed inserite nella **e-CRF** le seguenti caratteristiche:

- Socio-demografiche (sesso, età, modalità di acquisizione dell'infezione da HIV, condizione lavorativa e abitativa).
- Cliniche (stadio della malattia da HIV, tempo dalla sierconversione, valori viro-immunologici precedenti all'inizio della terapia, valori viro-immunologici al basale).
- Terapeutiche (data di inizio della terapia antiretrovirale, tipo di terapia in corso e durata della terapia, tipo, durata e motivo fine della terapia precedente l'introduzione del LPV/r relativamente ai pazienti del gruppo B).
- Principali parametri metabolici (trigliceridi, colesterolo totale, HDL ed LDL, glicemia) e antropometrici (peso, altezza, circonferenza addominale, presenza e valutazione delle alterazioni del grasso corporeo secondo classificazioni standard).

## LA NUMEROSITÀ E I TEMPI DELLO STUDIO

- Lo studio prevede l'arruolamento di un totale di 200 persone con infezione da HI distribuiti in maniera uguale tra i due gruppi di popolazione in studio. Tale numerosità è in grado di rilevare, in un test a misure ripetute con un valore  $\alpha=0.05$  e una potenza del test ( $1-\beta=0.85$ ), un valore di effect size  $f$  fino a 0.10 nella valutazione della qualità della vita tra il basale e le 12 settimane successive di osservazione.
- Sono previsti 6 mesi per l'arruolamento, 24 mesi come periodo di osservazione per paziente (visite di follow-up a 3, 12 e 24 mesi). Durata complessiva dello studio: 30 mesi.

Dr. Andrea Antinori  
Direttore Dipartimento Clinico  
INMI L. Spallanzani, IRCCS

Dr.ssa Maria Paola Trotta  
INMI L. Spallanzani, IRCCS

## REYATAZ ANCHE PER I PAZIENTI NAIVE. ☐

La Commissione Europea ha confermato la prescrivibilità del Reyataz (atazanavir/r, 300 mg una volta al giorno) anche nei pazienti che iniziano la terapia per l'HIV.

Tale approvazione, che si basa sui risultati presentati al CROI dello studio CASTLE (su 833 pazienti, cfr. Delta 39) entra in vigore immediatamente dal 24 giugno 2008 nei 27 paesi dell'UE.

Il farmaco è l'unico inibitore della proteasi che può essere somministrato in un dosaggio unico al giorno e, secondo i risultati dello studio CASTLE e dai dati che derivano dalla pratica clinica di ormai sei anni, presenta il miglior profilo lipidico ed un'incidenza di effetti collaterali ridotta. L'aumento del tasso di bilirubinemia, spesso presente nelle prime settimane di trattamento con Reyataz, non è associato a disfunzione epatica.



## SCHEMA TERAPEUTICO: MINORE È LA TOSSICITÀ, MAGGIORE È LA DURATA ☐

Un articolo pubblicato su AIDS il 31 maggio scorso, conferma che le persone con viremia non quantificabile non cambiano la terapia per periodi molto lunghi.

Tale affermazione è il risultato di uno studio osservazionale elaborato dal Royal Free di Londra su 508 pazienti tra il 2000 e il 2005. In questo lasso di tempo sono stati effettuati 357 cambiamenti di terapia. La ragione di questi cambiamenti nel 50% dei casi era dovuta agli effetti collaterali dei farmaci. In particolare, il 28% si è verificato per lipodistrofia e il 22% per problemi al sistema nervoso centrale. Gli altri effetti collaterali registrati erano dovuti a diarrea, lipemia, nausea.

I fattori associati al cambiamento di terapia erano l'assunzione di d4T, di Kaletra, il sesso femminile e l'età. Minore il tasso di cambiamento nei pazienti che assumevano tenofovir o atazanavir. I ricercatori hanno affermato che "nei pazienti che non hanno mai avuto un fallimento viro-

logico, il tasso di cambiamento di terapia dovuto a tossicità è basso (in particolare nei regimi che contengono efavirenz, tenofovir e atazanavir). Questo dato suggerisce che, quando si riesce a evitare il fallimento virologico, alcuni regimi hanno confermato di essere sufficientemente stabili da permettere un utilizzo di lunga durata".

(AIDS 22: 1039-1046, 2008)



## CHIUSI GLI STUDI TICINO, SPRING E POTENT ☐

Lo studio POTENT, che paragonava tipranavir/r (APTIVUS/r) con darunavir/r (PREZISTA/r) in pazienti fortemente pre-trattati, è stato chiuso alla fine dello scorso maggio. La ragione è dettata dallo scarso reclutamento di pazienti rispetto agli 800 da arruolare, come previsto negli obiettivi iniziali (settembre 07).

Situazione analoga per gli studi TICINO e SPRINT (su pazienti coinfecti con valutazione del TDM) che sono stati fermati per motivi di scarso

arruolamento. EMEA e più di recente anche FDA, hanno confermato l'accettazione della decisione dell'azienda.

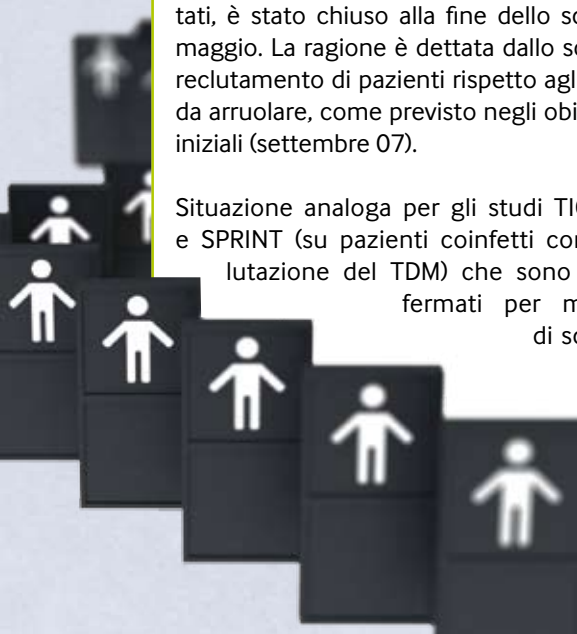
Riteniamo la chiusura di questi studi non permetta ai pazienti ed alla scienza la possibilità di avere accesso a nuovi dati su un farmaco utili in molte circostanze. Sappiamo che l'arruolamento in situazioni particolari "di nicchia" non è facile, ma dispiace che non si possano ottenere risultati da questi studi che miravano a fornire opzioni terapeutiche a pazienti in particolari difficoltà. Il DSMB ha chiesto a Boehringer di continuare a fornire il monitoraggio dei livelli ematici nei pazienti già arruolati negli studi, nei casi in cui continuano a ricevere TPV.

## NUOVI DATI SUL TESAMORELIN ☐

Annunciati il 18 giugno scorso i dati di fase III a 26 settimane dello studio sul Tesamorelin, fattore ricombinante dell'ormone della crescita.

I pazienti arruolati nello studio, controllato con placebo, presentavano dati di metabolismo lipidico alterato e lipodistrofia con grasso addominale profondo. I risultati primari dello studio sono stati ampiamente raggiunti in quanto a 26 settimane i pazienti trattati con Tesamorelin hanno mostrato una diminuzione di grasso viscerale profondo dell'11% rispetto al basale. In termini assoluti, la media di riduzione è stata di -20,6 cmq. Migliori del previsto i risultati di soddisfazione dell'immagine corporea dei pazienti in studio.

Migliorato anche il livello di trigliceridi, mentre i livelli di colesterolo sono rimasti inalterati come quelli della glicemia.



# HIV COMBATTIAMOLO SUL TEMPO.

Ferite con oggetti  
contaminati

Scambio di siringhe

Violenza sessuale

Rapporto non protetto  
con persona con infezione  
da HIV accertata o non nota

**Pensi di esserti esposto all'HIV accidentalmente?**  
**Hai 72 ore di tempo: la profilassi post-esposizione può evitare  
o ridurre il rischio di contagio.**

**PARLANE SUBITO CON IL MEDICO.**

**DELTA**  
rivista di informazione sull'HIV  
n.42, Agosto 2008

**Direttore Responsabile**

Filippo von Schlösser

**Redazione**

Simone Marcotullio, David Osorio,  
Roberto Biondi, Filippo von Schlösser

**Comitato scientifico**

Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean  
Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin  
Markowitz (USA), Dr. Simone Marcotullio, Dr.  
Filippo von Schlösser, Dr.ssa Cristina Mussini,  
Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella

**Grafica e impaginazione**

Proforma - Roma

**Supervisione**

David Osorio

**Stampa**

Tipografia Messere Giordana - Roma

**Editore**

Associazione Nadir Onlus  
via Panama, 88 - 00198 Roma

C.F. 96361480583 - P.IVA 07478531002

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

*La rivista Delta rientra tra le attività istitu-  
zionali dell'associazione Nadir Onlus, atti-  
vità 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 publi-  
cazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei  
relativi articoli e sono comunque soggette all'approva-  
zione del comitato scientifico e redazionale della rivista.  
Ringraziamo **Abbott S.r.l.** per il contributo per la stam-  
pa e la grafica del n. 42 di Delta.*

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

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

*Si ringrazia David Abbott per aver concesso  
la pubblicazione dell'opera "Dueling Bankheads".  
www.abbottart.com*