

Le minoranze etniche

Ricerche realizzate ad oggi su alcune minoranze etniche immigrate dimostrano come molto spesso, l'integrazione culturale nel paese ospite può rappresentare un momento difficile e molto spesso associato a comportamenti a rischio per la salute.

L'eterogeneità culturale di questo gruppo bersaglio richiede un'attenta valutazione negli strumenti di intervento e nelle modalità di comunicazione

Per tali motivi deve essere considerata l'opportunità di fornire nei grandi centri urbani informazioni in inglese e in italiano.

Tossicodipendenti

La distribuzione dei casi di AIDS per modalità di acquisizione dell'infezione evidenzia come più del 60 % del totale dei casi sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa. E' noto come la distribuzione nel tempo mostri comunque una progressiva diminuzione di casi per questa categoria di esposizione. Negli ultimi anni gli interventi realizzati per questo gruppo bersaglio hanno rivolto maggiore attenzione anche alla prevenzione dell'uso di nuove sostanze assunte per modalità non iniettive, all'associazione tra queste e i comportamenti sessuali ad alto rischio e al concomitante uso di alcool. Future campagne di prevenzione dovrebbero mantenere una continuità rispetto a questi interventi, destinati a raggiungere questo nuovo mondo della tossicodipendenza.

Non va trascurato che informazioni circa il fatto che le nuove droghe (extasi) portano a una deresponsabilizzazione di alcuni comportamenti e quindi indirettamente espongono a rischi di infezioni trasmesse sessualmente (chiedere ad esperti di tossicodipendenza se è opportuno che il concetto venga inserito in una campagna contro l'AIDS).

Omosessuali

Questa è probabilmente la parte della popolazione ad alto rischio in cui la prevenzione dell'AIDS, soprattutto tra i più giovani, sembra attraversare una crisi. Alcuni segnali preoccupanti vengono evidenziati non solo dai risultati di alcuni studi realizzati sul comportamento sessuale degli omosessuali, che evidenziano un sensibile aumento del sesso anale senza protezione. In questo lento processo di "normalizzazione" dell'AIDS alcuni segnali preoccupanti giungono anche da analisi realizzate sui siti internet specifici utilizzati da questa popolazione in cui il sesso sicuro sembra lasciare spazio a pratiche di "negotiated safety" (sicurezza negoziata) in cui i due partner del

rapporto accettano consapevolmente in determinate situazioni e in determinate circostanze di avere rapporti non protetti.

Nella disseminazione dei messaggi un ruolo centrale deve essere affidato alle associazioni.

Prostituzione

Questo target, particolarmente vulnerabile all'infezione da HIV, dovrebbe ricevere un'informazione costante sulle malattie sessualmente trasmissibili. Inoltre, alcuni studi realizzati nel nostro paese, evidenziano come, specifici sottogruppi nella prostituzione continuano ad essere particolarmente importanti nella diffusione dell'infezione: travestiti/transessuali, donne tossicodipendenti. Gli interventi di prevenzione dovrebbero rivolgersi a questa popolazione considerando la presenza di numerose e differenti identità culturali presenti all'interno di questo gruppo bersaglio.

Nella disseminazione dei messaggi un ruolo centrale deve essere affidato alle associazioni.

Donne in età fertile

Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti di AIDS è andata progressivamente aumentando, passando dal 16 % del 1985 al 23,6 % del primo semestre del 2000. La modalità di acquisizione dell'infezione è avvenuta per i tre quarti delle donne con AIDS tramite contatti eterosessuali.

Studi condotti sui comportamenti sessuali delle donne sieropositive confermano questi dati sottolineando che una distinzione nell'intervento di prevenzione dovrebbe essere fatta in base all'uso attuale o pregresso di sostanze stupefacenti.

Coloro che infatti utilizzano o hanno utilizzato droga sono maggiormente esposti alla possibilità di adottare comportamenti ad alto rischio per la trasmissione o l'acquisizione, hanno avuto un maggior numero di partner sessuali nella vita e utilizzano meno il profilattico nei rapporti sessuali occasionali.

Le donne eterosessuali che hanno contratto l'infezione senza mai aver utilizzato sostanze stupefacenti sono state contagiate dal loro partner stabile (nella maggior parte dei casi tossicodipendente) e hanno avuto, rispetto alle donne tossicodipendenti, meno partner sessuali.

La necessità di rivolgersi a questo target tenendo conto di questa eterogeneità è forse la priorità dei nuovi interventi di prevenzione rivolti alle donne.

Una nota di attenzione dovrebbe essere rivolta al messaggio relativo all'utilizzo del profilattico in questo gruppo di popolazione.

Alcuni studi realizzati sui determinanti dell'uso del profilattico evidenziano come questo mezzo di prevenzione sia più o meno utilizzato in base ad alcune caratteristiche non solo individuali e psicologiche ma anche di relazione con il partner.

I fattori che favoriscono l'uso del profilattico sono: la percezione della donna di poter influire sull'utilizzo del profilattico da parte del partner, la sua autonomia all'interno della relazione.

Fattori che determinano un minor uso del profilattico sono: la conflittualità con il partner, uso di droghe e di alcool e l'idea che il profilattico diminuisce il piacere sessuale.

Un momento centrale del messaggio dovrebbe essere basato sull'invito al test per tutte le persone con pregresso comportamento a rischio, come accertamento per la coppia o in fase pre-matrimoniale o pre-gravidanza.

**Paragrafo da aggiungere al documento approvato nella scorsa riunione
“Appunti per la campagna di prevenzione 2000/2001”.**

Secondo il rapporto UNAIDS sono circa 36 milioni le persone con infezione da HIV, 24 dei quali in Africa. In questo continente, la diffusione dell'AIDS ha assunto dimensioni drammatiche. L'epidemia ha, di fatto, segnato una battuta d'arresto del progresso che lentamente i paesi africani stavano conquistando.

Si stima che, ad esempio, l'aspettativa di vita alla nascita, che in Sud Africa era passata da 44 anni all'inizio degli anni 50 a 60 all'inizio degli anni 90, subirà una drastica riduzione pari a 46 anni tra il 2005 e il 2010.

Malattie e decessi sono divenuti le prime cause di abbandono del lavoro in Kenya con grave pregiudizio per quanto riguarda la disponibilità della forza lavoro per il futuro. Sarebbero circa 11 milioni i bambini rimasti orfani di madre, se non addirittura di entrambi i genitori.

La estrema povertà di questi paesi e gli alti costi delle terapie rendono il problema della lotta contro l'AIDS ancora più grave, tenuto anche conto che limitatissime sono le risorse destinate agli interventi di prevenzione, che pure hanno ottenuto dei buoni risultati in alcuni paesi come, ad esempio, l'Uganda.

L'AIDS non può essere considerata un problema esclusivamente africano. Occorre, che si porti a conoscenza delle popolazioni occidentali che la globalizzazione e i grandi movimenti migratori da e verso l'Africa hanno aperto ed apriranno nuovi scenari anche per quanto riguarda la salute pubblica.

**“Ipotesi di modifica del decreto sull’incompatibilità AIDS/HIV
e il regime carcerario”**

DECRETO.....

Definizione dei casi di AIDS conclamato o di grave deficienza immunitaria per i fini di cui alla legge 12 luglio 1999, n. 231

IL MINISTRO DELLA SANITÀ
DI CONCERTO CON
IL MINISTRO DELLA GIUSTIZIA

Visto la legge 12 luglio 1999, n. 231, recante “Disposizioni in materia di esecuzione della pena, di misure di sicurezza e di misure cautelari nei confronti di soggetti affetti da AIDS conclamata o da grave deficienza immunitaria o da altra malattia particolarmente grave”;

Visto in particolare l’art. 3, il quale prevede che con decreto del Ministro della sanità da adottare di concerto con il Ministro della giustizia, sono definiti i casi di AIDS conclamata o di grave deficienza immunitaria e sono stabilite le procedure diagnostiche e medico legali per il loro accertamento;

Vista la circolare 29 aprile 1994, n. 9, riguardante la revisione della definizione di caso di AIDS ai fini della sorveglianza epidemiologica;

Ritenuta la necessità di modificare le disposizioni emanate con decreto 21 ottobre 1999 al fine di innalzare da 100 a 200 linfociti TCD4+ la soglia di rilevanza che, in presenza di un numero di linfociti pari o inferiore ad essa, evidenzia la grave deficienza immunitaria; **al di sotto della quale aumenta notevolmente il rischio di contrarre infezioni opportunistiche;**

Sentita al riguardo la Commissione nazionale per la lotta contro l’AIDS e le altre malattie infettive nella riunione del

Decreta:

Art.1

Definizione di caso di AIDS

1. La definizione di caso di AIDS conclamata ricorre, ai fini di cui all’art. 1 della legge 12 luglio 1999, n. 231; nelle situazioni indicate nella circolare del Ministero della sanità 29 aprile 1994, n. 9, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 110 del 13 maggio 1994;

Art. 2

Grave deficienza immunitaria

1. La grave deficienza immunitaria ricorre, ai fini di cui all’art. 1 della legge 12 luglio 1999, n. 231, quando, anche in assenza di identificazione e segnalazione ai sensi della circolare di cui all’art. 1 del presente decreto, la persona presenti anche uno solo dei seguenti parametri:
2. Numero di linfociti TCD4+ pari o inferiore a 200/mmc, come valore ottenuto in almeno due esami consecutivi effettuati a distanza di 15 giorni l’uno dall’altro;
3. Indice di Karnofsky pari o inferiore al valore di 50.

Art. 3

Certificazioni

1. Qualora la diagnosi di caso di AIDS di cui all'art. 1 o l'accertamento della grave deficienza immunitaria di cui all'art. 2, ai fini di cui all'art. 1 della legge 12 luglio 1999, n. 231, non risultino effettuate da unità operative di malattie infettive, ospedaliere o universitarie, o da altre strutture pubbliche tra quelle individuate dalle regioni per l'assistenza agli ammalati di AIDS, le relative certificazioni devono essere convalidate da una delle suddette unità o strutture agli effetti di quanto previsto dalla legge 12 luglio 1999, n. 231.

Art. 4

Abrogazione

1. Il decreto del Ministro della sanità e del Ministro della giustizia in data 21 ottobre 1999 è abrogato.

Roma,

Il Ministro della sanità
Veronesi

Il Ministro della giustizia
Fassino

**Proposta di modifica del decreto ministeriale Sanità - Giustizia del 21.10.1999
in tema di definizione dei casi di AIDS conclamato o di grave deficienza
immunitaria per i fini di cui alla legge 12 luglio 1999, n. 231**

RELAZIONE

La legge 12 luglio 1999, n.231 è intervenuta, com'è noto, dopo un vuoto normativo di circa quattro anni, determinatosi a seguito delle sentenze della corte Costituzionale nn. 438 e 439 del 1995, che avevano dichiarato l'illegittimità costituzionale della normativa introdotta con la legge 14 luglio 1993, n. 222.

Con la normativa del 1999, in linea con l'alto intervento del Giudice delle leggi, si è perseguito l'obiettivo di conciliare le esigenze di sicurezza della collettività, invocate da gran parte della società, con il diritto alla salute della persona detenuta, attraverso l'inserimento di alcuni aspetti innovativi sicuramente positivi quali l'estensione dei benefici previsti non solo ai malati di AIDS o grave immunodeficienza ma a tutti i portatori di gravi patologie, il coinvolgimento più forte delle Unità Operative di Malattie Infettive che devono prendere in carico le persone detenute che vengono loro affidate, l'assenza di limiti di pena per la concessione delle misure alternative speciali.

Controversa appare invece la scelta operata nel decreto Ministero della Sanità - Ministero della Giustizia del 21 ottobre 1999 in merito all'individuazione dei parametri che consentono di definire gli stati di grave immunodeficienza e quindi di poter accedere alle misure alternative alla detenzione.

Da un lato appare condivisibile l'individuazione di un indice di Karnofsky pari a 50, che consente di allargare il giudizio di incompatibilità con il regime detentivo a valutazione cliniche sulle oggettive condizioni di salute della persona detenuta HIV positive, **ed anzi è opportuno chiarire nel testo del decreto che la rilevanza accede ad un indice pari o inferiore a 50. Da un altro lato**, non altrettanto condivisibile appare il limite fissato

di CD4 (100/mmc in due successive determinazioni) quale soglia di grave deficienza immunitaria, e questo per due ordini di motivi:

- il numero di CD4 concordato a livello internazionale per l'inizio delle principali profilassi, equivalente quindi ad una immunodeficienza tale da rendere tecnicamente obbligatoria per il paziente l'assunzione di farmaci per evitare gravissime patologie, è di 200/mmc; la fissazione di una soglia più bassa non conferisce ulteriore gravità ad una situazione immunitaria già gravemente compromessa; **va altresì rilevato che sotto la soglia dei 200/mmc aumenta in modo considerevole il rischio di contrarre infezioni opportunistiche;**
- il Ministero della Sanità italiano, nel rigettare la proposta del CDC (*Center of Disease Control and Prevention*) di Atlanta (USA) di riconoscere tale limite quale criterio sufficiente per la definizione di caso di AIDS (come avviene negli USA da 1993), non ne ha tuttavia confutato il significato di grave immunodeficienza.

Il decreto in esame ha il fine di consentire l'opportuno accesso alle cure occorrenti in ambiente non detentivo a favore delle persone affette da HIV che presentino un numero di linfociti CD4 pari o inferiore 200/mmc, sancendone l'incompatibilità delle condizioni di salute con lo stato detentivo.

L'approvazione del decreto determinerebbe l'incompatibilità anche per tutti gli attuali detenuti che presentino un numero di CD4 compreso tra 101 e 200/mmc.

“Aggiornamento della terapia antiretrovirale dell’infezione da HIV”

Ministero della Sanità

Commissione Nazionale AIDS

AGGIORNAMENTO SULLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

DELL’INFEZIONE DA HIV - 2001

1. Introduzione
2. Considerazioni su quando iniziare la terapia antiretrovirale
3. Considerazioni sulla scelta del regime terapeutico
4. Monitoraggio della risposta alla terapia
5. Aderenza alla terapia
6. Fallimento del Regime Terapeutico
 - 6.1 Definizione di fallimento terapeutico
 - 6.2 Gestione del fallimento terapeutico e impiego dei test di resistenza
7. Infezione acuta primaria
8. Terapia antiretrovirale in gravidanza e prevenzione della trasmissione materno-fetale
9. Terapia antiretrovirale in età pediatrica
10. Note sulla tossicità dei farmaci antiretrovirali
11. Interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali
12. Orientamenti attuali della ricerca e nuove strategie terapeutiche
13. Riferimenti Bibliografici e Siti Web di interesse specifico

1. Introduzione

Il precedente aggiornamento delle linee guida di terapia antiretrovirale è stato approvato dalla Commissione Nazionale AIDS e Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti nella riunione del 15/5/1998 e pubblicizzato con circolare del Ministero n. 8 del 22/6/1998.

Da allora, la gestione clinica e terapeutica delle persone con infezione da HIV è andata incontro a progressivi miglioramenti. Sebbene con i limiti legati alla complessa somministrazione contemporanea di numerosi farmaci dotati di tossicità non indifferente, l'impiego di potenti combinazioni di farmaci antiretrovirali è in grado di rallentare in modo significativo la progressione dell'infezione da HIV e di ridurre drasticamente la mortalità (vedi dati epidemiologici sull'andamento dell'AIDS in Italia dell'Istituto Superiore di Sanità) (1,2).

L'attuale aggiornamento tiene in considerazione la disponibilità di nuovi farmaci antiretrovirali e l'acquisizione di importanti dati patogenetici e clinici che suggeriscono una parziale riconsiderazione delle strategie di trattamento a lungo termine.

In particolare sono intervenuti alcuni nuovi elementi che si possono così riassumere:

- il riconoscimento dell'impossibilità, con gli attuali mezzi, di "eradicare" l'infezione con la conseguente necessità di considerare la terapia di questa infezione come il trattamento a lungo termine di una patologia cronica;
- le difficoltà per il paziente di aderire a schemi terapeutici complessi;
- l'occorrenza di importanti effetti collaterali sostenuti da singoli farmaci antiretrovirali o da classi farmacologiche;
- la difficoltà di raggiungere una risposta ottimale nella totalità dei pazienti trattati e la possibilità di fallimenti terapeutici conseguenti a, o tali da indurre, l'insorgenza di resistenze;
- le difficoltà attuali di fornire sempre una corretta interpretazione terapeutica delle resistenze geno-fenotipiche ai singoli farmaci antivirali.

Questo documento tiene conto di analoghe raccomandazioni sull'uso di antiretrovirali nella terapia dell'infezione da HIV pubblicate in altri paesi (3)

2. Considerazioni su quando iniziare la terapia antiretrovirale

Un *inizio* relativamente *precoce* della terapia antiretrovirale sembra favorire un miglior controllo della replicazione virale ed un migliore recupero immunologico. La terapia antiretrovirale si è inoltre dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza della tubercolosi polmonare che può verificarsi anche in soggetti con livelli di deficit immunologico non grave.

Un'importante implicazione di sanità pubblica potrebbe anche essere rappresentata, se venissero confermati alcuni dati preliminari, dalla possibilità di ridurre la trasmissione del virus. Tuttavia, anche persone che hanno raggiunto livelli non più dimostrabili di HIV nel plasma, possono avere significativi livelli di virus - libero o associato a cellule linfocitarie - nel liquido seminale e nelle secrezioni vaginali, per cui non è possibile escludere la trasmissione dell'infezione anche in corso di terapia antiretrovirale completamente efficace.

D'altra parte, occorre considerare le limitazioni correlate alla difficile aderenza ai complessi regimi terapeutici attualmente disponibili, l'occorrenza di importanti quadri tossicologici a medio-lungo termine, il numero limitato di opzioni alternative in caso di fallimento terapeutico e di cross-resistenza virale nell'ambito delle diverse classi di farmaci (Tabella 1).

TABELLA 1. VANTAGGI E SVANTAGGI DELL'INIZIO PRECOCE DEL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE

PRO	CONTRO
Patogenesi della malattia	Tossicità ed effetti collaterali
Maggiore probabilità di risposta virologica ottimale	Potenziali effetti negativi sulla qualità della vita
Migliore immunoricostruzione sia in termini quantitativi che funzionali	Limitazioni delle opzioni successive in caso di fallimento
Possibilità di ridurre la trasmissione di HIV	Basso rischio di infezioni opportunistiche fino a livelli molto bassi di immunodeficienza (CD4 < di 200).
Possibilità di riduzione del rischio di sviluppare alcuni tumori HIV associati (S. Kaposi) ed alcune infezioni precoci HIV correlate (tubercolosi)	Possibilità di recupero immunologico anche in persone che iniziano la terapia in fase di immunodeficienza di livello intermedio

La decisione di iniziare la terapia dovrà quindi essere *individualizzata*, considerando l'insieme di questi elementi in termini di rischio-beneficio per i malati, e dovrebbe essere prevalentemente basata *sulla stima del rischio di progressione e sulla volontà del paziente, opportunamente informato*, di iniziare una terapia, sicuramente efficace nel breve/medio termine, ma complessa e difficile da seguire, che può incidere sulla qualità di vita e che non è scevra da effetti collaterali anche rilevanti.

Particolare cura andrà comunque posta nella preparazione delle persone a seguire una terapia così impegnativa e complessa (v. oltre, capitolo 5, aderenza alla terapia).

Tramontata, almeno per il momento, l'ipotesi di poter eradicare l'infezione (4), l'obiettivo più realisticamente raggiungibile con la terapia è oggi rappresentato dalla persistente soppressione della replicazione virale. Nel proporre la terapia antiretrovirale, andrà quindi illustrata al paziente la possibilità che si possa trattare, per ora, di un impegno di durata indefinita, anche se sono programmati nuovi protocolli di ricerca che prevedono una terapia intermittente strutturata.

In ragione delle precedenti considerazioni, per stabilire il momento ideale per l'inizio della terapia, si tende oggi a dare un maggior peso al numero assoluto dei linfociti CD4+, perché essi costituiscono l'indicatore più efficiente del rischio "immediato" di sviluppare una infezione opportunistica. Il livello plasmatico dell'HIV-RNA resta comunque un indicatore importante del rischio di progressione a medio-lungo termine, poiché riflette il livello di replicazione virale e correla con il tasso di caduta dei linfociti CD4+.

Nella Tabella 2 sono riportate le indicazioni di massima per l'inizio della terapia in pazienti non precedentemente trattati.

TABELLA 2. - INDICAZIONI DI MASSIMA PER L'INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Caratteristiche dei pazienti	Inizio della Terapia
Pazienti sintomatici o asintomatici con $CD4+ < 350 \text{ mm}^3$	Sempre raccomandato indipendentemente dal valore dell'HIV-RNA
Pazienti asintomatici con valori di $CD4$ compresi tra 350 e $500/\text{mm}^3$	Questi pazienti non presentano in genere un elevato e rapido rischio di progressione clinica. Considerare l'inizio della terapia in caso di rapida caduta dei $CD4+$ (sia in termini assoluti che percentuali) o se l'HIV-RNA è > 30.000 copie/ml (confermato).
Pazienti asintomatici con $CD4 > 500$ cellule/ mm^3	Queste persone non dovrebbero iniziare la terapia antivirale. Tuttavia, la terapia può essere presa in considerazione in casi particolari (carica virale plasmatica particolarmente elevata, > 100.000 copie/ml (confermata), e/o significativa e rapida discesa dei linfociti $CD4$).

Per effettuare il monitoraggio delle persone asintomatiche con $CD4 > 500/\text{mm}^3$, non ancora in trattamento antiretrovirale, si raccomanda di eseguire, al baseline, una doppia determinazione del numero assoluto dei linfociti $CD4+$ (a distanza di 30-60 giorni l'una dall'altra), del livello plasmatico dell'HIV-RNA e di controllare successivamente ogni 4-6 mesi questi due parametri. E' ovviamente preferibile ravvicinare i controlli se il valore dei linfociti $CD4+$ si avvicina alla soglia di 500 cellule/ mm^3 e se il livello di HIV-RNA è superiore a 4 log.

Sono state recentemente riportate differenze nella storia naturale dell'infezione da HIV tra uomo e donna, particolarmente per quanto riguarda i livelli di riferimento dell'HIV-RNA e dei $CD4+$. Tuttavia, queste differenze sembrano essere limitate alle fasi precoci dell'infezione, quando ancora non viene presa in considerazione nessuna opzione terapeutica.

3. Considerazioni sulla scelta del regime terapeutico

Le conoscenze sulla patogenesi dell'infezione da HIV e sui meccanismi alla base dello sviluppo delle resistenze indicano che, una volta presa la decisione di iniziare il trattamento, l'uso corretto di combinazioni di farmaci antiretrovirali in grado di ridurre in modo massimale la carica virale plasmatica rappresenta idealmente il sistema più efficace per ridurre la probabilità di selezionare ceppi resistenti e di andare incontro a fallimento virologico. *La soppressione massimale della replicazione virale* (fino a livelli plasmatici di HIV RNA non più misurabili con i metodi attualmente a disposizione) costituisce l'obiettivo primario e ideale dell'intervento terapeutico, malgrado esso non sia ottenibile in tutti i pazienti trattati. Esso va perseguito non solo per ridurre il rischio di progressione (risultato forse raggiungibile anche attraverso una parziale riduzione della carica virale) ma essenzialmente per ridurre la possibilità di fallimento terapeutico indotto dall'emergenza di ceppi resistenti. Questo obiettivo può essere realizzato in una notevole percentuale di persone non pretrattate, attraverso l'impiego di diverse possibili combinazioni di farmaci antiretrovirali in grado di indurre la completa soppressione virale a livello plasmatico.

Un elenco dei farmaci antiretrovirali disponibili in Italia è riportato nella **Tabella 3**.

TABELLA 3. FARMACI ANTIRETROVIRALI DISPONIBILI O IN CORSO DI REGISTRAZIONE

INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NRTI)	INIBITORI NON-NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NNRTI)	INIBITORI DELLA PROTEASI (PI)
abacavir	efavirenz	indinavir
didanosina*	nevirapina	nelfinavir
lamivudina		ritonavir
stavudina		saquinavir (HG & SG)**
zalcitabina		amprenavir
zidovudina		lopinavir/ritonavir***

* Ora disponibile anche in capsule rigide gastroresistenti per monosomministrazione

** HG hard gel (compresse rigide), SG soft gel (compresse morbide)

*** I due farmaci sono co-formulati in un singolo prodotto farmaceutico, già registrato dall'FDA e dall'EMA, e di possibile imminente disponibilità

In pratica, le combinazioni per le quali si dispongono di dati controllati e di più frequente impiego nella pratica clinica sono le seguenti:

- 1 Inibitore della proteasi (PI) (\pm ritonavir) + 2 analoghi nucleosidici (NRTI)
- 1 Inibitore non nucleosidico (NNRTI) + 2 analoghi nucleosidici (NRTI)
- 3 analoghi nucleosidici (NRTI)

Associazioni tuttora prive di ampi studi e di limitato impiego come terapia iniziale sono le seguenti:

- 1 PI + 1 NNRTI + 1 o 2 NRTI
- 1 o 2 PI + NNRTI

Ognuno di questi regimi ha potenziali vantaggi e possibili svantaggi.

I regimi contenenti gli inibitori della proteasi godono della dimostrata efficacia clinica e della durata d'azione a lungo termine anche in pazienti con AIDS e/o grave immunodeficienza (5). Inoltre essi possiedono un'alta barriera genetica all'insorgenza di resistenze, in quanto la resistenza fenotipica a questi farmaci compare solo se più mutazioni sono presenti nel genoma virale. I PI presentano inoltre importanti interazioni farmacologiche con farmaci di largo impiego. D'altra parte, questi regimi possiedono alcuni importanti svantaggi, tra cui, soprattutto, la complessità posologica, i problemi di resistenza crociata e la tossicità a lungo termine (in particolare, sindromi metaboliche di recente descrizione tra cui anomalie del metabolismo glicidico, lipidico e lipodistrofia; va ricordato che questo fenomeno non è esclusivo dei regimi contenenti PI) (6). L'impiego, in associazione con altri PI (con dosaggi aggiustati), di piccole dosi di ritonavir (da 100 a 400 mg, a seconda delle diverse associazioni) permette di migliorarne significativamente le caratteristiche farmacocinetiche. Sebbene i dati disponibili suggeriscano l'utilità di utilizzare nella pratica clinica queste associazioni (grazie soprattutto alla semplificazione posologica indotta dal

“boosting” farmacocinetico ottenuto aggiungendo il ritonavir) non sono completamente noti gli effetti tossici a lungo termine.

I dati finora disponibili dimostrano la possibilità di una duratura soppressione dell’HIV-1 RNA plasmatico anche con regimi contenenti un inibitore non nucleosidico (NNRTI), un’alternativa che risparmia l’impiego dei PI, con efficacia equivalente alle associazioni contenenti PI (7). Tuttavia, anche i regimi contenenti NNRTI hanno svantaggi potenziali quali la facilità di induzione di resistenze in caso di regimi non completamente soppressivi, la pressoché assoluta cross-resistenza degli NNRTI attualmente disponibili, la minor durata del follow-up degli studi clinici disponibili ed infine alcuni fenomeni di tossicità, anche se diversi per gravità, durata e tipo rispetto ai PI (8).

E’ stata recentemente introdotta un’associazione basata sull’uso combinato di tre inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). I dati disponibili riguardano quasi esclusivamente combinazioni che includono l’abacavir (9). Questa combinazione permette di risparmiare due classi farmacologiche (PI e NNRTI); tuttavia non sono noti l’efficacia a lungo termine e le implicazioni tossicologiche di regimi multinucleosidici. Alcuni dati suggeriscono una minore efficacia antivirale nelle persone con elevata carica virale (> 100.000 copie/ml).

Non sono disponibili ancora dati definitivi sull’effetto e sulla sicurezza d’impiego della somministrazione contemporanea di farmaci appartenenti a tutte e tre le classi di antiretrovirali. Va comunque considerato che in caso di successivo fallimento terapeutico, il paziente potrebbe avere sviluppato resistenze crociate a tutti i farmaci oggi disponibili. Altri regimi terapeutici in corso di valutazione prevedono combinazioni basate esclusivamente su PI e NNRTI.

Deve essere sottolineato che prefissare un numero preciso di farmaci che devono rientrare in una particolare combinazione è un concetto che andrà progressivamente modificato: non è solo il numero dei farmaci a determinare l’efficacia clinica di una combinazione, bensì soprattutto la sua capacità di ridurre in modo massimale la replicazione del virus. Resta comunque controindicato, salvo situazioni estreme nelle quali non sia possibile somministrare combinazioni completamente soppressive, l’impiego di due analoghi nucleosidici o di farmaci antiretrovirali in monoterapia.

Poiché in persone in fasi molto avanzate di malattia (con elevata carica virale plasmatica iniziale e basso numero di linfociti CD4+) è stata riscontrata una notevole difformità in termini di risposta immuno-virologica (con elevate percentuali di soggetti che non rispondono in modo ottimale malgrado una completa aderenza), pur in presenza di dati limitati a riguardo, alcuni autori suggeriscono l’impiego di regimi potenzialmente dotati di superiore potenza antivirale, che prevedono l’uso contemporaneo di quattro farmaci. Risultati di studi randomizzati e controllati con end-point clinici sono attualmente disponibili solo per farmaci della classe PI. Alcuni autori suggeriscono che in fasi molto avanzate debbano preferenzialmente essere utilizzati schemi comprendenti PI

L’uso contemporaneo di 4 o più farmaci (senza considerare l’uso del ritonavir come potenziatore farmacocinetico) va comunque considerato per le persone con problemi di fallimento terapeutico (v. oltre).

Va comunque tenuto presente che l’obiettivo finale della terapia antiretrovirale è rappresentato, non soltanto dalla risposta virologica, ma dalla qualità e quantità della ricostituzione immunologica e, soprattutto, dall’aumento della durata e dal miglioramento della qualità di vita delle persone in trattamento.

Al momento attuale, ognuno dei diversi regimi terapeutici disponibili ha potenziali vantaggi e possibili svantaggi. E’ soltanto attraverso studi clinici controllati comparativi che si potranno meglio definire i meriti relativi e l’efficacia a lungo termine delle diverse combinazioni. In

mancanza di dati comparativi, la scelta di un regime rispetto ad un altro per un particolare paziente dovrà essere effettuata, di volta in volta, in base a considerazioni relative alle probabilità di aderenza del paziente al regime prescritto, alla potenza antivirale delle singole combinazioni, alla situazione clinica del paziente, al livello della carica virale plasmatica, ai profili di tossicità, alle interazioni con altri farmaci eventualmente assunti dal paziente, alla resistenza crociata, alla potenziale disponibilità di opzioni terapeutiche in caso di eventuale fallimento terapeutico.

L'incompleta *aderenza* del paziente al regime terapeutico prescritto rappresenta una delle principali cause di fallimento terapeutico e facilita la comparsa di ceppi virali farmaco-resistenti. L'assunzione di dosi più basse rispetto a quelle ottimali o la mancata assunzione di una o più dosi rischiano di permettere bruschi incrementi della replicazione virale, in coincidenza dei quali aumenta significativamente la probabilità di indurre resistenze. Sarà sempre buona norma spiegare alla persona che dovrà iniziare una nuova terapia che i farmaci vanno assunti contestualmente e a dose piena (eccezion fatta per le "loading doses" di nevirapina, e di ritonavir quando impiegato come unico PI).

Infine è importante che, prima di iniziare una terapia antiretrovirale o di cambiare regime, medico e paziente ne valutino insieme l'attuabilità pratica (ad esempio scegliendo il regime terapeutico che più si adatta alle caratteristiche della vita quotidiana della persona e avendo cura di informare le persone da trattare sulle caratteristiche dei diversi farmaci in termini di effetti collaterali e sulla necessità di effettuare controlli periodici presso una struttura clinica specializzata nel trattamento dell'infezione da HIV).

4. Monitoraggio della risposta alla terapia

E' stato dimostrato che il livello più basso (*nadir*) raggiunto dal numero di copie di HIV-RNA nel plasma in seguito alla terapia antiretrovirale è predittivo della durata dell'effetto virologico (più è basso questo livello, più lunga è la durata dell'effetto). I test attualmente disponibili sono in grado di quantificare l'HIV-RNA plasmatico fino a un limite di 20 copie per ml (10).

Per il *monitoraggio terapeutico* dei pazienti attraverso la quantificazione dell'HIV-RNA plasmatico, può essere utilizzato, a titolo puramente indicativo, il seguente schema:

- L'HIV-RNA andrebbe misurato dopo 4-6 settimane dall'inizio della terapia, per valutare la risposta iniziale (si ritiene che, in caso di buona aderenza, la carica virale debba scendere di almeno 1 log).
- Dopo 12-16 settimane, l'HIV-RNA dovrebbe trovarsi al di sotto della soglia di rilevabilità, anche se è stato accertato che il tempo di risposta massimale può variare in funzione del livello iniziale dell'HIV-RNA plasmatico.
- Comunque, dopo 24 settimane di terapia, *la viremia non dovrebbe più essere misurabile in tutti i soggetti*. E' opportuno attendere questo tempo prima di modificare un regime terapeutico, poiché la curva di discesa dell'HIV-RNA è influenzata da più fattori quali la carica virale iniziale, il valore basale dei CD4, la presenza di eventuali infezioni opportunistiche e il tipo di combinazione utilizzata.
- Successivamente, controlli periodici e contemporanei dell'HIV-RNA e dei CD4 e dei parametri ematochimici andrebbero effettuati ogni 3-4 mesi per controllare che la risposta sia persistente ed, eventualmente, decidere se modificare o meno la terapia.
- L'HIV-RNA va comunque misurato più frequentemente in caso di progressione clinica o in presenza di una caduta significativa dei CD4+. La determinazione della carica virale andrebbe sempre eseguita utilizzando lo stesso tipo di test, possibilmente nello stesso laboratorio. Ogni determinazione della carica virale che suggerisca l'inizio o la variazione della terapia antivirale andrebbe sempre ripetuta.

- Recenti studi hanno dimostrato che i pazienti discordanti con successo immunologico possono presentare una risposta clinica migliore rispetto a quelli con successo solo virologico (11). D'altra parte osservazioni preliminari suggeriscono come l'intensificazione terapeutica in pazienti con risposta virologica completa possa migliorare la risposta immunologica (12).
- Per quanto riguarda le variazioni (confermate) dell'HIV-RNA si raccomanda di considerare significative, solo quelle che sono superiori o inferiori ad almeno 0.5 Log .
- Per quanto riguarda le variazioni in percentuale e nel numero assoluto dei linfociti CD4 si raccomanda di considerare la variabilità delle determinazioni tenendo conto delle oscillazioni individuali e della variabilità delle misurazioni all'interno del singolo laboratorio e tra laboratori differenti (13). Nei malati con CD4 inferiori a 200/mm³, non vanno prese in considerazione, ai fini del cambiamento del regime terapeutico, variazioni, sia in senso peggiorativo che migliorativo, inferiori al 2% ed a 30 cellule/mm³ in numero assoluto. In pazienti con valori di CD4 compresi tra 200 e 500 /mm³ non vanno considerate come significative le modificazioni inferiori al 5% e variazioni inferiori a 50 cell/mm³ .
- In caso di modificazioni significative si raccomanda, comunque, di ripetere la conta dei CD4 e di considerare sempre sia la percentuale che il valore assoluto dei CD4 e di valutare, in seconda istanza, anche i valori dei CD8 ed il rapporto CD4/CD8.

E' stato di recente dimostrato che in alcuni soggetti possono osservarsi risposte immuno-virologiche discordanti. Sono stati infatti segnalati pazienti nei quali si osserva un aumento progressivo dei linfociti CD4 in assenza di significativa riduzione della carica virale e soggetti con riduzione della carica virale, ma senza significativo recupero immunologico (14).

Numerosi studi sono in corso per valutare l'impatto clinico e il costo-beneficio dell'introduzione del *monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antiretrovirali* (in particolare dei PI, per i quali esiste una discreta variabilità individuale del metabolismo). Tuttavia, al momento attuale, non si ritiene opportuno consigliarne l'effettuazione al di fuori dell'ambito sperimentale.

5. Aderenza alla terapia

L'insufficiente aderenza al regime terapeutico consigliato rappresenta la causa più frequente di insuccesso terapeutico. La sicura conseguenza di una mancata o parziale aderenza al regime terapeutico è l'insorgenza più rapida di *resistenza ai farmaci*.

Le cause di una insufficiente aderenza possono essere numerose: dimenticanza, impegni di lavoro, viaggi, depressione o altri disturbi psichici, uso problematico di alcool e/o di sostanze stupefacenti, problemi relativi alla vita affettiva, alla relazione con i familiari, reazioni avverse ai farmaci e assunzione contemporanea di altri farmaci, gravità della malattia, insorgenza di disturbi clinici o associazione con altre patologie, necessità di assumere i farmaci in rapporto ai pasti, elevato numero di compresse o di somministrazioni quotidiane, insufficiente rapporto di fiducia con il medico curante.

La valutazione del livello di aderenza basata esclusivamente sul numero delle compresse assunte è insufficiente. E' invece più utile il colloquio tra medico e paziente per affrontare insieme i diversi problemi che possono insorgere in corso di terapia. In questo lavoro il medico può essere aiutato da una equipe di psicologi, assistenti sociali, infermieri, le stesse persone in terapia e i rappresentanti di associazioni di volontariato con esperienza di counselling (15).