

ReAdfiles

Numero 1

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

ReAdfiles

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

MAJOR SPONSOR:



GlaxoWellcome



ALTRI SPONSOR:

Boehringer Ingelheim
Merck Sharp & Dohme

editoriale

ReAdfiles si rinnova ...

Gli anni '70 hanno rappresentato il "nadir" della popolarità delle Malattie Infettive, dell'interesse da parte dei ricercatori, del grado di pericolosità percepita dall'opinione pubblica. Erano gli anni in cui entrava in "dirittura d'arrivo", un evento epocale, mai verificatosi nella storia della medicina: l'eradicazione dal Pianeta Terra, di una piaga biblica, quale è stato per millenni, il vaiolo. Nel 1977, W. Beveridge pubblicava il saggio: "Influenza, the last plague" e Susan Sontag scriveva che ogni epoca tende ad essere culturalmente influenzata da una malattia ed il cancro avrebbe rimpiazzato la patologia infettiva.

Il trionfo degli antibiotici e dei vaccini aveva creato un clima di artificiosa sicurezza, destinato purtroppo ad essere successivamente pagata molto cara ed a scontrarsi con una ben differente realtà.

La descrizione della "malattia dei legionari" è stata salutata nel 1979 con un lungo editoriale sul *NEJM* dal titolo "Si è riaperto il vaso di Pandora". L'editoriale è stato profetico. Da allora, nuovi o riemergenti agenti microbici responsabili di patologie infettive sono tornati a colpire l'umanità, facilitati da eventi sociali del tutto inediti.

Tra questi e sino a quando la pandemia da virus aviario cessava di rappresentare un evento probabile, possibile ma prossimo-venturo per divenire una realtà, l'AIDS ha costituito l'evento infettivo epidemico più drammatico dell'era moderna. Le cifre relative agli infetti ed ai morti nel mondo sono note a tutti e di dimensioni tali da rendere persino →

editoriale

2

La qualità della vita

MAURO MORONI

percorsi
ragionati

5

9 I metodi per la misurazione della qualità di vita nei soggetti con infezione da HIV

ANDREA ANTINORI, MARIA PAOLA TROTTA

18 La valutazione psicologica nel paziente con lipodistrofia: qualità di vita o immagine corporea?

GIOVANNI GUARALDI, GABRIELLA ORLANDO, NICOLA SOUILLACE,
MARIA DE PAOLA, MARCELLA VANDELLI

22 Terapie complementari e supporti nutrizionali

ELIO ROSSI

24 ISSOoL: un nuovo questionario per la valutazione della qualità della vita

RAFFAELLA BUCCIARDINI

meeting
report

42

42 Dal 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy - Quebec

MARIO B. REGAZZI, PAOLA VILLANI

46 10th Conference of the European AIDS Clinical Society (EACS) - Dublino

CRISTINA GERVAISONI

continua da pag. 1

difficile la concreta consapevolezza delle sofferenze e dei drammi umani che sottintendono. L'epidemia da HIV è ben lungi dall'esaurirsi. Nuovi scenari epidemiologici si vanno aprendo nel sub-continente Indiano, in Cina e nei Paesi dell'Est Europeo, ma nuovi problemi continuano ad emergere nella gestione delle persone HIV + anche nel Mondo Occidentale.

Sono i problemi che alimentano i nostri reiterati Convegni, solo apparentemente ripetitivi, e la continua riedizione di Linee Guida da parte delle Nazioni ricche e industrializzate.

E' in virtù di queste considerazioni, che ReAd Files mantiene la sua ragion d'essere. La rivista è sorta 5 anni fa ed il titolo, abbreviazione di "resistenze" e "aderenza", intendeva richiamare l'attenzione sui due problemi emergenti di maggior rilievo.

Con l'arricchimento delle conoscenze e delle opzioni terapeutiche, gli argomenti controversi si sono andati moltiplicando e ReAd Files ne ha doverosamente preso atto.

Oggi ReAd Files rappresenta l'unica pubblicazione scientifica italiana interamente dedicata all'epidemia da HIV. E' pubblicata in 4 numeri per anno ed è distribuita gratuitamente su tutto il territorio nazionale. Ogni numero si caratterizza per un singolo argomento, trattato con profondità da esperti nazionali e stranieri e, accanto al tema principale, ogni numero ospita rubriche fisse di aggiornamento e divulgazione.

Con il 2006 ReAd Files arricchisce il Board Editoriale, cambia la veste tipografica e l'editore; dal primo numero, viene, infatti pubblicata da Effetti. E' questo un segno di rinnovamento che, senza discontinuità con il passato, vuole evidenziare la persistente validità dell'iniziativa. Il più vivo ringraziamento a quanti hanno contribuito sino ad oggi al successo della Rivista, ed in particolare alla Professoressa Claudia Balotta, al Dottor Stefano Corvasce, al Board Editoriale ed all'Agenzia Intermedia per averla gestita in questi lunghi anni. La più viva gratitudine alle Industrie Farmaceutiche per l'indispensabile sostegno e per i contributi scientifici che ricorrentemente alimentano i contenuti della Rivista. Ci sembrano questi un utile e corretto strumento di collaborazione tra Industria Farmaceutica, comunità assistenziale e scientifica ed anche Associazioni di Volontariato, inteso a veicolare messaggi corretti e scientificamente selezionati.

La comunità Scientifica e assistenziale impegnata in Italia nella lotta all'AIDS si distingue per il prestigio internazionale faticosamente guadagnato. ReAd Files vuole porsi come un ulteriore strumento al loro servizio, aperto ad ogni forma di collaborazione e dialogo, spazio di discussione e dibattito trasparente e qualificato.

Mauro Moroni

Mauro Moroni

Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco" - Sezione di Malattie Infettive e Tropicali - Università di Milano

La qualità della vita è oggi un parametro irrinunciabile nella valutazione dei rapporti costi-benefici di ogni branca della pratica medica. È questa una tra le più qualificanti conquiste della Medicina Moderna. È frutto del pieno riconoscimento della dignità e dei diritti della persona ammalata e della sua esistenza, patrimonio irripetibile, di cui non è consentito disporre nell'atto medico del consigliare, programmare o imporre percorsi diagnostici o terapeutici.

La valutazione delle scelte mediche sulla qualità della vita assume particolare peso nella gestione delle patologie croniche. Sono queste le condizioni che per tempi lunghi impongono le modificazioni più significative nella vita di tutti i giorni, talora per tempi indefiniti. Sono le condizioni ove le scelte mediche si sommano alla patologia di base nell'alterare le storiche abitudini di vita e i rapporti col mondo esterno, l'efficienza, le possibilità di lavoro e di remunerazione, l'aspetto fisico, talora la vita affettiva o sessuale, la percezione della propria identità da parte degli altri e di se stessi.

Legittimamente, il parametro *qualità della vita* ha trovato spazio nella gestione clinica della persona HIV-positiva.

L'infezione da HIV altera "per definizione" la qualità della vita. La persona HIV-positiva sa di aver contratto un'infezione a tutt'oggi cronica. Sa di averla contratta, salvo rare eccezioni, attraverso comportamenti non condivisi secondo il comune sentire; sa di poterla trasferire ad altri con modalità ben diverse, sul piano emozionale, da quelle con cui si trasferiscono l'influenza o una salmonellosi.

Sa che prima o poi il virus eluderà la risposta immunitaria e che diverrà indilazionabile il ricorso ai farmaci; sa che i farmaci anti-

retrovirali non sono "acqua fresca".

La metodologia clinica si è "impossessata" del parametro qualità della vita nella gestione della persona HIV-positiva, "scientificizzandolo". Come inevitabile, ne sono state proposte varie "definizioni". La definizione di un parametro è preliminare ad ogni successiva valutazione e misurazione. Le definizioni proposte sono state molteplici e ciò testimonia la complessità del problema: dalle più imprecise e "filosofiche" alle più concretamente misurabili o ritagliate su esigenze contingente.

La scelta di dedicare alla qualità della vita il primo numero della nuova veste editoriale di ReAd Files non è casuale. Nella consapevolezza degli straordinari successi ottenuti con i farmaci antiretrovirali e di conseguenza della possibilità di garantire alle persone con infezione da HIV una lunga aspettanza di vita, la qualità della vita assume oggi una rilevanza del tutto particolare.

Questo numero della rivista affronta solo

alcuni dei numerosi possibili approcci.

L'argomento è infatti di ampiezza e molteplicità tale da non potersi esaurire in poche pagine, anche se affidate ai più qualificati esperti nazionali.

Lo scopo non è quindi solo quello di raccogliere e offrire utili contributi, per affrontare il problema, ma di riproporre il problema. Perché ancora oggi il problema permane. Nei 25 anni impegnati nell'assistenza alle persone HIV-positive ho raccolto numerosissime testimonianze. A conclusione dell'editoriale sulla qualità della vita, offro ai lettori di ReAd Files la lettera inviata nel 1987 da una giovane donna sieropositiva, dal titolo *Forse*.

Il panorama è oggi profondamente mutato, ma il titolo mi sembra ancora attuale.

Forse resta ancora oggi un ostacolo nel percorso del miglioramento della qualità della vita. È un ostacolo sottile e poco misurabile che difficilmente i nostri "titoli" potranno quantificare.

Forse

Se è vero che il dubbio è portatore di intima ricchezza, allora sono ricchissima: essere sieropositivi vuol dire essere ambigui. È una condizione dell'anima e del corpo: più dell'anima fino a quando non arriva la malattia, più del corpo poi. Io non mi sono ancora ammalata di AIDS: la mia salute per ora è ragionevolmente buona. Posso dire di essere sana, allora? No, non posso. Il mio sangue è infetto: penso spesso a quello che dovrei fare se avessi un incidente andando in macchina, se cadessi mentre scio, se la signorina del parrucchiere mi tagliasse mentre mi fa la manicure. Sono sieropositiva da sei anni, e ancora non lo so. Mi piace pensare a me stessa mentre, investita da un'automobile, stesa a terra sanguinante, rifiuto i soccorsi: che senso civico, che amore per gli altri, morire dissanguati sull'asfalto per non avere voluto contaminare il mio prossimo.

Posso dire di essere malata, allora? No, non posso. Ho già detto che la mia salute per ora è ragionevolmente buona. Certo, ho avuto un fungo sul cuoio capeluto che mi ha fatto perdere i capelli a ciocche; ho avuto una manifestazione virale che mi ha devastato la faccia; sui lati della lingua ho delle placche bianche che le persone sane per davvero non hanno. Ma il fungo se n'è andato usando uno shampoo speciale, le macchie rosse in faccia hanno avuto il loro decorso e se ne sono andate, le placche non danno nessun fastidio. I medici, che quando hanno a

che fare con pazienti misteriosi e problematici come me ritornano improvvisamente ad un'empiria di bassa lega, tentano di risolvere la questione con un affondo:

"Lei si sente bene?" "Sì"

"Questo è l'importante. Finché si sente bene, non c'è niente di cui preoccuparsi. Sa, anch'io, facendo questo lavoro, mi trovo spesso davanti a situazioni penose, a morti improvvise. E ho imparato a prendere la vita come viene, a godermela per quello che mi dà".

Poverini, fanno quello che possono. In fondo per me è ogni volta un sollievo ascoltare uno scienziato parlarmi sorridendo della mia bizzarra non-malattia, riferirmi consolanti statistiche. I più anticonformisti mi dicono di non credere a quello che sostiene la letteratura ufficiale sull'argomento, e che può ben darsi che il mio stato d'animo nell'affrontare la penosa situazione sia un fattore che potrebbe salvarmi la vita.

Non sono sana e non sono malata, potrei vivere e potrei morire. Nessuno lo sa; nessuna delle facce che vedo la mattina sull'autobus sa di se stessa quanta vita le rimane. Forse loro ci pensano un po' meno di me: accecante differenza.

Gli unici punti fermi tra i flutti dell'AIDS sono gli esami del sangue: quelli normali una volta al mese, per controllare che l'AZT non mi distrugga il fegato e che il mio corpo non abbia reazioni inconsulte al farmaco; e quelli che mi fanno paura una volta ogni tre mesi, per controllare che l'AZT faccia il suo mestiere e che il virus dell'HIV non si agiti troppo. I risultati di questi esami non li voglio neanche vedere: mi basta che li sappia la dottoressa che mi segue. Sei mesi fa mi ha detto che erano andati "benino".

Benino. Benino.

Benissimo, anche, va la mia vita: penso alla morte molto più spesso di chiunque conosca. Ho trentatré anni, e i miei coetanei sono ancora ubriachi di vita: io ho letto il Vangelo e i saggi di Montaigne con un'avidità che loro non conoscono, sono sola con una tranquillità che loro non conoscono, una cena con gli amici mi dà una gioia che loro non conoscono. Tesaurizzo. Talvolta sto così bene che mi dimentico della mia straordinaria precarietà: me la prendo per questioni di lavoro, faccio piani che richiederebbero lunghi tempi di realizzazione, penso a me stessa da vecchia. Duro esercizio, sano esercizio ritornare con i piedi per terra ogni volta e farmi ben presente che il lavoro perde qualsiasi importanza, se ho davanti tre anni di esistenza; i piani a lunga scadenza, per gli stessi motivi, è meglio accontentarli o al massimo avviarli per il puro piacere che se ne trae; io non sarò mai vecchia, perché morirò prima. Forse.

"Forse" è la parola chiave di ogni sieropositivo. Forse trovano qualcosa (ma chi, che cosa, quando, farò in tempo?); forse, se raggiungo un buon grado di consapevolezza, non muoio, o meglio non muoio subito, non muoio a trent'anni.

Forse l'HIV se ne starà buono per anni, e dieci anni non li butterei via. Forse Padre Pio mi protegge. Forse troverò un uomo senza paura che mi vorrà bene lo stesso.

Probabilmente, "forse" è la parola chiave di ogni essere umano.

Viaggi, vaccinazioni e profilassi

L'incremento dei viaggi, soprattutto con destinazione nei Paesi tropicali, è uno dei fenomeni della globalizzazione e come tale interessa anche le persone con infezione da HIV. In epoca precedente l'introduzione della cosiddetta terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART), due studi condotti in Canada e Olanda documentarono che il 20% dei soggetti con infezione da HIV aveva effettuato viaggi in Paesi tropicali nei due anni precedenti. Più recentemente i colleghi svizzeri hanno verificato tra i soggetti afferenti alla loro coorte (*Swiss HIV Cohort Study*) un incremento pari al 12 % tra coloro che avevano effettuato almeno un viaggio in un Paese tropicale nel periodo successivo al 2000 (25%) rispetto al periodo precedente il 1999 (13%). Inoltre, nell'ultimo periodo di osservazione, oltre la metà dei viaggiatori aveva effettuato più di tre viaggi con destinazioni tropicali.

Diverse sono le problematiche specifiche legate ai viaggi in Paesi tropicali da parte di soggetti con infezione da HIV; esse comprendono la sicurezza della terapia antiretrovirale (ARV) durante il viaggio, l'aderenza alla terapia e le possibili interazioni con i farmaci consigliati, ad esempio, per la profilassi antimalarica. Inoltre, devono essere prese in considerazione le vaccinazioni, in particolare i rischi/benefici delle singole vaccinazioni in relazione allo stato immunitario del soggetto. Deve infine essere valutato il rischio di complicanze mediche in relazione allo stadio clinico dell'infezione da HIV.

I soggetti che effettuano una terapia HAART in maniera stabile con soppressione della viremia plasmatica e adeguata risposta immunologica presentano un rischio limitato di infezioni opportunistiche e possono essere considerati alla stregua di soggetti senza infezione da HIV; nel caso in cui si debba iniziare la terapia antiretrovirale o si renda necessaria una variazione della terapia è opportuno che questa venga procrastinata se il viaggio è assolutamente indispensabile oppure che il viaggio venga rinviato e programmato non prima di 4-8 settimane dall'inizio della nuova terapia in modo da verificare l'eventuale comparsa di tossicità acuta.

Per quanto concerne le vaccinazioni, diverse sono le considerazioni che debbono essere prospettate al viaggiatore con infezione da HIV: i) l'assenza di dati definitivi riguardanti l'efficacia dei vaccini; ii) il rischio potenziale di fallimento della vaccinazione quale che sia il livello dei linfociti CD4+; iii) la necessità di effettuare vaccinazioni dopo diversi mesi dall'inizio della terapia HAART e dopo aver verificato una soppressione della carica virale e una importante risposta immunitaria, in particolare nei soggetti che partivano da bassi valori di linfociti CD4+ pre-trattamento.

Le linee guida dell'*USPHS/IDSA* per la prevenzione delle infezioni opportunistiche raccomandano l'impiego di vaccini uccisi o ricombinanti; i vaccini viventi costituiscono un problema in particolare per i soggetti con valori dei linfociti CD4+ inferiori a 200/mm³, anche se per il vaccino antifebbre gialla la sicurezza resta dibattuta anche nei soggetti asintomatici con valori di linfociti costantemente superiori a 200/mm³. La preparazione al viaggio

Spinello Antinori

Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco",
Sezione di Malattie Infettive e Tropicali,
Università di Milano

Durante un viaggio, soprattutto se tropicale, vanno garantiti aderenza alla terapia e sicurezza della stessa, evitando le interazioni con gli altri farmaci (antimalarici) e considerando i rischi/benefici delle singole vaccinazioni e il possibile impatto delle complicanze

La profilassi farmacologica deve considerare le potenziali interazioni farmacologiche tra i farmaci antiretrovirali e gli antimalarici, sulle quali esistono pochi dati pubblicati

costituisce per un soggetto con infezione da HIV una opportunità anche per la rivalutazione dell'immunità nei confronti di vaccini routinari: il vaccino polisaccaridico anti-pneumococco 23-valente; i richiami nei confronti di tetano-difterite da effettuare ogni 10 anni; la vaccinazione nei confronti del virus dell'epatite B e la vaccinazione anti-influenzale.

Tra i vaccini specifici per i viaggiatori di seguito verranno considerati quelli nei confronti di epatite A, febbre gialla, febbre tifoide, poliomielite, malattia meningococcica, rabbia, encefalite giapponese ed encefalite trasmessa da zecche. L'epatite A rappresenta la più frequente infezione virale prevenibile con la vaccinazione nei viaggiatori, con tassi d'incidenza variabili (a seconda delle condizioni del viaggio) da 3 a 20 casi/1000 viaggiatori per mese. Il vaccino anti-epatite A è un vaccino inattivato che richiede per una duratura protezione due somministrazioni distanziate di 6 mesi l'una dall'altra. Benché non vi siano evidenze di una maggiore gravità di questa epatite nei soggetti con infezione da HIV, la vaccinazione è raccomandata in quanto l'epatite acuta richiede in genere l'interruzione della terapia e talora non si riesce ad ottenere, al ripristino di questa, valori (di linfociti CD4+ e di carica virale) comparabili a quelli precedenti l'insorgenza dell'epatite. I tassi di sieroconversione sono dell'ordine del 74% nei soggetti con valori dei linfociti CD4+ >300/mm³ e del 48% al di sotto di 300/mm³.

Per quanto riguarda la **febbre gialla**, benché i dati di sicurezza (ottenuti soprattutto nel personale militare) siano tranquillizzanti, l'efficacia e la sicurezza di questo vaccino secondo l'OMS e le Linee Guida USPHS/IDSA rimane incerta e pertanto la vaccinazione dovrebbe essere offerta solo ai viaggiatori con infezione da HIV asintomatica, con una funzione immunitaria adeguata e che non possono evitare l'esposizione; per ragioni di sicurezza dosi di richiamo non dovrebbero essere effettuate quale che sia il valore dei linfociti CD4+. La **febbre tifoide** costituisce una patologia relativamente rara nei viaggiatori, anche se uno studio condotto a Lima negli anni '80 evidenziava un incremento di 25-60 volte dell'incidenza di febbre tifoide nei soggetti con infezione da HIV. In questo caso è consigliato l'utilizzo del vaccino polisaccaridico iniettabile (*Typhim Vi o Thypherix*) che sembra essere immunogeno nei soggetti con CD4+ >200/mm³ (86% di risposta), ma lo è scarsamente al di sotto di 200/mm³ (25%). Per la poliomielite è indicato l'utilizzo del vaccino iniettabile inattivato (IPV) che in tutti i paesi occidentali ha sostituito il vaccino orale vivente attenuato.

La **vaccinazione anti-meningococcica** è indicata con il vaccino quadrivalente (che include i sierotipi A, C, W135 e Y) per chi si debba recare nella fascia meningitica dell'Africa subsahariana soprattutto durante la stagione secca e preveda di avere contatti stretti e prolungati con la popolazione autoctona. La **vaccinazione antirabbica** dovrebbe essere presa in considerazione solo per quei viaggiatori diretti in aree remote per periodi di tempo prolungati (>4 settimane) e dove la malattia sia endemica e dove sia verosimile che

Tabella. 1 Interazioni tra ARV e farmaci per la profilassi antimalarica consigliata al viaggiatore con infezione da HIV

| Antiretrovirali utilizzati dal viaggiatore | Doxiciclina | Meflochina | Atovaquone/proguanil | Ordine di preferenza dei diversi antimalarici da impiegare in profilassi |
|--|-----------------------------|--|---|--|
| NRTI | | | | |
| ZDV, 3TC, d4T, ddI, abacavir, tenofovir | Nessuna interazione teorica | Nessuna interazione teorica | Nessuna interazione teorica | Il medesimo seguito per i viaggiatori HIV-negativi |
| NNRTI | | | | |
| Efavirenz | Nessuna interazione teorica | Rischio di ridotti livelli di meflochina; considerare i possibili effetti additivi di tossicità su SNC | Non noto | Doxiciclina > A/P > meflochina |
| Nevirapina | Nessuna interazione teorica | Rischio di ridotti livelli di meflochina | Non noto | Doxiciclina > A/P > meflochina |
| PI | | | | |
| Amprenavir | Nessuna interazione teorica | Non noto | Non noto | Doxiciclina > meflochina > A/P |
| Atazanavir | Nessuna interazione teorica | Rischio teorico di riduzione dei livelli di meflochina | Rischio teorico di incremento dei livelli di atovaquone | Doxiciclina > A/P |
| Indinavir | Nessuna interazione teorica | Nessuna interazione* | Rischio di ridotti livelli di indinavir | Meflochina > doxiciclina > A/P |
| Lopinavir/ritonavir | Nessuna interazione teorica | Rischio di ridotti livelli di lopinavir | Rischio teorico di incremento dei livelli di atovaquone | Doxiciclina > A/P > meflochina |
| Nelfinavir | Nessuna interazione teorica | Nessuna interazione* | Rischio teorico di incremento dei livelli di atovaquone | Meflochina > doxiciclina > A/P |
| Ritonavir | Nessuna interazione teorica | Rischio di ridotti livelli di ritonavir | Rischio teorico di incremento dei livelli di atovaquone | Doxiciclina > A/P > meflochina |
| Saquinavir | Nessuna interazione teorica | Non noto | Non noto | Meflochina > doxiciclina > A/P |

* dati di farmacocinetica limitati ad un singolo caso

una adeguata profilassi post-esposizione non sia disponibile. L'impiego del **vaccino anti-encefalite giapponese** (peraltro non disponibile nel nostro Paese) deve essere limitato, vista la scarsità di informazioni al riguardo, solo per viaggiatori con esposizioni a rischio elevato (in aree rurali, durante la stagione secca) e prolungate.

Per quel che concerne la **profilassi antimalarica**, è importante enfatizzare l'importanza delle misure di protezione individuale (utilizzo dei repellenti contenenti DEET, di abiti pro-

Accanto alle raccomandazioni per evitare le interazioni più preoccupanti, è importante seguire i consigli comportamentali e sessuali per ridurre il rischio di esposizione a patogeni a trasmissione fecale-orale e sessuale

tettivi, di piretroidi per impregnare gli abiti e di reti protettive per i letti).

La profilassi farmacologica deve tenere in considerazione le potenziali interazioni farmacologiche tra i farmaci antimalarici e gli antiretrovirali e soprattutto la scarsa disponibilità di dati al riguardo (tabella 1). Gli NRTI sembrano non avere significative interazioni con i farmaci antimalarici, anche se i meccanismi di escrezione a livello renale potrebbero essere responsabili di una loro ridotta clearance.

Le maggiori preoccupazioni riguardano le possibili interazioni tra gli NNRTI e la meflochina, l'associazione lumefantrina/artemether e soprattutto le interazioni di questi ultimi con gli inibitori della proteasi.

La doxiciclina, essendo escreta ma non metabolizzata dal fegato, presenta un ridotto potenziale di interazione con gli NNRTI e i PI; pertanto sembra poter essere la prima scelta teorica, tenendo tuttavia in considerazione i possibili problemi di fotosensibilità, la necessità di assumere il farmaco giornalmente e il rischio di candidosi vaginale.

Per quanto riguarda la meflochina, deve essere ricordata la possibile tossicità a carico del sistema nervoso centrale che ne sconsiglia l'uso in caso di depressione o problemi psichici; la terapia con efavirenz ne controindica a livello teorico il contemporaneo utilizzo. Inoltre nei pazienti trattati con NNRTI i livelli di meflochina possono risultare ridotti; a sua volta la meflochina può ridurre i livelli di ritonavir.

Da ultimo devono essere sempre enfatizzati tutti i consigli comportamentali e sessuali indispensabili per ridurre l'esposizione ai patogeni a trasmissione fecale-orale e sessuale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Castelli F, Patroni A. The human immunodeficiency virus-infected traveler. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1403-1408.

Cavassini ML et al. Pharmacotherapy, vaccines and malaria advice for HIV-infected travellers. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 891-913.

Khaliq Y et al. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 591-600.

McKenzie R. Travel advice for HIV-infected individuals. *Hopkins HIV Rep* 2004; 16: 9-12.

I metodi per la misurazione della qualità di vita nei soggetti con infezione da HIV

Andrea Antinori,
Maria Paola
Trotta
Dipartimento Clinico,
INMI "L. Spallanzani"
IRCCS, Roma

La valutazione della Qualità di Vita in relazione allo stato di salute (HROOL: "health-related quality of life") ha assunto un'importanza fondamentale nell'ambito dell'infezione da HIV, rappresentando un importante fattore determinante l'aderenza agli antiretrovirali (1,2) ed essendo, il miglioramento della HROOL, un obiettivo primario della terapia (3).

Tuttavia, a fronte dei numerosissimi sistemi di misurazione della HROOL presenti in letteratura, non esiste uno strumento che rappresenti il "gold standard". Classicamente gli strumenti per misurare la HROOL vengono classificati in generici o specifici per determinate patologie.

Poiché il concetto stesso di HROOL è strettamente connesso al vissuto soggettivo del paziente, tutte le esperienze fanno inevitabilmente riferimento alla percezione auto-risportata dal paziente, mediante differenti sistemi di rilevazione: questionari auto-somministrati, interviste da parte del personale sanitario o interrogazioni specifiche per mezzo di computer.

Un questionario per la valutazione della HROOL dovrebbe avere, oltre ai necessari presupposti psicometrici di attendibilità (capacità di un test di riprodurre gli stessi risultati se ripetuto nelle stesse condizioni in tempi diversi), validità (capacità di un test di misurare effettivamente la variabile che pretende di misurare) e responsività (capacità di rilevare i cambiamenti delle condizioni del soggetto in relazione all'evoluzione della malattia o al progredire della terapia), anche specifiche caratteristiche (Tabella 1), che ne consentano l'applicabilità in ambito clinico e di ricerca (4-6).

I principali sistemi di misurazione della HROOL *specifici* per l'infezione da HIV (7-15) e le

Il miglioramento della qualità della vita è diventato un obiettivo primario della terapia antiretrovirale e la sua valutazione è sempre più importante nella gestione clinica del paziente

Tabella. 1 Caratteristiche principali dello strumento ideale per la misurazione della HROOL (modificato da Grossman & Wu)

| |
|---|
| ■ Applicabile e valido |
| ■ Auto-somministrato |
| ■ Breve, ma comprensivo dei principali domini da studiare |
| ■ Poco costoso |
| ■ Capace di valutare i più importanti aspetti correlati alla HROOL specifici per l'infezione da HIV |
| ■ Appropriato per l'intero spettro di gravità della malattia |
| ■ Capace di assicurare la responsività ai cambiamenti dello stato di salute nel tempo |
| ■ Facile da capire e da eseguire |
| ■ Appropriato a tutti i livelli di educazione |
| ■ Adattabile a differenti ambiti socio-culturali |
| ■ Disponibile in diverse traduzioni |
| ■ Accettabile facilmente dai pazienti |
| ■ Capace di assicurare una facile raccolta dei dati e una corretta interpretazione degli stessi |

L'utilizzo degli strumenti di valutazione della qualità della vita deve superare le problematiche di contenuto dei test, le difficoltà metodologiche, le criticità di interpretazione dei risultati ottenuti

Tabella 2. Principali strumenti specifici utilizzati per la valutazione della HRQOL in soggetti con infezione da HIV (modificato da Grossman & Wu)

| Strumento | Dimensioni esaminate | Lunghezza | Modalità di somministrazione | Vantaggi | Svantaggi |
|------------------------|---|----------------------------------|--|---|---|
| MOS-HIV (7-8) | <ul style="list-style-type: none"> Percezione generale dello stato di salute Funzione fisica • Funzione di ruolo • Dolore Funzione sociale • Stato mentale • Energia Distress • Funzione cognitiva • QOL Transizione dello stato di salute | 35 items | <ul style="list-style-type: none"> Auto-somm. Intervista | <ul style="list-style-type: none"> Ampio utilizzo (consente il confronto tra studi) Tradotto in oltre 20 lingue | <ul style="list-style-type: none"> Non considera alcune aree essenziali per HIV Non esistono punteggi normativi |
| HIV-QL31 (9) | <ul style="list-style-type: none"> Dolore • Aspetti psicologici Aspetti di relazione • Aspetti connessi con la malattia (es. negazione/ossessione della malattia) • Aspetti somatici (dieta, astenia, sonno) • Attività sessuale Impatto del trattamento e della cura (es. lavoro, disponibilità economiche) Limiti di responsabilità dello strumento | 31 items | <ul style="list-style-type: none"> Auto-somm. | <ul style="list-style-type: none"> Offre ampia rilevanza alle preoccupazioni dei pazienti | <ul style="list-style-type: none"> Utilizzo finora limitato |
| FAHI (10) | <ul style="list-style-type: none"> Benessere fisico • Benessere globale Benessere funzionale • Benessere emozionale Benessere sociale • Funzioni cognitive | 44 items | <ul style="list-style-type: none"> Auto-somm. | | <ul style="list-style-type: none"> Utilizzo finora limitato Tempi di esecuzione eccessivamente lunghi |
| HAT-QOL (11) | <ul style="list-style-type: none"> Funzioni globali • Funzione sessuale Preoccupazioni per lo stato di salute Preoccupazioni per lo stigma sociale Preoccupazioni finanziarie Preoccupazioni legate alla terapia | 42 items | <ul style="list-style-type: none"> Auto-somm. | <ul style="list-style-type: none"> Offre ampia rilevanza alle preoccupazioni dei pazienti | <ul style="list-style-type: none"> Tempi di esecuzione eccessivamente lunghi |
| HOPES (12) | <ul style="list-style-type: none"> Funzione fisica • Funzione psicologica Interazione con il sistema di cura Funzione sessuale • Vita di coppia | 142 items | <ul style="list-style-type: none"> Auto-somm. | <ul style="list-style-type: none"> Valuta numerose dimensioni | <ul style="list-style-type: none"> Tempi di esecuzione eccessivamente lunghi |
| MQOL-HIV (13) | <ul style="list-style-type: none"> Salute mentale • Salute fisica Funzione fisica • Funzione sociale Supporto sociale • Funzione cognitiva Saboto finanziario • Vita di coppia Funzione sessuale • Assicurazione medica | 40 items | <ul style="list-style-type: none"> Auto-somm. Intervista | <ul style="list-style-type: none"> E' stato testato in studi di valutazione longitudinali | <ul style="list-style-type: none"> Presenta una responsabilità minore rispetto al MOS-HIV |
| WHOQOL-HIV (14) | <ul style="list-style-type: none"> Funzione fisica • Funzione psicologica Funzione sociale • Funzione lavorativa Spiritualità • Stato di salute globale Dolore e disagio • Sonno • Attività sessuale Aspetti finanziari Livello di soddisfazione Paura della morte | 120 items (33 nella forma breve) | <ul style="list-style-type: none"> Auto-somm. Intervista | <ul style="list-style-type: none"> Tradotto in italiano Valuta numerose dimensioni Utilizzo gratuito | <ul style="list-style-type: none"> Tempi di esecuzione eccessivamente lunghi Poca focalizzazione sulla terapia |
| ISSQoL (15) | <ul style="list-style-type: none"> QoL globale • Benessere fisico Benessere di ruolo • Supporto sociale Benessere sociale • Depressione e ansia Energia e vitalità • Disagio legato alla malattia Funzione cognitiva • Vita sessuale Rapporto con l'equipe curante Impatto della terapia Cambiamenti dell'aspetto fisico Progettualità • Maternità/paternità | 15 scale | <ul style="list-style-type: none"> Auto-somm. | <ul style="list-style-type: none"> Valuta numerose dimensioni Nasce dall'esperienza italiana Nasce dal contributo di differenti figure professionali | <ul style="list-style-type: none"> In corso di validazione |

MOS-HIV: Medical Outcomes Study HIV; HIV-QL31: HIV-Quality of Life; FAHI: Functional Assessment of HIV Infection; HAT-QOL: HIV/AIDS Quality of Life; HOPES: HIV Overview Problems Evaluation System; MQOL-HIV: Multidimensional Quality of Life; WHOQOL-HIV: World Health Organization-Quality of Life-HIV; ISSQoL: Istituto Superiore di Sanità-Quality of Life.

La valutazione della HRQOL permette di identificare e risolvere i problemi del rapporto medico-paziente, di valutare l'efficacia globale di una terapia e di determinare parametri di costo-efficacia di riferimento

loro caratteristiche peculiari sono riportati in [Tabella 2](#). Esistono tuttavia numerose difficoltà nell'applicazione e nella interpretazione dei questionari. Anzitutto, l'applicabilità di uno strumento dipende dal tipo di studio programmato, dalle risorse disponibili e dalla popolazione target dello studio. In aggiunta a ciò, va considerato che non tutti gli strumenti esistenti rappresentano completamente alcune delle aree della HRQOL importanti nel caso dell'infezione da HIV (ad es. i disturbi del sonno o della sfera sessuale, o le modifiche dell'immagine corporea). Oltre ai problemi legati al contenuto del questionario, ci sono poi difficoltà metodologiche: uno strumento può essere efficace nel differenziare diversi livelli di HRQOL tra diversi gruppi di soggetti, ma potrebbe non essere altrettanto valido nel valutare i cambiamenti nel tempo delle differenti componenti della HRQOL in uno stesso soggetto.

Infine, bisogna tenere presente i problemi relativi all'interpretazione dei risultati ottenuti: generalmente le misure di HRQOL sono espresse in termini di *score* medio (ottenuto da una media grezza o ponderata), il cui valore clinico non è sempre facilmente derivabile.

Al di là delle criticità legate agli specifici strumenti utilizzati, la valutazione sistematica della HRQOL offre numerosi vantaggi.

Nella pratica clinica la misurazione della HRQOL permette di focalizzare l'attenzione dello *staff* curante sulle esigenze soggettive del paziente consentendo l'identificazione dei problemi prioritari, favorendo la comunicazione medico-paziente e facilitando la condivisione del percorso di terapia (16). In ambito di ricerca scientifica, la valutazione della HRQOL rappresenta un elemento fondamentale per testare l'efficacia globale di una terapia in aggiunta alla semplice valutazione della sua potenza antivirale.

Infine, in sanità pubblica, la misurazione della HRQOL consente di determinare parametri di costo-efficacia (ad es. il QUALY) che affianchino alla valutazione dell'*outcome* clinico quello della HRQOL (17). E', quindi, importante che i medici siano sensibilizzati in relazione ai temi della HRQOL, imparino ad utilizzare la sua valutazione nella pratica clinica e considerino il miglioramento nella HRQOL dei propri pazienti come un obiettivo primario del processo di cura.

E' importante favorire la sensibilizzazione dei medici ad una conoscenza più approfondita di temi e metodi di valutazione della qualità di vita nella pratica clinica quotidiana

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, et al.** Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care*. 2005;17:10-22
2. **Ammassari A, Trotta MP, Murri R, et al.** Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31 Suppl 3:S123-7.
3. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (6 October 2005). www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/
4. **Testa M, Simonson DC.** Assessment of Quality of Life outcomes. *NEJM* 1996;334: 835-840
5. **Wu AW.** Quality of life assessment comes of age in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1449-1451.
6. **Grossman HA, Wu AW.** Quality of life and HIV: current assessment tools and future directions for clinical practice. *AIDS Read* 2003;13:583-597.
7. **Wu AW, Rubin HY, Mathews WC, et al.** A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study: preliminary validation in persons with early HIV infection. *Med Care* 1991;29:786-798.
8. **Wu AW, Revicki DA, Jacobson D, Malitz FE.** Evidence for reliability, validity and usefulness of the Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV). *Qual Life Res* 1997;6:585-594.
9. **Lepège A, Rude N, Ecosse E, et al.** Measuring quality of life from the point of view of HIV-positive subjects: the HIV-QL31. *Qual Life Res*. 1997;6:585-594.

10. **Peterman AH, Cella D, Mo F, McCain N.** Psychometric validation of the revised Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection (FAHI) quality of life instrument. *Qual Life Res*. 1997; 6:572-584.
11. **Holmes WC, Shea JA.** Two approaches to measuring quality of life in HIV/AIDS population: HAT-QOL and MOS-HIV. *Qual Life Res*. 1999;8:515-527.
12. **De Boer JB, Sprangers MA, Aaronson NK, et al.** A study of the reliability, validity and responsiveness of the HIV overview of problems evaluation system (HOPES) in assessing the quality of life of patients with AIDS and symptomatic HIV infection. *Qual Life Res*. 1996;5:339-347
13. **Smith KW, Avis NE, Mayer KH, et al.** Use of the MQoL-HIV with asymptomatic HIV-positive patients. *Qual Life Res*. 1997;6:555-560.
14. **Starace F, Cafaro L, Abrescia N, et al.** Quality of life assessment in HIV-positive persons: application and validation of the WHOQOL-HIV, Italian version. *AIDS Care*. 2002;14:405-15.
15. **Bucciardini R, Lorenzetti D, Grisetti R, et al.** ISS-QOL: Quality of life self-administered questionnaire for HIV infected people in the HAART era. *9th European AIDS Conference*. October 25-29, 2003 Warsaw, Poland.
16. **Higginson IJ, Carr AJ.** Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ* 2001;322:1297-1300.
17. Utility analysis, clinical decision involving possible outcome. In: **Weinstein MC, Fineberg HV.** Clinical decision analysis. *Philadelphia: W.B. Saunders, 1980:184-227.*

Antonella
d'Arminio
Monforte

Clinica di Malattie Infettive
e Tropicali,
Dipartimento di Medicina,
Chirurgia e Odontoiatria,
Polo Universitario-Azienda
Ospedaliera San Paolo,
Milano

Anche nei soggetti
HIV positivi le
patologie cardio-
vascolari sono
correlate ad una
serie di variabili,
alcune delle quali
modificabili da
uno stile di vita
più corretto

Gli effetti del fumo da sigaretta: i risultati dello studio D:A:D

Lo studio D:A:D (*Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs*) è uno studio multicentrico che coinvolge 11 coorti internazionali e in cui sono arruolati 23.468 pazienti HIV-positivi.

Lo scopo principale di tale studio è di verificare se la terapia antiretrovirale in quanto tale determina un incremento dell'incidenza di infarto del miocardio e di altri eventi cardio- e cerebro-vascolari in soggetti HIV positivi o se tale incremento di incidenza, riscontrato in più casistiche di soggetti affetti da infezione da HIV, non sia dovuto all'incremento della sopravvivenza dei soggetti HIV positivi che in quanto più longevi si ammalano di patologie di comune riscontro nella popolazione di pari età. Lo studio è iniziato nel 1999, al quale l'Italia partecipa con la coorte I.CO.N.A., costituendo la quarta coorte in ordine di numerosità.

Le pubblicazioni già in stampa relative alle diverse analisi attuate nell'ambito di tale studio sono numerose, prima tra tutte il lavoro sul *New England Journal of Medicine* del 2003 (1) in cui viene dimostrato un incremento dell'incidenza di infarto del miocardio del 26% per ogni anno in più di terapia antiretrovirale di combinazione. Nello stesso studio peraltro venivano evidenziati alcuni altri fattori indipendenti predittivi di tale evento, primo fra tutte l'età ma anche la ipercolesterolemia, la presenza di diabete mellito, le pregresse patologie cardio-vascolari, l'appartenenza al genere maschile e l'essere o l'essere stato fumatore di sigarette.

Tutti questi fattori incrementano il rischio di infarto del miocardio in maniera indipendente, vale a dire nonostante l'aggiustamento per gli altri fattori ad esso correlati.

Tale dato si conferma anche in altri lavori dello studio D:A:D (2) e contribuisce alle considerazioni che emergono dall'analisi dello studio.

Infatti, le principali conclusioni dello studio, se pur non definitive e che andranno confermate con il proseguo del *follow-up* della coorte, sono le seguenti: vi è un'associazione indipendente tra la terapia antiretrovirale e la patologia cardio-vascolare; l'incidenza di tale patologia è ancora non rilevante se paragonata all'incidenza di patologie HIV-correlate; le patologie cardio-vascolari sono correlate a una serie di variabili ad esse associate anche nella popolazione generale; se alcune variabili si possono considerare inevitabili, quali il genere e l'età, per altre si possono attuare misure di prevenzione, prime fra tutte una adeguata attività fisica, un corretto equilibrio dietetico, la riduzione dell'apporto di alcolici e la sospensione del fumo di sigaretta.

Andrebbero, quindi, incentivate campagne preventive nei pazienti HIV positivi, in modo da ridurre il rischio di patologie cardio-vascolari.

Tali considerazioni, se pur corrette, restano per ora di difficile applicazione in quanto abitudini voluttuarie quali fumo, ingestione di alcolici ed eventuali squilibri alimentari sono di difficile correzione nella popolazione generale e tanto più lo sono in soggetti HIV posi-

Tabella. 1 Frequenza di fumo di sigaretta nella coorte D:A:D

| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Numero | 10169 | 11910 | 12441 | 12874 |
| Maschi, % | 83.4 | 83.1 | 82.3 | 81.6 |
| Fumo di sigaretta in atto, % | 42.8 | 45.6 | 49.0 | 42.3 |
| Fumo di sigaretta pregresso, % | 18.6 | 18.8 | 19.8 | 27.1 |

tivi, che si sentono costretti all'assunzione quotidiana di farmaci e quindi sufficientemente "medicalizzati". Anche se, come emerge dalla lettura della Tabella, sembra evidenziarsi una lieve flessione della percentuale di soggetti fumatori in atto a favore di un incremento della percentuale di ex-fumatori, resta evidente che tale percentuale è molto elevata. Pur non avendo a disposizione confronti con la popolazione generale di pari età e genere, emerge che circa la metà dei soggetti HIV positivi è fumatore in atto e circa un altro 20% fumatore pregresso.

Il fumo di sigaretta, abitudine molto diffusa nei soggetti HIV positivi, andrebbe affrontato con campagne preventive dedicate, al fine di ridurre l'impatto delle patologie cardio-vascolari anche in questi pazienti

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, El-Sadr W, De Wit S, Mateu S, Petoumenos K, Dabis F, Pradier C, Morfeldt L, Lundgren JD, Friis-Møller N, Writing Committee of the D:A:D Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):1811-7
2. The D:A:D Study Group. Combination antiretroviral therapy and risk of myocardial infarction. The Data Collection Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. *N Engl J Med* 2003; 349:1993-2003.

Massimo Puoti
Istituto di Malattie Infettive
e Tropicali,
Università di Brescia

Gli effetti dell'abuso alcolico

E' stretta l'associazione tra elevati livelli di consumo alcolico e comportamenti sessuali a rischio (attività promiscua, rapporti non protetti o con partner ad alto rischio) soprattutto nei soggetti più giovani

Gli alcolisti presentano probabilità più elevate di contrarre l'infezione da HIV rispetto alla popolazione generale. Allo stesso modo le persone che presentano un'infezione da HIV hanno maggiori probabilità di abusare dell'alcol durante la loro vita. Infatti l'abuso alcolico è associato con comportamenti sessuali a rischio elevato e all'uso di droghe per via iniettiva, due delle principali modalità di acquisizione dell'infezione da HIV.

Alcol e trasmissione di HIV

Gli alcolisti hanno maggiori probabilità di avere comportamenti a rischio per l'infezione da HIV. Per esempio tra gli alcolisti in terapia è frequente una storia di uso di droghe per via iniettiva, e livelli elevati di assunzione di alcol sono correlati ad un incremento del rischio di comportamenti quali lo scambio di aghi, siringhe e altri strumenti impiegati per l'iniezione di droghe, associati all'acquisizione dell'infezione.

Una storia di abuso alcolico è stata correlata ad un incremento delle probabilità di assumere comportamenti sessuali a rischio elevato come un'attività sessuale fortemente promiscua, rapporti non protetti, rapporti con *partners* ad alto rischio (prostitute e tossicodipendenti) e una attività sessuale mercenaria o finalizzata all'acquisto di droga.

Questo tipo di associazione trova diverse ragioni, per esempio la riduzione delle inibizioni e della percezione del rischio correlati agli effetti dell'alcol sul cervello. Tuttavia, l'associazione tra elevati livelli di consumo alcolico e comportamenti sessuali a rischio non significa che l'alcol svolga un ruolo diretto su questi comportamenti o che causi comportamenti sessuali a rischio in ogni occasione.

Prevenzione dell'abuso alcolico e prevenzione dell'infezione da HIV

La prevenzione dell'abuso alcolico tra i giovani può svolgere un ruolo di particolare importanza nella prevenzione dell'infezione da HIV. Infatti

- (i) la prevalenza dei picchi elevati di assunzione di alcol è in incremento tra i giovani di età fra i 18 ed i 24 anni, periodo a elevato rischio per iniziare l'uso di droghe per via endovenosa;
- (ii) l'uso di droghe per via iniettiva è associato con una storia precedente di abuso alcolico e di assunzione di droghe per via non iniettiva, specie fra adolescenti con disturbi legati all'uso di alcol;
- (iii) elevate frequenze di comportamenti sessuali a rischio sono state osservate tra gli adolescenti e possono essere correlate con consumo anche compulsivo di quantità elevate di alcol.

Queste sono le ragioni per ritenere che i programmi di prevenzione dell'infezione da HIV rivolti ai giovani dovrebbero essere mirati sulla prevenzione dell'abuso alcolico oltre che dell'uso di droghe per via iniettiva e sulla riduzione dei comportamenti sessuali a rischio.

Alcol e aspetti medici dell'infezione da HIV

La prevalenza dell'abuso alcolico tra i pazienti italiani con infezione da HIV varia dal 10% al 20% a seconda delle casistiche. Negli Stati Uniti il 29-60% dei pazienti con infezione da HIV presenta o ha presentato problemi di abuso alcolico durante la propria vita. E' controversa l'azione dell'alcol sul sistema immunitario, per cui è possibile, ma non è stato dimostrato in maniera definitiva, che l'abuso alcolico acceleri l'evoluzione della malattia da HIV.

L'alcol è comunque in grado di aumentare la suscettibilità ad alcune infezioni che possono complicare l'infezione da HIV, quali la tubercolosi e le polmoniti pneumococciche. E' inoltre dimostrata la progressione dell'epatite C verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. L'abuso alcolico può anche incrementare la gravità del danno cerebrale da HIV e può associarsi nel determinismo delle neuropatie HIV-correlate.

L'abuso alcolico è associato ad un ritardo nella richiesta della terapia antiretrovirale, ad una ridotta *compliance* alla HAART e in genere ad una ridotta risposta alla terapia anti-HIV. L'efficacia della terapia migliora sensibilmente negli alcolisti che smettono di bere. Inoltre diversi studi hanno dimostrato come gli alcolisti presentino un rischio più elevato di innalzamento degli enzimi epatici in corso di HAART con conseguente minore tolleranza alla terapia e necessità di interromperla.

L'abuso alcolico nei pazienti con infezione da HIV può aumentare la suscettibilità ad alcune infezioni, favorire la progressione delle epatiti co-presentationi, aggravare il danno cerebrale, spesso si associa ad una ritardata richiesta di cura e alla riduzione della compliance alla terapia

Giovanni Guaraldi,
Gabriella Orlando,
Nicola Squillace,
Maria de Paola,
Marcella Vandelli
Dipartimento di Medicina
e Specialità Mediche
Clinica di Malattie Infettive
Università di Modena e
Reggio Emilia

**Oggi gli strumenti
psicometrici di
valutazione della
qualità della vita
non colgono gli
elementi multidimensionali, più
ampi, legati
all'immagine
corporea di sé
del paziente HIV
positivo**

La valutazione psicologica nel paziente con lipodistrofia: qualità di vita o immagine corporea?

Sebbene appaia intuitivo che la lipodistrofia (LD) nel suo complesso, e in particolare lo "stigma" della lipoatrofia facciale, abbia un impatto forte sulla sofferenza delle persone con infezione da HIV, sorprende l'esiguità degli studi che hanno valutato la qualità della vita (Health Related Quality of Life - HRQoL) nelle persone con lipodistrofia.

Questa carenza dipende dalla sostanziale difficoltà di generare risultati significativi [Colins, 2000; Martinez E, 2001; Dukers N, 2001; Orlando G, 2002; Blanch J, 2002; Guaraldi G, 2003].

Un dato appare evidente: in questo contesto occorre valutare una dimensione particolare della qualità di vita. Un concetto che si riferisca più dettagliatamente alla dimensione estetica, affettiva, cognitiva e che riguardi il grado di coinvolgimento psicologico nel proprio aspetto fisico. Tale concetto psicologico prende il nome di *Immagine Corporea* (IC). L'IC è, quindi, un costrutto multidimensionale che comprende percezioni, pensieri e azioni nei confronti del proprio corpo. Riteniamo pertanto che esistano ragioni metodologiche e non di merito, relative all'incapacità di cogliere un impatto significativo della lipodistrofia nella qualità di vita delle persone affette.

Innanzitutto gli strumenti (questionari) usati abitualmente per la valutazione della HRQoL sono stati costruiti e validati nell'era pre-HAART e nessuno di questi comprende *item* specifici che si riferiscano alla lipodistrofia, valutando in dettaglio gli elementi multidimensionali dell'immagine corporea.

Di conseguenza, il problema esiste, ma lo strumento non appare in grado di coglierlo. La seconda spiegazione è che il costrutto di qualità della vita è molto più ampio di quello di immagine corporea; pertanto l'impatto degli elementi dimensionali di immagine corporea si "diluiscano" in questo ampio contenitore.

Nell'ambito della *Clinica Metabolica* dell'Università di Modena abbiamo ritenuto di utilizzare e validare un nuovo strumento autocompilativo in grado di valutare specificamente l'immagine corporea nelle persone con lipodistrofia (Guaraldi G, et al. *Quality of Life Research*, 2006;15: 173-8).

Tale questionario, denominato *Assessment of Body Change and Distress* (ABCD), è stato proposto da A. Wu nell'ambito degli studi ACTG, ma non ne esiste ancora una validazione, neppure in lingua inglese. Comprende 27 *item* ed è diviso in tre sezioni. La prima sezione indaga la presenza di segni fisici di lipodistrofia nei vari distretti corporei.

La seconda esplora il grado di soddisfazione soggettiva sull'immagine del proprio corpo e la terza si riferisce alle conseguenze psicologiche dei cambiamenti del corpo nelle ultime 4 settimane. La consistenza interna del questionario sulle conseguenze psicologiche della lipodistrofia appare appropriata, essendo stimata nella nostra validazione italiana con Alpha di Cronbach $\alpha = 0.943$.

La validità del questionario è stata valutata attraverso la dimostrazione di una forte cor-

relazione con dimensioni sociali psicologiche del MOS-HIV (*health distress e social dimensions* $r > 0.6$) e una attesa debole correlazione con variabili immunovirologiche non correlate alla lipodistrofia.

Riteniamo che il questionario ABCD esplori efficacemente le dimensioni cognitivo-comportamentali e affettive dell'immagine corporea nella LD e rappresenti un utile strumento nella valutazione della relazione esistente tra immagine corporea e HRQoL. Questo strumento può essere applicabile sia in ambito di ricerca che in ambito clinico. Può essere pertanto considerato come *outcome* di interventi specifici ovvero per identificare le persone che appaiono soffrire maggiormente a causa della LD, permettendo di individuare chi è a più alto rischio di non aderenza o chi necessita di interventi specialistici, quali la chirurgia plastica ricostruttiva del volto.

In conclusione, riteniamo che sia necessario affiancare agli strumenti psicometrici di valutazione della QoL quelli più specialistici della valutazione dell'immagine corporea per mettere in evidenza l'impatto della lipodistrofia sulla salute complessiva del paziente con infezione da HIV.

Il nuovo questionario ABCD è in grado di valutare in modo specialistico l'immagine corporea per evidenziare l'importanza della lipodistrofia sullo stato di salute dei pazienti

Luisa Zampini

Il Divisione di Malattie
Infettive, Polo
Universitario - Azienda
Ospedaliera "L. Sacco",
Milano

L'uso dell'agopuntura

Nei pazienti con infezione da HIV/AIDS è comune il ricorso alle medicine complementari, tra cui l'agopuntura, in grado di controllare i sintomi legati all'infezione stessa o per superare gli eventi avversi della terapia antiretrovirale

L'agopuntura (AP) è solo un aspetto della Medicina Tradizionale Cinese che include dieta, fitoterapia, moxibustione, massaggi (TUI NA), pratiche respiratorie e meditazione (TAI CHI, QI GONG). L'utilizzo dell'AP in Cina risale al 2000 a.C., al 1700 d.C. in Europa e al XIX secolo negli USA.

Nel 1972 i *National Institutes of Health* (NIH) statunitensi diedero il primo riconoscimento all'AP come procedura efficace per anestesia in alcuni interventi e nel trattamento di alcuni dolori cronici e acuti, ma solo nel 1977 stabilirono, con un *consensus panel*, la sua dimostrata efficacia nell'odontalgia e nel trattamento della nausea e la sua utilità nel trattamento di tossicomania, asma, tunnel carpale, epicondilita, fibromialgia, cefalea, lombalgia, dismenorrea, patologie cerebrovascolari. In seguito l'OMS ha identificato più di 40 condizioni cliniche trattate efficacemente con l'AP, tra cui i disturbi immunomediati. L'AP è considerata una pratica sicura, ma vale la pena ricordare che essendo una procedura invasiva, può avere reazioni avverse minori (sanguinamenti, dolore alla puntura), severe (infezioni, traumi d'organo) e rare controindicazioni (gravi infezioni cutanee, gravi coagulopatie). L'AP deve integrare e non sostituire la medicina convenzionale, soprattutto quando questa si è dimostrata più efficace.

Per valutare correttamente non solo l'efficacia, ma anche gli effetti biologici dell'AP, sono necessari altri studi. Ad una riesamina della letteratura appare evidente l'esiguo numero di *randomized blinded trial* e ciò perché l'AP è una procedura e non un farmaco.

La maggior parte dei dati clinici disponibili riguarda una serie di casi, con campioni esigui, povertà di disegno e inadeguata selezione dei controlli (manca in genere la falsa AP nel braccio di controllo per eliminare il fattore psicologico "placebo" aspecifico).

Il ricorso alle medicine complementari, e in particolare all'AP, nelle persone con HIV/AIDS è sempre più frequente con un incremento dal 64% al 84% dalla pre alla post-diagnosi. Viene utilizzata per il controllo dei sintomi correlati all'infezione stessa (nausea, debolezza, depressione, insonnia) e per contrastare gli effetti collaterali o avversi della terapia antiretrovirale.

Alcuni studi dimostrano che tale procedura migliora i sintomi e la qualità della vita, con un incremento dei linfociti CD4+ rispetto ai valori di *baseline*.

Sono stati effettuati *trial* randomizzati sul trattamento di diarrea cronica, nausea e vomito. In vari studi l'AP si dimostrata efficace nel controllo del dolore nella neuropatia periferica HIV-correlata, anche nel confronto con i farmaci utilizzati per il dolore neuropatico; su queste basi abbiamo disegnato e condotto due studi policentrici supportati da finanziamenti da parte dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS Grant n° 30A.0.70/1997 e ISS Grant n° 30B.86/1998).

Nel primo è stata confrontata l'efficacia e la tollerabilità di 4 trattamenti (sequenziali-randomizzati) nel controllo del dolore neuropatico in pazienti HIV-positivi: amitriptilina (AT),

mexiletina (MX), L-acetilcarnitina (ALC), agopuntura (AP). Lo studio ha interessato 37 pazienti. I 4 trattamenti sono stati ben tollerati e la loro efficacia nel controllo del dolore è risultata sovrapponibile; distinguendo le neuropatie in base alle caratteristiche neurofisiologiche in demielinizzanti, prevalentemente assonali o miste, è emerso che AT e AP sono più efficaci nel trattamento delle patologie prevalentemente demielinizzanti, mentre al ALC si è dimostrata più efficace nel trattamento delle neuropatie prevalentemente assonali o miste.

Nel secondo studio, le neuropatie assonali o miste sono state trattate con ALC e AP, e con ALC+AP, mentre le patologie demielinizzanti sono state trattate con AT e AP, e con AT+AP per un totale di 35 pazienti.

L'efficacia del trattamento delle neuropatie assonali con ALC è stata del 34.2%, mentre quella del trattamento con AP è stata del 42.8%, sovrapponibile a quella della terapia combinata ALC+AP (45.7%). Nel trattamento delle patologie demielinizzanti (5 pazienti), AT è risultata efficace nel 60%, AP nell'80%, AT+AP nell'80%.

In entrambi gli studi l'efficacia dell'AP nel controllo del dolore è risultata comparabile a quella delle terapie farmacologiche di confronto nel trattamento della neuropatia distale sensitiva assonale o mista, e addirittura superiore nel trattamento delle neuropatie demielinizzanti.

Da due multicentriche italiane sul controllo del dolore nelle neuropatie HIV-correlate, finanziate dall'Istituto Superiore di Sanità sono emersi nuovi dati a supporto dell'efficacia dell'agopuntura

Elio Rossi
Specialista in Malattie
Infettive,
Responsabile
dell'Ambulatorio di
Omeopatia,
Azienda USL 2 Lucca

AIDS e HIV: terapie complementari e supporti nutrizionali

Dall'introduzione della HAART in poi, l'uso delle terapie non convenzionali è passato da una fase "alternativa" ad una sempre più "complementare", per potenziare il sistema immunitario in corso di terapia antiretrovirale

Da tempo tra i pazienti con HIV, così come nei pazienti affetti da malattie cronico-degenerative, quali i tumori (Molassiotis A, 2005), è frequente il ricorso a terapie non convenzionali (TnC). In Italia si calcola (Agnolotto A, 1998) che circa il 30-40% dei pazienti utilizzano vitamine/antiossidanti (19.2%), omeopatia (17.9%), tecniche mentali (12.5%), rimedi erboristici (11.5%).

Altri studi indicano che negli USA tra i pazienti con infezione da HIV l'utilizzo di TnC oscilla tra il 27% ed il 100%, con una media approssimativa del 35% (Piscitelli SC, 2000); tuttavia, nel corso del tempo se ne registra una diminuzione, secondo modelli d'utilizzo più orientati a nutrizione e multivitaminare piuttosto che verso TnC strutturate come omeopatia, agopuntura, etc. (Adamoli R, 1999).

In una primissima fase, in mancanza di terapie riconosciute efficaci nell'arrestare il progresso della malattia da HIV, sono state usate altre terapie in modo prevalentemente "alternativo" alla medicina ufficiale; diversamente, a partire dall'introduzione della HAART, l'uso delle TnC è diventato quasi esclusivamente "complementare", cioè accompagna la terapia antiretrovirale allo scopo di potenziare il sistema immunitario del paziente con HIV, aiutandolo a risolvere in modo più naturale gli eventuali episodi acuti e in altri casi trattando le reazioni avverse al trattamento convenzionale.

Questa modificazione dell'approccio terapeutico non convenzionale riguarda soprattutto l'omeopatia, che è stata utilizzata spesso in soggetti che rifiutavano la terapia antiretrovirale o che ne erano intolleranti, con risultati valutabili complessivamente con difficoltà (Ullman D, 2003).

Fin dai primi anni '80 la Medicina Tradizionale Cinese e l'agopuntura sono state utilizzate per potenziare la risposta immunitaria del paziente con HIV, per rafforzare l'energia "difensiva" della persona immunodepressa e per risolvere alcune delle patologie più frequenti associate a questa malattia: le neuropatie periferiche, i disturbi gastrointestinali, i problemi ansioso-depressivi, l'insonnia, ecc.

Ad esempio è stata utilizzata Qian-Kun-Nin (QKN), una combinazione di 14 piante medicinali che viene impiegata in Cina contro i tumori, le malattie infettive e per migliorare l'energia vitale. Dati preliminari hanno evidenziato che QKN determina una inibizione della crescita di HIV ed agisce modulando le funzioni immunologiche alterate (Zhan L, 2000). L'agopuntura e la moxibustione sono modalità promettenti per la gestione dei sintomi da diarrea cronica nelle persone con HIV/AIDS (Anastasi JK, 2003). Sulla base dei diversi parametri presi in esame, l'attività e la qualità del sonno sono migliorate significativamente dopo 5 settimane di agopuntura personalizzata (Phillips KD, 2001).

Le piante medicinali sono spesso impiegate nel trattamento primario dell'infezione da HIV e dell'AIDS, oltre che per le malattie opportunistiche e le patologie HIV-correlate. Alcune piante contengono principi attivi di riconosciuta attività antiretrovirale (Curcuma,

Momordica charantia, Glycyrrhiza glabra, Hypericum) oppure immunomodulante (*Aloe vera, Viscum album, Uncaria tomentosa, Buxus sempervirens, Echinacea*).

Il ginseng ritarda la comparsa della farmacoresistenza ad AZT (Cho YK, 2001). Sono state segnalate attività antinfiammatorie, immunomodulanti e antiossidanti di un particolare estratto di corteccia di mango, Vimang (Garrido G, 2005). L'attività antifungina di *Melaleuca alternifolia* è stata dimostrata da tempo (Vazquez JA, 2002).

Sono state studiate recentemente *Hypoxis* e *Sutherlandia* (estratti vegetali di piante) ma non sono ancora disponibili i dati di sperimentazioni cliniche controllate (Mills EJ, 2005). Così come manca documentazione sufficiente su una preparazione in rapida crescita nell'utilizzo da parte di pazienti con infezione da HIV: la papaya fermentata (Fpp) che, secondo Luc Montagnier (2002) può essere impiegata utilmente in quanto capace di agire contro lo stress ossidativo, stimolando le difese immunitarie delle persone con HIV/AIDS.

Questa modificazione dell'approccio terapeutico non convenzionale ha riguardato alcune terapie, come omeopatia, medicina tradizionale cinese, agopuntura, fitoterapia

Raffaella
Bucciardini
Dipartimento del
Farmaco,
Istituto Superiore di
Sanità, Roma

ISSQoL: un nuovo questionario per la valutazione della Qualità della Vita dei pazienti HIV+

Il nuovo questionario, messo a punto da un'equipe multidisciplinare di ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità, insieme a persone sieropositive e associazioni, identifica ulteriori dimensioni rispondenti alle esigenze dei pazienti nell'era della HAART

L'introduzione della HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy) nel trattamento del paziente con infezione da HIV ha notevolmente ridotto la morbilità e la mortalità legate a questa patologia. Questi successi terapeutici hanno condotto ad una condizione di cronicità e al conseguente cambiamento del modello di vita del paziente HIV-positivo. Una maggiore attenzione verso la propria sessualità, una vita sociale più intensa, la possibilità di appagare desideri di maternità o paternità e, più in generale, la possibilità di programmare a lungo termine il proprio futuro, rappresentano gli elementi che hanno maggiormente inciso nel migliorare la qualità di vita della persona con infezione da HIV.

L'altra faccia della medaglia è costituita dalla necessità, da parte del paziente, di adattarsi a convivere per lungo tempo con la malattia e con i relativi trattamenti necessari a rallentare la progressione. Tale adattamento può talora rivelarsi di estrema difficoltà a causa degli effetti collaterali legati all'assunzione dei farmaci e della complessità posologica di alcuni regimi.

Fra gli effetti tossici a lungo termine, di particolare rilievo è il cambiamento nell'aspetto fisico legato alla sindrome lipodistrofica, ossia all'abnorme accumulo o deplezione di tessuto adiposo in particolari distretti corporei. In questo contesto, la misurazione della qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) è considerata di importanza cruciale. Le Linee Guida internazionali sulla terapia antiretrovirale identificano il miglioramento della qualità della vita come uno degli obiettivi primari della terapia HAART.

Tuttavia, i questionari per la misurazione della HRQoL oggi maggiormente utilizzati (costruiti in epoca pre-HAART), per quanto validi e di provata utilità, non sempre riescono a quantificare in modo appropriato lo stato di benessere espresso dalla persona HIV-positiva in trattamento HAART.

Sulla base di tali considerazioni, nel periodo 2000-2005 l'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato un progetto che ha portato alla realizzazione di un nuovo questionario italiano, specifico per la popolazione HIV-positiva, di valutazione della qualità della vita, denominato ISSQoL. Caratteristica principale dell'ISSQoL è quella di essere stato costruito con la collaborazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da ricercatori (medici, farmacologi, psicologi, sociologi, statistici), persone HIV-positive e rappresentanti di Associazioni impegnate nella lotta all'AIDS.

L'elaborazione del questionario è stata realizzata attraverso l'impiego di specifiche metodologie, quali l'accurata revisione della letteratura relativa alle definizioni di qualità della vita dei questionari già esistenti, la selezione di alcune dimensioni già validate e l'identificazione di ulteriori dimensioni rispondenti alle nuove esigenze delle persone HIV-positive nell'era della HAART, il pre-test dello strumento e l'analisi di validazione del questionario.

Nel questionario ISSQoL sono presenti nuove dimensioni rispondenti ai nuovi ed importanti cambiamenti nella vita delle persone HIV-positive dopo l'introduzione dell'HAART, quali, ad esempio, la vita sessuale, il disagio legato alla complessità di alcuni schemi terapeutici o alla percezione di eventuali cambiamenti nell'aspetto fisico, la progettualità, la maternità/paternità, inoltre è presente una specifica sezione relativa ai sintomi.

L'efficacia del questionario ISSQoL nel cogliere gli aspetti legati alla HRQoL della popolazione con infezione da HIV è stata dimostrata attraverso i risultati dell'analisi di validazione ("reliability and validity", *Nunnally 1978*), che ha permesso di ipotizzarne l'utilizzo sia nelle sperimentazioni che nella pratica clinica.

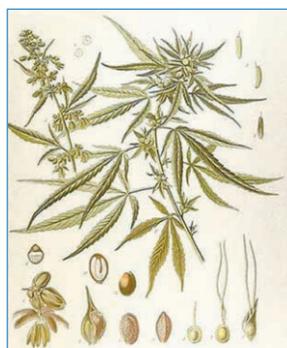
Le analisi psicometriche di attendibilità e di validità del questionario ISSQoL hanno rappresentato un primo step di analisi dello strumento; la prosecuzione del progetto prevede ulteriori fasi di lavoro, quali la verifica di responsività e l'analisi di validazione della sezione relativa ai sintomi, che verranno sviluppate in tempi diversi.

Il questionario valuta i cambiamenti legati all'introduzione della HAART, come la progettualità, il desiderio di avere figli, i sintomi

Lucia Palmisano

Dipartimento
del Farmaco,
Istituto Superiore di
Sanità, Roma

La *cannabis* e i suoi derivati nell'infezione da HIV



Cannabis sativa

L'impiego della *cannabis* e dei suoi derivati a scopo medico si è diffuso in Europa fin dal XIII secolo, con alterne vicende legate alle condizioni politiche e religiose più che ai risultati scientifici veri e propri. Nel XVIII secolo, anche grazie alla Regina Vittoria (che ne faceva uso per alleviare i dolori mestruali), è andata aumentando la popolarità di questa pianta, alla quale sono state attribuite proprietà anticonvulsivanti, analgesiche, ansiolitiche e antiemetiche.

La nascita della cosiddetta "*cannabis*-based medicine" è però molto più recente: da tempo era noto che la *Cannabis sativa* conteneva molti composti (oltre 400, di cui più di 60 appartenenti alla famiglia dei cannabinoidi), ma solo negli anni '40 sono stati identificati i due principali: il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC o dronabinolo), che è il maggiormente rappresentato ed ha effetti psicoattivi, e il cannabidiolo (CBD), non psicoattivo.

Ma la scoperta che maggiormente ha suscitato l'interesse dei ricercatori è arrivata solo negli anni '90, quando sono stati identificati nel sistema nervoso centrale sia i primi recettori per i cannabinoidi, CB₁, sia una serie di endocannabinoidi endogeni, il principale noto come anandamide (dal sanscrito "ananda", beatitudine). Poiché la funzione principale del sistema cannabinoidale sembra essere la regolazione della neurotrasmissione sinaptica, esso interferisce con moltissimi processi, con effetti diversi, inibitori o stimolatori, a seconda dell'area del SNC interessata. Al di fuori del SNC, le funzioni dei recettori CB₂, presenti sui linfociti, sono state meno studiate.

Accanto ai molti dati scientifici sulla biologia dei cannabinoidi, i dati clinici sono relativamente scarsi. Le ragioni sono numerose: la complessità della pianta e il gran numero di composti presenti; l'uso ricreazionale, che spesso si è sovrapposto e confuso con quello medico; i pregiudizi ideologici, che hanno fortemente ostacolato lo sviluppo clinico dei cannabinoidi; la via di somministrazione; la necessità di "autotitolazione" per il raggiungimento dell'effetto desiderato. Nel 1986 l'FDA ha fornito la prima approvazione all'uso commerciale del THC, come antiemetico in corso di chemioterapia. Su questa base fu intrapreso uno studio randomizzato con questo farmaco nelle persone con infezione da HIV affette da *wasting disease*; la dimostrazione di una significativa stimolazione dell'appetito, pur senza un effetto positivo sul peso corporeo, portò l'FDA ad approvare questa nuova indicazione nel 1992.

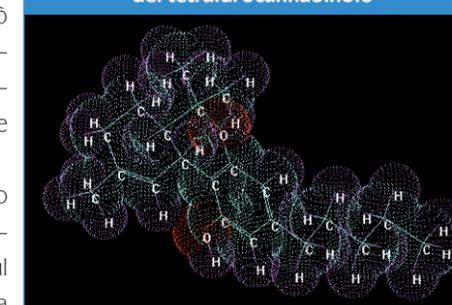
Con l'introduzione dell'HAART, la *wasting disease* è divenuta rara, ma l'assunzione della *cannabis*, benché illegale, si è molto diffusa tra le persone con infezione da HIV per il trattamento di sintomi diversi. Da un'indagine condotta nel Regno Unito e pubblicata nel 2005, è emerso che il 27% di 543 persone HIV-positive intervistate faceva uso abituale di *cannabis*, prevalentemente per aumentare l'appetito, ridurre il dolore neuropatico e muscolare e alleviare l'ansia, descrivendo un miglioramento soggettivo di questi sintomi.

Il 47% dei soggetti, però, riportava un contemporaneo deterioramento della memoria (1). Per quanto riguarda un potenziale effetto sfavorevole sui parametri viro-immunologici, questo era stato già escluso da uno studio pubblicato nel 2003 su *Annals of Internal Medicine*, che

aveva dimostrato come, a breve termine, l'assunzione orale di THC o il fumo di marijuana non influissero significativamente sui livelli di HIV-RNA e sulle conte delle cellule CD4+ e CD8+ (2). Mentre in altre patologie, prevalentemente neurologiche, sono stati pubblicati i risultati di studi randomizzati sull'impiego dei cannabinoidi a scopo sintomatico (soprattutto per il dolore e la spasticità), nel campo dell'infezione da HIV, accanto a una dovizia di dati aneddotici, la produzione scientifica è scarsa. Uno studio pubblicato recentemente ha confermato che sia il THC sia il fumo di marijuana hanno un effetto positivo sull'appetito, selettivo per i pazienti con riduzione della massa muscolare (3); mancano, invece, dati relativi agli altri sintomi. Difficile, quindi trarre conclusioni "evidence-based", mentre emergono una serie di spunti per la riflessione e il futuro:

- non sappiamo quale sia il componente della *Cannabis sativa* attivo e meglio tollerato. L'impiego di estratti totali di pianta, standardizzati, somministrati per via oromucosa, appare molto promettente. Recentemente uno di questi è stato registrato in Canada per il trattamento sintomatico della sclerosi multipla
- lo studio di vie di somministrazione appropriate è importante, anche perché il fumo di marijuana può essere pericoloso per gli effetti dannosi a lungo termine sul polmone (inclusa la potenziale oncogenicità), particolarmente preoccupanti nelle persone HIV-positive
- la possibile comparsa di disturbi cognitivi in seguito a uso abituale di *cannabis* deve essere attentamente considerata, e l'interazione con farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, come efavirenz, va approfondita, anche se uno studio retrospettivo su 134 pazienti non sembra aver evidenziato un potenziamento degli effetti neurologici di questo farmaco (4)
- infine, gli studi sul consumo di *cannabis* tra i soggetti con infezione da HIV evidenziano un *gap* della medicina convenzionale, in quanto spesso il ricorso alla *cannabis* scaturisce dalla mancanza di farmaci attivi contro sintomi, come il dolore neuropatico, che influiscono pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti.

Immagine tridimensionale del tetraidrocannabinolo



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- E Woolridge, S Barton, J Samuel et al.** Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 358-367.
- DJ Abrams, JF Hilton, RJ Leiser et al.** Short term effects of cannabinoids in patients with HIV infection. *Ann Int Med* 2003, 139: 258-266.
- M Haney, J Rabkin, E Gunderson et al.** Dronabinol and marijuana in HIV+ marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology* 2005, 181: 170-178.
- F Faggian, E Lattuada, M Lanzafame et al.** Recreational substance use and tolerance of efavirenz in HIV-1 infected patients. *AIDS Care* 2005 17:908-10.

Confermato l'effetto positivo del THC sull'aumento dell'appetito, nei pazienti con riduzione della massa muscolare, mentre sono approfondire i dati sugli altri sintomi

Fabrizio Starace
 Servizio Psichiatria di
 Consultazione, Azienda
 Ospedaliera "Cotugno",
 Napoli, Area
 Sociosanitaria, ASL CE2

Aspetti psichiatrici dell'infezione da HIV in epoca pre- e post-HAART

E' aumentato l'interesse per le patologie neuropsichiatriche e psicosociali che influenzano la progressione dell'HIV, riducendo la compliance al trattamento e creando importanti fenomeni di marginalità sociale

In epoca post-HAART (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*, terapia antiretrovirale altamente efficace), numerosi studi hanno registrato una riduzione dei disturbi neuropsichiatrici HIV-associati. Questo è certamente vero nel caso dei più gravi disturbi neurocognitivi, come la demenza HIV-associata (*Suarez et al., 2001; Ferrando et al., 2003*); nel caso dei disturbi cognitivi minori, invece, i dati vanno interpretati con maggior cautela: se da un lato si assiste ad una riduzione dell'incidenza, l'aumentata sopravvivenza garantita dai nuovi e più potenti trattamenti antiretrovirali potrebbe tendere a determinare un aumento della prevalenza dei disturbi stessi.

Una conferma indiretta di tale assunto deriva dagli studi autoptici volti ad individuare la presenza di encefalopatia: *Neuenburg et al. (2002)*, confrontando campioni di esami condotti in epoca pre- e post-HAART hanno effettivamente riportato una riduzione delle diagnosi istologiche di encefalopatia grave (21.1% pre- vs. 14.7% post-) ma un aumento significativo delle diagnosi totali di encefalopatia (33.5% pre- vs. 59.5% post-; $p < 0,05$). Anche la frequenza di disturbi ansioso-depressivi appare sostanzialmente ridotta, successivamente all'introduzione dell'HAART (*Low-Beer et al., 2000; Brechtel et al., 2001; Starace et al., 2002*), nonostante la maggiore frequenza attesa di sintomi ansiosi e depressivi di natura iatrogena.

I possibili meccanismi di tale migliorato quadro epidemiologico sono ancora oggetto di analisi (*Alciati et al., 2001*). In uno studio osservazionale in coorti di pazienti sottoposti a differenti regimi terapeutici (HAART, terapia antiretrovirale [ART] e no-ART) *Chan et al. (2003)* hanno dimostrato che un miglioramento complessivo della sintomatologia psichiatrica era rilevabile in tutti i gruppi, ma che laddove si registrava una riduzione della sintomatologia fisica, questa era significativamente associata al miglioramento sul piano psichico; inoltre, *Vitiello et al. (2003)* hanno riportato che l'uso di farmaci antidepressivi ed ansiolitici non era significativamente differente in soggetti sottoposti o non sottoposti ad HAART.

E' possibile, quindi, dedurre che i miglioramenti osservati non siano effetto di un più ampio (e appropriato) uso di psicofarmaci, quanto piuttosto di un maggiore ottimismo sulle possibilità offerte dalla HAART e dalla effettiva riduzione delle sofferenze fisiche.

L'importanza di una corretta identificazione e di un adeguato trattamento dei disturbi depressivi è stata ribadita da *Ickovics et al. (2001)* che, in un'ampia coorte di donne con infezione da HIV, hanno registrato un rischio relativo di mortalità doppio (RR 2.0; 95% CI: 1.0-3.8) in coloro che presentavano sintomi depressivi cronici rispetto a quante mostravano sintomi lievi o assenti. La presenza di sintomi depressivi cronici era, inoltre, associata ad una più rapida progressione della malattia, anche controllando per le caratteristiche socio-demografiche, cliniche e per l'uso di sostanze.

Questo risultato, replicato considerando una più complessiva misura di distress psicolo-

gico da *Golub et al. (2003)*, è tanto più inquietante se si considera – come rilevato da *Vitiello et al. (2003)* – che più della metà dei pazienti sieropositivi con diagnosi clinica di depressione non riceveva alcun trattamento psichiatrico specifico.

E' altresì noto che laddove una sindrome depressiva complica la malattia da HIV, si realizzano modalità non ottimali di aderenza alla terapia antiretrovirale (*Ammassari et al., 2004*), con conseguente peggioramento della sintomatologia sul piano fisico ed ulteriore peggioramento o cronicizzazione della patologia psichiatrica, a determinare un circolo vizioso che è necessario (e possibile) interrompere.

Obiettivo prioritario è il management globale ed integrato del paziente, volto ad un corretto inquadramento diagnostico, ad un appropriato trattamento combinato – evitando o riducendo le interazioni metaboliche tra farmaci antiretrovirali e psicofarmaci, ad individuare e trattare i sintomi psichiatrici frequentemente indotti dagli agenti antiretrovirali, a promuovere e mantenere l'aderenza ai protocolli terapeutici a lungo termine. In conclusione, a seguito dell'introduzione di nuovi e più potenti trattamenti antiretrovirali, si è osservata una sostanziale diminuzione della mortalità per AIDS.

Ciò ha determinato una rinnovata attenzione verso quelle condizioni di interesse neuropsichiatrico e psicosociale che possono significativamente influenzare il decorso e gli esiti della malattia da HIV. La frequente associazione della patologia HIV/AIDS correlata con disturbi psichiatrici, patologie da abuso di sostanze, condizioni di marginalità sociale, rende necessaria l'adozione di strategie di intervento integrate.

La gestione dei complessi trattamenti farmacologici, infine, pone nuove e difficili sfide, che richiedono un'effettiva interazione tra specialisti in malattie infettive e psichiatri.

Centrali il corretto e precoce inquadramento diagnostico e l'adeguato trattamento farmacologico di combinazione, evitando interazioni tra psicofarmaci e molecole antiretrovirali e mantenendo alta l'adesione

Come si può migliorare realmente la qualità della vita dei pazienti HIV positivi?
Viaggio tra iniziative e proposte dal mondo delle associazioni di pazienti e dei gruppi di ricerca italiani impegnati nel campo dell'infezione da HIV.

Mirella Savegnago

www.arche.it**La qualità della vita nei minori sieropositivi**

La nostra storia nasce nel 1989 al fianco di bambini che difficilmente raggiungevano i 5 anni di vita. La corsa era contro un tempo che spesso non era dato. Oggi le possibilità di vita si sono allungate, e la sfida è far corrispondere ad un aumento di quantità della vita un miglioramento reale della qualità. Infatti, come rileviamo direttamente all'interno della Casa di Accoglienza Arché per mamme e minori sieropositivi e dalle numerose attività, si tratta di una vita difficile.

Le terapie comportano numerosi problemi:

La difficoltà nell'assunzione giornaliera

Le rinunce ad occasioni socializzanti a causa della difficoltà dell'assunzione

Le resistenze, che portano al cambiamento di terapia con ridefinizione di abitudini e senso di precarietà connesso

Gli effetti collaterali, in particolare le modificazioni morfologiche per ragazzi in fase di trasformazione e affermazione della propria identità.

Inoltre, occorre considerare le implicazioni sul piano **personale** (consapevolezza di sé, riconciliazione con la propria famiglia...), **relazionale** (le possibilità di amicizia: le confidenze, l'affettività, ...), **sociale** (la devianza, per quale futuro si studia, quale professione, ...).

E in ultimo c'è il problema dei decessi che, seppure in misura sempre meno considerevole, si verificano e riaprono paure.

Ragazzi che non sono **mai stati immaginati in un futuro**, ragazzi che fin dalla nascita sono stati associati alla malattia e alla morte, obbligati all'assunzione di terapie e a controlli sanitari frequenti, che molto spesso hanno sperimentato l'emarginazione scolastica, l'abbandono, difficoltà economiche, affettive e sociali, non hanno certo prospettive di vita facili. La **relazione** con adulti preparati e formati può essere il punto nodale per prendere possesso della propria storia e poter pensare a un progetto di vita che sia di qualità.

Lina Crisafulli

www.asamilano.org**Gruppi di auto-aiuto, servono ancora!!!!**

I gruppi di auto-aiuto sono sempre stati e non smetteranno mai di essere la principale attività dell'ASA. Ma, cos'è un gruppo di Auto-Aiuto?

Un gruppo di persone che hanno in comune lo stesso problema, che si riuniscono per confrontarsi e per offrirsi sostegno reciproco. L'obiettivo principale è quello di uscire dall'isolamento, di non sentirsi più soli ed unici portatori di un problema irrisolvibile, vincendo così l'impotenza e l'apatia nella quale spesso ci si rinchiede.

Un secondo obiettivo è la forza di recuperare se stessi, con dignità e fermezza, ricono-



scendo i propri punti di forza e le proprie debolezze.

Il gruppo come luogo dove farsi domande senza ipocrisia e senza maschere, accettando le risposte e meditando su di esse per comprendersi al meglio.

Un gruppo è anche il luogo dove a volte si può anche giocare, dove la capacità di non prendersi troppo sul serio diventa uno stimolo per "prendersi in giro" ed accettare con ironia i propri difetti.

I gruppi funzionano sulla base del rispetto comune e della confidenzialità: nulla di quanto detto esce all'esterno, ma rimane patrimonio comune e prezioso da custodire.

Fondamentale la figura del **facilitatore**, che aiuta la comunicazione.

Il facilitatore può essere una figura professionale, o un membro anziano del gruppo che ha sviluppato una competenza di ascolto e di intervento che gli consente di svolgere in modo attento ed efficace il ruolo di accoglimento, di contenimento e di stimolo per gli altri.

Per le persone con HIV, partecipare ad un gruppo di Auto-Aiuto è molto importante.

Invito pertanto le persone HIV-positivo che condividono il desiderio di non rinunciare a vivere in prima persona, a non abdicare a se stessi e a partecipare ai gruppi, dandosi questa grande opportunità.

Alessandra Cerioli

www.lila.it**Maternità e paternità, ma se non hai l'HIV!**

Alla luce delle nuove attese di vita e della provata efficacia della profilassi materno-fetale nel ridurre la trasmissione da madre a nascituro, molte donne e uomini sieropositivi decidono di avere bambini.

Tuttavia l'offerta di servizi di riproduzione assistita per persone con HIV è quasi assente dal territorio nazionale. Per le coppie sierodiscordanti è ovvio che il concepimento per vie naturali ha in sé un rischio di trasmissione che andrebbe evitato. In Italia vi sono pochi centri che praticano la tecnica del lavaggio dello sperma, che limita il rischio di contagio della **partner** sieronegativa. Ancor meno affrontata è la situazione inversa, quando cioè è la donna a essere sieropositiva e necessita di una fecondazione medicalmente assistita.

Infatti, benché non si abbiano preconcetti se si eseguono inseminazioni *in vitro* semplici, viceversa la FIVET (Fertilizzazione In Vitro con Embryo Transfer) in Italia rimane ancora un "tabù". Da una indagine LILA abbiamo però rilevato che ora alcuni centri si stanno attrezzando: un centro a Bari e il **Centro Demetra** di Firenze eseguono PMA (Procreazione Medico-Assistita) anche in coppie dove è la donna a essere sieropositiva.

Oggi è assolutamente prioritario che i centri che fanno PMA superino gli ostacoli rappresentati dal trattamento degli ovociti infetti per dare la possibilità su tutto il territorio nazionale a queste donne di diventare madri; tuttavia, fino a che ciò non sarà possibile, resta prioritario attivare percorsi strutturati di invio ai pochi centri esistenti.



Filippo von Schloesser & Simone Marcotullio www.nadironlus.org

Qualità della Vita nel 2005: dal dire al fare...



L'associazione e la Fondazione Nadir, attraverso questionari somministrati via web e face-to-face, hanno svolto studi *patient-centred* su problematiche di qualità della vita per la persona con HIV. 416 le persone intervistate: è emersa preoccupazione sull'alterazione dell'immagine corporea (32%), di origine principalmente farmaco-correlata, in quanto nuovo stigma dell'essere HIV-positivi. Anche gli effetti collaterali (42%) ed il numero eccessivo delle compresse (24%) sono aspetti limitanti l'aderenza e la qualità della vita.

I pazienti che comunicano maggiormente con il medico sono anche quelli che ricercano regimi terapeutici più convenienti. Alto il desiderio di informazione sulle terapie.

Preoccupante l'immobilismo dei regimi terapeutici prescritti in Italia: il motto imperante è: "squadra che vince non si cambia". Ci chiediamo se, alla luce dei dati di sicurezza ed efficacia emersi negli ultimi anni su alcune molecole, questo motto non debba essere rivisto per avere come priorità, laddove possibile, la qualità della vita del paziente.

Anna Maria Luzi & Anna Colucci www.iss.it

Il National Focal Point: un approccio transculturale a tutela della salute della persona non italiana



Nell'ambito del Progetto "AIDS & Mobility", promosso dal Netherlands Institute for Health Promotion and Disease Prevention e finanziato dalla Commissione Europea, si è costituito in Italia, nel 1997, il National Focal Point (NFP), gruppo di lavoro permanente, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Il NFP italiano ha l'obiettivo di individuare buone prassi per rispondere ai bisogni di salute delle popolazioni non italiane in riferimento all'infezione da HIV/AIDS e si avvale della collaborazione integrata di esperti di istituzioni pubbliche, organizzazioni non governative e associazioni di volontariato. A tale scopo, l'attività di ricerca e di formazione svolta dal gruppo ha focalizzato l'attenzione non solo sugli aspetti epidemiologici, preventivi, diagnostico-clinici, legislativi, ma anche comunicativo-relazionali. Ciò al fine di promuovere un approccio transculturale nel rispetto delle "differenze" tra operatore italiano e persona straniera sul modo di intendere la salute, la malattia, l'intervento terapeutico, la guarigione e sul significato simbolico che tutto questo assume nel vissuto di ognuno.

National Focal Point italiano: Anna Maria LUZI (Coordinamento)

M. AFFRONTI, F. ALBERICI, S. BUTTÒ, R. BRANCATELLA, A. COLUCCI, P. COVRE, A. D'AGOSTINI, A. DI MAMBRO, A. DONISI, I. EL HAMAD, L. FORNARI, A. R. FRATI, P. GALLO, S. GERACI, V. GUADAGNINO, R. IARDINO, M. LICHTNER, D. LORENZETTI, M. MANGHI, M. MARTINI, R. MAYER, A. MORRONE, F. MOTTA, P. OLIVANI, R. PARADISO, N. PETROSILLO, T. PRESTILEO, G. REZZA, E. ROSA, G. SCARAVELLI, A. SPINELLI, L. SPIZZICHINO, R. VALLI, A. VITO, S. VOLPICELLI, V. VULLO

Rosaria Iardino www.npsitalia.net

Il Fund Raising vien mangiando

Il nostro Network di pazienti, essendo una organizzazione non profit, nasce con la consapevolezza di quanto sia importante organizzare e coordinare iniziative ed eventi pubblici per far conoscere l'associazione e il suo lavoro, stimolando la società civile e scientifica all'interesse nei confronti di tematiche di enorme importanza in tema di salute pubblica. Nell'era delle conferenze via satellite, di internet e dei cellulari ecco che riunire le persone attorno a un tavolo per una cena, momento che crea un'atmosfera familiare e invita al dialogo, diviene paradossalmente un modo nuovo, seppure il più antico, di consolidare rapporti e stringere alleanze.

Perché una cena ci offre l'opportunità di riunire diverse professionalità, crea il substrato attorno al quale costruire un evento mediatico, e non ultimo ci dà la possibilità di raccogliere fondi.

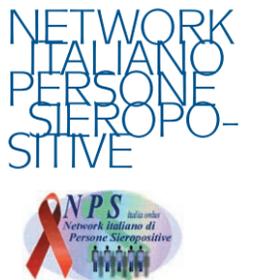
Un'associazione non profit trae evidentemente diversi vantaggi da eventi di questo tipo, perché può pubblicizzare quelli che sono i suoi progetti, i suoi scopi, le sue attività. Ed ecco che una cena ci permette di arruolare risorse non solo economiche ma più concretamente risorse umane, dalle quali possiamo ottenere consulenze e molto spesso riusciamo a farlo a costo zero, il che se ci pensiamo equivale ancora una volta a raccogliere fondi, perché così facendo abbattiamo una spesa che avremmo dovuto altrimenti sostenere.

A questo punto vi starete forse domandando in cosa consiste concretamente una serata del genere e soprattutto in che modo può aiutarci a ottenere quei vantaggi finora soltanto elencati.

Immaginiamo allora di costruire insieme uno di questi eventi. Scegliamo prima di tutto una sede ed eventualmente troviamo uno sponsor che ci permetta di abbattere i costi organizzativi. Se vogliamo che l'evento abbia anche una risonanza che va al di là della serata, pensiamo di invitare i media, i giornali piuttosto che la tv, e aiutiamoli nel loro lavoro coinvolgendo anche personaggi dello spettacolo nella pubblicizzazione del nostro operato.

Non dimentichiamoci che queste sono occasioni in cui non solo abbiamo l'opportunità di parlare dell'associazione, della sua storia e dei suoi obiettivi, ma possiamo anche rivolgerci ad un pubblico più ampio di donatori e/o potenziali donatori interessati, offrendo loro la referenza dei nostri progetti passati per poter costruire insieme un lavoro futuro. Accennavamo prima all'arruolamento di risorse umane, e qui dobbiamo pensare a chi coinvolgere nell'evento, in altre parole ai nostri invitati oltre alla già citata stampa. Certo è per noi fondamentale la collaborazione di esperti scientifici, ma nondimeno quella delle istituzioni, perché per dare forza e credibilità all'associazione è indispensabile creare una referenzialità sanitaria nonché politica.

Immaginiamo allora di invitare alla nostra cena i professori di malattie infettive accanto al referente politico, quale può essere l'assessore alle politiche sociali, a fianco delle



Rosaria
Lardino
NETWORK
ITALIANO
PERSONE
SIERO-
POSITIVE

aziende farmaceutiche che si occupano di terapie antiretrovirali. Essendo noi una associazione di pazienti abbiamo la possibilità di metterci super partes e ovviare al conflitto di interessi che verrebbe facilmente a crearsi se non fossimo noi, utenti diretti dei prodotti e dei servizi, gli organizzatori dell'evento.

In questo modo possiamo costituirci parte pro-attiva e non passiva nella creazione di collaborazioni che si muoveranno non più parallelamente, ma finalmente insieme, verso un obiettivo condiviso di prevenzione e salute.

Nell'ottica di una consequenzialità nella collaborazione coi nostri donatori dobbiamo poi assicurare fin d'ora il nostro impegno, una volta conclusi i progetti realizzati mediante i fondi raccolti, a comunicare anche mediante comunicazione generica i risultati raggiunti con il denaro ricevuto.

Si tratta di un gesto che ha la funzione di fidelizzare il nostro donatore, che tende non solo a donare ancora, ma soprattutto a rimanere fedele alla nostra associazione nel momento in cui possa toccare con mano i risultati del proprio contributo.

Ripercorrendo velocemente i vari step del nostro evento finito, è forse ora meno complicato intravedere le potenzialità di un'unica serata che, organizzata in ogni suo dettaglio, ci ha permesso di ottenere visibilità, credibilità per la nostra associazione di fronte alle istituzioni, al mondo scientifico e all'opinione pubblica, ci ha fornito una chiave di accesso per collaborazioni future e potenzialmente ha avuto per noi un costo azzerato.

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Considerazioni sul trattamento dei pazienti HIV positivi advanced naive

La definizione di *advanced naive* pur essendo di uso corrente non è di automatica comprensione e merita un breve approfondimento.

Viene definito *advanced naive* il paziente HIV positivo, che 1) non ha mai assunto farmaci antiretrovirali e in occasione del manifestarsi di patologie AIDS correlate, cioè viene riscontrato sieropositivo già in fase avanzata di malattia (AIDS-presenters), oppure 2) che al primo riscontro di sieropositività si trova già in uno stadio avanzato di infezione con una grave compromissione dell'immunità cellulo-mediata (viremia elevata >100.000 copie/ml; CD4 <50/mm³).

Si può far rientrare nella stessa definizione, 3) una tipologia di pazienti con le stesse caratteristiche immuno-virologiche, (e talvolta, per fortuna raramente, anche cliniche) che per scelta o per necessità (cirrosi epatica o altre patologie incompatibili con un idoneo trattamento antiretrovirale nella storia naturale precedente dell'infezione) procrastina il trattamento antiretrovirale fintanto che la progressione dell'infezione, o della malattia, non lo impongano.

La premessa non mi sembra pleonastica, in quanto prevede nei tre diversi casi un approccio alla terapia antiretrovirale diverso sia per il paziente, che per il medico curante.

Negli *advanced naive* più che la prognosi (legata principalmente, soprattutto nel primo caso, alle caratteristiche ed alla gravità delle patologie opportunistiche in essere) e la probabilità di successo della

terapia antiretrovirale (in parte, ma non radicalmente modificata dal valore basso di CD4 e dal livello di viremia raggiunto) ciò che deve essere tenuto in particolare considerazione nella scelta delle combinazioni di ARV da iniziare sono:

- 1) la necessità di impiegare farmaci di elevata potenza
- 2) l'utilità di ottenere rapidamente un accettabile livello di ricostituzione immunitaria
- 3) il bisogno di instaurare un trattamento ARV anche in presenza di terapie concomitanti o di altre patologie che impongono restrizioni nella scelta dei farmaci ARV da somministrare.

I criteri di scelta sopra citati oltre ad altre variabili meno riconducibili a schematismi preconfezionati e legate alle singole peculiarità dei casi (come la speranza di vita, l'ospedalizzazione, il rischio di tossicità individuale al trattamento ARV, il tipo di risposta psicologica al primo riscontro di infezione o malattia, la motivazione ad intraprendere il trattamento, ecc.) che rendono indispensabile una maggiore attenzione ad instaurare regimi di terapia ARV personalizzati, non sempre sono riconducibili ad una pedissequa applicazione delle linee guida che vengono consigliate per la strategia antiretrovirale nei pazienti naive che non sono in fase avanzata di infezione.

Pur rimanendo all'interno di schemi tradizionali di HAART (triplice terapia con le classiche combinazioni consigliate) è opinione comune ritenere che negli advanced

Adriano Lazzarin
Divisione Malattie
Infettive,
Università
Vita-Salute
San Raffaele,
Milano

Per ottenere la soppressione virale, nei pazienti advanced naive è indicata l'aggiunta di enfuvirtide ad una OB che prevede almeno 2 PI attivi

naive la combinazione di farmaci di prima scelta sia costituita da un inibitore delle proteasi con *boosting* associato a due nucleos(t)idici; (accettando ovviamente il presupposto che nel determinare la scelta passino in seconda linea le possibili alterazioni metaboliche a medio/lungo termine che i farmaci possono favorire e la *compliance* del paziente al trattamento stesso, che va ottenuta, motivando l'interessato con una chiara discussione del rapporto rischio/beneficio).

Peraltro, considerando l'elevato rischio di morbilità e mortalità degli AIDS presenters, va valutata la possibilità di impiegare schemi di trattamento che prevedano combinazioni più aggressive al fine di aumentare la potenza di una classica tri-terapia.

Da questo punto di vista, non sono risultati particolarmente entusiasmanti i risultati di quegli studi che come primo schema di trattamento in varie fasi dell'infezione, compresa l'infezione acuta, avevano previsto l'impiego di una quadruplica terapia in confronto o in alternativa aperta alla triplice.

Pur mancando di alcuni elementi che avrebbero potuto arricchire le informazioni necessarie a giudicare possibili vantaggi aggiuntivi (rapidità del viral decay, riduzione del DNA provirale, differenziazione della risposta immune) gli studi comparativi non dimostrano significativi vantaggi nell'impiego di uno schema di terapia standard nei confronti di un trattamento con quattro farmaci, se si considerano gli abituali parametri e tempi di valutazione dell'efficacia dell'HAART.

La regola di usare una associazione di non più di due classi di farmaci (NA+1PI con boosting o NA+1NNRTI), che consente solo di puntare su uno o due target enzimatici con più farmaci in inevitabile "concorrenza" tra di loro, è probabilmente il fattore più rilevante nel determinare la mancanza di differenze significative nell'entità

della risposta virologica nei casi trattati in un modo o nell'altro.

Gli inibitori dell'entry

Forse risultati migliori si potrebbero ottenere con l'impiego in aggiunta alla tradizionale HAART di un farmaco di classe diversa (inibitori dell'entry) che hanno meccanismi di azione e target completamente diversi dagli inibitori di trascrittasi Inversa e proteasi.

In pratica, considerando che l'unico farmaco attualmente disponibile della quarta classe è enfuvirtide, a mio parere, potrebbe rivelarsi, oltre che interessante utile, in pazienti advanced naive l'aggiunta di enfuvirtide ad una classica HAART anche solo per un periodo limitato di tempo di 3-6 mesi, anche in considerazione del fatto che un marcato aumento dei costi della terapia sono giustificabili solo a fronte di significativi miglioramenti dei risultati clinici che ne possono conseguire.

I presupposti da cui partire, peraltro, costruiti sulla base dei risultati degli studi preregistrativi di enfuvirtide, sono l'elevata potenza, il rapido *decay* ottenuto (già a partire dalla 2° settimana), l'alta capacità di una rapida immunocostituzione e l'attività sinergica con RT e soprattutto PI, che il farmaco ha, fa supporre che, se combinati tra loro, potrebbero portare rapidamente a quei risultati (rapida riduzione della viremia ed immunocompetenza) che negli advanced naive sono i principali obiettivi da perseguire e rivestono un notevole interesse clinico. L'impiego per un periodo di tempo limitato (naturalmente una volta che si è ottenuto l'effetto desiderato su viremia e CD4) potrebbe consentire di limitare il peso della difficoltà di somministrazione (s.c.) e dei costi che ha enfuvirtide, e dando successivamente la possibilità ai pazienti di passare ad un regime più semplificato di mantenimento.

Le indicazioni non tradizionali

Il mix di peculiarità del paziente e di caratteristiche di enfuvirtide può forse prevedere in questo scenario indicazioni meno tradizionali e con ampi margini di garanzia di successo in base ai risultati e all'esperienza fatta negli studi preregistrativi.

In particolare enfuvirtide potrebbe essere persino considerato in presenza di sintomatologie cliniche particolarmente gravi e critiche (AIDS conclamato, paziente non cosciente) un farmaco da usare in monoterapia, nell'attesa che le condizioni del paziente e la sospensione della concomitante terapia contro le patologie opportunistiche consenta di introdurre una HAART standard. La notevole capacità di ridurre la replicazione virale e di ottenere una ridistribuzione dei CD4 in tempi brevi ne potrebbe consentire l'impiego in algoritmi terapeutici come gli *short-induction-maintenance regimen*. In questo caso enfuvirtide come terzo o quarto farmaco (ad

esempio con analoghi nucleosidici) nella fase di induzione, potrebbe permetterci di passare poi ad un mantenimento semplificato con soli analoghi nucleosidici una volta ottenuta la negativizzazione della viremia al fine di risparmiare classi di farmaci per gli eventuali futuri fallimenti.

Le stesse motivazioni possono valere per la costruzione di schemi di trattamento per i pazienti HIV+ che hanno gravi malattie di fegato o che stanno assumendo regimi terapeutici complessi e, quindi, hanno di fatto opzioni terapeutiche limitate per il management di entrambe. I pazienti coinfezati HIV-HCV potrebbero trarre un notevole vantaggio dalla possibilità di impiegare enfuvirtide aggiunto ad una HAART subottimale, grazie al suo favorevole profilo di tossicità.

Naturalmente saranno necessari studi e/o esperienze cliniche che confermino quanto i presupposti teorici ipotizzati portino a risultati altrettanto convincenti.

Le caratteristiche dell'inibitore dell'entry ne lasciano presupporre l'utilizzo anche in alcune indicazioni meno tradizionali, allargandone così l'utilizzo ad un maggior numero di pazienti

OBIETTIVO SUPERARE LE RESISTENZE E RIDURRE LE TOSSICITÀ DELLA HAART

In attesa dei nuovi farmaci anti-HIV

Stefano Rusconi
Dipartimento
Scienze Cliniche
"L. Sacco", Sezione
di Malattie Infettive,
Università di Milano

Trial clinici
sugli inibitori
del corecettore
CCR5:
il dibattito sulla
sperimentazione

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

A noi clinici, definiti da un illustre primario "dottori di malattie infettive", è richiesto ogni giorno di più un ampliamento del nostro armamentario rappresentato dai farmaci antiretrovirali. Certamente non siamo più nel 1992, quando i farmaci disponibili erano un paio e sussistevano incertezze sul loro uso in combinazione; oggi i farmaci in fascia H sono una ventina con varie modalità d'impiego, diversa praticità e costo differenziato. Nondimeno, come noto, non tutte le combinazioni farmacologiche sono praticabili: andiamo dalla aberrata, ma ahimè prescritta, combinazione ZDV+d4T ad altre più raffinate ma egualmente non raccomandate dalle varie linee guida di terapia antiretrovirale. L'attesa di nuovi trattamenti sia da parte del paziente che del medico non è dettata unicamente da questioni di praticità ma più propriamente dall'emergenza incontrollata di ceppi virali resistenti ai farmaci che determinano un progressivo deterioramento immuno-virologico, se non clinico, e dai severi effetti collaterali che limitano l'assunzione dei farmaci stessi. In questo scenario si inseriscono gli inibitori del corecettore CCR5 e due nuovi inibitori dell'enzima proteasi: tipranavir e TMC114.

Iniziamo dai fatti sugli inibitori del CCR5. GlaxoSmithKline (GSK) ha recentemente sospeso gli studi di fase II nei pazienti *naive* con il proprio inibitore **aplaviroc**. Inoltre per il momento non si vede all'orizzonte il lancio di nuovi studi nei pazienti *experienced*, dopo che peraltro la documentazione era già in possesso dei Comitati Etici. Ciò si è reso

necessario dopo la segnalazione di effetti collaterali preoccupanti a carico del fegato in alcuni dei soggetti partecipanti.

Precedentemente, al *workshop* sulle resistenze del giugno 2005 a Quebec City, il gruppo di ricerca GSK aveva riportato un caso in cui si era verificata un'espansione del *pool* di ceppi virali CXCR4-tropici in seguito al mancato controllo virologico. La popolazione virale era ritornata ad essere CCR5-tropica in seguito alla sospensione del trattamento con **aplaviroc**.

Peraltro, dopo defatigante analisi donale, era stato evidenziato che una percentuale pari a 1-2% di ceppi CXCR4-tropici era già presente all'arruolamento in questo particolare soggetto.

La ditta Pfizer ha in sperimentazione **maraviroc**, del quale è stato recentemente pubblicato un *report* su 63 soggetti con infezione da HIV trattati per 10 giorni con una monoterapia con questo farmaco (*Nature Medicine* pubblicazione online del 5 ottobre 2005).

Durante un *trial* di fase IIb/III attualmente in corso, si è verificato un caso estremamente serio di insufficienza epatica acuta in un paziente che stava ricevendo isoniazide e cotrimossazolo. Anche dopo avere interrotto **maraviroc** dopo 4 somministrazioni, l'insufficienza epatica è progredita a tal punto da rendere necessario il trapianto di fegato. Il Comitato per il monitoraggio dei dati e della sicurezza del farmaco (DSMB) non ha ritenuto necessario interrompere lo studio, ma ha raccomandato alcuni emendamenti: l'esclusione di isoniazide nei nuovi soggetti

arruolati, l'intensificazione dei *test* di funzionalità epatica durante il periodo di *screening* e l'immediata sospensione di tutti i farmaci potenzialmente epatotossici nei soggetti *naive* nel caso si verifici una nuova tossicità di grado 3-4 negli esami di funzionalità epatica.

Da ultimo parliamo del **vicriviroc** di Schering-Plough. Il farmaco è attualmente in fase II.

Sono stati presentati alcuni lavori al 45° ICAAC di Washington nel dicembre 2005, ma se andiamo a scorrere la lista dei farmaci in sviluppo sul sito della ditta produttrice, non vediamo nessun avanzamento di fase negli studi con questo composto.

Nell'ottobre 2005 la ditta Schering-Plough ha interrotto uno studio di fase II in soggetti *naive* condotto in Canada ed Europa in cui **vicriviroc** era somministrato in combinazione con AZT+3TC vs AZT+3TC e efavirenz.

Il braccio contenente **vicriviroc** ha mostrato un fallimento virologico maggiore rispetto al braccio di controllo; pertanto il DSMB ha raccomandato la sospensione dello studio. Lo studio nei soggetti *experienced* è attualmente sottoposto ad una valutazione di sicurezza da parte dell'NIH.

Fin dalla loro presentazione, gli studi con questi tre inibitori della molecola CCR5 hanno scatenato un intenso dibattito.

I gruppi di pazienti e gli attivisti hanno invocato una maggiore cautela sull'arruolamento dei soggetti *naive*, con un sistema immunitario compromesso, in studi clinici con farmaci, quali gli inibitori del CCR5, di cui non si aveva ancora la necessaria esperienza clinica. Si può essere d'accordo con queste preoccupazioni per il fatto che i soggetti che non hanno ricevuto ancora alcun farmaco antiretrovirale, ma che si trovano in precarie condizioni immuno-virologiche, debbano essere trattati con combinazioni farmacologiche di comprovata efficacia. Sarebbe auspicabile che si accumulino

maggiori evidenze prima di iniziare gli arruolamenti di una popolazione di pazienti tanto delicata in uno studio clinico.

Infine, una riflessione da sperimentatore: cosa ci spinge ad arruolare i nostri pazienti in uno studio clinico? L'evidenza scientifica, la ditta sponsor o l'attenzione per i pazienti che seguiamo? Dimenticavo, l'eticità dello studio proposto?

I programmi di accesso allargato (*Expanded Access Programs*, EAP) sono un'ottima opportunità per i soggetti con ridotte opzioni terapeutiche per usufruire di un farmaco molto promettente, in questo caso due inibitori della proteasi, prima della sua registrazione. L'EAP di **tipranavir** (1182.16) è iniziato in Italia nel febbraio 2005 e ha arruolato finora 499 soggetti (93 *drop-out* e 3 *screen failure*). Il farmaco è stato registrato in USA ed in Europa con il nome Aptivus®.

Il 22 dicembre 2005 è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale l'autorizzazione all'immissione in commercio. Ne consegue che gli arruolamenti nell'EAP termineranno alla fine di gennaio 2006.

La ditta produttrice Boehringer-Ingelheim si è impegnata a fornire il farmaco ai pazienti arruolati per 2 mesi oltre la fine dello studio per evitare interruzioni della terapia con tipranavir. L'EAP di **TMC114** (TMC114-C226, Tibotec Pharmaceuticals Ltd.) inizierà in Italia durante il primo trimestre del 2006 in 95 centri sparsi su tutto il territorio nazionale.

La ditta produttrice ha sottomesso il fascicolo autorizzativo all'FDA il 28 dicembre 2005. L'inizio dell'EAP è stato giustificato dagli eccellenti risultati degli studi POWER-1 e 2. I soggetti arruolati dovranno essere pre-trattati con le 3 classi di farmaci antiretrovirali, avere ricevuto almeno 2 regimi terapeutici contenenti un inibitore della proteasi ed avere conte dei linfociti CD4+ <200/mm³.

Lo sviluppo
degli Expanded
Access
Program per
tipranavir e
TMC114 in
Italia

Hot news Lo sviluppo degli Expanded Access Program per tipranavir e TMC114 in Italia

PUBBLICATO LO STUDIO 934 SUL NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Obiettivo semplificazione terapeutica

Ad un anno di terapia, lo schema basato su tenofovir DF/emtricitabina + efavirenz aumenta la percentuale di pazienti soppressi rispetto ad AZT/3TC più efavirenz, con un buon profilo di tollerabilità

La monosomministrazione giornaliera sembra essere una delle risposte più efficaci alle esigenze della terapia antiretrovirale fin dalle prime linee.

Con l'obiettivo di mantenere l'efficacia terapeutica e di migliorare il profilo di tollerabilità e la maneggevolezza, un team internazionale di ricercatori ha pubblicato i primi dati che dimostrano che la terapia *once daily* di 3 farmaci antiretrovirali ottiene risultati superiori rispetto alla triplice terapia finora considerata il *gold standard* terapeutico.

Sulle pagine del prestigioso *New England Journal of Medicine* (2006; 354: 251-60), sono stati pubblicati i risultati dello **studio 934**, che dimostra che dopo 1 anno di terapia lo schema basato su tenofovir DF ed emtricitabina, più efavirenz, aumenta la percentuale di pazienti che ottengono la soppressione virologica, con un buon profilo di tollerabilità, rispetto alla terapia di combinazione AZT/3TC più efavirenz.

"I risvolti sono evidenti per i pazienti che stanno per iniziare la terapia: la semplice combinazione di tenofovir DF ed emtricitabina, più efavirenz, è altamente efficace con effetti collaterali minimi", commenta il professor **Joel Gallant**, della Johns Hopkins University School di Baltimore, autore dello studio. "Questi dati sono molto importanti per definire le modalità di semplificazione della terapia nei pazienti naive, infatti anche a fronte degli importanti progressi terapeutici ottenuti, c'è ancora spazio per una terapia semplificata".

Lo studio 934 è una multicentrica di fase III in aperto che ha arruolato 517 pazienti HIV+

naive in USA ed Europa, trattati in un braccio con tenofovir DF 300 mg, emtricitabina 200 mg più efavirenz 600 mg, tutti in monosomministrazione giornaliera.

I pazienti del braccio di confronto hanno ricevuto AZT/3TC bid ed efavirenz 600 mg qd. I pazienti erano naive alla terapia e avevano livelli di carica virale superiori alle 10.000 copie/ml.

Nelle prime 48 settimane di trattamento (n=487), l'84% dei pazienti nel braccio tenofovir DF/emtricitabina, in confronto al 73% dei pazienti trattati con AZT/3TC, ha ottenuto e mantenuto la soppressione virale < 400 copie/ml, secondo l'algoritmo TLOVR (tempo alla perdita della risposta virologica). In modo simile, l'80% dei pazienti del braccio tenofovir DF/emtricitabina in confronto al 70% di quello di confronto, ha ottenuto la soppressione virale < 50 copie/ml a 48 settimane. Anche il recupero immunitario è stato buono: nei pazienti in terapia con tenofovir DF/emtricitabina si è assistito ad un maggior recupero di CD4 alla settimana 48 vs il gruppo di confronto.

"Questi risultati- continua il professor Gallant- sono i primi a dimostrare la superiorità di uno schema terapeutico rispetto al *gold standard* AZT/3TC ed efavirenz, per molti anni il più diffuso e raccomandato.

Le più recenti linee guida, messe a punto nel 2005, dall'US Department of Health and Human Services, raccomandano le due terapie di combinazione come trattamento iniziale di scelta nei pazienti naive.

Entrambi gli schemi terapeutici sono risultati

efficaci, ma questo studio ha mostrato che si può fare di più, in termini di riduzione degli eventi avversi e con una maneggevolezza e semplicità superiore".

L'analisi di sicurezza si è basata sui dati relativi a 511 pazienti trattati nei due gruppi.

Una percentuale superiore di pazienti nel gruppo AZT/3TC (9%) ha sviluppato eventi avversi correlati all'interruzione della terapia, in confronto al gruppo tenofovir DF/emtricitabina (4%).

Nei pazienti trattati con AZT/3TC, la causa più frequente di interruzione è stata l'anemia (14 pz vs nessuno nel gruppo tenofovir DF/emtricitabina, p<0.001); in questi pazienti si sono registrati più di frequente anche altri eventi associati all'AZT, come nausea, fatigue e vertigini. Nel gruppo di pazienti trattati con tenofovir DF/emtricitabina la causa più frequente di interruzione è stata, invece, lo sviluppo di rash associato all'uso dell'NNRTI (2 pazienti).

Il profilo di sicurezza renale è stato simile nei due bracci terapeutici, nessun paziente ha interrotto la terapia per problemi a livello renale.

Nei pazienti trattati con tenofovir DF/emtricitabina è stato registrato un aumento più modesto dei livelli di colesterolo totale rispetto ai pazienti che assumevano AZT/3TC.

In un sottogruppo di 100 pazienti è stato misurato il grasso a livello degli arti, risultato inferiore nei pazienti trattati con AZT/3TC, probabilmente a causa di uno dei principali eventi avversi legati ad AZT, la lipoatrofia.

Anche la compliance alla terapia è stata superiore nel gruppo tenofovir DF/emtricitabina e la differenza può essere attribuita alla

possibilità di assumere questo schema terapeutico più efavirenz in una sola somministrazione al giorno, caratterizzata da un profilo di maneggevolezza e di tollerabilità superiore rispetto alla terapia di confronto, somministrata due volte al giorno.

"Dall'inizio della terapia HAART gli schemi farmacologici sono sicuramente meno complessi", conclude il professor Gallant.

Negli scorsi anni era frequente l'assunzione di schemi terapeutici di oltre 20 compresse al giorno, spesso con forti restrizioni alimentari. Lo schema dello studio 934 prevede l'assunzione di sole due compresse, infatti, tenofovir DF ed emtricitabina, più efavirenz, saranno disponibili in una formulazione unica.

Gli importanti progressi nella semplificazione della terapia antiretrovirale hanno reso più semplice l'adesione alla terapia, fattore critico per ottenere una risposta importante nel lungo termine e superare le problematiche di resistenza".

La resistenza ai farmaci non ha rappresentato un fattore importante per i due gruppi di terapia; dall'analisi sono stati esclusi 22 pazienti che presentavano resistenza basale agli NNRTI.

Le mutazioni più frequenti erano associate a resistenza ad efavirenz, mentre nessun paziente ha sviluppato la mutazione K65R associata a tenofovir DF.

Le conclusioni degli autori sono, quindi, decisamente positive: "L'outcome superiore nel gruppo tenofovir DF/emtricitabina conferma l'utilizzo di questo schema terapeutico nei pazienti HIV+ naive alla terapia e questi risultati possiedono una valenza molto rilevante ai fini della scelta dello schema terapeutico iniziale basato sugli NRTI".

La maggiore compliance alla terapia correlata alla possibilità di assumere tenofovir DF/emtricitabina più efavirenz in una sola compressa al giorno

Report dal 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy

Mario B. Regazzi, Paola Villani Dipartimento di Farmacologia, IRCCS-Policlinico S.Matteo, Pavia

Si è svolta recentemente a Quebec la 6^a edizione dell'*International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*, che ha tra i suoi obiettivi principali quello di approfondire le conoscenze sul destino dei farmaci antiretrovirali nell'organismo e di ottimizzare il loro utilizzo clinico.



Le correlazioni tra livello dei farmaci, sviluppo di resistenze e quoziente inibitorio

Farmacocinetica/Resistenza/Quoziente Inibitorio

La prima sessione è stata preceduta da una lettura di D. Kuritzkes che ha sottolineato la possibilità che le differenze nelle caratteristiche farmacologiche degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) a livello intracellulare possano aiutare a comprendere quali siano i complessi profili di resistenza osservati durante il trattamento con tali farmaci. L'origine in punti diversi di singole mutazioni che causano resistenza è alla base dell'ipotesi che in tale processo siano coinvolti i compartimenti cellulari. Da qui la necessità di sviluppare nuovi metodi analitici di rilevazione e dosaggio degli NRTI all'interno della cellula.

Sono stati presentati nuovi dati sulla **relazione esistente tra concentrazioni plasmatiche di atazanavir e quoziente inibitorio (IQ)**. Il rapporto tra la concentrazione di atazanavir misurata immediatamente prima della dose successiva, il numero di mutazioni genotipiche atazanavir-specifiche (gIQ), il numero totale di mutazioni selezionate dagli inibitori dell'enzima proteasi (PI) ed il valore più basso (nadir) dei linfociti CD4+ risultavano correlati in analisi multivariata, dopo 12 settimane di trattamento, ad una bassa carica virale (<400 copie/ml) o ad una riduzione maggiore di 1 log della carica virale. Gli autori concludevano che nei pazienti pretrattati il gIQ atazanavir-specifico (cut-off: >2.3) rappresenta un indice predittivo della risposta virologica più preciso sia del numero di mutazioni presenti all'inizio della terapia, sia del gIQ totale. In questo gruppo di pazienti si osservava come le concentrazioni di *trough* (*Trough*: concentrazione che il farmaco raggiunge immediatamente prima della successiva somministrazione) di atazanavir non fossero predittive della risposta virologica (**Abstract #1, #60, #645**)

Interazioni farmacologiche

La seconda sessione è stata preceduta da una lettura di R. Kim che ha evidenziato come la distribuzione dei farmaci antiretrovirali nei tessuti dell'organismo sia influenzata in modo importante dalle proteine di membrana deputate all'espulsione delle sostanze tossiche. Polimorfismi in alcune di queste proteine possono modificare la distribuzione all'interno della cellula dei farmaci/metaboliti antiretrovirali. La MRP-4 è una proteina coinvolta nell'espulsione dei metaboliti monofosfati degli NRTI ed è espressa nei linfociti e macrofagi. Alcune varianti di MRP-4 hanno evidenziato una maggiore attività rispetto alla stessa proteina *wild-type* che potrebbe essere la causa di una maggiore espulsione dei nucleosidici dalle cellule, favorendo così la resistenza ad alcuni antiretrovirali, quali zidovudina, lamivudina e stavudina.

Numerosi studi hanno riportato nuovi dati sulle **interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali, e tra farmaci antiretrovirali e farmaci ad essi associati per il trattamento di patologie concomitanti**. Dal momento che il numero di farmaci antiretrovirali disponibili aumenta costantemente, diventa sempre più importante, oltre che complesso, identificare nuove possibili interazioni ed accertare la sicurezza e l'efficacia dei nuovi schemi terapeutici.

Attualmente in ambito clinico vi è molto interesse a comprendere quale tipo di interazioni si verificano durante l'uso combinato dei PI e dei farmaci che modificano il pH gastrico. Dai lavori presentati è emerso come le interazioni tra anti-H₂ e PI possono essere influenzate dal *momento* in cui un farmaco viene assunto rispetto all'altro. È, quindi, importante, durante gli studi di interazione, che questi aspetti metodologici vengano ben chiariti e standardizzati. Atazanavir (400 mg una volta al giorno) somministrato 10 ore dopo e 2 ore prima della famotidina evidenziava concentrazioni (AUC) non molto differenti da quelle ottenute dopo somministrazione di atazanavir da solo. Di contro, quando atazanavir veniva somministrato contemporaneamente a famotidina, le concentrazioni (AUC) erano ridotte del 41%.

Atazanavir *boosterizzato* con ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) poteva essere somministrato contemporaneamente alla famotidina senza necessità di *aggiustare* il dosaggio. È stato comunque sottolineato come la necessità di ottenere concentrazioni più elevate di farmaco potrebbe richiedere un aumento della dose di atazanavir a 400 mg nei pazienti pretrattati con PI.

La somministrazione di esomeprazolo (20 mg) con fosamprenavir non alterava la cinetica allo *steady-state* di amprenavir. Il motivo per il quale questi dati differiscono da quelli precedentemente riportati per fosamprenavir associato alla ranitidina sembra essere dovuto al fatto che la somministrazione contemporanea dei due farmaci permetterebbe a fosamprenavir (→amprenavir) di essere assorbito prima che esomeprazolo possa agire innalzando il pH gastrico.

Alcuni studi hanno presentato vari schemi terapeutici che prevedevano la combinazione di due PI oltre a ritonavir utilizzato come *booster*. L'impiego in campo clinico del doppio inibitore della proteasi *boosterizzato* è relativamente frequente nei pazienti pretrattati. Il principale problema nel gestire questi regimi terapeutici consiste nella marcata variabilità dell'interazione farmacocinetica tra i vari PI.

L'interazione farmacocinetica tra fosamprenavir e lopinavir determinava un abbassamento dei livelli plasmatici di entrambe le molecole a causa del marcato effetto induttivo di un farmaco sull'altro.

La combinazione di atazanavir con lopinavir/ritonavir non sembrava presentare modifiche sostanziali nei livelli plasmatici di entrambi i farmaci come pure la combinazione di atazanavir con fosamprenavir (e ritonavir) non dava luogo ad interazioni che potessero alterare il profilo di efficacia e tossicità dei farmaci associati. È doveroso comunque sottolineare che la limitata numerosità campionaria, che è comune a molti studi dai quali sono state ottenute le osservazioni riportate, evidenzia la necessità di acquisire ulteriori dati a conferma dei risultati ottenuti.

Importanti interazioni tra PI e anticonvulsivanti (lopinavir/ritonavir + lamotrigina) e antidepressivi

I nuovi dati sulle interazioni farmacologiche tra antiretrovirali e altri farmaci utilizzati dal paziente HIV+

(fosamprenavir + paroxetina) sono state riportate. In entrambi i casi il risultato dell'interazione era una riduzione nei livelli del farmaco associato all'inibitore della proteasi, mentre i livelli di PI non risultavano essere modificati. Dai dati ottenuti emerge la necessità di un attento e continuo monitoraggio del paziente. L'opportunità di possibili aumenti della dose del farmaco co-somministrato dovrebbe essere attentamente valutata (**Abstract #8, #10-16, #19, #21, #24, #26-28, #56, #69, #90, #93**).

Farmacocinetica nelle popolazioni speciali e tossicità

I lavori presentati durante questa sessione sono stati preceduti da una lettura di E. Capparelli sulla **farmacologia clinica dei farmaci antiretrovirali in gravidanza**. Molte variazioni fisiologiche avvengono durante il periodo della gestazione e tali variazioni possono modificare la cinetica dei farmaci antiretrovirali. La cinetica degli NRTI eliminati per via renale (la maggior parte) è modificata, ma ciò può non richiedere la variazione della dose. Tra gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), nevirapina non ha evidenziato differenze significative nei valori di *clearance* durante la gravidanza. Le concentrazioni plasmatiche dei PI appaiono marcatamente ridotte durante la gravidanza, ad esempio l'AUC di lopinavir è ridotta del 50%. L'aumentata attività metabolica del CYP3A4 e del 2D6 potrebbe essere una delle cause più importanti che possono giustificare questo marcato abbassamento dei livelli plasmatici.

Durante la gravidanza il ruolo di altri fattori, quali il legame dei PI alle proteine plasmatiche, dovrebbero essere presi in esame e studiati più approfonditamente al fine giustificare possibili variazioni nell'efficacia e tossicità dei farmaci utilizzati. Nei **bambini** di età compresa tra 1 anno e 5 anni è stato evidenziato come la *clearance* di nevirapina sia relativamente costante e come l'utilizzo di un algoritmo di dosaggio di 150 mg/mm² permetta una individualizzazione della terapia migliore di quanto non avvenga somministrando le dosi consigliate dalla FDA e basate sul peso corporeo del paziente. Nei **pazienti HIV-positivi, HCV e/o HBV-coinfetti con cirrosi**, i livelli di amprenavir dopo somministrazione di fosamprenavir/ritonavir, erano più elevati che nei pazienti HIV-positivi non-coinfetti con o senza epatite cronica. Nei pazienti cirrotici in trattamento con nelfinavir sono stati riportati livelli di nelfinavir più elevati del 60% rispetto ai pazienti HIV-positivi/HCV-negativi senza cirrosi. Le concentrazioni plasmatiche di farmaco misurate a 0 e 4 ore dopo la somministrazione forniscono una accuratezza del 92% nel predire l'AUC_{0-12h} di nelfinavir. Nessuna differenza era osservata tra pazienti HIV/HCV-coinfetti (Child-Pugh score <6) e non coinfetti nei parametri farmacocinetici di lopinavir/ritonavir. Quindi nessuna modifica della dose sembrerebbe rendersi necessaria in pazienti HIV/HCV coinfetti che non evidenziano alcun segno clinico o di laboratorio di insufficienza epatica (**Abstract #9, #35-38, #40, #45, #50, #61, #66**).

Monitoraggio terapeutico dei farmaci

La potenziale utilità del monitoraggio terapeutico dei farmaci antiretrovirali (NNRTI e PI) è stata suggerita in diverse condizioni: interazioni tra farmaci, tossicità, pazienti pediatrici, donne in gravidanza, variazioni in stati fisiopatologici che influenzano la funzionalità intestinale, renale ed epatica, pazienti *pretrattati*. Uno studio pilota denominato POPIN (*Pharmacological Optimization of PIs and NNRTIs*) ha concluso che il TDM unito a specifiche strategie per migliorare la *compliance* del paziente non influenza in modo significativamente positivo la risposta virologica o la sicurezza dei farmaci utilizzati. Lo studio non aveva comunque una potenza sufficiente da poter escludere qualsiasi vantaggio del TDM. Una delle limitazioni suggerite dagli sperimentatori era rappresentata dalla ritrosia dei clinici a seguire le

raccomandazioni che suggerivano modifiche della dose (solo il 35% delle raccomandazioni era seguito), complicando in questo modo la stima dei benefici che si otterrebbero dall'applicazione di questa strategia. Lo studio ha avuto comunque il pregio di aver chiaramente evidenziato le difficoltà che si incontrano nel disegno di studi di TDM mirati ad influenzare la risposta (successo) virologica e la tossicità, pur nella consapevolezza che i regimi HAART hanno ormai raggiunto un elevato livello di efficacia (>80% di successo) e non sono eccessivamente tossici. Per dimostrare che il TDM produce un beneficio clinico superiore all'impiego di dosi fisse di farmaco, la numerosità campionaria per un trial clinico dovrebbe prevedere l'inclusione di almeno 1000 pazienti.

Alcuni studi hanno sottolineato come sia elevata la variabilità interindividuale oltre alla considerevole percentuale di livelli subterapeutici o potenzialmente tossici ottenuti nella pratica clinica con i PI o gli NNRTI. È stata riesaminata in modo critico la superiorità ipotizzata della somministrazione dei PI *una volta al giorno* rispetto alle *due volte al giorno*.

Dimenticare una singola dose di uno schema posologico once-a-day equivale a dimenticare di assumere per tre volte consecutive le dosi di un regime basato sullo schema di somministrazione *b.i.d.*

Il regime di somministrazione dei PI di *due volte al giorno* è superiore a quello di *una volta al giorno* qualora si consideri l'esposizione sistemica, e non la percentuale di dosi prescritte assunte dal paziente (**Abstract #3, #48, #59, #71, #75-76, #89, #91**).

Farmacocinetica dei nuovi farmaci

Numerose presentazioni hanno riguardato i dati di farmacologia clinica di **nuovi antiretrovirali**: gli antagonisti del recettore CCR5 (873140, UK-427,857, SCH 417690), un nuovo PI, TMC114, e due nuovi NNRTI, TMC 125 e TMC 278. I dati sino ad oggi ottenuti con questi nuovi farmaci che agiscono in modo specifico sul virus resistente alle terapie di prima linea sono incoraggianti per la futura terapia diretta contro HIV. Tuttavia, molti di questi farmaci evidenziano caratteristiche farmacocinetiche complesse in termini di interazioni con gli altri composti e con il cibo (**Abstract #17-18, #29, #78-79, #83-85**).

Dal XIX Congresso ANLAIDS i "percorsi in AIDS" dell'infettivologo italiano

Dal Progetto "Percorsi in AIDS" è emersa la diversità di situazioni e di condizioni in cui operano gli infettivologi italiani impegnati nell'infezione da HIV

Un'esperienza clinica ed educativa unica, che fotografa la realtà dei centri infettivologici italiani, i progressi, le opportunità, le problematiche più frequenti per chi si occupa quotidianamente di AIDS.

Il Progetto "Percorsi in AIDS", presentato al XIX Congresso Nazionale AIDS e Sindromi Correlate (ANLAIDS) di Vibo Valentia nel corso di un simposio moderato dal professor **Mauro Moroni**, ha tracciato il profilo dell'infettivologo italiano, durante alcuni incontri nazionali interattivi su casi clinici nell'infezione da HIV.

Nel corso del Progetto, coordinato dai professori **Massimo Andreoni**, **Giovanni Di Perri** e **Massimo Galli**, la discussione di casi clinici ha permesso di valutare lo standard di terapia utilizzato e l'applicazione delle linee guida di riferimento.

L'analisi dei temi trattati durante i 9 incontri previsti dal Progetto ha mostrato che, tra gli interessi principali dei medici, emergono le problematiche relative alle resistenze e all'aderenza, alla tossicità dei farmaci, alla semplificazione della terapia, in generale alla gestione terapeutica dei fallimenti multipli.

Agli incontri hanno partecipato 192 infettivologi, la maggior parte dei quali impegnati nel campo dell'AIDS da oltre 10 anni, intervistati tramite un questionario.

La metà dei medici lavora in centri clinici che seguono regolarmente meno di 500 pazienti ogni anno.

Circa il 50% dei partecipanti afferma di diagnosticare l'infezione in pazienti con una conta di CD4 < 100, mentre solo il 23% diagnostica l'infezione in pazienti con più di 200 CD4, questo a testimonianza di come oggi l'infezione da HIV venga sempre più spesso diagnosticata in pazienti in fase avanzata di malattia.

I clinici e la terapia ARV

Il test di resistenza viene richiesto da quasi la totalità dei clinici (130 su 188) ed è importante sottolineare che un terzo dei medici intervistati riferisce che presso il proprio centro non viene eseguito il test. Esistono, quindi, ancora in Italia centri che non utilizzano i test di resistenza ai farmaci, ormai indicati dalle linee guida internazionali come test diagnostici indispensabili per la corretta gestione della terapia anti-retrovirale. Ovviamente la maggior parte utilizza il test genotipico.

È interessante notare che in alcuni centri si fa ricorso sia al test fenotipico tradizionale che a quello virtuale. In circa la metà dei centri intervistati, i test vengono elaborati in laboratori di microbiologia all'interno della struttura, mentre nell'altro 50% ci si affida a strutture esterne. Certamente il test di resistenza genotipico richiede un'alta qualificazione del personale addetto e, quindi, è consigliabile utilizzare centri di riferimento per l'esecuzione di test altamente qualificati.

Correttamente, quindi, la maggior parte dei medici riferisce che il test di resistenza è

più utile nei pazienti al primo fallimento di terapia e che debbano iniziare una seconda linea. In relazione a questi risultati, è importante sottolineare che i medici giustamente considerano importante questo test in qualsiasi fase dell'infezione, al fine di una scelta più oculata della strategia terapeutica.

La scelta dei farmaci ARV

In prima linea terapeutica, su 185 clinici, 92 utilizzano lo schema 2 NRTI + 1 NNRTI, 33 lo schema 2 NRTI + 1 PI non boosterato ed, infine, 60 scelgono lo schema basato su 2 NRTI + 1 PI boosterato. È da notare che, seppur in un piccolo numero di soggetti, viene indicato come schema terapeutico di riferimento la terapia che prevede l'uso di inibitori della proteasi non boosterati. È superfluo ricordare che questa scelta terapeutica non viene più indicata oggi come combinazione di prima linea in nessuna delle linee guida di terapia.

In relazione ad una problematica importante nella gestione del paziente HIV+, come la coinfezione con i virus epatitici, nella scelta dello schema in un paziente naive con coinfezione HIV-HCV con 300 CD4 e HIV-RNA 10.000 copie/ml e segni di epatite attiva (staging 2), è interessante notare come i medici abbiano risposto in modo omogeneo alle 4 possibili alternative terapeutiche. Una possibile spiegazione di un dato così disperso potrebbe risiedere nel fatto che nella domanda non venissero indicate altre caratteristiche cliniche e di laboratorio, spesso utili per identificare il paziente confetto, ad esempio l'andamento viro-immunologico dell'infezione da HIV e i dati biochimici relativi alla funzionalità epatica. È importante sottolineare che circa un terzo dei medici ha posto indicazione di una terapia combinata di farmaci antiretrovirali più interferone pegilato e ribavirina.

Questa interessante esperienza in giro per l'Italia insieme agli specialisti che si occupano di infezione da HIV ed operano in condizioni e situazioni diverse, pur con i limiti di un'intervista, e con un numero non elevato ma significativo di medici, ha evidenziato dati interessanti, come la buona preparazione generale in termini di conoscenza della terapia antiretrovirale, seppure esistano ancora in alcune sedi difficoltà ad accedere ad alcuni test importanti per la gestione clinica del paziente sieropositivo.

Dalle risposte ad un questionario interattivo sono emerse la buona preparazione generale in termini di conoscenza della terapia anti-retrovirale, insieme alle difficoltà ad accedere ai test sulle resistenze

Nucleoside/nucleotide RT inhibitors: a State-of-Art for the backbone of Antiretroviral Therapy

Andrea Antinori Dipartimento Clinico, INMI "L. Spallanzani" IRCCS, Roma

Il Convegno "Nucleoside/nucleotide RT inhibitors: a State-of-Art for the backbone of Antiretroviral Therapy", meeting con faculty internazionale, ha visto riuniti diversi *opinion leader* europei e nordamericani per fare il punto sulla ricerca clinica della classe che da sempre rappresenta l'architettura imprescindibile della terapia antiretrovirale di combinazione.

I lavori si sono aperti con una articolata riflessione metodologica di Andrew Phillips (Londra) sui problemi di disegno e di interferenza che *trial* clinici e studi osservazionali presentano nelle analisi comparative tra farmaci e combinazioni. Nelle due sessioni del primo giorno, Françoise Clavel (Parigi) ha affrontato i meccanismi di resistenza e di evoluzione virale in corso di pressione farmacologica selettiva, mentre Marta Boffito (Londra) ha riportato i meccanismi di azione di questa classe di farmaci e la dinamica delle concentrazioni a livello intracellulare come determinanti di efficacia e di tossicità dei composti. Deenan Pillay (Londra) ha esposto i dati aggiornati sulla prevalenza e sul rischio di resistenze agli analoghi nucleosidici trasmesse nella popolazione *naive*.

Altri aspetti relativi alle resistenze, più vicini ai problemi di *management* clinico, sono stati affrontati da Maurizio Zazzi (Siena) sulla variabilità e differente predittività dei sistemi interpretativi per le analisi di sequenza genotipica, da Lee Bachelier (Durham) sui nuovi *cut-off* fenotipici clinici, e da Carlo Federico Perno (Roma) sul problema della resistenza di classe agli analoghi nucleosidici.

Il versante clinico delle resistenze alla classe dei NRTI è stato affrontato in una animata tavola rotonda moderata da Anton Pozniak (Londra) in cui ricercatori italiani quali Franco Maggiolo (Bergamo), Adriana Ammassari (Roma), Nicola Gianotti (Milano), Valerio Tozzi (Roma) e Giuliano Rizzardini (Busto Arsizio) hanno presentato e discusso i dati sull'uso clinico dei *test* di resistenza, le strategie di *sequencing* terapeutico e la trasferibilità dei dati tecnologicamente più avanzati in contesti quali quelli dei paesi a risorse limitate.

La seconda giornata è stata dedicata interamente ai principali problemi clinici nell'utilizzo della classe, in particolare l'uso di regimi contenenti analoghi timidinici (Massimo Andreoni, Roma) e dei regimi che risparmiano l'impiego dei timidinici stessi (Andrea Antinori, Roma); inoltre sono stati presentati i dati sperimentali sui regimi che puntano al risparmio della intera classe degli NRTI (Schlomo Staszewski, Francoforte). Graeme Moyle (Londra) ha invece riassunto i dati sulle combinazioni basate unicamente su NRTI, fornendo interessanti prospettive per gli schemi che comprendono tenofovir e analoghi timidinici.

Paola Cinque (Milano) ha focalizzato il ruolo degli NRTI nei meccanismi di neuroprotezione, mentre ampio spazio è stato dedicato nell'ultima sessione ai problemi di tossicità, in particolare alle basi del danno mitocondriale (Gian Maria Fimia, Roma), alla tossicità epatica (Carlo Torti, Brescia), alla gestione clinica del danno metabolico (Cristina Gervasoni, Milano) e alla neurotossicità periferica (David Simpson, New York).

Interessanti prospettive di utilizzo della classe, e più in generale di tutti gli antiretrovirali, sono arrivate da David Haas (Nashville), sugli sviluppi e le applicazioni della farmacogenomica alla gestione delle terapie.



Il punto sui meccanismi di resistenza e di evoluzione virale in corso di terapia con NRTI, sull'uso clinico dei test di resistenza e sulle strategie di sequencing terapeutico più adatte

Tra i problemi clinici discussi, l'uso ed il risparmio degli analoghi timidinici, il risparmio dell'intera classe degli NRTI, le combinazioni di soli NRTI, i meccanismi di neuroprotezione e di tossicità

10th Conference of the European AIDS Clinical Society (EACS)



Cristina Gervasoni Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco", Sezione di Malattie Infettive, Università di Milano

Molto interessanti i dati sulle differenze tra uomini e donne HIV+, riguardo a fattori di rischio, modalità e tempo di diagnosi, tipo di patologie associate, risposta alla terapia antiretrovirale e sviluppo di eventi avversi

Dal 17 al 20 Novembre 2005 si è tenuta a Dublino la **X Conferenza Europea sull'AIDS (EACS)**, che ha visto la partecipazione di numerosi delegati provenienti da diversi paesi europei. Resistenza ai farmaci antiretrovirali, effetti collaterali, nuove molecole e coinfezione HIV/HCV sono stati i temi principalmente discussi. Tra le letture magistrali, molto interessante è stata quella effettuata da **Judith Currier** sulla differenza tra i sessi nell'ambito dell'infezione da HIV. A tutt'oggi nel mondo, la metà dei 42 milioni di infetti è rappresentata da donne. Nel Nord America e nei paesi dell'Europa occidentale circa un terzo delle nuove infezioni si osservano nel sesso femminile, ma in alcune nazioni in via di sviluppo il tasso di nuove infezioni nelle giovani donne ha ormai superato quello negli uomini.

Differenze tra i sessi si osservano in merito a:

- **fattori di rischio per l'infezione:** è ben noto che le donne sono più predisposte ad acquisire l'infezione per via sessuale e rispetto agli uomini;
- **diagnosi:** nel mondo, le donne arrivano alla diagnosi di infezione da HIV più tardivamente rispetto agli uomini per una maggiore difficoltà di accesso alle strutture sanitarie e questo si traduce molto spesso in una più veloce progressione della malattia;
- **tipo di patologie associate:** un esempio è rappresentato dal carcinoma della cervice uterina;
- **risposta alla terapia:** non tutti gli studi clinici evidenziano lo stesso grado di risposta alla terapia antiretrovirale tra uomini e donne;
- **effetti collaterali:** i pochi studi di confronto tra i due sessi hanno evidenziato che le donne sono a maggior rischio di effetti avversi degli uomini, così come diversi *trial* clinici hanno evidenziato una più alta percentuale di interruzione temporanea o definitiva del trattamento per intolleranza nel sesso femminile. Le donne sono a maggior rischio di tossicità da didanosina e nevirapina; *rash*, steatosi epatica, acidosi lattica, pancreatite e alterazioni morfologiche sono più frequenti nel sesso femminile.

In merito ai nuovi farmaci antiretrovirali, nella sezione *late breaker*, **Javier Morales-Ramirez** ha presentato i risultati di uno studio di fase I con MK-0518, un inibitore dell'enzima integrasi attualmente in fase 2 di sperimentazione. Trentacinque pazienti *naive* sono stati randomizzati a ricevere placebo vs MK-0518 a differenti dosaggi giornalieri (100, 200, 400 o 600 mg due volte al giorno). I livelli medi di HIV-RNA prima del trattamento nei diversi bracci dello studio variava da 34.143 a 93.911 copie/ml mentre quelli dei linfociti CD4+ oscillavano da 256 a 569 cell/mmc. Al decimo giorno di trattamento si sono osservate le seguenti riduzioni della carica virale: 1.9 log₁₀ copie/ml con il dosaggio di 100 mg, 2.0 log₁₀ copie/ml con il

dosaggio di 200 mg, 1.7 log₁₀ copie/ml con il dosaggio di 400 mg e 2.2 log₁₀ copie/ml con il dosaggio di 600 mg (p<0.001 per ciascun dosaggio vs placebo). Almeno la metà dei partecipanti in ciascun braccio di trattamento ha raggiunto una carica virale al di sotto di 400 copie/ml in dieci giorni. Nessun paziente ha interrotto il trattamento per effetti collaterali e nessun evento avverso di grado severo è stato osservato durante i dieci giorni dello studio.

Interessanti sono stati anche i dati presentati da **Jeffrey Nadler** e **Julio Montaner** su TMC125, un nuovo inibitore non nucleosidico dell'RT virale (NNRTI). Nel *trial* TMC125-C223, 199 pazienti altamente pretrattati sono stati randomizzati in un rapporto di 1:2:2 a ricevere un trattamento antiretrovirale ottimale vs 400 o 800 mg due volte al giorno di TMC125 più un *backbone* ottimale. Tutti i pazienti presentavano resistenza verso gli attuali NNRTI più almeno tre mutazioni maggiori. La mediana dei livelli di HIV-RNA al *baseline* nei tre bracci dello studio era compresa tra 4.67 e 4.69 log₁₀ copie/ml mentre quella dei linfociti CD4+ era di 91-102 cell/mmc. Alla ventiquattresima settimana, un'analisi *intention to treat* ha evidenziato una riduzione media dell'HIV-RNA di 1.18 log₁₀ copie/ml con il dosaggio di 800 mg e di 1.04 log₁₀ copie/ml con il dosaggio di 400 mg vs una riduzione di 0.19 log₁₀ copie/ml con il trattamento ottimale. Nei pazienti con un solo farmaco antiretrovirale attivo nel loro regime terapeutico, la riduzione media è stata di 1.10 log₁₀ copie/ml con il dosaggio di 800 mg e di 0.68 log₁₀ copie/ml con il dosaggio di 400 mg vs 0.18 log₁₀ copie/ml con il trattamento ottimale. Infine, è osservato un aumento medio dei linfociti CD4+ di 48 cell/mmc con la dose più elevata di TMC125, di 47 cell/mmc con quella inferiore e di 10 cell/mmc nel regime di controllo. **Julio Montaner** ha, invece, riportato i risultati del protocollo TMC125-C203 soffermandosi in particolare sugli effetti collaterali di questo nuovo farmaco. Il tasso di eventi avversi di grado 3 e 4 è risultato simile nel gruppo TMC125 (24%) e nel gruppo di controllo (28%). *Rash* è stato osservato nel 17% dei pazienti che assumevano TMC125 vs l'11% nel gruppo di controllo (differenza non statisticamente significativa). Solo tre pazienti (2%) hanno interrotto l'assunzione di TMC125 a causa della comparsa di *rash*. Il *trial* non ha evidenziato problemi di tossicità epatica né neuropsichiatrici, i due maggiori effetti collaterali rispettivamente di nevirapina e efavirenz. E' stato, infine, sottolineato che i *trial* di fase III attualmente in corso stanno utilizzando una nuova formulazione di compresse da 200 mg di TMC125 (due compresse due volte al giorno).

Molto è stato discusso in relazione alle alterazioni morfologiche e metaboliche. In merito, interessante è stata la lettura magistrale di **Esteban Martinez** così come interessanti sono state diverse comunicazioni orali e *poster*. E' stato confermato da diversi studi il miglioramento delle alterazioni lipoatrofiche sostituendo stavudina con tenofovir o abacavir ma l'aspetto più innovativo è stato fornito da **Jussi Sutinen**, che ha presentato uno studio pilota randomizzato con uridina per il trattamento della lipoatrofia.

Nella sezione dedicata ai nuovi farmaci, gli interventi si sono focalizzati sui nuovi inibitori dell'integrasi e sul nuovo inibitore non nucleosidico della trascrittasi, TMC125

Molto interessanti i risultati ottenuti nel trattamento della lipoa-trofia con uridina, in grado di prevenire e fare regredire la tossicità mitocondriale in associazione con gli analoghi nucleosidici pirimidinici

Questo studio si basa sull'osservazione in vitro che l'uridina previene e fa regredire la tossicità mitocondriale correlata alla terapia antiretrovirale nelle cellule adipose. Poiché l'uridina è un precursore della pirimidina, essa agisce solo con gli analoghi nucleosidici pirimidinici (stavudina, zidovudina) e non con i nucleosidi purinici.

Sono stati arruolati 20 pazienti con lipoatrofia in regime antiretrovirale stabile da almeno un anno e mezzo che comprendeva stavudina o zidovudina. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti che assumevano didanosina, in quanto analogo nucleosidico purinico, e i pazienti allergici alle proteine del latte, un ingrediente del composto contenente uridina utilizzato nello studio (un supplemento dietetico denominato *Nucleomax* al dosaggio di 36 g tre volte al giorno i primi dieci giorni del mese). Uno dei dieci pazienti randomizzati a uridina ha interrotto lo studio a causa della non palatabilità del composto, mentre un paziente randomizzato a placebo è deceduto nel corso dello studio per un infarto del miocardio. Dei nove pazienti trattati con uridina, cinque stavano assumendo zidovudina e quattro stavudina. Dopo tre mesi di trattamento si è osservato un aumento statisticamente significativo del tessuto adiposo agli arti inferiori e totale; più in particolare, la media del grasso agli arti inferiori è passata da 3370 g ± 890 al *baseline* a 4260 g ± 940 con uridina. J Sutinen ha sottolineato che ogni paziente che assumeva uridina ha aumentato la quantità di grasso agli arti inferiori, con un aumento individuale che variava da 400 a 1500 g. Anche la media del colesterolo HDL è scesa da 1.24 ± 0.1 mmol/L al *baseline* a 1.15 ± 0.08 mmol/L dopo tre mesi di trattamento con uridina ($p < 0.05$).

In contrasto, il colesterolo HDL è lievemente aumentato nel gruppo placebo. Non si sono notate modificazioni di glicemia, trigliceridi, transaminasi, linfociti CD4+ e carica virale. Sicuramente, ha concluso l'autore della presentazione, l'uridina dovrebbe essere utilizzata in un *trial* più ampio per confermare la sua attività, anche se rimangono alcune questioni aperte: (i) è efficace solo nei pazienti trattati con zidovudina e stavudina; (ii) non è noto cosa accada quando si sospende il trattamento con questa molecola; (iii) i costi sono molto elevati (250 euro per un mese di trattamento).

Durante il **simposio GlaxoSmithKline** si è parlato dei quattro casi di tossicità epatica osservati in corso di trattamento con **aplaviroc**, un antagonista del corecettore CCR5, che hanno portato alla sospensione della sperimentazione sia nei pazienti *naive* che *experienced*. Helen Steel ha descritto i casi, tutti caratterizzati da un improvviso e drastico incremento dei valori di bilirubina e alanina aminotransferasi (ALT). Il caso sentinella (un uomo di 39 anni), che ha portato alla ricerca di altri problemi epatici legati ad **aplaviroc**, presentava livelli di ALT 70 volte superiori alla norma mentre i livelli di bilirubina erano di cinque volte superiori (la FDA considera valori al ALT superiori di tre volte la norma e di bilirubina di 1.5 volte come "cause

for concern"). Questa tossicità si è manifestata 59 giorni dopo l'inizio del trattamento con **aplaviroc** al dosaggio di 800 mg due volte al giorno associato a zidovudina/lamivudina.

La biopsia epatica ha evidenziato un infiltrato infiammatorio cronico compatibile con epatotossicità da farmaci. Gli altri tre pazienti presentavano livelli di ALT o aspartato transferasi (AST) superiori da 9 a 12 volte i livelli di normalità, in associazione a un rialzo della bilirubina. In tutti i casi, la funzionalità epatica è tornata normale con la sospensione di **aplaviroc**. In un paziente in cui è stato reintrodotta **aplaviroc** + zidovudina/lamivudina, si è nuovamente osservata un'alterazione dei valori.

Durante questo simposio, un **portavoce di Pfizer** ha letto un comunicato stampa che riportava un singolo caso di tossicità epatica osservato in un paziente trattato con il loro antagonista del CCR5, **maraviroc**. Il comunicato Pfizer ha destato sorpresa in quanto un panel indipendente di esperti aveva rivisto le documentazioni di circa 1000 pazienti trattati con **maraviroc** e non aveva trovato evidenze di tossicità epatica. Non sono stati forniti nel comunicato ulteriori dettagli sul paziente e il portavoce non ha dato ulteriori notizie al riguardo, limitandosi a comunicare che Pfizer ha allertato i clinici e i pazienti coinvolti nella sperimentazione.

A oggi, invece, **Schering Plough** non ha segnalato alcun caso di epatotossicità che coinvolga il suo farmaco antagonista del CCR5, **vicriviroc** (segnalo, invece, che uno studio di fase 2 in pazienti *naive* è stato interrotto a causa della scarsa risposta virologica).

Ripercorsi i momenti dello sviluppo clinico e i dati di sicurezza ottenuti con i nuovi antagonisti del corecettore CCR5



Faculty

direttore scientifico

M. Moroni, Milano

direttore responsabile

A. Invernizzi
Effetti srl, via Gallarate, 106
20151 Milano - tel. 02.3343281
redazione@effetti.it

comitato di redazione

A. Antinori, Roma
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
A. Castagna, Milano

S. Corvasce, Milano
F. Maggiolo, Bergamo
L. Monno, Bari
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
S. Rusconi, Milano

comitato scientifico

M. Andreoni, Roma
G. Angarano, Foggia
A. Antinori, Roma
S. Antinori, Milano
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
C. Boucher, Utrecht (NL)
L. Calza, Bologna
A. Castagna, Milano
A. Cargnel, Milano
G. Carosi, Brescia
R. Cauda, Roma
M. Clementi, Milano
S. Corvasce, Milano
R.T. D'Aquila, Nashville (USA)
A. d'Arminio Monforte, Milano
A. De Luca, Roma
A. De Rossi, Padova
F. Dianzani, Roma
G. Di Perri, Torino
R. Esposito, Modena
G. Filice, Pavia
M. Galli, Milano
J. Gatell, Barcellona (ES)
C. Giaquinto, Roma

G. Ippolito, Roma
C. Katlama, Parigi (FR)
D.R. Kuritzkes, Boston (USA)
J. Lange, Amsterdam (NL)
B. Larder, Cambridge (UK)
A. Lazzarin, Milano
S. Lo Caputo, Firenze
F. Maggiolo, Bergamo
F. Mazzotta, Firenze
L. Minoli, Pavia
L. Monno, Bari
J. S.G. Montaner, Vancouver (CA)
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
C.F. Perno, Roma
M. B. Regazzi, Pavia
G. Rezza, Roma
D.D. Richman, San Diego (USA)
S. Rusconi, Milano
F. Starace, Roma
F. Suter, Bergamo
C. Torti, Brescia
L. Valera, Milano
S. Vella, Roma
V. Vullo, Roma
M. Zazzi, Siena

Norme per gli Autori

Gli articoli, di lunghezza variabile tra 2-12 mila battute, corredati da elementi iconografici e dai riferimenti bibliografici essenziali (massimo 10), dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Redazione di **ReAd files** a Claudia Balotta o a Stefano Corvasce (segreteria@readfiles.it). Il Comitato di Redazione si riserva di valutare la pubblicazione sulla testata.