

LETTERA APERTA AL MINISTRO DELLA SALUTE

Gentile Ministro Lorenzin,

In qualità di associazione di pazienti che opera dal 1998, abbiamo il dovere di porLe all'ordine del giorno il risultato del percorso istituzionale degli ultimi anni: **la morte delle politiche integrate sull'HIV/AIDS.**

Alcuni atti dei suoi predecessori hanno reso vera queste affermazioni: la cancellazione di un programma nazionale di ricerca sulla patologia, la prevista riforma degli organismi consultivi del Suo ministero ridefiniscono per decreto la Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS e la Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS.

Inoltre, il passaggio di competenza all'Agencia Italiana del Farmaco e alle Regioni, ha fatto sì che il ministero non può più garantire sull'accesso e sulla disponibilità di farmaci più innovativi per questa patologia.

Lo strano e "felice" epilogo del caos istituzionale è stata la realizzazione di una breve campagna di sensibilizzazione sull'HIV/AIDS che, dopo 30 anni dalla scoperta del virus, *riconosce ufficialmente* per la prima volta il preservativo quale arma efficace di prevenzione. Ce l'abbiamo fatta anche noi! Dopo 30 anni. Eppure in Italia è ovvia la necessità di campagne di informazione, come nel resto dell'Europa.

La scusa del federalismo sanitario è stata la base per la demolizione di tutto ciò che vi era di organico. Invece di approfittare dell'occasione per creare un coordinamento sull'AIDS delle regioni, dell'autorità regolatoria nazionale e territoriale, del mondo scientifico e della società civile, si è scelto di 'non far nulla'.

I dati epidemiologici dell'ISS mostrano un costante tasso di nuove infezioni negli ultimi anni. E' indispensabile la creazione di un Osservatorio Nazionale Multidisciplinare sull'HIV/AIDS affinché tutte queste problematiche acquisiscano la giusta importanza. Per questo ci rivolgiamo a Lei.



ICAR
ITALIAN
CONFERENCE on
AIDS and
RETROVIRUS

V^o CONFERENZA

TORINO
12 13 14 Maggio 2013

2 BREVI

4 HIV E CORPO:
PREVENZIONE DEI RISCHI

6 RIMEDI NATURALI

7 PERDITA IMPROVVISA DELL'UDITO

8 ICAR 2013

11 QUANDO NON FINISCE MAI

12 L'ITALIA DELL'HIV: PUGLIA

14 GIORNATE NADIR 2013

16 SOSPENDERE LA TERAPIA

18 TUBERCOLOSI

20 EVIPLERA

BREVI

FILIPPO VON SCHLÖSSER

TERAPIA

INIZIO PRECOCE DELLA TERAPIA E SISTEMA IMMUNITARIO

L'inizio precoce della terapia nelle prime settimane e mesi dell'infezione è associato ad una progressione più lenta della malattia ed ad un miglioramento più veloce del sistema immunitario, è quanto confermato dallo studio SPARTAC e dalla coorte dei Veterani USA.

Entrambi gli studi rinforzano l'interesse della comunità scientifica verso il trattamento precoce. Il dato importante è che il 64% delle persone trattate entro i primi 4 mesi dal contagio ha raggiunto 900 CD4 in meno di 48 mesi.

Invece, solo il 34% di coloro che hanno iniziato la terapia oltre i 4 mesi, ha raggiunto tale risultato.

New England Journal of Medicine, 2013, 368: 207-230

STRIBILD: APPROVATO IN EUROPA

Approvato il nuovo farmaco per persone con HIV non pretrattate o senza mutazioni resistenti ai componenti di Stribild. Si tratta di una pillola, da assumere una sola volta al giorno, composta da 3 antiretrovirali: elvitegravir (inibitore dell'integrasi), tenofovir ed emtricitabina e da un potenziatore: cobicistat. Stribild sarà disponibile in Italia dopo aver superato l'iter approvativo dell'AIFA.

PREVENZIONE DELLA COINFEZIONE CON HBV

L'inclusione di 3TC (Epivir, presente nel Kivexa) o di tenofovir (Viread, anche presente in Truvada, Atripla e Complera) nella ART riduce il rischio di infezioni da HBV (epatite B): è il risultato di uno studio giapponese su MSM (uomini che fanno sesso con uomini) non vaccinati contro l'HBV. Gli autori ritengono che entrambi Tenofovir e 3TC abbiano un ruolo profilattico riducendo il rischio dell'incidenza fino al 90%. Solo il 12% dei 354 partecipanti allo studio, non vaccinati contro l'HBV, si è infettato con l'epatite B.

La maggior parte di essi non era in terapia antiretrovirale. 6 partecipanti si sono infettati mentre assumevano combinazioni di altri antiretrovirali e si sono riscontrate 7 infezioni tra persone trattate con 3TC o Tenofovir. Di questi 7, 5 hanno avuto un'infezione transitoria.

I ricercatori suggeriscono che tale scoperta supporta il concetto dei benefici della terapia antiretrovirale precoce che includa almeno uno di questi farmaci per le persone non vaccinate contro l'HBV.

Gatanaga H et al. Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. Clin Infect Dis, online edition, 2013

SOCIALE

LA MALATTIA EPATICA IN EUROPA

In Europa si registra ogni anno un numero considerevole di morti dovute a malattia epatica: 170.000 (OMS) a causa di cirrosi, di cui 47.000 a causa di epatocarcinoma.

I fattori principali derivano dall'abuso di alcool, da infezioni virali e da obesità, che in teoria, potrebbero essere prevenute con un accurato stile di vita. L'incidenza di epatite B in Europa arriva a 11,2 casi (per 100.000 abitanti) in

Francia, con una mortalità del 2,5. Dato analogo a quello osservato in Spagna.

L'incidenza di epatite C è stimata in 6,19 casi (per 100.000 abitanti) e il peso maggiore grava sulle persone che fanno uso di droghe iniettive. Il picco maggiore raggiunge l'82%, in Italia.

Tra il 10% e il 20% delle persone con HCV cronico, sviluppano cirrosi e solo il 7% degenera in epatocarcinoma. Il

tasso di mortalità associato a malattia epatica è paragonabile ad altre patologie che si considerano un grave problema sociale.

Blachier M et al. The burden of liver disease in Europe: a review of the available epidemiological data. Journal of Hepatology 58: 593-608, 2013.



POLITICHE INTERNAZIONALI

Gli Stati Uniti hanno approvato lo stanziamento di 1,65 miliardi di dollari per finanziare il Fondo Globale nel 2013 ed hanno rinnovato il proprio impegno negli sforzi bilaterali di supporto alle iniziative sanitarie e sociali che

stanno sviluppando in 150 paesi del mondo, attraverso il programma USAIDS.

Il quadro in Europa è un po' diverso: a fine 2013 scadrà il programma europeo 2009-2013 per la lotta contro l'AIDS. Il documento, riferimento costante negli ultimi anni per la promulgazione di decreti, programmi, stanziamenti, azioni e raccomandazioni, si basa sul "UN Millenium Development Goals". Alla sua scadenza, se la Commissione Europea e il Parlamento Europeo non approveranno un nuovo "action plan" l'Europa non avrà una politica comune per fronteggiare i problemi legati all'infezione. Molte le associazioni e i parlamentari europei che hanno rinnovato l'invito al Gabinetto del Commissario Europeo per la Salute e la politica dei Consumatori, Tonio Borg, per sollecitare l'impegno comunitario nella stesura di un documento programmatico in materia di HIV.

USA: TEST PER TUTTI

L'aumento di nuovi casi di HIV negli USA è di 50.000. Il Servizio di Prevenzione degli USA (USPSTF), nel tentativo di controllare l'epidemia, raccomanda il test HIV a tutte le persone tra i 15 ed i 65 anni, soprattutto in considerazione dei grandi benefici clinici che si ottengono dall'intervento

terapeutico non tardivo. La decisione, del 29 aprile 2013, applaudita dalla comunità scientifica, si avvicina maggiormente alle linee guida ed alle raccomandazioni del CDC.

Ann Int Med, published online, April 29, 2013

PATOLOGIA

ICONA: STUDIO SUI NON-RESPONDERS

E' stato rilevato da un follow-up a 32 mesi su 3.378 membri della coorte che alcune persone in trattamento che avevano raggiunto viremia plasmatica non quantificabile, ma senza risposta immunologica (aumento dei CD4 < del 120%), erano più suscettibili ad eventi clinici gravi tra cui tumori, infezioni, malattia renale, cardiovascolare ed epatica.

I ricercatori hanno concluso che "la non risposta immunologica può essere un marcatore del malfunzionamento del sistema immunitario che non deve essere valutato solo dal conteggio assoluto dei CD4".

AIDS. 2013; 27: 769-779

LESIONI ANALI DA HPV E ART

Uno studio francese, su 94 uomini con HIV seguiti prima di iniziare la terapia, ha confermato che non vi è regressione delle lesioni anali oncologiche (genotipo HPV-16) e nemmeno alcun beneficio dall'aumento dei CD4. Dopo 24 settimane, è stata riscontrata una regressione nel 44% dei partecipanti che avevano una lesione al basale, ma si è riscontrata un'incidenza di nuove lesioni nel 37% dei partecipanti che, invece, non avevano alcuna lesione al basale.

Piketty C et al., Lack of Regression of Anal Squamous Intraepithelial Lesions despite Immune Restoration under cART. AIDS 2013, 28 gennaio

OSTEONECROSI

I marcatori d'infiammazione comunemente collegati a malattia cardiovascolare sono il D-dimero e il CRP, ambedue associati al rischio di mortalità e alle complicazioni da HIV, indipendentemente dai CD4 e dalla carica virale.

Lo studio retrospettivo da cui emerge il dato, ha confermato che 50 persone HIV positive avevano livelli elevati di D-dimero e CRP al momento della diagnosi di osteonecrosi ed erano presenti nei 6 mesi precedenti e in quelli seguenti. Lo studio rileva la persistenza di alti livelli di infiammazione cronica nei casi di osteonecrosi, costituendo uno strumento in più per identificare i pazienti maggiormente a rischio.

Morse CG et al., AIDS 27 (4): 591-595. 20 febbraio 2013

CANCRO: RISCHIO MAGGIORE PER GLI UOMINI CON HIV

Gli uomini con HIV hanno un rischio doppio, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare tumori secondo uno studio della dr.ssa Albini, dell'Università di Brescia, che ha eseguito un'analisi retrospettiva su 5.090 persone.

Il rischio più elevato è quello del tumore al polmone, mentre non sono state riscontrate

differenze nella percentuale di tumori alla prostata e al seno (nella donna).

I fattori predittivi sono l'età e, soprattutto, la maggiore esposizione al virus senza copertura terapeutica: più tempo si è senza terapia, più alto è il rischio di sviluppare tumore. Anche l'immunodeficienza grave (< 50 CD4) è stata associata allo sviluppo

di tumori. Questi risultati confermano l'importanza dello screening tumorale negli uomini con HIV.

23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID): Abstract O155. April 27, 2013.

HIV e CORPO: Prevenzione dei rischi



QUESTA RUBRICA, IN QUATTRO ARTICOLI, INTENDE FORNIRE INFORMAZIONI DI BASE SUI DANNI CHE PUÒ PROVOCARE IL VIRUS NEL CORPO, SIA SUL POSSIBILE CONTROLLO DEI RISCHI. CUORE, FEGATO, CERVELLO E RENI: OGNUNO DI QUESTI ORGANI SARÀ OGGETTO DI RASSEGNA PARTENDO DALLO STUDIO DI UN CASO ESEMPLIFICATIVO.

PER COMMENTI, DOMANDE, SEGNALAZIONI:
GIULIOMARIACORBELLI@GMAIL.COM

Il caso "Fabrizio"

- **Età: 43 anni**
- **Storia personale: ex consumatore di droghe iniettive**
- **Quadro: ricoverato nel 2005 per una polmonite, scoperta positività a HIV e HCV
Nessuna patologia pregressa importante**
- **Fattori di rischio: consumatore abituale di alcol**

Al momento del ricovero, il medico di Fabrizio ha fatto una doppia diagnosi: l'infezione da HIV e quella con il virus dell'epatite C (coinfezione), problema che rende il percorso terapeutico più complesso. Un fegato compromesso, infatti, può avere difficoltà a metabolizzare i farmaci necessari per contrastare le infezioni. Servono quindi scelte terapeutiche oculate per cercare di ripristinare una corretta funzionalità epatica. Occorre iniziare subito la HAART contro l'infezione da HIV? Quando bisognerebbe avviare anche la terapia per l'HCV? E che possibilità di successo ci sono?

"CI VUOLE FEGATO"...

La delicata situazione di Fabrizio è relativamente comune: in Italia circa il 50% dei soggetti con infezione da HIV è infetto anche da epatite C, una delle più diffuse e pericolose tra le epatiti virali. Ma tra le patologie epatiche c'è anche la cirrosi, una condizione in cui il fegato si presenta danneggiato e pieno di cicatrici, provocata da un consumo elevato e continuo di alcol o di alcune droghe ricreative, come l'estasi, l'eroina e la cocaina.

Esiste poi una patologia non alcolica denominata *Non Alcoholic Steato Hepatitis* (NASH) o steatoepatite che determina un accumulo di grasso nel fegato ed è associata a disordini metabolici come il diabete, l'obesità o le dislipidemie.

Tutte queste condizioni possono inficiare il corretto funzionamento del fegato, l'organo più grande e uno dei più importanti del corpo umano, che ha molte, importanti funzioni: filtra il sangue rimuovendo le sostanze tossiche derivanti da farmaci e cibo, secerne la bile, poi rilasciata nell'intestino dove contribuisce alla digestione dei grassi, metabolizza i nutrienti trasformandoli in energia.

I primi segnali di un cattivo funzionamento del fegato possono essere affaticamento, perdita di peso e di appetito, nausea, vomito, dolori addominali, prurito. Un altro segno tipico delle malattie epatiche è l'ittero, contraddistinto dal giallore nella pelle e nel bianco degli occhi, da urine scure e feci chiare. Per diagnosticare le malattie del fegato si verifica la concentrazione nel sangue delle transaminasi, enzimi fondamentali per i processi metabolici di trasformazione dell'energia, in particolare di aspartato-aminotransferasi (AST) e transaminasi glutammico-piruvica (GTP) o alanina-aminotransferasi (ALT).

HIV E MALATTIE EPATICHE

Le malattie epatiche continuano ad essere una delle principali cause di ospedalizzazione e di morte delle persone con HIV: questo può derivare dallo stile di vita – tra le persone con HIV si registra un consumo di alcol superiore alla popolazione generale – o dalla maggiore incidenza di epatiti. Qualche ruolo potrebbe averlo anche l'assunzione di farmaci: un aumento della concentrazione degli enzimi epatici si registra spesso anche in seguito all'inizio della terapia

antiretrovirale. Tuttavia, i farmaci più recenti hanno un minore impatto sul fegato. Va comunque monitorata la funzionalità epatica, soprattutto se si assume nevirapina o i "vecchi" nucleosidici come la didanosina, misurando regolarmente le transaminasi e, in caso di valori superiori alla media, eseguendo una ecografia epatica una volta all'anno. È ormai accertato che l'infezione da HIV, se non viene trattata, ha un impatto negativo molto più grande sul fegato.

LE SCELTE TERAPEUTICHE

Fabrizio deve intraprendere due percorsi terapeutici: uno per fermare la replicazione di HIV e l'altro per cercare di eradicare l'HCV. Naturalmente, i cambiamenti dello stile di vita sono fondamentali per la salute del fegato, con o senza terapia: ecco perché il suo medico gli consiglia di eliminare il consumo di alcol, evitare le droghe ricreative e i farmaci epatotossici, migliorare l'alimentazione e condurre una leggera e costante attività fisica.

Per quanto riguarda la terapia contro l'HCV, attualmente vengono sperimentati nuovi farmaci, gli *antivirali ad azione diretta*, che migliorano il successo terapeutico della terapia tradizionale con interferone e ribavirina e addirittura rendono possibili - anche se al momento non ancora nella pratica clinica - cicli terapeutici senza interferone e più in là persino senza ribavirina. Per chi invece ha l'epatite B, alcuni farmaci antiretrovirali, in particolare gli analoghi nucleosidici e nucleotidici come il tenofovir, la lamivudina o l'emtricitabina, risultano attivi anche contro l'HBV.

È bene ricordare che la vaccinazione contro l'epatite A e B è fortemente consigliata per le persone con HIV.

La maggior parte delle linee guida, comprese quelle italiane, consiglia l'inizio della terapia anti-HIV anche a CD4 superiori a 500 cellule/microlitro nei soggetti con infezione da HCV cronica che non è stata eradicata da una terapia anti-HCV; anche per chi ha meno di 500 CD4 e indicazione per il trattamento dell'epatite, è consigliabile far precedere la terapia anti-HCV dall'inizio di una terapia antiretrovirale.

Inoltre nei pazienti con epatite cronica B in cui vi sia indicazione al trattamento con analoghi nucleos(t)idici è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale con farmaci ad azione anche nei confronti di HBV, a prescindere dai livelli di CD4 e viremia.

IL PERCORSO DI FABRIZIO

Nonostante presentasse alla diagnosi un livello di CD4 superiore alle 500 cellule/μl, il medico gli ha consigliato di iniziare subito la terapia antiretrovirale, per evitare di creare una situazione di indebolimento del sistema immunitario che potrebbe aggravare l'epatite C. Volendo evitare la nevirapina e gli inibitori della proteasi, che possono dare una progressione più rapida della fibrosi, la scelta del farmaco principale è caduta su efavirenz, associato a un *backbone* tenofovir-emtricitabina.

La coformulazione abacavir e lamivudina è considerata di seconda scelta per chi è candidabile alla terapia anti-HCV perché in alcuni studi si è osservata una riduzione nella risposta a questo trattamento nei soggetti che assumevano abacavir.

Dopo sei mesi di terapia, Fabrizio aveva viremia non rilevabile e conta CD4 a 620. A quel punto il suo medico ha cominciato a valutare la possibilità di iniziare una terapia per l'epatite C.

SCHEDA DI FABRIZIO

Età	43 anni
Diagnosi di HIV+	2012
Storia personale	Uso passato di droghe iniettive; nessuna precedente patologia grave
CD4 alla diagnosi	520 cellule/microlitro
Viremia alla diagnosi	135.000 copie/millilitro
Genotipo HCV	4
Malattia epatica	Gli ultrasuoni addominali non danno segno di cirrosi o ipertensione; il paziente rifiuta la biopsia
Stile di vita	Consumo eccessivo di alcol; al paziente viene consigliato di interrompere

LE MALATTIE EPATICHE IN BREVE

	Causa e modalità di acquisizione	Opzioni terapeutiche
Epatite A	Causata dal virus HAV, si acquisisce da cibi e bevande che contengano feci umane infette e nel sesso oro-ale (rimming)	Nel 99% dei casi regredisce spontaneamente nel giro di due mesi. La vaccinazione è fortemente consigliata alle persone con HIV
Epatite B	Causata dal virus HBV, si trasmette con il sangue e con il sesso anale, orale o vaginale senza preservativo	Nei casi in cui non ci sia remissione spontanea, si può trattare con interferone peghilato (successo nel 33% dei casi) e/o con gli analoghi nucleosidici (Lamivudina, Emtricitabina, Telbivudina ed Entecavir) e analoghi nucleotidici (Tenofovir e Adefovir). La vaccinazione è fortemente consigliata alle persone con HIV
Epatite C	Causata dal virus HCV, si trasmette attraverso il sangue; possibile la trasmissione sessuale soprattutto in caso di partner multipli e rapporti traumatici	Nei casi in cui non ci sia remissione spontanea, si può trattare con interferone peghilato e ribavirina; possibile in alcuni casi l'associazione con gli inibitori della proteasi telaprevir o boceprevir
Epatite delta	Causata dal virus HDV, può essere acquisita per via ematica solo da soggetti con epatite B	Nessuna terapia specifica: il trattamento dell'epatite B e l'interferone peghilato possono portare beneficio
Cirrosi epatica	Dovuta a un'infiammazione, seguita, dopo mesi o anni, da alterazioni della struttura e delle funzioni del fegato, e dalla trasformazione dell'organo in un tessuto non funzionante o fibrotico (con cicatrici). Causata prevalentemente da un eccessivo consumo di alcol o da malattie ereditarie o congenite	Gli interventi sullo stile di vita sono fondamentali: evitare il consumo di alcol, seguire una alimentazione sana e varia, valutare l'epatotossicità di eventuali farmaci anche da autosomministrazione
NASH	Non Alcoholic Steato Hepatitis: ha le stesse caratteristiche della cirrosi alcolica ma non è associata a consumo di alcol	Anche in questo caso il cambiamento degli stili di vita può essere d'aiuto

RIMEDI NATURALI...

SENZA PERDERE DI VISTA LA TERAPIA

UNA PICCOLA FINESTRA SULLE PROPRIETÀ TERAPEUTICHE DEI RIMEDI NATURALI CHE, COADIUVATE DALLE CURE ALLOPATICHE, CERCANO DI INTERAGIRE NELLA RIUSCITA DEI RISULTATI. IL LORO USO, PERÒ, NON DEVE SOSTITUIRE LE TERAPIE PRESCRITTE DAL PRO-

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

ANSIA, LE CURE VERDI PIÙ EFFICACI

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

PASSIFLORA

La *Passiflora incarnata* è un genere di Passifloraceae che comprende circa 465 specie di piante erbacee perenni e annuali, arbusti dal portamento rampicante e lianoso, arbusti e alberelli, alti fino a 5-6 metri, originarie dell'America centro-meridionale, con alcune specie provenienti dal Nord America, Australia e Asia.



Le radici generalmente fascicolate, in alcuni casi sono carnose, a volte con produzione di pollini radicali, alcune specie come la *Passiflora tuberosa* hanno radici tuberose. Il fusto abbondantemente ramificato, è sottile, talvolta cavo, a sezione rotonda, quadrata, triangolare o poligonale, solitamente di colore verde nei giovani esemplari, ricoperto da corteccia nei soggetti vetusti. Le foglie sono alterne, di forma, consistenza, dimensioni e aspetto variabili.

I fiori sono normalmente ermafroditi, ascellari e solitari, raramente riuniti a coppie. I frutti sono generalmente bacche ovoidali o allungate, ricoperte da un leggero tegumento che, a maturazione, si colora di giallo, viola, blu o nero, a volte con striature gialle o verdi, a volte è una capsula deiscende a maturazione, di varie dimensioni; all'interno del frutto si trova una polpa gelatinosa (arillo) che contiene

piccoli semi di forma appiattita, cuoriformi, di colore scuro, coriacei e rugosi.

ANSIA E SONNO

Le proprietà sedative e ansiolitiche della passiflora, note da tempo, sono state confermate dalla moderna ricerca scientifica. Questo prodotto fitoterapico trova quindi utile impiego in tutte le forme d'ansia e in ogni difficoltà del sonno (anche quelle provocate dalla menopausa e dalla depressione). La passiflora ha la capacità di rilassare e facilitare il riposo senza annebbiare la mente, né provocare sonnolenza durante il giorno.

PROPRIETÀ

Le sue azioni farmacologiche sono dovute soprattutto ai flavonoidi contenuti nelle parti aeree della pianta. Scarsi gli studi clinici disponibili, numerosi invece quelli preclinici, che dimostrano come la sua principale azione farmacologica sia del tipo ansiolitico; gli alcaloidi infatti hanno dimostrato una affinità per i recettori centrali delle benzodiazepine.

Risulta pertanto indicata per calmare gli stati di eccitazione nervosa (angoscia, isteria, palpitazioni, disturbi nervosi della menopausa, gastralgie, colon irritabile ecc.).

ATTIVITÀ ANTISPATICA

Oltre all'attività ansiolitica, la Passiflora presenta anche un'attività antispatica, per questo è indicata in molti pazienti affetti da colon irritabile. Si utilizza in estratto secco (Firenzuoli, 2000; Akhondzadeh, 2001; Dhawan, 2001).

Una pianta che può essere tenuta presente in questi casi è anche il Marrubio d'acqua (*Lycopus europeus*) oltre alla Melissa.

Talora risultano utili alcune piante medicinali ad azione sedativa e/o antidepressiva, quali Valeriana e Iperico.

MODALITÀ DI ASSUNZIONE E CONTROINDICAZIONI

La Commissione E tedesca raccomanda un dosaggio di 4-8 g al giorno di droga sotto forma

di infuso o di altra forma estrattiva; più propriamente si utilizzano estratti idroalcolici o meglio estratti secchi, disponibili titolati e standardizzati in flavonoidi (4%), calcolati come isovitexina.

Tintura Madre: 20-30 gocce due-tre volte al dì, oppure 40-50 gocce alla sera. Estratto secco: 300 mg due tre volte al dì (corrispondenti circa a 15 mg di flavonoidi totali per dose). Estratto Fluido: 5 gocce 3 volte al dì. Infuso: 15 grammi di foglie e fiori in 200 cc di acqua bollente per dieci minuti.

Non usare in gravidanza, anche se non sono segnalati effetti indesiderati, solo l'armalina (un alcaloide), presente nella passiflora, inducono la stimolazione uterina, rendendo la pianta non adatta alle gestanti. L'uso concomitante della passiflora e di sedativi può potenziarne gli effetti.

INTERAZIONI

Spesso associata utilmente al Crataegus: quest'ultimo ha documentati effetti sedativi, mentre la Passiflora agirebbe prevalentemente come **ansiolitico**. In vari preparati indicati per la cura dei **disturbi del sonno o dell'umore** si ritrova associata a Crataegus e Iperico, oppure a Escholzia, Leonurus, Coridalis cava oppure a Melissa ed altre piante sedative e antispastiche sul tratto digestivo. I frutti crudi di *P. caerulea* possono provocare nausea e vomito in seguito a ingestione. Contengono inoltre glicosidi cianogenetici con azione depressiva sul centro cardio-respiratorio. In caso di elevato sovradosaggio si possono verificare lievi effetti di carattere allucinogeno. Si sconsiglia l'uso in soggetti ipotiroidei o con tendenza all'ipotiroidismo, anche se non vi sono segnalazioni in vivo in tal senso.

CURIOSITÀ

Il nome del genere, adottato da Linneo nel 1753 e che significa "fiore della passione" (dal latino passio = passione e flos = fiore), gli fu attribuito dai missionari Gesuiti nel 1610, per la somiglianza di alcune parti della pianta con i simboli religiosi della passione di Cristo, i viticci la frusta con cui venne flagellato; i tre stili i chiodi; gli stami il martello; la raggiera corollina la corona di spine.

PERDITA IMPROVVISA DELL'UDITO

UNO STUDIO DI COORTE EVIDENZA CHE LE PERSONE CON HIV DAI 18 AI 35 ANNI HANNO PROBABILITÀ DOPPIA RISPETTO ALLE PERSONE NON-HIV DI PARI ETÀ DI AVERE IMPROVVISA PERDITA DELL'UDITO NEUROSENSORIALE.

INTRODUZIONE

Qualsiasi riduzione dell'udito viene definita *ipoacusia*. Questa può derivare da alterazioni meccaniche, e quindi della trasmissione del suono (*ipoacusia trasmissiva*), oppure da una patologia della coclea (componente essenzialmente ossea dell'orecchio interno), del nervo o cerebrale e viene definita *ipoacusia neurosensoriale*.

CHE COSA SAPPIAMO

Ricerche passate avevano evidenziato che tra il 29% e il 44% delle persone con HIV accusa problemi cronici di perdita dell'udito di vario tipo, prevalentemente neurosensoriali o di altro tipo. Il legame tra AIDS e perdita dell'udito non è univocamente determinato: escludendo casi di neoplasia del sistema nervoso centrale, rimangono al vaglio la possibile tossicità di alcuni farmaci oppure l'effetto del virus stesso sul sistema nervoso centrale o sul nervo acustico periferico, oppure ancora, un'infezione specifica. Tipicamente si riscontra una perdita della percezione delle alte frequenze indicando così la necessità di approfondire gli studi sui possibili danni del percorso dell'udito causati dall'HIV.

I RISULTATI

L'improvvisa perdita dell'udito, per definizione, differisce dalla perdita cronica: in questo studio si ipotizza che i meccanismi possano essere gli stessi di quelli della perdita cronica. Si tratta, inoltre, del primo studio di coorte riportato in letteratura (dati ricavati dal Taiwan National Health Insurance Research Database).

I ricercatori hanno analizzato retrospettivamente dati in merito alla perdita di udito neurosensoriale improvviso (perdita di almeno 30 decibel, d'ora innanzi SSSL) in 8760 persone con HIV e in 43.800 controlli HIV negativi. Si sono fatte analisi per età e sesso. È emerso che **il rischio stimato per lo svi-**

luppo di SSSL è significativo nelle persone sieropositive e più alto di oltre il doppio (2.17) rispetto alla popolazione non HIV, in particolare nella fascia di età tra i 18 e 35 anni. Inoltre, tale differenza è significativa solo per i maschi.

Da questo studio non si evince quali siano le esatte cause, se non un'accelerazione da parte del virus dell'età biologica delle persone, argomento sovente utilizzato in letteratura. Tuttavia, dalle analisi incrociate eseguite, è escludibile lo stadio di progressione di HIV.

COMMENTO DI NADIR

Cari Lettori,

Quanto sopra scritto è un esempio calzante dell'importanza, da parte delle persone con HIV, di riportare ai propri medici infettivologi qualunque "stranezza", ovvero "sintomo", che si riscontrano.

Molte persone a nostra conoscenza accusano problemi di perdita/riduzione dell'udito. Anche se siamo in un momento, purtroppo, di pochi fondi a disposizione per lo sviluppo di studi, l'importanza del fatto che "i sintomi" vengano riportati almeno nella propria cartella clinica è cruciale, in quanto testimonianza scritta di quello che accade.

Stiamo, infatti, vivendo il "felice paradosso" che i farmaci antiretrovirali allungano l'aspettativa di vita delle persone sieropositive, con tutti, però, gli annessi e connessi. Spesso gli studi clinici hanno il limite del "tempo di osservazione", mai paragonabile alla aspettativa di vita del paziente. In conseguenza, è doveroso e strategico segnalare ai medici ciò che accade.

Dal nostro osservatorio, riscontriamo sovente la segnalazione di problemi (inattesi) dermatologici, di diarrea, di concentrazione, di stanchezza. Tutto ciò, anche dopo anni di infezione stabilizzata.



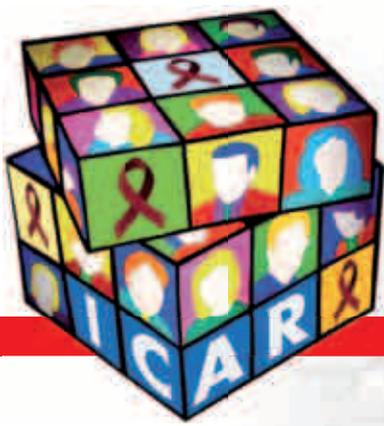
È certamente con rammarico che si deve prendere atto che nel nostro paese non sia stato possibile attivare un sistema integrato e complessivo per la rilevazione della sintomatologia delle persone con HIV: avrebbe aiutato tanto e probabilmente avrebbe ispirato linee di ricerca. Tuttavia, arrendersi e non riportare nulla all'infettivologo non è utile: non perdiamo la fiducia che in qualche modo "la voce delle persone con HIV" possa ispirare anche la ricerca delle cause di quello che accade.

Infine, un'ultima osservazione: pur con i limiti del caso, tuttavia attivare una rete di pazienti che aiuti gli altri alla risoluzione di possibili "casi comuni" non è da escludere. Se si è protagonisti di un episodio clinico "di difficile risoluzione", o quantomeno strano, non appartenente alle classiche categorie di intervento dell'infettivologo, è opportuno descriverlo, magari con l'aiuto dell'infettivologo stesso, e condividerlo con "la community", intesa sia di medici sia di pazienti.

Il nostro giornale è a disposizione e probabilmente questo approccio può contribuire: da chi, del resto, dovrebbe provenire questo stimolo? Sicuramente dai medici, ma i pazienti stessi possono e devono esserne promotori

Bibliografia

Charlene Lin, BS; Shih-Wei Lin, BSc, Pharm; Shih-Feng Weng, PhD; Yung-Song Lin, MD. Increased Risk of Sudden Sensorineural Hearing Loss in Patients With Human Immunodeficiency Virus Aged 18 to 35 Years. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*.VOL139(3), MAR 2013.
 Matas CG, Silva SM, Marcon BA, Gonc Alves IC. Electrophysiological manifestations in adults with HIV/AIDS submitted and not submitted to antiretroviral therapy. *Pro Fono*. 2010;22(2):107-113. 4.
 Chandrasekhar SS, Connelly PE, Brahmabhatt SS, Shah CS, Kloser PC, Baredes, S. Otologic and audiologic evaluation of human immunodeficiency virus infected patients. *Am J Otolaryngol*. 2000;21(1):1-9. 5.
 Campanini A, Marani M, Mastroianni A, Cancellieri C, Vicini C. Human immunodeficiency virus infection: personal experience in changes in head and neck manifestations due to recent antiretroviral therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005; 25(1):30-35.



ICAR

**ITALIAN
CONFERENCE** on
AIDS and
RETROVIRUS

V° CONFERENZA

TORINO
12 13 14 Maggio 2013

OLTRE 700 PRESENZE, AMPIA LA PARTECIPAZIONE DI GIOVANI RICERCATORI E DELLA SOCIETÀ CIVILE: QUESTE LE PRINCIPALI CARATTERISTI-

CHE DELLA QUINTA EDIZIONE. RIPORTIAMO ALCUNE DELLE TEMATICHE AFFRONTATE, TRA CUI QUALCHE COMUNICAZIONE ORALE.

IL SIMPOSIO DELLE ASSOCIAZIONI

Affrontate le tematiche "calde" dal mondo del no-profit italiano: **Michele Breveglieri** (Arcigay) ha evidenziato le principali sfide del mondo MSM in merito all'HIV. Maggior consapevolezza che l'HIV è un tema all'ordine del giorno della community MSM ma anche "non ghettizzazione" e "nessuna etichetta", a fronte della epidemiologia italiana e la conferma che gli eterosessuali sono più toccati dalle nuove infezioni. Un'attenzione particolare da riservarsi, però, ai giovanissimi MSM, per i quali un trend di aumento dell'incidenza è confermato.

Massimo Oldrini (LILA) ha denunciato come l'Italia sia uno dei pochi paesi in cui le politiche di riduzione del danno, a 360°, siano, di fatto, negate e cancellate dai documenti istituzionali. **Laura Rancilio** (CARITAS) ha sottolineato le difficoltà e la necessità di intervenire sulle popolazioni marginali in modo personalizzato: un continuo "scontro-incontro" con culture e contesti differenti.

Giulio Maria Corbelli (PLUS) ha illustrato le esperienze italiane in merito alla proposta del test in particolari contesti/popolazioni, con anche strategie differenti: è auspicabile un osservatorio nazionale di queste esperienze pilota che miri a comprendere quale delle strategie sia più efficace.

Margherita Errico (NPS) ha ricordato come il tema del pregiudizio e della discriminazione sia un dramma che incombe.

TRATTAMENTO E PREVENZIONE: QUALI IMPLICAZIONI?

Antonella Castagna (Roma, San Raffaele) ha illustrato le evidenze scientifiche che negli ultimi due anni hanno portato a includere nelle Linee Guida di terapia l'estensione del trattamento delle persone con HIV al fine di prevenire la trasmissione dell'infezione: il passaggio dall'ottica individuale a quella della comunità è dunque il tassello chiave che ha guidato questo cambiamento culturale. Sottolineata

anche la sfida della Profilassi Pre-esposizione (PREP) che, seppur con diversi punti interrogativi, può essere un'opportunità in alcuni segmenti di popolazione a rischio (es. giovani MSM). È spiacevole evidenziare come nel nostro paese non sia disponibile alcuno studio su questa tematica.

Alessandra Cerioli (LILA) ha posto il tema dell'infettività della persona con HIV: la differenza tra l'approccio di altri paesi e quello italiano su questo tema è talmente differente, che "l'alone viola" di campagne ministeriali stigmatizzanti del 1989 non sia ancora dimenticato dalla popolazione generale, dalle persone con HIV e anche dal mondo sanitario.

Anche **Vincenzo Puro**, mentre **Giuseppe Ippolito** dichiara che la popolazione non si può lamentare in quanto il sistema italiano copre tutte le spese per il paziente, denuncia che la PReP nel mondo va avanti, mentre in Italia non ha smosso né la comunità scientifica né le istituzioni e non si riesce a iniziare alcuno studio in merito, anche per l'assenza di fondi per la ricerca.

EVOLUZIONE EPIDEMIOLOGICA DELLE INFEZIONI CON HIV

Barbara Suligo (COA; ISS) ha mostrato per la prima volta dati più precisi sulle nuove infezioni da HIV: rilevato un aumento preoccupante nei giovani MSM ed un differente gradiente nel territorio italiano, sfavorevole al nord. **Francesco Castelli** (Brescia) ha svolto una lettura sulle problematiche degli immigrati: troppi coloro che accedono ai servizi solo nel momento in cui vi è un problema di salute acuto. Necessario dunque lo sviluppo di strategie di screening proattive mirate alle differenti popolazioni straniere presenti nel nostro paese.

EPIDEMIOLOGIA E COMMUNITY ADVOCACY STUDIES

Uno studio (**Salfa M.C., CO01**) del sistema di sorveglianza sentinella delle Infezioni a

Trasmissione Sessuale (IST), che comprende vari centri italiani coordinati dall'ISS (COA), ci fornisce stime di prevalenza di HIV tra i pazienti che accedono a questi centri. Tra il 1991 e il 2011 dei 90619 pazienti che hanno avuto accesso, il test HIV è stato effettuato nel 69,4% dei casi. La prevalenza complessiva riscontrata è stata del 7.3%, con picchi nel 1997 (10.9%) e più bassa prevalenza nel 2008 (4.4%). Da notare che dei 4622 pazienti HIV positivi con IST, in ben il 31.7% si trattava di nuova diagnosi di HIV, ed è proprio questa percentuale che è incrementata nel tempo: dal 27.2% del periodo 1991-1995 al 37.2% negli anni 2001-2011.

Soffermandoci in un periodo più recente (2006-2011), la prevalenza di HIV è del 5.3%, con i seguenti distinguo: 15.3% nelle persone con diagnosi contemporanea di sifilide primaria o secondaria, 5.5% in quelle con gonorrea, 4.4% con herpes genitale, 3.9% con condilomi. In conclusione, la prevalenza di HIV tra le persone che hanno IST è complessivamente 20 volte superiore a quella stimata nella popolazione generale, con alcune particolarità nelle caratteristiche: fruitore di droghe iniettive, MSM o in presenza di una IST ulcerativa.

Dati del COA molto recenti degli anni 2010-2011 (**Camoni L, CO03**) hanno mostrato che delle 7300 nuove diagnosi derivanti dal sistema di sorveglianza italiano sull'HIV, il 55.2% è definibile "late presenter" (diagnosi tardiva, ossia o con meno di 350 CD4 o con diagnosi di AIDS). Di queste, solo il 37,9% aveva diagnosi di AIDS. Le persone con meno di 200 CD4 oppure AIDS manifesta erano il 37.8%. L'età media è di 40 anni, più alta di ben 5 anni rispetto ai "non late presenters" e il 73.9% erano maschi.

In questi gruppi l'essere eterosessuale, anziano e non italiano sono stati rilevati come fattori associati, così come è presente un gradiente ascendente sud-nord in merito al territorio italiano.

Un'analisi del Registro Italiano delle Profilassi Post Esposizione (PEP) per HIV (**Puro V, CO04**) riferita agli anni 1996-2012 ci mostra quali sono i fattori di rischio per l'interruzione della PEP prima delle canoniche 4 settimane. Dei 5582 casi riportati (51% donne, età media 34 anni) nel 54% si trattava di una PEP somministrata a personale sanitario, 9% occupazionale "non sanitaria", 27% esposizione sessuale, 10% non definibile. L'interruzione è avvenuta nel 38% dei casi nel momento in cui si è accertato che "la persona fonte" era HIV negativa. Dei 4248 casi rimanenti, il 49% ha riportato effetti collaterali: nella maggior parte dei casi erano stati prescritti farmaci non recenti.

Maggior frequenza di interruzione si è rilevata nelle donne e nei giovani (meno di 30 anni). In tutto si sono registrate 7 sieroconversioni, 3 delle quali alla loro seconda PEP, 6 omosessuali e 1 uomo eterosessuale. In conclusione, l'interruzione prematura della PEP sembra essere associata al sesso, alla percezione del rischio (positività o meno della persona "sorgente") e alla tollerabilità dei regimi prescritti. E' dunque vero che oggi abbiamo farmaci molto più tollerabili, tuttavia vi sono anche altri fattori che possono determinare l'interruzione della PEP prima del previsto.

Lo studio EMIS è stato compiuto nella maggior parte dei paesi europei nel 2010 attraverso la compilazione on-line di un questionario composto di ben 278 domande rivolto agli MSM. Solo in Italia se ne sono raccolti oltre 16.000. Ci vengono mostrati dati di un sotto-studio (**Breveglieri M, CO06**) su 1096 MSM che hanno dichiarato la loro HIV-positività.

Quali sono i bisogni in merito alla prevenzione manifestati da queste persone e quali i

fattori di rischio sessuale? Circa il 33% ha dichiarato non soddisfazione in merito alla vita sessuale condotta, essendo presente una forte preoccupazione nell'essere possibile causa di infezione del partner.

Ben il 54% del sottogruppo che ha dichiarato di essere in una relazione stabile è in condizione di siero discordanza rispetto al partner. Solo il 36.9% di coloro che hanno effettuato sesso anale ha utilizzato il preservativo. Internet e cruising sono i principali canali di nuove conoscenze.

La paura della discriminazione è il principale fattore per cui si sceglie di non rilevare il proprio status sierologico (stigma score: 3.9): il 54.3% ha riportato "di essere stato rifiutato" nel momento in cui ha dichiarato il proprio status sierologico. Per questa popolazione è dunque auspicabile un intervento mirato al fine di dare strumenti per la eventuale gestione della disclosure del proprio stato sierologico. Anche il vissuto personale dello stigma risulta essere un fattore su cui focalizzare specifici interventi psico-sociali.

E' stato effettuato il primo survey (n = 503) nel nostro paese in merito alla PrEP (profilassi pre-esposizione) su MSM (**Corbelli G M, CO07**). Nonostante quasi tutti fossero sessualmente attivi, il 53% dei rispondenti non ne aveva mai sentito parlare. La PrEP è risultata "accettabile" dal 64% dei rispondenti: per il 48,5% è preferibile assumerla sotto controllo medico e per il 16% no.

Delle persone che hanno dichiarato che "non la avrebbero utilizzata", più della metà ha dato motivazioni in merito alla "non affidabilità". Il 33% ha posto invece il problema del timore che l'utilizzo potesse portare all'abbandono del preservativo. Invece, tra chi ha

dichiarato che l'avrebbe utilizzata, più della metà preferirebbe una strategia intermittente, il 60% ha dichiarato che non avrebbe comunque cambiato le proprie abitudini in merito all'utilizzo del preservativo. In conclusione, gli MSM italiani sembrano abbastanza informati in merito alla PrEP e l'accettazione di questa strategia risulta superiore rispetto ad analoghi sondaggi effettuati in altre nazioni (es.: Regno Unito).

TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Tra i regimi NRTI sparing uno studio mostra un regime a due farmaci, Etravirina + Darunavir/r, sperimentato su 46 pazienti pluri-trattati (**Gazzola L, CO09**), dei quali 11 hanno assunto DRV/r al dosaggio 800 mg QD. Al basale, 19 avevano viremia rilevabile, oltre la metà avevano una mutazione primaria ad IP ed erano NNRTI-experienced. 7 pazienti hanno interrotto il regime per varie cause: 1 per mancata risposta virologica, 2 per rash e 4 per semplificazione.

Tutti hanno soppresso la viremia, nonostante il riscontro di qualche blip. Un'analisi farmaco-economica ha evidenziato che il regime ha portato un risparmio di 105 Eur/paziente/mese e ben di 438 Eur/paziente/mese in caso al basale la carica virale fosse non rilevabile. Il regime si è dimostrato favorevole dal punto di vista dell'efficacia, della sicurezza e anche della costo-efficacia.

L'associazione Raltegravir + Nevirapina è sempre stata attrattiva per ragioni di poca tossicità, tuttavia pochi sono i dati di efficacia in letteratura. Un'analisi retrospettiva su 75 pazienti (**Montrucchio C, CO10**) di 6 centri clinici italiani ha mostrato la sicurezza e l'efficacia di questa strategia di switch. Le ragioni per cui il clinico aveva scelto questa associazione sono principalmente riferibili





INTERVISTA AL DR. GIOVANNI GUARALDI, POLICLINICO DI MODENA

Delta: Ritieni che l'effetto antinfiammatorio e ipolipidico della statina abbia anche un effetto sulla redistribuzione dei grassi corporei?

Guaraldi: La redistribuzione non è causata dal colesterolo, ma da un processo ben più complesso stimolato oltre che dall'infiammazione, anche dall'invecchiamento. La statina aiuta a non aumentare il rischio cardiovascolare e a diminuire i lipidi nel sangue. Forse ha un effetto indiretto sulla lipodistrofia, ma non vi sono studi mirati a questo aspetto.

Delta: L'ezetimibe, aiuta nel processo di controllo del colesterolo?

Guaraldi: Ho visto, con l'uso di ezetimibe, una diminuzione del 20% dei valori lipemici. Il farmaco inibisce l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale. E' probabile che, di conseguenza, abbia un effetto anche antinfiammatorio, ma non vi sono studi al riguardo.

Delta: E il tesamorelin, che fine ha fatto dopo la bocciatura europea?

Guaraldi: Ho notato un forte effetto antinfiammatorio del tesamorelin a livello del sistema nervoso centrale. Purtroppo le autorità europee hanno deciso di non approvarlo sostenendo che si tratta di un farmaco che ha una funzione estetica. Viceversa, è stato provato da vari studi che la diminuzione della circonferenza addominale si correla con la diminuzione di rischio cardiovascolare. Negli USA è molto conosciuto ed usato.

Delta: Novità sull'invecchiamento e HIV?

Guaraldi: Già si sa molto. Un campo interessante da esplorare potrebbe essere quello di studiare i fattori dell'invecchiamento del derma in HIV. Ad esempio, si dovrebbe studiare come reagiscono collagene e fibre elastiche in presenza del virus. Si potrebbe capire quale ruolo gioca il virus nell'invecchiamento e di conseguenza si potrebbero dedurre i fattori patogenetici dell'invecchiamento.

alle tossicità del regime precedente (alti trigliceridi, lipodistrofia, problemi renali), ma anche alla coinfezione HIV/HCV in 14 casi. 10 pazienti hanno assunto RAL + NVP QD, mentre i rimanenti 65 hanno assunto i farmaci BID.

Dopo circa 82 settimane di follow-up, si è riscontrato solo 1 fallimento virologico con somministrazione QD. Notevoli i benefici sui lipidi. Il regime si è dimostrato dunque interessante, sicuro, ben tollerato ed efficace nei due anni di osservazione.

Tra le caratteristiche favorevoli di Raltegravir derivanti dagli studi registrativi, vi è il beneficio immunologico (più crescita dei CD4). In pratica clinica, però, sono pochi i dati disponibili che contemplano un braccio di controllo. Un'analisi proposta dal S Raffaele (**Carbone A, CO11**) su 1246 pazienti (363 che hanno assunto RAL e 883 no) evidenzia come, una volta confrontati per omogeneità di caratteristiche (viremia, CD4, CD8 al basale, modalità di acquisizione dell'infezione, positività per HCV, terapia prescritta), in 3 anni di follow-up l'utilizzo di RAL è associabile con significatività ad un più rapido raggiungimento della non rilevabilità della carica virale ed a un più favorevole profilo immunologico. Il cambiamento più rilevante di CD4 si è verificato nel momento in cui RAL è stato associato a Maraviroc.

Uno studio osservazionale multicentrico (**Colafigli M, CO14**) ha evidenziato come lo switch a regimi terapeutici contenenti 2 NRTI e 1 farmaco di nuova generazione (o NNRTI di seconda generazione- Etravirina, ETR o inibitore dell'integrasi- Raltegravir, RAL) possa essere un'opzione praticabile.

L'analisi ha coinvolto 164 pazienti che hanno cambiato terapia per qualunque causa: il 96% ha switchato a RAL + 2NRTI e il 4% a ETR + 2NRTI. 8 i fallimenti virologici con RAL (incidenza: 3 per 100PY) e 29 sospensioni di terapia (incidenza: 11 per 100PY), nessun evento di sospensione è accaduto nei pazienti che assumevano ETR.

Migliorato il profilo dei lipidi e della funzionalità epatica. La strategia, complessivamente, può dunque essere presa in considerazione, specie se per ragioni di tossicità.

QUANDO NON FINISCE MAI...

LA DIARREA, SPESSO, È UNA MINACCIA PER LA QUALITÀ DELLA VITA DELLE PERSONE CON HIV. SI TRATTA DI EFFETTO COLLATERALE COMUNE CHE A VOLTE SI AGGIUNGE AD ALTRI PROBLEMI GASTROINTESTINALI QUALI LA NAUSEA, IL VOMITO ED IL DOLORE ADDOMINALE.

Circa il 60% di persone con HIV riferisce diarrea, ma l'eziologia, gli strumenti di controllo e la durata (acuta o cronica) variano da soggetto a soggetto.

Per diarrea acuta si intende la presenza di oltre tre scariche al giorno e uno studio clinico (Siddiqui et al.) ha dimostrato che è quattro volte più presente nelle persone sieropositive ed in particolare nel 92% di coloro che assumono la terapia antiretrovirale (ARV).

QUALITÀ DELLA VITA (QOL)

La diarrea o le scariche liquide sono state spesso associate alla percezione del peggioramento della QOL e circa il 40% delle persone la percepiscono come un fattore che incide sulla propria vita sociale dato che le obbliga a programmare le proprie possibilità di spostamento.

Da un punto di vista psicologico, si tratta di un effetto collaterale che può condizionare le persone in ARV a interrompere o alterare lo schema terapeutico.

EZIOLOGIA

Le infezioni opportunistiche gastrointestinali sono causa comune di diarrea in persone in fase avanzata di AIDS e possono essere causate da una varietà di patogeni tipici nell'HIV quando la conta di CD4 è al di sotto di 200. Ma può colpire in ogni fase dell'HIV e per molteplici ragioni anche non infettive quali i farmaci antiretrovirali, la presenza di HIV nel tratto intestinale, le situazioni pre-tumorali e tumorali, la pancreatite.

DIARREA DA ARV

Molti studi clinici hanno riportato che l'ARV spesso è causa di diarrea almeno nelle prime settimane ed è collegata all'uso di tutte le classi di farmaci. In particolare, il ritonavir, anche se usato solo come potenziatore, rimane il responsabile dell'evento avverso e la sua prevalenza dipende anche dall'inibitore della proteasi ad esso associato.

I dati suggeriscono che la diarrea da ARV può essere causata da vari meccanismi tra cui l'aumento di conduzione del cloro calcio-dipendente, dall'apoptosi, dalla necrosi e dalla diminuita proliferazione di cellule dell'epitelio intestinale.

Gli studi di Braga Neto et al. sull'apoptosi hanno anche dimostrato che oltre agli IP, anche gli NRTI alterano la morfologia intestinale e la secrezione elettrolitica, suggerendo che ambedue le classi possono contribuire o aggravare le enteropatie infettive e indurre diarrea attraverso un meccanismo di secrezione.

ENTEROPATIA DA HIV

È una forma di diarrea che può presentarsi durante la fase acuta dell'infezione fino alla fase di AIDS, anche se non vi sono patogeni identificati. Può migliorare con l'ARV, ma il meccanismo patogeno rimane sconosciuto e può comportare conseguenze sul tratto intestinale e soprattutto nel tessuto linfonodale dell'intestino.

L'attivazione immunitaria e l'infiammazione cronica possono contribuire all'enteropatia e all'alterazione della flora batterica, in presenza di aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie (IL-1, 4, 6, 10...) e di macrofagi 1 alpha e 1 beta osservati nelle biopsie del duodeno. In generale l'aumento dei livelli di proteine pro-infiammatorie e l'infiammazione cellulare delle mucose suggeriscono la presenza anche d'infiammazione a livello del colon e possono rappresentare una condizione che facilita la frequenza di diarrea.

DIAGNOSI

Innanzitutto bisogna considerare la quantità di scariche nella giornata e la storia clinica e quella della terapia. Anche la durata della diarrea aiuta a determinare se si tratta di un fatto acuto o di cause patologiche croniche. Si considera, generalmente, diarrea cronica quella che ha una durata maggiore di quattro settimane.

Come primo approccio, bisogna valutare se la diarrea è collegata all'inizio o al cambiamento della terapia antiretrovirale. Se il sintomo va oltre a 3-4 scariche al giorno e persiste oltre le 4 settimane, la terapia deve essere rivista.

La conta dei CD4 aiuta a comprendere possibili infezioni opportunistiche e la risposta all'ARV. Sono consigliati anche l'esame microbiologico delle feci con la cultura dei patogeni enterici, l'esame microscopico

di parassiti ed il test per il clostridium difficile. Se non si riescono ad identificare i patogeni, è opportuno effettuare una endoscopia per approfondire lo studio con una biopsia. L'endoscopia deve essere considerata maggiormente nei casi di pazienti con meno di 200 CD4. Tale procedura può aiutare anche a rilevare la presenza d'infezioni quali il citomegalovirus e la giardiasi o altre patologie non associate all'HIV.

Il controllo radiologico o la visualizzazione diretta durante la colonscopia possono anche aiutare ad identificare lesioni del tratto gastrointestinale dovute a sarcoma di Kaposi o linfoma non-Hodgkin.

TRATTAMENTO

Il trattamento associato alle patologie infettive elencate deve essere scelto dal medico. Per la diarrea non infettiva vi sono tre classi di farmaci: assorbenti, antipropulsivi o rallentatori della peristalsi intestinale e agenti antisecrezione. Il medico saprà suggerire la scelta più adatta al caso. Possono essere considerati anche aggiustamenti dell'alimentazione ed essere inclusi vegetali ad alto contenuto di fibra.

Fonte: CID 2012:55 (15 September) • REVIEWS OF ANTI-INFECTIVE AGENTS



L'ITALIA DELL'HIV

PUGLIA

abruzzo basilicata calabria campania emilia-romagna friuli-ven



ignoranza, collegati l'uno agli altri, sono un ostacolo insormontabile per l'accesso ai test di routine per le persone che hanno comportamenti a rischio. La poca informazione sull'HIV, gestita male dalle autorità sanitarie, non permette di distinguere la differenza tra HIV e AIDS. La percezione della differenza tra presenza del virus e danno immunologico da AIDS, oltre a incutere la paura di essere riconosciuti e commentati come portatori di un'infezione contagiosa e mortale, non è ancora chiara.

IL TACCO DEL MEDITERRANEO

Ma la Puglia non evoca solo pensieri di "campanile", fa pensare alle vacanze, al mare, al divertimento pur non essendo solo turismo, sole, cultura e castelli svevi. La Puglia è stata anche punto di arrivo degli immigrati albanesi; regione di colori forti, vini pregiati e agricoltura eccellente, terra di Nichi Vendola, uno dei pochi politici che si commuove di fronte a due uomini che crescono la loro figlia avuta da una maternità surrogata; che è riuscito a non farsi ingabbiare nei cliché e a vincere le elezioni in una regione omofobica. Naturalmente, c'è chi lo ama e chi no; come un consigliere comunale del nord che ha detto di lui: "Vendola è viscido quanto la vaselina che usa", non sapendo che la vaselina non si usa da decenni.

IL PREGIUDIZIO: PAURE E INCERTEZZE

Un giovane di Cerignola (FG) comunica tutto il disagio vissuto fino a pochi anni fa nella sua città natale, che definisce *fuori al mondo civile*, proprio perché sieropositivo. Un'intolleranza totale, dice, tanto da citare un fatto di cronaca, in cui un fratello minore ha accoltellato il maggiore solo perché palesemente omosessuale.

Pur desiderando di andarsene, questo giovane per molto tempo ha cercato di non mollare. Sua madre era l'unica a sapere. E lui, pur di non destare sospetti, percorreva più di cento chilometri, fino a Bari, dove era in cura presso un centro di malattie infettive.

Adesso che vive in una grande città, questo ragazzo ha ripreso in mano la sua vita, forte di tanta sprone avuta nei forum della rete; ci è voluta una volontà enorme prima di trovare dentro di sé quello spiraglio di luce e quel

coraggio atti a far fronte alle proprie insicurezze paralizzanti.

POLICLINICO DI BARI MALATTIE INFETTIVE

Il reparto Malattie Infettive dell'Ospedale Policlinico di Bari ha come Direttore il Professor Angarano. Il reparto è centro di riferimento regionale per la diagnosi e terapia HIV-AIDS, per la diagnosi e terapia delle epatiti virali acute e croniche e centro di riferimento regionale per la prevenzione delle malattie infettive.

Da doctoralia.it, un sito dove i pazienti possono esprimere commenti riguardo ai medici, alle cure ospedaliere e alle strutture, sappiamo che presso il Day Hospital lavora il Prof. Maggi. Alcuni commenti su di lui:

"Dico solo: magari ci fossero più medici come il Professore Paolo Maggi. Solo il Prof. Maggi ha interrotto il mio girovagare tra specialisti medici. Lui è stato la chiave di volta della soluzione del mio problema. Medico di una professionalità elevata e rara. Visite lunghe e accurate. Grazie..."

"Dopo aver girato per mesi vari specialisti inutilmente, alla fine il Prof. Maggi (circa un'ora e mezza di attenta visita) ha azzeccato la diagnosi!!!"

"Dopo averlo conosciuto e aver letto il suo libro, credo che il Prof. Maggi sia un medico diverso, che non si limita solo alla cura tradizionale, spero continui."

IL PARERE DEL PROFESSOR MAGGI

DELTA: *Alcune persone provano imbarazzo nel comunicare eventuali infezioni opportunistiche a causa del loro stile di vita. Qual è il suo approccio perché il paziente non tema di sentirsi giudicato e lei riesca ad ottenere le informazioni necessarie per curarlo?*

MAGGI: lo credo fermamente che una malattia, in generale, debba essere svincolata da ogni legame con la colpa. Insisto molto, con ogni mio mezzo, e in ogni occasione, sull'importanza di questo pensiero. La Puglia è una terra in cui ancora forte è l'influenza delle antiche tradizioni. Ma non tutte meritano di essere conservate. Ancora forte è, nella nostra cultura, il concetto

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

Secondo i dati dell'ISS nel 2011 le nuove segnalazioni per diagnosi da HIV sono state 148, pari a 3,8 per 100 mila abitanti.

I dati non rappresentano una retrospettiva accurata dell'infezione dal 1985, in quanto i dati sono stati rilevati solo dal 2007 con 83 casi, 126 e 142 negli anni seguenti.

Anche i casi di AIDS notificati nel 2011 sono in aumento, 41 in più rispetto all'anno precedente.

PERCHÈ QUESTI AUMENTI?

In Italia il pregiudizio è la paura di tutti, soprattutto nel meridione, dove nelle piccole cittadine, per educazione e cultura, lo si vive con maggiore intensità.

Maschilismo, omofobia, pettegolezzo e

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

della malattia sacra. Noi siamo la terra della taranta, la terra del ri-morso, come scriveva Ernesto De Martino. D'altronde legare un'infezione a un comportamento per cui si dovrebbe avere un ri-morso è un'operazione del tutto inaccettabile: a quale fumatore neghiamo il conforto e la solidarietà perché ha sviluppato una malattia legata al fumo, come un tumore al polmone o un infarto? E quale diabetico deve vergognarsi del suo stato di salute, anche se ha abitudini alimentari scorrette? Però culture arretrate continuano ad utilizzare questa infezione per attribuirle marchi d'infamia a persone che hanno fatto, liberamente, percorsi diversi.

Generalmente, quando visito per la prima volta un paziente sieropositivo, cerco di proporgli tre pensieri forti: l' HIV è un'infezione come le altre e, se curata, non interferisce sulla progettualità di vita che ciascuno di noi si è costruito; che medico e paziente devono costruire un'alleanza sulla terapia: il medico si impegna a proporre la terapia più efficace e più adatta al singolo paziente, il paziente deve impegnarsi a seguirla con scrupolo; il terzo punto è: questa infezione non è una colpa: nessun problema di salute si supera se, oltre che dal corpo, non se ne va anche dalla mente e il primo passo è liberarsi dal senso di colpa.

Certo, è ancora presto perché questa idea diventi patrimonio diffuso della nostra società, ma io mi accorgo che, se essa diventa parte dell'alleanza tra medico e paziente e riesce a diffondersi almeno nella famiglia di quest'ultimo, il beneficio sulla sua qualità della vita è immenso.

DELTA: *La percentuale di persone che si presenta con danno immunologico grave è alta. Qual è il motivo del sempre maggior numero delle diagnosi tardive?*

MAGGI: Credo che questo punto si colleghi molto strettamente al precedente. Intanto temo che in Puglia il tasso di sottoutilizzo sia ancora alto perché, almeno alcuni tra i nostri Centri hanno, negli ultimi anni, sottovalutato il valore fondamentale della segnalazione di nuove diagnosi di HIV. Ma è anche vero che soffriamo (e questo non vale solo per la Puglia) di intollerabili amnesie cultu-

rali in relazione all'infezione da HIV che è stata circondata da attenzioni persino eccessive fin quando faceva scoop giornalistico. Quando lo scoop doveva lasciare il posto alla corretta e pacata informazione, tutti se ne sono dimenticati. Sono così nate generazioni di pazienti che, non avendo vissuto gli anni '80 e '90 del secolo scorso, gli "anni di piombo" di questa storia, hanno contratto l'infezione per semplice sottovalutazione del rischio.

Questo li ha portati poi, in alcuni casi, ad acquisire la consapevolezza dell'infezione molto tempo dopo averla contratta o, addirittura, credere di non averla acquisita affatto, salvo poi sviluppare un AIDS conclamato. In realtà, trovo che le diagnosi tardive siano molto più legate ad una scarsa consapevolezza che a problemi di accesso alle strutture specialistiche.

La Puglia è certamente una regione in cui la sanità ha grandi problemi, ed è in corso uno sforzo immenso per portarla a standard di eccellenza, con sacrifici enormi per tutti, ma credo di poter dire che la nostra rete infettivologica sia una delle migliori in Italia.

COME MINE VAGANTI

Sieropositività e omosessualità sono due condizioni che spesso trovano un punto d'incontro nella classe delle minoranze, per lo più emarginate e vilipesi.

Si può, però, lasciare il dramma per la commedia, un po' amara, ma pur sempre gradevole, come il film di Ferzan Ozpetek, *Mine vaganti*.

Un personaggio, a proposito del titolo, chiarisce: "portano il disordine, prendono le cose e le mettono in posti dove nessuno voleva farcele stare, scombinano tutto, cambiano i piani."

Ozpetek traccia con leggerezza una condizione del terzo millennio che mostra l'Italia bigotta, non solo sull'omosessualità, ma anche sulla famiglia. Come lui stesso dice, "Con questo film dopo anni getto uno



sguardo, spero più maturo ma anche più divertente, sul grande tema della famiglia. Un tema che nonostante le trasformazioni sociali rimane più misterioso e stimolante che mai".

I drammi (nel cinema, in televisione e in letteratura), che pongono al centro l'omosessualità (non tanto come modello borghese della sensibilità o della raffinatezza, quanto istanza di libertà, capace ancora di suscitare resistenze e sollevare ribellioni) o la sieropositività (non più tragica fine nella vergogna di aver peccato, ma piuttosto occasione di reagire senza lasciarsi sopraffare), possono aiutare a sconfiggere "la morte nel cuore" che viene fuori dallo spaccato della realtà, perché solo così la sensibilizzazione delle masse potrà raggiungere traguardi in linea con nazioni ben più avanti su diritti umani e sociali.

GIORNATE NADIR 2013

DALL'11 AL 13 APRILE, 70 PERSONE APPARENENTI A 31 ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI E/O DELLE COMUNITÀ COLPITE DA HIV/AIDS HANNO PARTECIPATO AL NOSTRO EVENTO. PROPONIAMO UNA SINTESI DEI PROGETTI FORMATIVI - INFORMATIVI.

HIV PATIENT'S JOURNEY

Applicare le Linee Guida Italiane per l'ottimizzazione e la sostenibilità del percorso diagnostico-terapeutico del paziente

E' una mappatura di processo che consente la riconfigurazione del percorso di cura dal punto di vista del paziente al fine di migliorare la qualità dell'assistenza offerta (BMJ 2010, VOL. 341). In particolare si sono analizzati i seguenti aspetti:

- La definizione dei parametri di qualità e ottimizzazione del processo di cura e intervento sul paziente, con particolare attenzione alle lacune da intendersi come tutto ciò che può costituire un ostacolo con il mondo sanitario.
- Le emozioni e le sensazioni che il paziente ha nel percorso di cura e nel suo microcosmo extra-ospedaliero.
- L'individuazione delle tappe a maggiore criticità per il raggiungimento degli obiettivi di cura.

Da questo progetto emergerà una fotografia dettagliata che sarà un utile strumento di ragionamento al fine di migliorare l'applicazione delle Linee Guida Italiane di gestione della patologia.

Hanno collaborato con noi: A. Lazzarin (Milano), A. Ammassari (Roma), A.M. Cattelan (Rovigo), G.M. Corbelli (Roma), G. D'Ettore (Roma), G. Orofino (Torino), S.Rusconi (Milano), M.G. Marini e L. Reale (Fondazione ISTUD, Milano).

Ringraziamo *AbbVie Virology* per il sostegno a questa iniziativa.

LA STRATEGIA STA (Simplified Treatment Approaches)

Una "risposta complessiva" per gestire una patologia sufficientemente diffusa

E' possibile progettare ed eseguire tutti gli studi clinici di cui si avrebbe necessità per comprendere le aree grigie della gestione di una patologia? Gli studi clinici reperibili in letteratura sono progettati secondo un principio di oggettività o sovente sono obiettivo-dipendenti? I criteri stabiliti nel disegno di

uno studio clinico (es.: chi è eleggibile, che analisi statistica fare, ecc.) possono essere *influenzatori* del risultato? Sono alcuni dei quesiti che ci hanno spinto a esplorare alcuni determinanti alternativi all'EBM (Evidence Based Medicine) classica: la medicina narrativa, i database amministrativi e i survey delle associazioni di pazienti.

Nello specifico, i relatori hanno riportato dati dai loro database amministrativi (INMI Spallanzani, S. Raffaele e coorte di Bergamo) che hanno evidenziato come la strategia STA sia sovente preferita dai pazienti e complessivamente costo-efficace. In sintesi, i dati derivanti da una popolazione di "pazienti reali" possono costituire un osservatorio complessivo alternativo, più rispondente alla realtà, che aiuti a pesare e valutare meglio i riscontri che ci provengono dagli studi clinici, aumentando la *patient-perspective* e le *reali necessità della patologia*.

Hanno collaborato con noi: A. Ammassari (Roma), A. Castagna (Milano), G.M. Corbelli (Roma), F. Maggiolo (Bergamo).

Ringraziamo *Gilead Sciences* per il sostegno a questa iniziativa.

PAPILLOMA VIRUS E HIV: UNA PERICOLOSA SINERGIA "DA FERMARE"

Il ruolo della vaccinazione anti-HPV

Negli Stati Uniti, il 75% di uomini e donne sessualmente attivi sono stati esposti ad HPV (Papilloma Virus) nella loro vita (Koutsky, Galloway et al. 1988). La prevalenza di HPV nelle ragazze e nelle giovani donne varia dal 28% all'82% (Burk, Ho et al. 1996; Brown, Shew et al. 2005), tra i ragazzi e i giovani adulti dal 29% al 48% (Kataoka, Claesson et al. 1991; Svare, Kjaer et al. 2002). I rapporti insertivi rappresentano la più efficace modalità di infezione, sebbene HPV possa essere trasmesso anche attraverso contatti cutecute (mucosa-mucosa). Pur non essendo disponibili dati certi in Italia, non si pensa che la tendenza sia differente.

Il rischio di acquisire HIV è 2 volte superiore nelle donne con infezione da HPV. Sono solo due gli studi negli uomini ed entrambi

mostrano una chiara associazione. La vaccinazione per le donne è costo-efficace se paragonata ai programmi di screening basati su esame citologico/PAP test, mentre al momento nella popolazione maschile, per essere costo-efficace, dovrebbe essere diretta verso popolazioni specifiche.

La vaccinazione anti-HPV nelle persone con HIV ha un eccellente profilo di sicurezza ed è in grado di indurre una risposta anticorpale simile a quella ottenuta negli HIV-negativi. Non sono ancora disponibili studi clinici sull'efficacia di questa vaccinazione nel prevenire le neoplasie HPV-associate in pazienti con HIV/AIDS, tuttavia la vaccinazione quadrivalente risulta attrattiva e da valutarsi visto il profilo, gli studi e le implicazioni epidemiologiche precedentemente prospettate.

Ha collaborato con noi A. Cingolani (Roma).

COMMUNITY DAY

Sabato 13 Aprile 2013, il Prof. Guido Antonelli (Professore Ordinario di Virologia, Università La Sapienza, Roma) ha tenuto una relazione dal titolo *'Monitoraggio virologico di HIV: futura diagnostica utile alla gestione delle persone con HIV'*, toccando i temi della viremia residua, dell'HIV-DNA, della diagnostica rapida, facendo riflettere la platea sui vari aspetti interpretativi.

Sono infine state identificate alcune priorità da parte delle associazioni su cui concentrare le energie per il prossimo futuro:

- Accesso ai farmaci sul territorio nazionale.
- Strategie di Screening.
- Carcere e disponibilità delle terapie (HIV e HCV).
- Privacy e anonimato.
- Discriminazione e stigma.
- Prevenzione.
- Persone con HIV che viaggiano/emigrano: assistenza all'estero.



IMPORTANZA DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Comorbidità, co-terapie e coinfezione HIV/HCV

Le interazioni possono avere differenti meccanismi (non solo inibizione o induzione del metabolismo), possono alterare la quantità di farmaco disponibile nell'organismo con potenziale impatto su efficacia e tossicità ed inoltre, l'effetto di un farmaco interagente nel tempo è diverso in funzione del meccanismo di interazione. Il rischio di interazione è funzione del numero di farmaci assunti dal paziente, ecco perché l'allerta deve essere maggiore in presenza di paziente anziano e/o comorbidità/coinfezione. Tale rischio è spesso sottostimato nella pratica clinica, specialmente in una patologia come l'HIV, nella quale sovente sono più medici di varie specialità ad intervenire nel percorso di cura al fine di comporre la "terapia complessiva del paziente".

In particolare, alcune classi di farmaci antiretrovirali hanno un rischio di interazione significativamente ridotto rispetto ad altre (per es. INI, Inibitori dell'Integrasi vs. NNRTI o IP).

Nella gestione della coinfezione HIV/HCV, con l'avvento dei nuovi farmaci ad azione diretta su HCV, particolare attenzione va riservata all'associazione di questi con quelli anti-HIV: il rischio di interazioni reciproche può compromettere l'esito della cura.

Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM) rappresenta un utile ausilio al fine di individualizzare la terapia con farmaci per i quali sia stata dimostrata una chiara correlazione tra concentrazione ed effetto terapeutico e/o tossico, un margine terapeutico limitato ed un'ampia variabilità farmacocinetica inter-individuale.

Un importante riferimento, tuttavia non risolutivo vista l'unicità di ogni paziente, è il sito <http://www.hiv-druginteractions.org>.

Ha collaborato con noi S. Bonora (Torino).

Ringraziamo *MSD Italia* per il sostegno a questa iniziativa.



NECESSITÀ ED ESIGENZE DELLE PERSONE HIV+ IN TERAPIA

La medicina personalizzata da un punto di vista pratico

Le Linee Guida Italiane per la gestione della patologia sono un utile strumento per garantire l'appropriatezza, tuttavia occorre non cadere nel facile errore di standardizzare il percorso diagnostico-terapeutico all'eccesso.

La personalizzazione della cura è una regola aurea che deve trovare spazio e considerazione anche in termini pratici, non solo dunque come approccio olistico, seppur doveroso, nei confronti della persona.

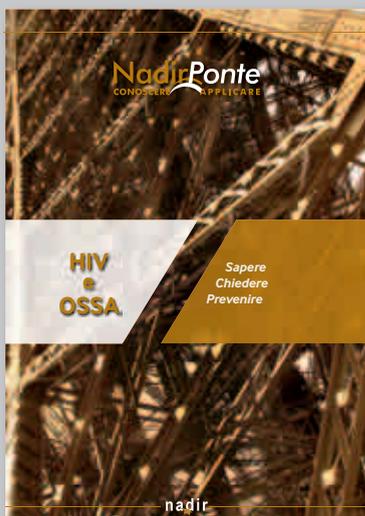
In particolare, sarà l'intersezione tra le *caratteristiche individuali*, i *farmaci assunti* e la *diagnostica* a fornire una possibile *chiave di pre-allerta*, utile tanto al medico quanto al paziente, al fine di individualizzare gli interventi sulla persona.

Son stati quindi individuati, a titolo esemplificativo, alcuni profili di pazienti particolarmente a rischio di "non personalizzazione" cui invece, un approccio generalizzato, non consentirebbe una gestione clinica appropriata.

Semplici strumenti diagnostici, anche di "auto-compilazione" da parte del paziente, quali ad esempio l'algoritmo di Framingham e/o Frax, rispettivamente per il calcolo del rischio cardiovascolare e frattura, potrebbero essere utili ad allertare medici o centri clinici, soprattutto in un periodo in cui è in atto una razionalizzazione delle risorse economiche ed umane in sanità, che sovente costringe a visite sempre più rapide, visto il continuo aumentare delle persone con HIV in carico alle strutture.

Ha collaborato con noi M. Borderi (Bologna).

Ringraziamo *ViiV Healthcare* per il sostegno a questa iniziativa.



OSSA E RENI

Il seminario è stato anche un'occasione per lanciare due monografie della collana NadirPonte che affrontano le patologie delle ossa e dei reni collegate all'HIV, sostenuti da Janssen-Cilag.

Entrambi i numeri intendono allertare le persone con HIV su ognuna di queste comorbidità e sono anche disponibili on-line sul sito www.nadironlus.org.

Ringraziamo **tutti quanti per la stima dimostrata.**

SOSPENDERE LA TERAPIA, CONTROLLARE IL VIRUS: COSA SAPPIAMO?



CHI INIZIA LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE È ANGOSCIATO DAL FATTO CHE SIA PER TUTTA LA VITA, SENZA INTERRUZIONE.

DALLA FINE DEGLI ANNI '90 ALCUNI LAVORI SCIENTIFICI DESCRIVONO CASI DI PERSONE CON HIV CHE, DOPO LA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA (ART), SONO IN GRADO DI CONTROLLARE SPONTANEAMENTE LA REPLICAZIONE DEL VIRUS IN MODO PIÙ O MENO EFFICIENTE. SONO I

COSIDDETTI POST-TREATMENT CONTROLLERS (PTC). CHE COSA SAPPIAMO DI QUESTE PERSONE E QUANTE SONO?

LE PROSPETTIVE CHE EMERGONO DA QUESTO STUDIO CONFERMANO L'IMPORTANZA, PER CHI HA COMPORTAMENTI A RISCHIO, DI FARE IL TEST REGOLARMENTE PER COGLIERE, EVENTUALMENTE, L'INFEZIONE NELLA SUA FASE INIZIALE.

INTRODUZIONE

Il primo caso, pubblicato sul New England [1] nel 1999, fece un enorme scalpore e si tratta del famoso "paziente di Berlino" (ne è stato descritto un altro più recentemente, ma si trattava di un paziente sottoposto a trapianto di midollo). L'anno successivo è la volta di un gruppo di persone sieropositive seguite presso il Massachusetts General Hospital di Boston, studio pubblicato su Nature [2], e anche il nostro gruppo, seppure il lavoro non sia stato pubblicato su riviste prestigiose come le due precedenti, ha contribuito nel 2004 ad identificare pazienti con HIV aventi le medesime caratteristiche [3].

Ricerche più recenti [4, 5] hanno fornito informazioni simili, suggerendo tra l'altro come l'interruzione di terapia compiuta in fasi differenti dell'infezione conduce a risultati molto diversi. Esiste, infatti, un comune denominatore tra i pazienti che hanno mostrato quest'andamento particolarmente favorevole a seguito della sospensione della ART: **tutti erano stati trattati durante le fasi precocissime dell'infezione da HIV, cioè durante l'infezione acuta.**

Questo ha portato a non avere una ripresa della replicazione virale, come comunemente invece accade una volta interrotta la ART, la quale aveva determinato una solida soppressione della replicazione virale e, in genere, una normalizzazione pressoché completa del numero delle cellule CD4 circolanti.

CHE COS'È L'INFEZIONE ACUTA?

È la prima fase dell'infezione da HIV, ossia il periodo compreso tra il momento dell'infezione e la completa sieroconversione sierologica. La durata di questa fase è con-

venzionalmente di 2-4 settimane ed è caratterizzata da una serie di segni e sintomi aspecifici che vengono raggruppati nella cosiddetta *sindrome retrovirale acuta*, ma circa il 50% delle persone in questa fase risultano essere totalmente asintomatiche.

In questa fase si osserva un aumento della viremia plasmatica, che corrisponde a una fase d'intensa replicazione virale e di alta infettività; in seguito la viremia scende, parallelamente all'aumento dei linfociti T e alla risposta citotossica specifica dei linfociti T CD8⁺ nei confronti del virus. Fin dall'inizio, infatti, il sistema immunitario reagisce all'infezione virale con la risposta citotossica CD8 mediata, a differenza degli anticorpi neutralizzanti che sono prodotti solo in seguito.

Nel 2013, altri due importanti studi hanno confermato l'utilità del trattamento precoce dell'infezione da HIV [6,7]. È quindi comprensibile che questi studi suscitino un grande interesse tra la comunità scientifica e i pazienti stessi, perché evidenziano la prova dell'efficacia di interventi che possono modificare in modo permanente la storia naturale dell'infezione.

LO STUDIO VISCONTI

L'ultimo lavoro scientifico in ordine di tempo su questa materia è la ormai famosa *coorte VISCONTI*, molto citata dai blog delle persone con HIV. Riguarda un gruppo di pazienti francesi trattati durante l'infezione acuta, selezionati nell'ambito delle più numerose coorti (PRIMO CO5, CO15, CO18) coordinate in Francia dall'Agenzia Nazionale per la ricerca sull'HIV/HCV (ANRS).

Questi pazienti sembrano al momento con-

trollare il virus nonostante l'interruzione del trattamento. L'analisi ha incluso 14 soggetti (di un più ampio gruppo di 75) che avevano cominciato una ART in media 40 giorni dopo l'avvenuta infezione con una durata di almeno un anno (media tre anni). I dettagli scientifici del lavoro sono molteplici e richiederebbero una disamina lunga e complessa, ma il messaggio principale è che **il trattamento con ART iniziato durante l'infezione acuta ha causato una riduzione significativa e duratura dei reservoir virali** (costituiti da cellule a lunga sopravvivenza, invisibili al sistema immunitario, dai quali origina la ripresa della replicazione virale quando viene sospesa la terapia), **distribuiti principalmente in una sottopopolazione delle cellule T CD4 memoria, analogamente a quanto osservato negli "elite controllers" nei quali però era presente l'espressione di determinanti genetici protettivi quali HLA B27 o B57. Si è invece riscontrata presenza di HLA B35.**

A questo punto è importante ricordare chi sono gli *elite controllers* (EC): si tratta di persone con HIV in grado, in assenza di terapia, di impedire al virus di replicarsi, mantenendo la carica virale plasmatica al di sotto delle 50 copie/mL. Solo 1 persona ogni 300 con infezione da HIV è un EC.

La ragione di questo fenomeno non è del tutto chiara, tuttavia sappiamo che alcune caratteristiche genetiche giocano un ruolo importante nella sua genesi [9].

MA ELITE CONTROLLER SI È O SI DIVENTA?

Il quesito "attuale" che deriva dai dati epidemiologici relativi agli EC e la frequenza dei

PTC, rilanciato dopo la pubblicazione dello studio VISCONTI, è se il controllo della viremia post-terapia sia un evento che ricade nella probabilità di essere un EC, oppure è la terapia iniziata durante l'infezione acuta che gioca un ruolo importante nell'aumentare la possibilità di controllare spontaneamente la replicazione di HIV.

Al di là delle speculazioni biologiche e della loro plausibilità, vi è un dato molto rilevante che sembra suffragare l'importanza della terapia precoce: l'analisi della coorte europea Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE), che studia dal 1997 l'andamento clinico di soggetti con infezione recente/acuta, dimostra che circa il 5% dei pazienti che hanno iniziato precocemente una ART, una volta interrotto il trattamento per varie ragioni, è in grado di controllare la replicazione del virus. In buona sostanza, questo 5% rappresenta più di cinque volte il numero teorico di EC attesi in questa popolazione [10].

ERADICAZIONE FUNZIONALE VERSUS VIROLOGICA

Inevitabilmente lo studio VISCONTI ha dato ulteriore enfasi alla discussione se l'ipotesi di una eradicazione "funzionale" di HIV sia più realistica di quanto non lo sia quella "virologica" o "sterilizzante".

La differenza sostanziale tra queste due definizioni sta rispettivamente nel concetto di riuscire ad ottenere una sorta di armistizio tra ospite e HIV, attraverso l'uso della ART

(il caso dei PTC della coorte VISCONTI), con un virus che non si replica, ma permane latente in alcune sottopopolazioni cellulari, oppure mirare all'eliminazione completa di HIV da queste stesse sottopopolazioni, grazie all'ausilio di terapie aggiuntive alla ART (intensificazione, citochine, inibitori istone deacetilasi). Tuttavia, riguardo a quest'ultimo approccio, al momento ai tentativi promettenti in vitro si sono contrapposti fallimenti clinici ripetuti, indipendentemente dagli approcci utilizzati [11].

CONCLUSIONI

L'esistenza di rare persone con HIV che sono in grado di rimanere in buona salute con la completa soppressione della replicazione virale e in assenza di ART induce a considerare la possibilità che una cura

funzionale dell'infezione possa essere realizzabile. In merito, si stanno accumulando sempre più informazioni soprattutto sui meccanismi che ne sono responsabili.

Le evidenze che l'inizio della terapia durante la fase acuta dell'infezione gioca un ruolo importante nel favorire la condizione di PTC sono oramai numerose.

Queste conoscenze stanno già aiutando a progettare nuovi approcci terapeutici, da utilizzarsi in un futuro molto prossimo, ma è già chiaro che questi interventi non possono essere generalizzati a tutte le persone con HIV.

Giuseppe Tambussi
Dipartimento di Malattie Infettive
IRCCS - Ospedale San Raffaele

Bibliografia

1. Lisiewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, Jessen H, Lopalco L, Siliciano R, Walker B, Lori F. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1999 May 27;340(21):1683-4.
2. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, et al. (2000) Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 407: 523-526.
3. Rizzard GP, Guaraldi G, Lazzarin A, Pantaleo G, and Tambussi G. Long-term Control of HIV-1 RNA Replication following a Unique Supervised Treatment Interruption and Mycophenolate Mofetil Therapy in Patients Treated with HAART since Primary HIV-1 Infection. 11th CROI San Francisco 2004, Paper #400.
4. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS.* 2010;24(10):1598-1601.
5. Hamlyn E, Ewings FM, Porter K, Cooper DA, Tambussi G, et al. Plasma HIV viral rebound following protocol-indicated cessation of ART commenced in primary and chronic HIV infection. *PLoS One.* 2012;7(8):e43754.
6. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, Young JA, Clark RA, Richman



- DD, Little SJ, Ahuja SK. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):218-30.
7. SPARTAC Trial Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):207-17.
8. Sáez-Cirión A, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog.* 2013 Mar;9(3):e1003211.
9. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *International HIV Controllers Study. Science.* 2010 Dec 10;330(6010):1551-7.
10. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. Lodi S, Meyer L, Kelleher AD, Rosinska M, Ghosn J, Sannes M, Porter K. *Arch Intern Med.* 2012 Sep 10;172(16):1252-5.
11. Christine Katlama, S Lambert, L Assoumou, L Papagno, F Lecardonnell, G Tambussi, B Clotet, M Youle, D Costagliola, B Autran, and ERAMUNE-01 Study Group. Impact of Interleukin-7 and Raltegravir + Maraviroc Intensification on Total HIV DNA Reservoir: Results from ERAMUNE 01. 20th CROI Atlanta 2013, Paper #170aLB.

TUBERCOLOSI...

...IN PREOCCUPANTE AUMENTO ANCHE IN EUROPA, SUBDOLA, CONTAGIOSA, CURABILE, PIÙ PERICOLOSA NELLE PERSONE CON HIV

UNA VISIONE STORICA DEL PROBLEMA

La tubercolosi detta anche tisi, è una delle malattie più antiche tra quelle che hanno colpito l'intera umanità. La descrizione dei primi casi di tubercolosi precede l'identificazione del patogeno responsabile della malattia.

Se Ippocrate descriveva dettagliatamente la tisi come causa di distruzione del polmone, Aristotele sosteneva che la trasmissione della malattia avveniva dal soggetto malato a quello sano. Tuttavia bisogna arrivare al 1882 quando R. Koch individua nel *Mycobacterium tuberculosis* la causa della malattia tubercolare.

Lo scienziato insignito del premio Nobel nel 1905 cercò anche di preparare una sostanza che potesse essere utilizzata con scopi terapeutici contro questa malattia: la tubercolina. Quest'ultima sebbene non abbia l'effetto terapeutico sperato, viene utilizzata ancora oggi a scopo diagnostico. Infatti solo dopo il 1946, grazie alla formulazione della streptomina, si riuscì ad ottenere un trattamento e una cura efficaci.

L'EMERGENZA TBC E I SUOI COSTI SOCIALI

L'epidemiologia del *Mycobacterium tuberculosis* è strettamente legata alle modalità di trasmissione del patogeno. Il batterio infatti viene eliminato dalla persona malata con la tosse, l'espettorazione e attraverso l'emissione di microgoccioline di Flugge e sopravvive nell'aria per numerose ore. Da ciò si comprende come la diffusione della tubercolosi è sempre stata condizionata dal grado di civilizzazione dell'umanità e soprattutto dall'aggregazione delle popolazioni in comunità sempre più numerose che dunque rendeva-

no più facile la trasmissione interumana del patogeno. Infatti già dal seicento sono state descritte numerose epidemie negli agglomerati urbani europei e nell'ottocento anche nelle riserve indiane del nord-America si registravano numerosi morti per epidemie di tubercolosi. Se fino al primo lustro del secolo scorso la tubercolosi ha rappresentato un vero flagello, a partire dalla seconda metà del novecento l'incidenza di questa malattia in Italia, Europa e America è andata via via riducendosi senza tuttavia raggiungere mai l'eradicazione. Tuttavia come avviene per tutte le malattie infettive, quando non si verifica l'eradicazione del patogeno, spesso si assiste alla riemersione della stessa malattia infettiva.

Le cause alla base della riemersione della tubercolosi sono da ricercarsi negli aumentati flussi migratori, nella globalizzazione che ha visto aumentare gli scambi commerciali da paesi dove la tubercolosi non è stata mai controllata, nell'evoluzione dello stesso patogeno e nell'interazione dello stesso con altri microrganismi. Tuttavia non va trascurato come nei paesi industrializzati anche l'allungamento della vita media e la possibilità di sopravvivere a lungo anche in caso di malattie gravi e debilitanti possano contribuire a creare fattori concorrenti alla riemersione della tubercolosi. Oggi si stima che oltre un miliardo e settecento milioni di persone siano infettate da *Mycobacterium tuberculosis*; di queste ogni anno si ammalano diverse decine di milioni e alcuni milioni muoiono.

Sebbene la tubercolosi sia una malattia infettiva prevenibile e curabile, continua a rappresentare anche ai giorni nostri una vera emergenza sanitaria. A tal proposito nel 1993 l'OMS ha dichiarato l'emergenza globale a causa dell'importante ricaduta sociale, economica e sanitaria che accompagnano la malattia. Attualmente la tubercolosi impegna nell'Unione europea risorse per 750 milioni di euro all'anno e, considerati anche gli elevati tassi di farmaco-resistenza nella regione, rischia di costare ulteriori 12 miliardi di dollari

statunitensi nei prossimi cinque anni. Per tale ragione l'ufficio europeo dell'OMS ha elaborato un programma per la prevenzione e il contrasto della tubercolosi farmacoresistente in Europa per il periodo 2011-2015, considerando che tale area presenta tra i tassi più elevati al mondo di TBC multiresistente.

Tali numeri così importanti hanno reso altresì necessario dedicare una giornata nell'anno solare (24 marzo) alla lotta contro la tubercolosi al fine di aumentare nella popolazione la consapevolezza di tale problema.

SINTOMI, DIAGNOSI E TERAPIA

L'infezione da primo contatto con il bacillo della tubercolosi non evolve sempre in malattia tubercolare. L'ingresso del *Mycobacterium* nell'ospite è successivo al contatto diretto tra soggetto sano e soggetto con malattia tubercolare e determina l'infezione primaria che è spesso asintomatica; in alcuni casi l'infezione primaria è sintomatica e pertanto possono comparire quadri clinici diversi che comprendono: a) tubercolosi primaria morbigena semplice; b) tubercolosi primaria ad evoluzione tisiogena; c) adenopatia tisiogena ilo-mediastinica. Il soggetto che non sviluppa la malattia tubercolare è tuttavia a rischio per tutta la vita.

Nell'infezione primaria il soggetto ha micobatteri vivi che possono essere identificati mediante la reazione di ipersensibilità ritardata o intradermoreazione di Mantoux, la cui positività è data dalla comparsa di un indurimento cutaneo da 5 a 20 mm entro 48 ore dall'inoculazione nella zona in cui viene iniettata la tubercolina.

Il *Mycobacterium tuberculosis* pur potendo trovare una localizzazione in diversi distretti anatomici è quasi sempre associato ad una sintomatologia respiratoria. Il patogeno trova come sede elettiva di localizzazione l'apice polmonare dove rapidamente si formano granulomi e lesioni cavitarie. All'interno di tali lesioni l'intensa moltiplicazione del batterio, unita alla risposta infiammatoria locale, è alla base della liberazione di grandi quantità di

batteri all'esterno con la tosse e dunque con le goccioline di Flugge.

I sintomi caratteristici della malattia tubercolare sono il deperimento organico, la tosse, la sudorazione notturna, il calo ponderale e la febbre serotina che accompagnano l'evoluzione della malattia e che portano soltanto dopo un certo tempo il paziente a rivolgersi al medico. Proprio la sintomatologia subdola e la contagiosità rappresentano, in caso di diagnosi di tubercolosi, le maggiori indicazioni ad avviare ricerche sui contatti del paziente con lo scopo di indagare possibili contagi ed eventualmente dare indicazione alla profilassi.

La diagnosi di malattia si basa su una serie di esami che hanno lo scopo di distinguere la malattia latente e la malattia attiva, la localizzazione di malattia e il profilo di resistenza del germe. Il test della tubercolina pur rappresentando un caposaldo, ha numerosi svantaggi tra cui quello di non essere in grado di distinguere tra infezione da micobatteri ambientali e malattia da *Mycobacterium tuberculosis*. Per tale ragione è attualmente usato un test su sangue basato sulla individuazione di proteine specifiche di *Mycobacterium tuberculosis*.

Questo test di recente introduzione, chiamato test di ristimolazione linfocitaria con antigeni specifici basato sul rilascio di interferone, è in grado di identificare in modo selettivo i soggetti con tubercolosi.

Tuttavia pur rappresentando un avanzamento rispetto al test della tubercolina, anche questo esame non è in grado di distinguere i soggetti con infezione tubercolare latente da quelli con malattia tubercolare attiva. Pertanto, accanto a questi esami, vengono effettuati la ricerca del micobatterio nell'espettorato e nelle urine e il paziente viene sottoposto ad esami radiologici come la radiografia del torace. La convergenza delle informazioni provenienti da tutti questi accertamenti porta infine alla eventuale diagnosi di malattia.

La prognosi della malattia tubercolare è drasticamente cambiata dopo l'introduzione degli antibiotici; se nell'era preantibiotica la mortalità si stimava intorno al 50% nei primi 5 anni dall'insorgenza dei sintomi, oggi il decesso è un evento quanto mai raro.

TBC E HIV

L'evoluzione della malattia è strettamente condizionata da fattori intrinseci al paziente quali lo stato di malnutrizione, il deficit im-

munitario, la presenza di comorbidità; a tale riguardo si stima che i pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita abbiano un rischio di sviluppare la tubercolosi che è 100 volte maggiore rispetto ai soggetti sieronegativi per HIV. Infatti le persone con HIV/AIDS, che hanno un sistema immunitario depresso, sono particolarmente vulnerabili alla tubercolosi: tale vulnerabilità si traduce non solo in una maggiore probabilità di sviluppare la malattia attiva ma anche in una progressione molto più rapida delle due singole infezioni. Infatti in corso di infezione da HIV la probabilità di progressione è molto superiore a quello atteso nella popolazione generale; inoltre la malattia ha un'evoluzione più aggressiva probabilmente in relazione all'immunodeficit caratteristico dell'HIV.

Inoltre l'infezione da HIV può rendere difficile anche la diagnosi infatti i test diagnostici possono risultare falsamente negativi, in particolare se il valore delle cellule CD4⁺ è < 200/ml o sono presenti manifestazioni di AIDS.

UNA CRESCITA PERICOLOSA

Da un punto di vista epidemiologico, sulla base dei dati riportati dal documento dell'OMS "Global tuberculosis control 2011", si stima che oltre un milione di casi di tubercolosi verificatisi nel 2010 hanno colpito persone con infezione da HIV e che 82% dei casi si sono verificati nella regione africana. Infatti nei paesi ad alta prevalenza di HIV come quel-

li dell'Africa sub-sahariana, il numero di casi di tubercolosi si è triplicato negli ultimi 15 anni e la tubercolosi è divenuta la principale causa di morte nelle persone HIV positive. In Europa, secondo quanto riportato dal OMS e dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) in un rapporto pubblicato nel 2012, la percentuale di casi di infezione HIV-Tubercolosi è in crescita e nel 2010 si attestava al 5,5% di tutti i casi di tubercolosi notificati ai sistemi di sorveglianza epidemiologica. Anche in Italia si sta assistendo ad un progressivo incremento dei casi di tubercolosi nelle persone da HIV: dal 6,8% dei casi registrati nel 1993 si è passati al 11% del 2010 con un progressivo incremento della quota di pazienti provenienti da paesi poveri o in via di sviluppo.

CONCLUSIONI

Considerati gli aspetti clinici ed epidemiologici della tubercolosi, questa patologia riemergente va affrontata in primo luogo con la prevenzione. I sistemi di sorveglianza internazionali e nazionali devono essere necessariamente affiancati da servizi di profilassi e cura efficienti sul territorio.

Infine, ultimo ma non meno importante, è fondamentale investire su campagne di conoscenza e sensibilizzazione al problema da parte della popolazione generale. Solo così potrà essere vinta la millenaria lotta dell'uomo contro la tubercolosi.



EMTRICITABINA/RILPIVIRINA/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

E' ORA DISPONIBILE NEL NOSTRO PAESE UN NUOVO STR (SINGLE TABLET REGIMEN) IL CUI NOME COMMERCIALE È EVIPLERA®.

Sono stati co-formulati tenofovir disoproxil (come fumarato) 245 mg, emtricitabina 200 mg e rilpivirina 25 mg (nuovo NNRTI). L'STR è autorizzato dalle agenzie regolatorie con l'indicazione specifica per i pazienti che iniziano la terapia (naïve), in particolare con carica virale plasmatica < 100.000 copie/mL. E' una compressa indivisibile, di colore rosa-violaceo e di dimensione 19 mm x 8,5 mm, da assumersi con cibo.

QUALI SONO I DATI DISPONIBILI?

Studi ECHO e THRIVE (pazienti naïve)
Registrativi di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, identici nel disegno, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di rilpivirina (RPV) in 1368 pazienti con una viremia \geq 5.000 copie/mL. I pazienti hanno ricevuto rilpivirina 25 mg 1 volta/die (n=686) o efavirenz (EFV) 600 mg 1 volta/die (n=682) più un trattamento di background (n=682) costituito o da tenofovir disoproxil fumarato (TDF) + emtricitabina (FTC) o zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) o abacavir (ABC) + lamivudina (3TC).

I risultati aggregati hanno evidenziato come il 77,6% dei soggetti in entrambi i bracci hanno raggiunto una carica virale non rilevabile a 96 settimane, dimostrando la non inferiorità di RPV verso EFV. Minore la tossicità di RPV vs EFV, rispettivamente: vertigini (8% vs. 27%), disturbi del sonno/incubi (8% vs. 13%) e rash (4% vs. 15%). Anche l'incidenza di eventi avversi di grado 2-4 è stata minore nel braccio RPV vs. EFV, rispettivamente

del 17% e 33%. Alterazioni lipidiche di grado 3-4 si sono osservate con minor frequenza nei pazienti del gruppo RPV vs. EFV come, ad esempio, l'aumento del colesterolo totale (0,1% vs. 3%), del colesterolo LDL (1% vs. 5%) e dei trigliceridi (0,6% vs. 3%).

Studio STaR (pazienti naïve)

Randomizzato (1:1), in aperto, di fase IIIb, ha valutato l'efficacia di due co-formulati: TDF/FTC/RPV (394 pazienti) vs. TDF/FTC/EFV (392 pazienti). Simili i CD4 (396 vs. 385) e la carica virale media al basale (4,8 log). La stratificazione è avvenuta per pazienti con HIV-RNA al basale < o > di 100.000 copie/mL: il 66% vs. 64% dei partecipanti nei due bracci aveva HIV-RNA < 100.000 cp/mL, il 25% vs. 30% tra le 300.000 e le 500.000 cp/mL e il 9% vs. 6% oltre le 500.000 cp/mL. Risultati a 48 settimane: HIV-RNA < 50 copie/mL rispettivamente nell'86% vs. 82% dei casi. Inoltre, il valore viene raggiunto nei pazienti con carica virale < 100.000 copie/mL nell'89% dei casi vs. 82%.

Tali percentuali sono mantenute anche con carica virale > 100.000 copie/mL (80% vs. 82%). Simile il guadagno di CD4 (200 cellule) in entrambi i gruppi. Eventi Avversi (EA) rilevati: meno della metà di carattere neurologico vs. TDF/FTC/EFV, un sesto degli EA da eruzione cutanea (rash), nessuna alterazione del profilo lipidico con anche una riduzione del colesterolo quando in sostituzione di IP/r, elevata tollerabilità gastrointestinale.

Studio SPIRIT (pazienti soppressi)

Sono stati selezionati pazienti con carica virale soppressa che assumevano un inibitore delle proteasi potenziato (IP/r) + TDF/FTC. Parte di essi hanno cambiato la terapia verso TDF/FTC/RPV. Il mantenimento della soppressione virologica si è riscontrato in oltre il 93% dei casi a 24 settimane, mostrando un risultato numericamente superiore anche rispetto al gruppo di pazienti che invece proseguivano la terapia con IP/r + TDF/FTC.

Studio GS111 (pazienti soppressi)

A 49 pazienti è stata cambiata la terapia da TDF/FTC/EFV a TDF/FTC/RPV. EFV è un inibitore del CYP3A e RPV è metabolizzato dal CYP3A4. Il 100% dei pazienti ha mantenuto carica virale < 50 copie/mL dopo 12 settimane di cambiamento, mostrando così la sicurezza della strategia. Infatti, la vita media di EFV (4 settimane) nel plasma ha fatto sì che le sue concentrazioni rimanessero tali da sopperire al tempo necessario a RPV per raggiungere le concentrazioni corrette.

Riferimenti Bibliografici

Molina J-M et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011; 378: 238-246.
Cohen C et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011; 378: 229-237.
STaR e SPIRIT Study, available at *J Int AIDS Soc*. 2012 Nov 11;15 Suppl 4.
GS-111 Study: Cohen C, Mills A, DeJesus E et al., 51st ICAAC, Chicago, Illinois, 17-20 September, 2011.

Direttore Responsabile

Filippo von Schlösser

Redazione

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

Comitato Scientifico

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

Grafica e impaginazione

Simona Reniè

Supervisione

David Osorio

Stampa

Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore

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

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

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

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

Ringraziamo Bristol Myers-Squibb per il supporto al n. 62 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