

ReAdfiles

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

MAJOR SPONSOR:



ALTRI SPONSOR:

Boehringer Ingelheim
Merck Sharp & Dohme

10
Ottobre 2006 Anno 7
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.71 del 10 febbraio 2006
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003
(conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, DCB Milano.

11
Editore: **effetti**® srl
Direttore Scientifico: M. Moroni
Direttore Responsabile: A. Invernizzi
Coordinamento editoriale: C. Balotta, S. Convasse
Stampa: Magiograph srl
Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

ReAdfiles

Numero 3

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

editoriale

Il diritto alla salute
del paziente HIV positivo

Umberto Loi

Il tema proposto si colloca al vertice di problematiche di particolare complessità e fa emergere gli aspetti critici del significato concreto del "diritto" del singolo alla conservazione e al recupero di quella situazione che chiamiamo salute, protetta dal dettato costituzionale dell'art. 32 della carta fondamentale della Repubblica. Sotto altro profilo confluisce nell'area della gestione delle aziende e segnata da quelle pubbliche, nelle quali si articola il servizio sanitario. Pur nel rispetto dell'estrema sintesi richiesta dalla natura della presente comunicazione si impone una duplice premessa, per collocare in un contesto logico le risposte correlate a questo tema.

Innanzitutto, proprio in riferimento alla situazione soggettiva del cittadino rispetto all'infezione da HIV, va ricordato che il bene "salute", al quale fa riferimento l'art. 32 della Costituzione, non riguarda soltanto il diritto alla diligenza e i mezzi per il superamento dell'infermità conclamata ma, inserendosi nel solco dei principi enunciati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, concerne anche il diritto alla medicina preventiva, specificamente sottolineato nella lotta contro le malattie infettive.

Questa considerazione non può ritenersi ovvia nel momento attuale, in cui il legislatore in tema di HIV si limita alle difese passive previste dalla legge 5 giugno 1990 n. 135 e alle disposizioni correlate, mettendo →

percorsi
ragionati 5

5 L'esecuzione del test senza il consenso
del paziente

FRANCO CANNIZZARO

8 Il test per HIV nelle donne in gravidanza

MARCO FLORIDIA

10 La partner notification

ANNA ORANI, ENRICO CAZZANIGA, ALBERTO VITO

15 La prescrizione dei farmaci off label

ANTONELLA TERRANOVA

17 Il consenso informato per la sperimentazione

MARIO PICOZZI

20 Il counselling infettivologico alla lipodistrofia

GIOVANNI GUARALDI

22 Negare i farmaci antiretrovirali ai pazienti
ripetutamente non complianti?

ANDREA ANTINORI, MARIA PAOLA TROTTA

25 Concedere la profilassi post-esposizione
ai casi non professionali?

VINCENZO PURO, GIUSEPPE IPPOLITO

27 La problematica legislativa della sorveglianza
nazionale delle nuove diagnosi di HIV

GIOVANNI REZZA

28 La questione pensionistica

LINA CRISPULLI

meeting
report

30

30 4th European HIV Drug Resistance
Workshop - Montecarlo

A.DeLuca M. ZAZZI

in secondo piano il momento dinamico rappresentato da una attiva prevenzione da realizzare non solo attraverso l'informazione e la sensibilizzazione della popolazione a rischio, giovani e ragazzi innanzitutto, ma soprattutto facilitando l'accesso a mezzi e a metodiche considerati generalmente idonei a limitare le occasioni di diffusione del virus.

In qualche modo l'area protetta della legge 135/90, che trova espressione negli specifici obblighi imposti agli operatori sanitari, a giudizio di chi scrive, deve essere completata rendendo attuali per la popolazione a rischio diritti specifici sul versante della prevenzione, non solo con l'attenzione all'informazione capillare nelle aree a rischio, ma rendendo facili e privilegiando modalità di accesso ai controlli che, nel rispetto della *privacy*, possano accentuare educazione e responsabilità.

È sufficiente questo sommario accenno per comprendere che l'area della prevenzione, troppo spesso ridotta alla diffusione di anodini spot simili alle comunicazioni commerciali per i prodotti di consumo, richiede risposte meditate che implicano scelte di fondo, che vanno oltre l'area tecnica e che investono temi etico-religiosi, e implicano determinazioni sul tipo di protezione che si vuole riservare ai minori di età al di fuori dell'ambito familiare.

Basta menzionare in proposito le profonde divaricazioni che a tutt'oggi esistono in tema di normative e prassi applicative nei diversi stati, europei e non, sull'informazione sessuale a livello scolastico e sulla maggiore o minore facilità di accedere al cosiddetto sesso protetto o ai mezzi utilizzati dai soggetti tossicodipendenti per l'assunzione di sostanze stupefacenti. In particolare per quanto attiene l'uso considerato di siringhe che moltiplicano il rischio di diffusione dei virus dell'HIV e dell'epatite.

A questo fine la banalizzazione scandalistica che ha caratterizzato la presentazione di alcune iniziative d'Oltralpe, destinate a contenere il danno, non ha avvicinato ad un approccio serio e responsabile.

Il profilo del rapporto fra diritto alla salute e risorse economiche destinate al fine non può essere d'altra parte ignorato, in quanto indispensabile per disegnare l'area di riferimento allorché si traduce il principio dell'eguaglianza sostanziale e si definiscono i requisiti essenziali per rendere concreta la libertà dell'individuo (artt. 2, 3 e 32 della Costituzione) nella realtà delle prestazioni sanitarie alle quali il cittadino ha diritto di accedere.

Pur riducendo il discorso ad affermazioni assertive non motivate, va sottolineato al riguardo che può essere considerato acquisito definitivamente il salto qualitativo che, sin dalla seconda metà degli anni '70 del secolo appena decorso, ha condotto ad offrire la copertura costituzionale ad ampio spettro anche alla posizione soggettiva del singolo, riconoscendo a questa la natura di diritto soggettivo a ottenere la tutela della salute in condizioni di uniformità e di uguaglianza, senza distinzioni di categoria e di condizioni personali e sociali.

Il che significa, con quel tanto di semplificazione non evitabile in una comunicazione come la presente, che le normative che hanno accompagnato lo smantellamento delle vecchie strutture mutualistiche, l'istituzione del servizio sanitario nazionale e le riforme che hanno condotto l'ordinamento a definire la realtà sanitaria del territorio come aziende dotate di auto-

noma personalità giuridica, non hanno inciso, in tema di HIV, sulla natura di diritto soggettivo alla prestazione erogata dal servizio sanitario, con tutto quello che da questo consegue. Muovendo da tale premessa, che fa emergere la correlazione necessaria a livello costituzionale tra tutela della salute collettiva e diritto alla salute come pretesa riconosciuta direttamente al singolo, deve essere letta la legge n. 135 del 1990 ed interpretati i decreti che hanno fatto seguito (D.M. 28.9.90 in particolare) cogliendone la portata innovativa in un quadro di inusuale chiarezza.

L'art. 5 comma 3 della L. 135/90, stabilisce che nessuno può essere sottoposto, senza il suo consenso, ad analisi tendenti ad accertare l'infezione da HIV, se non per motivi di necessità clinica nel suo interesse, e che sono consentite analisi di accertamento di infezione nell'ambito di programmi epidemiologici soltanto quando i campioni da analizzare siano resi anonimi, con assoluta impossibilità di pervenire alla identificazione delle persone interessate.

I decreti applicativi, in coerenza con tale legge, hanno dettato disposizioni di dettaglio, sia sulle precauzioni di carattere generale, sia sugli obblighi che competono nello specifico alle diverse categorie di operatori.

Con una serie di corollari.

La previsione dell'obbligo della più rigorosa riservatezza circa i risultati delle indagini da comunicare solo all'interessato, ed il divieto di attuare per conto terzi (datore di lavoro e simili) indagini per accertare una eventuale sieropositività su dipendenti od aspiranti tali (art. 5 legge 135/90), si colloca nell'area del comune impegno degli operatori sanitari per combattere forme di discriminazione dei sieropositivi nella scuola, nello sport e nel lavoro e costituiscono un blocco unico che estende in modo significativo la responsabilità delle strutture e conseguentemente la tutela del singolo, con ricadute sul danno risarcibile.

L'interruzione dell'anonimato negli accertamenti di sieropositività, l'arruolamento in programmi epidemiologici non coperti da consenso e la violazione delle norme che definiscono la diligenza e la prudenza professionale degli operatori, rappresentano infatti, come è appena il caso di menzionare, fonti specifiche di responsabilità sia del singolo operatore sia della struttura in cui il fatto si è verificato.

Possono legittimare il singolo danneggiato ad una pretesa risarcitoria secondo le comuni regole dettate in tema di "neminem laedere" dall'art. 2043 del Codice Civile, anche quando non si possa prospettare una responsabilità penale per atti sanitari illegittimi (art. 610 C.P.) o per violazione del segreto professionale (art. 622 C.P.).

Il tema della responsabilità per violazione del vincolo di riservatezza, in quanto non esclude l'osservanza del precetto dell'art. 8 del D.M. 28.9.90 (circolazione delle notizie su rischi specifici presentatisi nella struttura), coinvolge anche gli organi preposti alle strutture sanitarie e assistenziali non convenzionate e i titolari di studi professionali privati per le attività che abbiano preceduto il rifiuto (legittimo) della prestazione, ma abbiano indotto comunque alla verifica della esistenza di una situazione di sieropositività.

Se può sostenersi infatti che il medico libero professionista e la struttura privata senza vin-

coli specifici non sono tenuti ad assumere l'assistenza del paziente affetto da HIV, salvo evidentemente i casi di urgenza, questo non sottrae tali servizi alle responsabilità per violazione della normativa sia della legge n. 135/90 sia del T.U. n. 196 del 2003, trattandosi di dati "sensibili" vincolati al regime di tutela della riservatezza.

Un discorso a parte deve essere fatto a proposito della responsabilità che discende non da eventi (difetto di diligenza e di mezzi) successivi all'accertamento della infezione da HIV, ma piuttosto alle circostanze che abbiano in varia forma concorso all'insorgere dell'infezione per contatti con strumentazione, sangue e sostanze infette in ragione dell'insufficienza delle "barriere" pure previste dal D.M. 28.9.90. In questi casi è "la malattia", con tutte le conseguenze che questo implica, a rappresentare l'evento di danno suscettibile di reintegrazione economica, anche al di fuori di una specifica responsabilità penale dei diversi operatori.

Un ultimo punto non può non riguardare il rapporto fra diritto del singolo e disponibilità delle risorse delle aziende sanitarie e più genericamente la possibilità per il paziente ad accedere a terapie attinenti al miglioramento della qualità di vita, al confine con gli interventi sperimentali.

Sempre ad avviso di chi scrive, pur non sottacendo la problematicità della questione, anche per tali terapie, quando queste abbiano superato la fase sperimentale e siano divenute patrimonio culturale dell'arte medica, non può non trovare applicazione la regola generale in base alla quale le aziende sanitarie hanno affrontato e affrontano i costi delle terapie "quoad vitam". È la terapia che incide e determina l'entità delle risorse e non viceversa, pur in presenza di vincoli di bilancio.

Nel concludere la rapida panoramica degli interrogativi suggeriti dall'attuale assetto normativo, sono opportune due ulteriori considerazioni.

Sotto il profilo sostanziale la limitazione dei limiti massimi di spesa che le Regioni hanno imposto a seguito della c.d. riforma "ter" del 1999 e sotto l'impulso dei processi di razionalizzazione delle aziende ospedaliere e dei processi di federalismo fiscale rendono purtroppo problematica la disponibilità di risorse sufficienti a garantire a tutti i cittadini l'equità del sistema attraverso la promozione di azioni volte a rimuovere disuguaglianze settoriali e territoriali in tema di diritto alla salute.

L'esercizio del diritto soggettivo del paziente ad ottenere il "miglior" trattamento terapeutico della struttura di riferimento, in un ordinamento che non ha ancora riconosciuto in via generale l'esercizio collettivo dell'azione nell'interesse di una pluralità di interessati, appare a tutt'oggi particolarmente arduo. È legato, infatti, nella maggior parte dei casi, alla impugnazione delle deliberazioni della giunta regionale relative alle determinazioni dei criteri di ripartizione delle risorse nell'ambito della spesa sanitaria in capo ad una determinata struttura sanitaria o addirittura al superamento per via giudiziale dei limiti massimi di spese sostenibili con i fondi sanitari assegnati ad una determinata struttura.

Umberto Loi
Esperto in materia giuridica. Componente
Comitato Etico O. Sacco, Milano

L'esecuzione del test senza il consenso del paziente

L'irrompere del fenomeno AIDS e le drammatiche previsioni iniziali sulla diffusione dell'epidemia, peraltro ridimensionate solo in un'area geografica ristretta e privilegiata, hanno indotto il legislatore dei vari Paesi, primo fra tutti quello degli U.S.A., a promulgare un coacervo di disposizioni normative dirette a fronteggiare l'emergenza e a stabilire limiti e cardini imprescindibili di difesa dell'individuo da possibili discriminazioni personali e a prevenire i rischi di contagio sociale.

Con la legge n.135 5.6.90 è intervenuto il legislatore italiano caratterizzando il proprio intervento con previsioni normative in grado di dare una risposta ai drammatici problemi di politica sociale innescati dalla malattia senza, tuttavia, venire meno all'ineludibile obbligo di contemperare le divergenti esigenze di tutela espresse dall'individuo e dalla salute collettiva.

L'art.5 della L.135/90 costituisce, quindi, la garanzia primaria della riservatezza e della necessità del consenso per eseguire il test di accertamento dell'infezione da HIV, escludendo la necessità del consenso soltanto "per motivi di necessità clinica nell'interesse del paziente".

Le leggi 675 e 676 del 1996, che hanno introdotto in Italia la regolamentazione del diritto alla privacy, non contengono disposizioni di maggior tutela per il trattamento dei dati sensibili per le persone affette da HIV e per le persone sieropositive, cosicché il garante si è affrettato a precisare che la normativa in materia di protezione dei dati personali non ha abrogato le disposizioni contenute nella L.135/90, ma ne ha piuttosto confermato la vigenza, in quanto contenente disciplina maggiormente garantista (art.43, co.2, L. 675/96).

Il principio non è stato contraddetto dal D. leg.vo 282/99 che integra le disposizioni

L'art. 5 della L. 135/90 espressamente recita:

1. Gli operatori sanitari che, nell'esercizio della loro professione, vengano a conoscenza di un caso di AIDS, ovvero di un caso di infezione da HIV anche non accompagnato da stato morboso, sono tenuti a prestare la necessaria assistenza adottando tutte le misure occorrenti per la tutela della riservatezza della persona assistita
2. Fatto salvo il vigente sistema di sorveglianza epidemiologica nazionale dei casi di AIDS conclamati e le garanzie ivi previste, la rilevazione statistica della infezione da HIV deve essere comunque effettuata con modalità che non consentano l'identificazione della persona. La disciplina per le rilevazioni epidemiologiche e statistiche è emanata con decreto del Ministro della Sanità che dovrà provvedere modalità differenziate per i casi di AIDS ed i casi di sieropositività
3. Nessuno può essere sottoposto, senza il suo consenso, ad analisi tendenti ad accertare l'infezione da HIV se non per motivi di necessità clinica nel suo interesse. Sono consentite analisi di accertamento di infezione da HIV, nell'ambito di programmi epidemiologici, soltanto quando i campioni da analizzare siano stati resi anonimi con assoluta impossibilità di pervenire alla identificazione delle persone interessate.
4. La comunicazione dei risultati di accertamenti diagnostici diretti o indiretti per infezione da HIV può essere data esclusivamente alla persona cui tali esami sono riferiti.
5. L'accertata infezione da HIV non può costituire motivi di discriminazione, in particolare per l'iscrizione alla scuola, per lo svolgimento di attività sportive, per l'accesso o il mantenimento di posti di lavoro.

Intervento sull'interpretazione dell'art. 5 Legge n. 135 del 5 giugno 1990, con cui il legislatore ha voluto rispondere alle problematiche emergenti della malattia da HIV



La lotta contro il pregiudizio e la discriminazione è ancora lunga: di recente è emersa la convinzione che la tutela della salute pubblica (di terzi) sia da privilegiare rispetto alla tutela di privacy e riservatezza

della legge 675/96 in relazione al trattamento dei dati personali. In realtà, chi si occupa da anni di AIDS sa bene che la lotta contro il pregiudizio e contro le discriminazioni nei confronti delle persone sieropositive è ancora lunga e dall'esito incerto, al di là delle affermazioni di principio contenute nella L. 135/90 e riaffermate da tutti gli interventi del Garante della Privacy e che vedono astrattamente tutti consenzienti e schierati in difesa del rispetto della riservatezza delle persone sieropositive e della garanzia di anonimato e della necessità del consenso informato per l'esecuzione del test.

La disposizione cardine contenuta nel comma 3 dell'art. 5 della L. 135/90 è stata, infatti, sottoposta a verifica di costituzionalità e di compatibilità con la disposizione contenuta nell'art. 32 della Costituzione.

L'eccezione di costituzionalità è stata sollevata dal Pretore di Padova in relazione ad un operatore sanitario che si era rifiutato di sottoporsi al test.

Il Pretore di Padova, pur rilevando l'alto valore sociale della disposizione normativa e la necessità di non discriminare le persone sieropositive o in AIDS, ha rilevato che la disposizione sarebbe in contrasto con l'art. 32 della Costituzione, che tutela la salute come diritto fondamentale dell'individuo ed interesse della collettività nella parte in cui non prevede, limitatamente alle attività che, per la loro particolare natura, presentano seri rischi di trasmissione dell'infezione, la possibilità di effettuare accertamenti sierologici sulla presenza dell'infezione, anche senza il consenso del soggetto interessato.

La Corte Costituzionale, con la sentenza n. 128/94 ha accolto l'eccezione dichiarando l'incostituzionalità dell'art.5 comma 3 della L. 135/90 limitatamente alle attività che, come quella dell'operatore sanitario, avendo ad oggetto l'assistenza e la cura della persona, comportano rischi per la salute dei terzi, rendendo necessari accertamenti sanitari dell'assenza di sieropositività all'infezione da HIV a tutela del diritto alla salute dei destinatari delle prestazioni.

Secondo la Corte Costituzionale l'art. 32 della Costituzione prevede la necessità di contemperare il diritto di ciascun individuo alla riservatezza del proprio stato di salute ed al mantenimento della vita lavorativa e di relazione compatibile con tale stato, con il coesistente diritto alla salute di ciascun individuo quale componente della collettività. Occorre pertanto bilanciare il diritto individuale con la doverosa tutela della salute dei terzi.

La pronuncia della Corte Costituzionale è a tutt'oggi disapplicata, stante la mancata emanazione del decreto ministeriale che avrebbe dovuto individuare quali fossero le attività considerate a rischio di trasmissione.

La sentenza ha tuttavia indotto negli operatori del diritto e, per conseguenza, nella pubblica opinione, la convinzione che la tutela della salute pubblica (dei terzi) sia da privilegiare rispetto alla tutela della privacy e della riservatezza, per cui la conoscenza dello stato di sieropositività del soggetto costituisce una garanzia per i membri della comunità lavorativa nella quale il soggetto opera.

Sebbene la Corte Costituzionale si sia limitata ad affermare tale principio in relazione ad attività che, per la loro particolare natura, comportino rischi per la salute dei terzi, è agevole constatare come, nell'immaginario collettivo, tali attività possano riscontrarsi in qualsiasi ambito lavorativo, anche in quelli che non comportano pericolo di contatto diretto tra i soggetti.

Pur se disapplicata nella prassi (non si ravvisano casi di sottoposizione obbligatoria al test, almeno in Italia), tale sentenza viene costantemente invocata per una applicazione restrittiva dei principi di garanzia.

I Magistrati di merito, infatti, nel contemperare l'interesse della persona sieropositiva a mantenere il proprio anonimato ed a salvaguardare il posto di lavoro e l'interesse della collettività in cui la persona sieropositiva opera, a tutelarsi dal pericolo di contagio, ha sempre dato prevalenza all'interesse collettivo, rispetto a quello individuale, che viene quindi ad essere non solo affievolito, ma addirittura annientato da alcune pronunce di Giudici che hanno ritenuto necessario far conoscere lo stato di sieropositività di alcuni soggetti nell'ambito del loro ambiente di lavoro per consentire agli "incolpevoli" colleghi di proteggersi.

Si rammenta il caso di un custode di una scuola elementare, dichiarato invalido per AIDS; la notizia della sua patologia è stata diffusa in ambito scolastico dalle stesse autorità didattiche con la proclamata finalità di prevenire da ogni pericolo di contagio gli studenti ed i professori.

Tale comportamento è stato ritenuto incensurabile dalla Magistratura di Milano, così come del tutto incensurabile è stato ritenuto, dal Tribunale di Perugia, il comportamento degli operatori sanitari di una struttura ospedaliera che hanno sottoposto al test HIV un paziente, senza richiedere il suo preventivo consenso, sebbene non dovesse eseguire interventi "a rischio" o che prevedessero la necessità dell'accertamento.

Il Tribunale di Perugia ha ritenuto di giustificare l'esecuzione del test senza consenso siccome finalizzata alla tutela della salute del paziente, con interpretazione estensivamente del concetto di "necessità clinica nel suo interesse".

La Corte di Appello di Perugia ha affermato che il paziente può essere assoggettato senza il suo consenso al test della diagnosi di infezione da HIV/AIDS nel caso in cui il quadro clinico sia suggestivo della possibile sussistenza di una simile patologia.

L'affermazione stravolge il senso stesso della disposizione normativa che subordina l'esecuzione del test per HIV a stretti e rigorosi motivi di necessità clinica nell'interesse del paziente, escludendo la necessità del suo preventivo consenso solo quando il paziente non sia in grado di prestarlo.

Il caso è attualmente sottoposto ad esame della Corte di Cassazione che dovrà pronunciarsi sul seguente quesito: se sia sufficiente l'interesse del paziente ad avere una diagnosi certa per escludere la necessità del consenso, ovvero se l'esclusione della necessità del consenso debba essere subordinata alla duplice condizione della necessità clinica del suo interesse e della contestuale obiettiva impossibilità del paziente, per il suo stato di incapacità relativa dovuta alla patologia, di esprimere un valido e cosciente consenso.

L'Avvocato Franco Cannizzaro ci ha lasciato l'estate scorsa. E' questo il Suo ultimo contributo da Esperto e da Militante nel percorso di approfondimento delle conoscenze utili nella lotta all'AIDS. Franco Cannizzaro era un amico mio personale, di quanti hanno operato in ANLAIDS, di tante persone sieropositive che a Lui si sono rivolte. Professionista affermato, ma soprattutto uomo di grande equilibrio, saggezza e umanità, lascia in tutti noi un profondo vuoto. Anche dalle pagine di ReAd Files, un commosso saluto e l'impegno ad onorarLo sulla scorta del Suo esempio.

Mauro Moroni

Da segnalare alcune sentenze in cui è stata data prevalenza all'interesse collettivo rispetto a quello individuale, in alcuni casi stravolgendo il senso stesso della disposizione normativa, che subordina l'esecuzione del test senza consenso a rigorosi motivi di necessità clinica nell'interesse del paziente

Marco Florida
Dipartimento del Farmaco,
Istituto Superiore di Sanità,
Roma

L' esecuzione del test per HIV nelle donne in gravidanza

Il test in gravidanza: routine o no? Secondo numerose esperienze, sono le donne con percezione di un basso rischio di infezione a rifiutare il test

Recentemente, gli esperti dei CDC statunitensi (Centers for Disease Control and Prevention) hanno segnalato la necessità di eseguire di *routine* un test per HIV in adolescenti, adulti e donne in gravidanza¹. La dichiarazione, alla quale dovrebbero fare seguito a breve termine delle raccomandazioni ufficiali, rappresenta una autorevole presa di posizione sull'argomento.

In Italia, come in altri paesi dell'Europa Occidentale, si stima che circa un terzo delle persone con HIV non sia a conoscenza del proprio stato di infezione, con potenziali importanti ripercussioni sulla salute personale (per l'epoca tardiva della diagnosi di AIDS, che oggi coincide con la diagnosi dell'infezione in circa metà dei casi) e sulla potenziale trasmissione dell'infezione a *partner* non infetti.

Il discorso è ancora più rilevante in gravidanza, dove il rischio di trasmissione in assenza di misure preventive (terapia antiretrovirale, parto cesareo, allattamento artificiale) raggiunge il 20%.

Sui benefici dell'esecuzione del test in gravidanza esiste, quindi, poca discussione, e il test appare vantaggioso anche in termini di costo-efficacia, anche in un contesto di bassa prevalenza². Perché dunque esiste ancora una quota di donne che non eseguono il test in gravidanza, e cosa si può fare per aumentare l'"uptake" dello screening prenatale per HIV?

In Italia i dati disponibili sulla percentuale di gravide che eseguono il test per HIV non sono particolarmente numerosi; alcune casistiche di pochi anni fa indicavano fra un terzo e un quarto la percentuale di partorienti non testate³, e una analoga percentuale di ospedali che non includevano il test HIV nella batteria dei test di *routine* in gravidanza⁴. I dati di un recente studio svolto in Inghilterra indicano una percentuale di circa il 15% di rifiuto del test fra le partorienti, identificando fra i determinanti della mancata esecuzione del test la presenza di precedenti gravidanze e l'aver già eseguito un test per HIV⁵.

In un analogo studio svolto su un campione della popolazione generale britannica l'esecuzione del test era associata alla presenza in anamnesi di vari fattori considerati tradizionalmente a rischio (es. numero di *partner* sessuali, malattie a trasmissione sessuale, uso di droghe per via endovenosa)⁶. I dati di queste e altre casistiche concordano, quindi, nell'indicare che la ragione principale di rifiuto del test è rappresentata dalla percezione di trovarsi in una condizione di basso rischio per HIV^{7,8}; altre cause includono l'aver già eseguito un test per HIV⁹, nonché convinzioni religiose o culturali¹⁰.

Al contrario, quindi, di quanto forse ci si potrebbe aspettare, appare evidente che oggi sono soprattutto le donne con percezione di un basso rischio di infezione che rifiutano l'esecuzione del test.

Adeguati programmi di *screening* ospedalieri, *counselling* antenatale di coppia e strategie di informazione dirette alla popolazione generale possono sicuramente rappresentare uno strumento utile per migliorare la copertura dello *screening*. Un approccio multidisciplinare che coinvolge sanitari con ruoli diversi nella fornitura delle informazioni alle donne si è dimostrato efficace nel realizzare una elevata accettazione del test¹¹, e in alcune casistiche ospedaliere l'implementazione di programmi di *screening* ben costruiti ha portato a percentuali di adesione fra le partorienti vicine al 100%^{11,12}.

Naturalmente l'ambito di cura prenatale può non essere necessariamente il solo o il migliore contesto per proporre il test⁹ e, a parte gli infettivologi, sono soprattutto i medici di medicina generale e dei consultori che possono avere un ruolo di primo piano. Dal punto di vista pratico può essere importante riproporre il test alle donne che lo hanno rifiutato a una prima visita in gravidanza, per permettere di assimilare le informazioni ottenute e discuterle con il *partner*¹⁰.

Adeguati programmi di screening ospedalieri, counselling antenatale di coppia e strategie di informazione dirette alla popolazione generale possono sicuramente rappresentare uno strumento utile per migliorare la copertura dello screening

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. CDC to call for routine AIDS testing for people aged 13-64. *BMJ* 2006; 332:1169.
2. Graves N, et al. Would universal antenatal screening for HIV infection be cost-effective in a setting of very low prevalence? Modelling the data for Australia. *J Inf Dis* 2004; 190:166-74.
3. D'Ubaldo C, et al. Frequency and practice of prescribing prenatal HIV tests during pregnancy. *Minerva Ginecol.* 1999; 51: 323-30.
4. D'Ubaldo C, et al. Testing for HIV infection in pregnant women at the obstetric centers in Italy. *Minerva Ginecol.* 1999; 51: 7-14.
5. Conaty SJ, et al. Women who decline antenatal screening for HIV infection in the era of universal testing: results of an audit of uptake in three London hospitals. *J Publ Health* 2005; 27: 114-7.
6. McGarrigle CA, et al. Investigating the relationship between HIV testing and risk behaviour in Britain: National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles 2000. *AIDS* 2005; 19: 77-84.
7. Jha S, et al. Women's attitudes to HIV screening in pregnancy in an area of low prevalence. *BJOG* 2003; 110: 145-8.
8. Campbell T, Bernhardt S. Factors that contribute to women declining antenatal HIV testing. *Health Care Women Int* 2003; 24: 544-51.
9. Grover S, Petterson C. Uptake of HIV screening in an antenatal clinic. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2005; 45: 365-7.
10. Jones D. Understanding why women decline HIV testing. *RCM Midwives* 2004; 7: 344-7.
11. Baird J, et al. Implementation of universal antenatal screening for HIV and hepatitis B - lesson for future work. *J Publ Health Med* 2003; 25: 171-3.
12. McCracken G, et al. Antenatal HIV testing: evaluation of uptake and women's attitude in a low risk population. *Ulster Med J* 2004; 73: 92-5.

Anna Orani
U.O. Malattie Infettive
e Tropicali, Ospedale
A. Manzoni, Lecco

La partner notification

Il partner counselling volontario offre molteplici vantaggi, riuscendo a creare un clima di fiducia e convincendo i soggetti a sottoporsi al test, a utilizzare il servizio di counselling e a informare il partner su base volontaria

Il ruolo del counselling medico

La *partner notification* è un processo di ricerca e contatto del *partner* del paziente HIV positivo, al fine di informarlo del rischio di trasmissione e incoraggiarlo a sottoporsi a colloqui di *counselling*, all'esecuzione del test e, se indicato, al trattamento.

La *UNAIDS/WHO consultation on HIV Reporting and Disclosure*, riunitasi a Ginevra nell'ottobre 1999, ha suggerito di sostituire il termine "*partner notification*" con "*partner counselling*", al fine di rendere l'informazione al *partner* meno coercitiva e più *friendly*; anche i CDC di Atlanta usano abitualmente questa espressione.

Gli obiettivi del *partner counselling* sono sostanzialmente due:

- (i) prevenire la trasmissione a chi è esposto all'infezione per via sessuale o parenterale;
- (ii) migliorare la cura e il supporto ai soggetti con infezione da HIV/AIDS.

Il *partner counselling* può essere intrapreso e condotto dal paziente stesso, dal medico o dall'azione combinata di entrambi.

Nel primo caso, la persona sieropositiva viene incoraggiata ad informare il *partner* sul rischio di esposizione all'infezione; ciò avviene senza il diretto coinvolgimento del medico, che tuttavia guida e supporta il paziente sulla natura delle informazioni da fornire al proprio *partner*.

Nel secondo caso, la persona sieropositiva rivela il nome del proprio *partner* al medico, che in via riservata lo informa direttamente, con il consenso del paziente.

Nel terzo caso, il medico ottiene il nome del *partner* dal suo paziente, ma gli concede un periodo di tempo per informarlo. Se trascorso tale periodo, il paziente non ha provveduto ad informare il compagno, il medico se ne farà carico, anche senza il consenso del soggetto HIV-positivo.

Oggi si discute se il nome della persona sieropositiva debba essere **obbligatoriamente** rivelato al *partner* sessuale o parenterale; ciò è particolarmente problematico in caso di molteplicità di *partner* e/o in paesi come l'Africa e l'Asia, dove la maggior parte delle donne vengono infettate dai mariti o compagni abituali che non rivelano il proprio stato di sieropositività, né seguono le pratiche di sesso sicuro. Tuttavia nella storia del *partner counselling* non ci sono dati che dimostrino l'efficacia superiore del **counselling obbligatorio** rispetto al **counselling volontario** nel prevenire la trasmissione dell'infezione. E' probabile, invece, che una politica di *counselling* obbligatorio del *partner* possa funzionare come deterrente all'esecuzione del test e dei colloqui di *counselling*, a causa della stigmatizzazione e discriminazione che ancora circondano l'infezione da HIV/AIDS. E' quindi difficile, se non impraticabile, riuscire ad implementare su larga scala il *partner counselling* obbligatorio; al contrario è più efficace sviluppare il *partner counselling* volontario, che offre molteplici vantaggi riuscendo a creare un clima di fiducia e convincendo i soggetti a sottoporsi al test, a utilizzare il servizio di *counselling* e a informare il *partner* su base volontaria.

Il partner counselling etico

Per le ragioni sopra esposte, per motivi di fattibilità e possibilità di successo, UNAIDS e WHO incoraggiano il **partner counselling etico**, che si fonda sul consenso informato del paziente e, dove possibile, mantiene la riservatezza sull'identità della fonte di infezione. Ciò è assai difficile nel contesto coniugale e richiede un supporto ulteriore, in caso di abuso/violenza e discriminazione conseguenti alla rivelazione. Il *counselling* etico prende anche in considerazione il rischio principale della mancata informazione al *partner* e cioè la possibilità di contrarre l'infezione da HIV; questo aspetto richiede una valutazione dei rischi/benefici connessi al rifiuto del paziente di informare il *partner*.

Alla luce di queste considerazioni UNAIDS e WHO incoraggiano i programmi di *partner counselling* etico al fine di:

- (i) utilizzare lo strumento del *counselling* e della persuasione indirizzati all'informazione del *partner*;
- (ii) autorizzare il medico, quando il paziente si rifiuta di informare il *partner*, a prendere una decisione etica basata sui potenziali rischi e benefici delle parti, e a informare il *partner* senza il consenso del paziente.

Il partner counselling senza il consenso del paziente

Nel contesto di una organizzazione centrata sul *partner counselling* etico, in alcuni casi le persone rifiutano di informare il *partner* e non acconsentono che sia il *counselor* medico a farlo.

E' importante comprendere che tale rifiuto è più spesso dovuto alla paura di essere respinti dal *partner* e/o dalla famiglia, alla paura della discriminazione e di essere incolpati per aver infettato altre persone; si accompagna spesso a sentimenti di disperazione e rimorso, mentre raramente è dovuto al desiderio di esporre deliberatamente un'altra persona al rischio di infezione.

Per alcuni le conseguenze derivanti dall'informazione al *partner* sono gravi; ciò è particolarmente vero per le donne che vivono in società, dove soffrono di una discriminazione sociale, economica e legale solo per il fatto di essere donne.

Per le possibili serie conseguenze legate al *partner counselling* (discriminazione, abbandono, violenza) e di mancato *partner counselling* (trasmissione dell'infezione da HIV), i *counselor* medici devono essere preparati a gestire le difficili decisioni etiche. In ogni caso tutti i potenziali rischi e benefici del *partner counselling* devono essere considerati. Nella maggior parte dei casi, con l'offerta del *counselling* etico, le persone HIV positive acconsentono ad informare il *partner*; nei casi invece in cui il paziente si rifiuta, dopo ripetuti sforzi per persuaderlo, considerato il danno conseguente alla mancata informazione quando l'identità del *partner* è nota, il *counselor* è autorizzato ad informare il *partner* senza il consenso del paziente (art.622 c.p. e 54 c.p.: la divulgazione dei dati relativi al paziente ed al suo stato di salute è lecita solo in presenza di una *giusta causa*).

Raccomandazioni per incoraggiare il partner counselling etico

Per incoraggiare l'uso del *partner counselling* etico è molto importante creare un ambiente sociale e legale che promuove e protegge i principi di non discriminazione, riservatezza, tolleranza e compassione. A tal fine, UNAIDS e WHO raccomandano di:

Per incoraggiare il partner counselling etico è importante agire a più livelli, con l'obiettivo di proteggere le persone da discriminazione, violenza e abbandono

Presupposto fondamentale della relazione con il paziente HIV+ è il rispetto, da cui deve avere inizio ogni intervento di aiuto e da cui si sviluppa la forma del legame terapeutico

Enrico
Cazzaniga
*psicologo-psicoterapeuta,
ANLAIDS Sezione
Lombarda*

- sviluppare politiche nazionali di legislazione sanitaria sul *partner counselling* che salvaguardino i principi di *privacy* e consenso informato e diano indicazioni nei casi limitati in cui il *partner counselling* si esercita senza consenso;
- sostenere iniziative tra medici, governi e comunità di pazienti su come incoraggiare il *partner counselling* etico;
- promuovere formazione e linee guida per i counsellor sui principi di *privacy* e consenso informato, sulle decisioni etiche da prendere in caso di rifiuto a informare il *partner*, e sulle modalità di informazione da seguire in modo da minimizzare i rischi e garantire il supporto del *partner*;
- definire misure legali e sociali che proteggano la vulnerabilità delle persone, in particolare le donne, dalla discriminazione, violenza ed abbandono.

Il ruolo dello psicologo

*"Peter: qual è la cosa più importante per l'uomo?
Wiley: conoscere se stesso.*

Peter: grazie.

Wiley: tu lascia stare. Potresti avere una brutta sorpresa."

Johnny Hart

*"E' difficile conoscere una persona. Ma una persona facile a conoscersi forse non vale. La spesa."
Ch'én Chiu*

Da anni nei paesi anglosassoni si discute della *partner notification*. Il contesto italiano si discosta da alcune proposte nate negli USA¹⁴.

La "rassicurazione" degli ultimi anni dovuta ai nuovi farmaci ha sviluppato diversi effetti talvolta paradossali: da una parte c'è chi, sentendosi oggi maggiormente rassicurato che in passato, tende a condividere con più facilità la condizione di sieropositività, in prima persona o con l'aiuto dello psicologo e con la necessaria integrazione dell'infettivologo; dall'altra molti altri tendono a non considerare così importante l'idea dei rischi di contagio poiché l'infezione appare meno spaventosa e pericolosa. Sono bastati 6-7 anni per cambiare il modo di pensare l'infezione da HIV. Un ruolo importante ha avuto soprattutto la comunicazione mass-mediatica che ha ridotto drasticamente i messaggi relativi all'AIDS. Effetto? Riduzione dell'allarme.

L'idea che propongo in questa breve riflessione considera una possibile posizione per lo psicologo nella relazione d'aiuto con le persone con HIV, considerando gli inevitabili vincoli contestuali, teorici, metodologici, deontologici ed etici connessi al tema della *partner notification* (PN).

La PN per lo psicologo si può descrivere come l'insieme delle azioni che permettono di considerare con la persona HIV positiva la possibilità di informare il/i proprio/i *partner* del rischio di contagio. Questa azione può riguardare sia il *partner* attuale che quelli passati. Essa, come noto, può essere attuata direttamente dalla persona o assieme allo psicologo e ad altri interlocutori privilegiati.

Quali idee e quale prassi per lo psicologo per realizzare questo processo?

L'esplicitazione di alcune premesse possono riassumere l'epistemologia a cui fare riferimento.

Un aspetto correlato alla relazione di aiuto che ha effetti pragmatici assai considerevoli può essere assunto con un primo atteggiamento di rispetto nei confronti della persona che chiede aiuto. Il rispetto, nell'accezione che propongo, consiste nel riconoscere l'esperienza dell'altro come sua proprietà e suo patrimonio. In tal senso il livello di riflessività nei confronti dei propri pregiudizi, sia teorici che personali, è, per il professionista dell'aiuto, un esercizio fondamentale per poter mantenere quel necessario profilo basso e una posizione di modestia/umiltà che consentono di incontrare l'altro su un terreno di neutralità^{5,7}. Il rispetto sviluppa la forma fondamentale per il legame terapeutico che passa dalla fiducia. La fiducia è un altro aspetto della relazione. La persona sente che la sua esperienza non viene giudicata, ma innanzitutto accettata, accolta, soprattutto attraverso un'azione di curiosità⁷. Inoltre relativamente al *counselling* che stimoli e supporti la comunicazione di rischio di contagio da HIV (PN), non penso siano utili, per lo psicologo, etichettature che passano dalle diagnosi psicopatologiche o di personalità.

Informare il proprio *partner* o un *expartner* non è cosa così scontata e semplice. E' un'azione volontaria, riservata e, se proposta e accettata, accompagnata dall'opportuno *counselling*. E' un'azione che può avvenire solo in un clima supportivo in cui chi decide di comunicare assume una posizione particolarmente attiva nel processo di cura, prima di tutto personale e poi sociale: colui che accetta la PN diviene in tal modo agente di prevenzione primaria e secondaria. In questa prospettiva potremmo iscriverla la PN nel registro delle azioni di auto-aiuto integrate nella rete formale degli aiuti.

Il ruolo del partner

A., omosessuale, ha iniziato da poco una relazione sentimentale, quando scopre di essere sieropositivo. Il compagno, sieronegativo, ha avuto in passato un legame con una persona HIV positiva. E' solidale, premuroso, ma timoroso. A. decide d'impeto di troncare la relazione. Chiede un colloquio con uno psicologo. Possiede molte risorse, ma anche tanta rabbia e confusione.

Circa un anno fa, incontrai B. e C., giovani coniugi a cui era stata posta la diagnosi di sieropositività. Apparivano uniti e spaventati. Al secondo colloquio torna solo lei. Il marito le ha confessato che, durante viaggi di lavoro, aveva avuto rapporti occasionali. La coppia entra in crisi e lui decide di lasciarla. La presenza di B. materializza per lui l'irresponsabilità ed il senso di colpa e, non sostenendoli, fugge via. In poco tempo, B. scopre la malattia, il tradimento e deve affrontare la separazione coniugale. E' molto depressa. Inizia una psicoterapia, trova un lavoro e con molta sofferenza avvia la propria riorganizzazione esistenziale. C. sinora non è tornato dallo psicologo.

Queste vicende, così diverse, hanno un tratto in comune: la scoperta di HIV provoca l'immediata fine del legame di coppia.

La scoperta della condizione di sieropositività va intesa come un evento critico che modifica il ciclo vitale individuale e familiare, con forti conseguenze sul piano esistenziale. Gli studi sulla famiglia, tuttavia, hanno osservato che ad essere fonte di patologia psichica non è l'evento critico in sé, quanto le modalità con cui è affrontato. Se la crisi, cioè,

La *partner notification*, il cui scopo è prevenire l'ulteriore diffusione del virus ed eventualmente consentire l'accesso rapido alle cure a chi ha contratto l'infezione e non lo sa, è parte integrante di un intervento globale e talvolta diviene l'inizio di una consulenza di coppia

Alberto Vito
*U.O. Psicologia
Ospedaliera A.O. Cotugno
(Napoli)
Commissione Nazionale
AIDS - Ministero della
Salute (Roma)*

Lo psicologo, nel rispetto delle scelte individuali, deve favorire la consapevolezza delle dinamiche interne e dei comportamenti di coppia che consentano un equilibrio ed il rispetto di norme preventive

viene elaborata e superata, oppure rifiutata. HIV incide profondamente sulla coppia: modifica gli equilibri interni, l'intimità e la vita sessuale, e sulle relazioni sociali. Le malattie infettive, infatti, sono malattie "relazionali".

Il coinvolgimento dei familiari al trattamento psicologico è necessario per valorizzare risorse fondamentali per migliorare la qualità della vita sia dei pazienti sia di coloro ad essi vicini. L'assistenza psicologica va proposta sin dal momento in cui l'infezione viene diagnosticata. Superato lo *choc* iniziale, la notifica al *partner* è uno dei primi temi affrontati. Il paziente non sa a chi e come confidare la propria condizione. Allo *stress* per la condizione organica, si aggiunge uno *stress*, spesso maggiore, connesso alle strategie con cui si affronta la malattia. L'intervento psicologico si propone di ridurre lo stress aggiuntivo, conseguenza indiretta della patologia. La *partner notification*, il cui scopo è prevenire l'ulteriore diffusione del virus ed eventualmente consentire l'accesso rapido alle cure a chi ha contratto l'infezione e non lo sa, è parte integrante di un intervento globale e talvolta diviene l'inizio di una consulenza di coppia. Lo psicologo dà la disponibilità a essere presente nel momento della comunicazione e spesso è utile un colloquio di coppia subito dopo che il *partner* è stato avvisato. L'intervento psicologico deve essere in sintonia con quello dell'infettivologo, rinforzandosi a vicenda.

Lo psicologo, nel rispetto delle scelte individuali, deve favorire la consapevolezza delle dinamiche interne e dei comportamenti di coppia che consentano un equilibrio ed il rispetto di norme preventive.

Se il legame non tramonta, i meccanismi difensivi più frequenti da elaborare sono la tendenza alla negazione delle difficoltà interne, attribuendo tutti i problemi ad HIV, o il meccanismo opposto di evitare accuratamente il tema, per le sue forti implicazioni emotive.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

UNAIDS/WHO Consultation on HIV Reporting and Disclosure, Geneva 20-22 October, 1999.
HIV/AIDS and Human rights, International Guidelines, New York and Geneva, United Nations 1998; 13, para 28(g).

MDPHD, 2006, HIV partner Notification, Massachusetts Department of Public Health Division of STD Prevention 305 South Street, Jamaica.

NYSACHO, 1999, HIV partner notification position paper, The New York State Association of County Health Officials, New York.

RIDH, 2006, Partner Notification, Rhode Island Department of Health, Rhode Island.

Canadian HIV/AIDS Legal Network, 2000, Partner Notification, Toronto.

Bateson G, 1979, Mind and nature: a necessary unity, E.P. Dutton, New York (tr.it.) Mente e natura, Adelphi, Milano, 1984.

Boscolo L, Cecchin G, Hoffman L, Penn P, 1987, Milan Systemic family Therapy. Conversation in theory and practice, Basic Books (tr.it) Clinica sistemica, Boringhieri, Torino, 2004.

Cecchin G, 1988, Revisione dei concetti di ipotizzazione, circolarità e neutralità. Un invito alla curiosità, Ecologia della mente n.5, Milano.

Federal Provincial Territorial Advisory Committee on AIDS, "Guidelines for Practice for Partner Notification in HIV/AIDS", Ottawa: Health Canada, 1997.

Mariniello A, Nardini G, Vito A, Starace F, "Aspetti relazionali e comportamenti di salute in coppie eterosessuali con infezione da HIV", in "Psicologia della Salute", F. Angeli, Milano, n. 3/2002, pp. 91-110.

Starace F, Cafaro L, Nardini G, Viparelli G, Vito A, "L'evoluzione dell'assistenza psicologica al paziente sieropositivo" in Vitelli R, Valerio P (cur.), "Virus mentali e virus biologici HIV, comportamenti a rischio di contagio ed interventi preventivi" F. Angeli, Milano, 2006, pp.41-55.

West GR, Stark KA, "Partner notification for HIV prevention: a critical re-examination", AIDS Education and Prevention 1997; 9 (Suppl B), 68-78.

La prescrizione dei farmaci *off label*

Antonella Terranova
Studio Legale
De Berti - Jacchia,
Roma

Il dibattito sui limiti e sulle responsabilità conseguenti alla prescrizione di farmaci *off label* rimane quanto mai attuale. Si tratta infatti di trovare una ragionevole mediazione tra più prospettive: quella regolatoria, che presuppone una valutazione rigorosa delle indicazioni per le quali il farmaco viene prescritto; quella terapeutica in senso stretto che, al di là del quadro regolatorio applicabile, o nelle more del suo mutamento, deve prendere cura delle aspettative dei pazienti; quella di bilancio che deve contenere il rimborso dei farmaci il cui impiego si dirige a patologie per le quali non vi è in commercio un farmaco già rimborsabile dal SSN; quella del medico prescrittore, che si trova, a sua volta, a mediare tra obblighi deontologici, dovere di ricerca della miglior cura e responsabilità personali; infine, quella del paziente stesso, le cui esigenze potrebbero travalicare il margine di prudenza del prescrittore per spingerlo a sperimentare un nuovo trattamento o nuove forme di mitigazione di effetti collaterali avversi di terapie note.

Il farmaco *off label* costituisce comunque un'eccezione al sistema, in quanto destinato a essere prescritto per indicazioni terapeutiche, con vie o modalità di somministrazione diverse da quelle previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Salute.

Le ipotesi che consentono la prescrizione *off label* sono attualmente due. La prima si rinvia nell'art.1 co.4 del DL 536/96 ai sensi del quale, qualora non esista una valida alternativa terapeutica, sono erogabili a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

La seconda ipotesi è contenuta nel DL 23/98 che consente l'impiego di un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via o modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art.1 co.4 del DL 536/96, qualora il medico ritenga in base a dati documentabili che il paziente non possa essere trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione, purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate. Il ricorso a quest'ultima disposizione normativa può avvenire in singoli casi, sotto la responsabilità del medico prescrittore e previa informazione del paziente e acquisizione del suo consenso.

La prima ipotesi, ove ne ricorrano gli stringenti requisiti, determina non soltanto la rimborsabilità del farmaco a carico del SSN ma anche e soprattutto una maggiore garanzia

Consentita in mancanza di alternativa terapeutica per i farmaci inseriti in un elenco apposito o nel caso il paziente non possa essere trattato con i farmaci già approvati

Le due ipotesi aprono scenari di responsabilità diversi per il medico, nel primo caso l'inserimento nell'elenco riduce il margine di responsabilità, mentre la seconda lo espone ad un maggior coinvolgimento

per il medico prescrittore; l'inserimento da parte dell' AIFA nell' apposito elenco presuppone, infatti, che l'impiego *off label* abbia già ottenuto un avallo scientifico all'impiego particolare e innovativo, con conseguente riduzione del suo margine di responsabilità. La seconda ipotesi espone il medico a maggiore responsabilità, consistente nel rischio della valutazione *ex-post* delle sue scelte che hanno condotto all'impiego *off label*.

La giurisprudenza si è occupata della responsabilità del medico nell'impiego di farmaci *off label* senza peraltro fornire criteri univoci. Il ricorso alla prescrizione *off label* al di fuori dei casi consentiti può, infatti, determinare quattro tipi di responsabilità: civile, penale, contabile-amministrativa e deontologica.

L'applicazione o meno di norme sanzionatorie potrà variare a seconda che le condotte adottate siano state colpose o dolose.



Il consenso informato per la sperimentazione

Mario Picozzi
Dipartimento
di Medicina e Sanità
Pubblica,
Università degli Studi
dell'Insubria,
Varese

Consenso informato, pratica medica, sperimentazione

L'attività medica trova la sua legittimità nel consenso del soggetto destinatario del trattamento, sia esso di natura diagnostica o terapeutica. La ricerca scientifica è parte integrante dell'attività medica in quanto "il progresso scientifico è fondato sulla ricerca scientifica".

La ricerca scientifica può essere svolta solo se vengono rispettate, tra le altre, le seguenti condizioni: "la persona che si presta a una ricerca è informata dei propri diritti e delle garanzie previste dalla legge per la propria tutela; il consenso è stato dato espressamente, specificamente e sia consegnato per iscritto. Questo consenso può in qualsiasi momento essere ritirato".

Quindi in ordine al consenso informato vale in prima istanza per la sperimentazione ciò che vale per ogni attività medica:

"Qualsiasi intervento in campo sanitario non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato il proprio consenso libero e informato.

Questa persona riceve preventivamente un'informazione adeguata in merito allo scopo e alla natura dell'intervento nonché alle sue conseguenze ed ai suoi rischi.

La persona interessata può liberamente ritirare il proprio consenso in qualsiasi momento".

In riferimento al *soggetto minore* o alla *persona malata di mente*, i criteri da utilizzare sono i seguenti:

"Quando secondo la legge un minore non ha la capacità di dare il consenso ad un intervento, questo non può essere effettuato senza l'autorizzazione del suo rappresentante, dell'autorità o di una persona o un tutore designato dalla legge. Il parere del minore è preso in considerazione come fattore sempre più determinante in rapporto all'età e al suo grado di maturità.

Quando, secondo la legge, un maggiorenne non ha, a causa di un *handicap* mentale, di una malattia o per un motivo simile, la capacità di dare il consenso a un intervento, questo non può essere effettuato senza l'autorizzazione del suo rappresentante, dell'autorità o di una persona o tutore designato dalla legge. La persona interessata, nella misura possibile, deve essere coinvolta nella procedura di autorizzazione".

Sotto il profilo etico, la liceità del consenso è data da questi criteri:

- **una buona informazione.** Per definire ciò che si intende per informazione, possiamo riferirci a diversi *standard*. Lo *standard della comunità scientifica*, in base al quale al soggetto deve essere comunicato tutto quello che a livello scientifico si ritiene rilevante in merito a un trattamento, si dimostra inattuabile nella pratica clinica. Anche lo *standard della persona ragionevole media*, secondo cui si dovrebbe comunicare al

Una buona informazione, la sua comprensione la libertà e la capacità di decidere sono i presupposti del consenso del soggetto destinato al trattamento

Quando un soggetto non possiede la capacità di dare il proprio consenso ad un protocollo, la ricerca può essere intrapresa solo a determinate condizioni

malato solo ciò che una persona mediamente rappresentativa della sua comunità potrebbe comprendere e vorrebbe conoscere, non è esente da critiche. Lo *standard soggettivo* richiede che al paziente siano date tutte quelle informazioni *hic et nunc* per lui rilevanti al fine di consentirgli se aderire o meno al trattamento anche se è difficile per un professionista sanitario comprendere che cosa effettivamente un cittadino vorrebbe sapere⁵.

Merita un discorso a parte il *privilegio terapeutico* che consente al terapeuta di non fornire al malato quelle informazioni che potrebbero porlo in una situazione tale da impedirgli di valutare con distacco i rischi legati alla decisione di respingere il trattamento previsto. Resta da chiedersi se sia lecito applicare tale privilegio alla sperimentazione clinica, trattandosi di attività non ordinaria, o se sia preferibile in casi particolari escludere il soggetto dalla sperimentazione stessa. Su chi deve informare non sussistono dubbi: il curante ovvero il medico sperimentatore è il vero responsabile dell'obbligo di informare, mentre il paziente, essendo il destinatario di un diritto costituzionalmente garantito, si qualifica in modo esclusivo come l'unico soggetto cui deve essere data l'informazione, salvo sua rinuncia chiaramente espressa ad un suo inalienabile diritto⁶. In quest'ultima fattispecie ci si interroga se la realizzazione di tale diritto renda non eticamente lecita la sperimentazione, venendo meno l'informazione.

- **la comprensione dell'informazione.** Premesso che la comprensione è un processo che si articola in più tappe, anche a fronte di una informazione ben data, occorre individuare criteri capaci di comprovarla. Un caso famoso in proposito è *Bang vs. Miller Hospital*: il paziente Bang non comprese, nonostante una informazione corretta, che un esito dell'intervento di prostatectomia *nel suo caso specifico* sarebbe stato l'impotenza e questo invalidò quello che sarebbe stato in altri casi un valido consenso⁷.
- **la libertà di decidere.** Si pone il problema di quanto un consenso possa essere libero, cioè di quanto possa essere svincolato da forme di influenza legate a pressioni di ordine sociale, economico, familiare ovvero essere legato alla patologia in questione, che possono restringere notevolmente la capacità decisionale del malato⁸. La libertà in questo caso non va intesa quale assenza di condizionamenti, ma esplicitazione degli stessi perché, noti alla consapevolezza del soggetto, egli possa decidere.
- **la capacità decisionale.** La decisione clinica del paziente non si pone al di fuori della sua storia personale, ma si inserisce, per quanto problematicamente, dentro di essa. Quindi è fondamentale che il soggetto possa decidersi in coerenza con i suoi valori e i suoi principi⁹. Sotto questo profilo non solo la coerenza razionale, ma la concordanza emotiva rappresentano un criterio di verifica. La capacità decisionale non può essere esclusa a priori, nemmeno nei malati di mente o nei minori, ma va indagata volta per volta; ciò *a fortiori* nella sperimentazione clinica.

Consenso informato e sperimentazione in situazioni particolari

Quando un soggetto *non abbia la capacità di dare il proprio consenso* alla partecipazione ad un protocollo sperimentale, la ricerca può essere intrapresa solo a queste condizioni:

- i risultati attesi dalla ricerca comportino un reale e diretto beneficio per la sua salute;

- la ricerca non possa essere effettuata con paragonabile efficacia su soggetti capaci di dare il consenso;
- la persona interessata non abbia opposto un rifiuto¹⁰.

In riferimento all'ultima fattispecie, ritengo debba applicarsi all'attività sperimentale quanto previsto in tema di direttive anticipate:

"Saranno prese in considerazione le volontà precedentemente espresse nei confronti dell'intervento medico da parte del paziente che, al momento dell'intervento, non è in grado di esprimere la propria volontà"¹¹.

Qualora la ricerca sperimentale effettuata su *persona non in grado di esprimere un valido consenso, non comporti un benefico diritto per il soggetto interessato*, può essere autorizzata solo se vi sono, oltre alle precedenti, anche le seguenti condizioni:

"la ricerca abbia l'obiettivo di contribuire, con un significativo miglioramento della conoscenza scientifica delle condizioni della persona, della sua malattia o del suo disturbo, al conseguimento, al termine, di risultati che permettano un beneficio per la persona interessata o per altre persone della stessa fascia d'età o che soffrano della stessa malattia o di disturbo che presentino le stesse caratteristiche; la ricerca presenti per la persona solo un rischio minimo e una costrizione minima"¹².

Merita una particolare attenzione la *salvaguardia dell'anonimato* in ordine ai dati di natura biomedica.

Talvolta capita di leggere protocolli sperimentali che utilizzano, a fini identificativi, oltre alle iniziali del nome e del cognome, la data di nascita del soggetto. Si ritiene non sufficientemente garantito in questo modo il diritto alla tutela della *privacy*; è, invece, auspicabile l'utilizzo di codici a barre o numerici, perfettamente in grado di impedire erronee attribuzioni. Infine non appare eticamente accettabile prevedere la *figura del testimone*, quale garante del processo informativo, se scelto dal medico. E', invece, consigliabile che venga offerta al soggetto stesso la possibilità, qualora lo desideri, di nominare un persona di sua fiducia che lo coadiuvi nella decisione.

REFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Federazione Nazionale dei Medici Chirurghi e Odontoiatri, Codice di deontologia medica, art. 45.
2. Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione delle biologia e della medicina. Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, approvata a Oviedo il 4 aprile 1997. (l'Italia ha ratificato la Convenzione con la legge del 28 marzo 2001, n. 145), art. 16, 4-5 comma. La versione ufficiale completa della Convenzione si può consultare al sito del Consiglio d'Europa: www.coe.int.
3. Convenzione del Consiglio d'Europa, art. 5.
4. Convenzione del Consiglio d'Europa, art. 6, comma 2-3.
5. Sugli standard dell'informazione cfr. **P. Cattorini, P.**, Bioetica, Milano: Masson, Milano, 1996, 76; **Engelhardt, Jr TH.** Manuale di Bioetica, Milano: Il Saggiatore, 1999, 330-344; **Beauchamp TL, Childress JF.** Principles of biomedical ethics, New York: Oxford University Press, 1994, 146-150.
6. Cfr. **Barni M.** Diritti-doveri responsabilità del medico. Dalla bioetica al biodiritto, Milano: Giuffrè, 1999, 118.
7. Cfr. **Beauchamp TL, Childress JF.** Principles of biomedical ethics, op. cit., 157-163.
8. Cfr. **Cattorini P.** Bioetica, op. cit., 77; **Beauchamp TL, Childress JF.** Principles of biomedical ethics, op. cit., 163-170.
9. Cfr. **Cattorini P.** Bioetica, op. cit., 77-78; **Beauchamp TL, Childress JF.** Principles of biomedical ethics, op. cit., 132-141.
10. Convenzione del Consiglio d'Europa, art. 17, comma 1.
11. Convenzione del Consiglio d'Europa, art. 9.
12. Convenzione del Consiglio d'Europa, art. 17, comma 2.

Anche la salvaguardia dell'anonimato sui dati di natura biomedica è una problematica a cui prestare una particolare attenzione

Giovanni
Guaraldi
Clinica Metabolica
per il Trattamento della
Lipodistrofia HIV-correlata,
Policlinico Universitario
di Modena

Il counselling infettivologico alla lipodistrofia HIV-correlata

La prevenzione e la terapia della lipodistrofia sono obiettivi prioritari della terapia anti-retrovirale e il counselling trova un'indicazione razionale in questa complicanza

Il counselling nell'infezione da HIV, contemplato inizialmente come strumento di prevenzione per accrescere l'informazione sulla modalità di trasmissione dell'infezione al fine di permettere di acquisire una consapevolezza individuale del rischio e portare a una modifica dei comportamenti, si è poi strutturato progressivamente in un modello olistico di accompagnamento a tutte le fasi della malattia, con particolare riferimento alla comunicazione della diagnosi, al supporto psicologico nei confronti delle infezioni opportunistiche e alla malattia terminale, fino a esperienze innovative di sostegno per l'aderenza alle terapie antiretrovirali, verso cui questa rivista ha assunto una mission particolare.

Si tratta pertanto di una forma di relazione d'aiuto caratterizzata da finalità specifiche che riconoscono nel supporto psico-sociale la riduzione dell'impatto stressante dell'HIV/AIDS sull'individuo.

In questo contesto vorrei riportare la mia esperienza di infettivologo, quotidianamente coinvolto nei problemi clinici della lipodistrofia HIV-correlata (LD), per riferire alcuni elementi contenutistici di questa tipologia di relazione d'aiuto.

Il counselling deve partire dalla chiarificazione del problema; le domande al riguardo sono tre:

- (i) cosa è la lipodistrofia?
- (ii) perché si diventa lipodistrofici?
- (iii) perché vale la pena trattare la lipodistrofia?

Siamo ben lontani da una definizione condivisa di LD in quanto conosciamo solo in minima parte questa sindrome e soprattutto il futuro clinico dei pazienti che ne sono affetti. Tutto questo va esplicitato con chiarezza e senza timori ai pazienti. Occorre occuparsi della LD per conoscerla meglio, per capire la sua storia naturale e le sue conseguenze a lungo termine sulla salute degli individui.

Bisogna spiegare con chiarezza che la LD non può essere minimizzata come l'effetto collaterale delle terapie antiretrovirali ma è una complessa relazione di eventi genetici, metabolici e immunovirologici in cui i farmaci assumono il più delle volte un elemento solo catalizzatore.

Il secondo punto è connotare la lipodistrofia all'interno della storia naturale della malattia da HIV al fine di evitare una facile demonizzazione dei farmaci. In questo modo il paziente viene messo in grado di capire il proprio ruolo di determinante evolutivo della malattia attraverso l'acquisizione di stili di vita corretti con particolare riferimento alla necessità di una regolare terapia fisica, alla sospensione del fumo di sigaretta e un'adeguata igiene alimentare.

Il terzo punto si riferisce agli obiettivi di trattamento.

Nella prospettiva del paziente la modifica dell'aspetto fisico è senz'altro il problema più sentito. Questa esigenza va accolta e contestualizzata nella dimensione psicologica di riferimento: il disturbo dell'immagine corporea con gli elementi di sofferenza psicologica che questo "nuovo stigma" della malattia comporta.

Non possiamo poi dimenticare che le alterazioni metaboliche della LD sono fattori di rischio classici per l'infarto del miocardio; pertanto la valutazione del rischio cardiovascolare rappresenta già oggi un obiettivo prioritario del trattamento del soggetto con infezione da HIV.

Il counselling alla LD non ha però solo una specificità contenutistica. Trattandosi di una relazione di aiuto, necessita di una messa in gioco individuale da parte del *counselor*. La domanda che nasce allora è una altra. Qual è l'atteggiamento dell'infettivologo nei confronti del paziente lipodistrofico? Non esistono risposte stereotipate: ogni operatore sanitario deve trovare un proprio modo di relazionarsi con il "cliente"; tuttavia, ritengo che due elementi metodologici vadano considerati:

- (i) L'importanza dell'ascolto. Il disturbo dell'immagine corporea va accolto non come capriccio narcisistico ma operativamente, cercando di aiutare il proprio interlocutore a individuare idonee risorse, soprattutto personali, per affrontarlo.
- (ii) La prevenzione e il trattamento della lipodistrofia sono obiettivi prioritari del trattamento della malattia da HIV. Le più recenti acquisizioni scientifiche e la disponibilità di nuovi farmaci ci permettono oggi di considerare questa condizione morbosa prevenibile e trattabile attraverso un utilizzo corretto e sequenziale delle terapie antiretrovirali.

Per concludere ritengo che il counselling alla lipodistrofia a pieno titolo rientri oggi nel modello olistico di accompagnamento al paziente con infezione da HIV, diventando uno strumento potente di prevenzione e trattamento di questa manifestazione clinica.

Obiettivo del counselling in questi pazienti è la riduzione del disturbo dell'immagine corporea e della sofferenza psicologica, oltre che del rischio cardiovascolare

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

Negare i farmaci antiretrovirali ai pazienti ripetutamente non complianti?

Nei pazienti in HAART anche livelli di aderenza inferiori al 95% sono sufficienti per assicurare un effetto positivo sulla sopravvivenza

Quello dell'accesso alle terapie antiretrovirali rappresenta un tema di enorme interesse non solo per i risvolti in ambito clinico e di sanità pubblica, ma anche per le scelte di tipo etico che esso sottende. Nei paesi industrializzati l'ampia diffusione della terapia antiretrovirale ha consentito una drastica riduzione della mortalità e della morbilità legate alla malattia da HIV trasformandola in una malattia cronica per la cui cura sono indispensabili elevati livelli di aderenza alle terapie. Tuttavia i dati degli studi di coorte rivelano come una percentuale compresa tra il 20 ed il 40% della popolazione generale di soggetti HIV-positivi in trattamento antiretrovirale non assume correttamente la terapia prescritta. Tale dato, oltre a delineare un persistente rischio di fallimento terapeutico a distanza, assume una connotazione ancora più preoccupante in un'ottica di sanità pubblica se si considera che un'aderenza non-ottimale rappresenta una delle principali cause di insorgenza di mutazioni conferenti resistenza agli antiretrovirali¹, con conseguente rischio di trasmissione di virus resistenti alla popolazione neo-infetta². A ciò si deve aggiungere anche la necessità di contenere le spese sanitarie in un periodo in cui, proprio grazie alla prolungata sopravvivenza dei soggetti in terapia, si è avuta un'importante modificazione delle spesa sanitaria legata alla gestione della malattia da HIV, essendo ridotte le spese legate alle ospedalizzazioni ed essendo, invece, incrementate quelle legate al trattamento stesso della malattia^{3,4}.

Alla luce delle considerazioni esposte il quesito circa l'eventualità di interrompere il trattamento ai soggetti che si dimostrano ripetutamente non aderenti, vista la elevata probabilità di fallimento virologico e selezione di resistenza, potrebbe sembrare ragionevole. Tuttavia, alcune particolari osservazioni devono essere fatte in merito.

Il ruolo della non aderenza

Innanzitutto va precisato che la non aderenza è un fenomeno estremamente complesso e dinamico⁵, peraltro molto difficile da misurare; questo rende difficile anche semplicemente definire, e ancor più predire, un comportamento di "reiterata non aderenza". È noto infatti che i medici hanno generalmente una scarsa, o almeno modesta, capacità di intuire il comportamento di non aderenza dei propri pazienti^{6,7}. A ciò inoltre si aggiunge la constatazione che i numerosi studi effettuati fino a questo momento, volti ad individuare fattori predittivi di non aderenza, non hanno ottenuto risultati univoci circa l'associazione tra variabili socio-demografiche e incorretta assunzione della terapia⁸, per cui non sarebbe eticamente accettabile negare l'accesso alle terapie sulla base di eventuali pregiudizi circa la potenziale non aderenza dei pazienti.

Compito ancor più arduo è poi quello di tentare di predire e definire la reale rilevanza clinica dei differenti atteggiamenti di non aderenza. Se è vero che elevati livelli di aderenza sono necessari per assicurare la risposta virologica alla terapia antiretrovirale⁹, seppure

in misura differente a seconda dei diversi farmaci in uso¹⁰, bisogna però rilevare come i dati circa l'impatto dell'aderenza sulla mortalità della malattia da HIV sembrano suggerire che anche livelli inferiori di aderenza, intorno al 70% siano sufficienti ad assicurare un effetto positivo sulla sopravvivenza¹¹. Dunque i soggetti in terapia antiretrovirale possono avere un beneficio clinico anche in presenza di livelli non ottimali di aderenza^{11,12}. Da dati di coorte emerge inoltre che pazienti che siano andati incontro ad un fallimento a tutte e tre le principali classi di antiretrovirali possono avere un beneficio clinico anche indipendentemente dai risultati virologici della terapia¹³.

Non aderenza e sviluppo di resistenze

Anche nel considerare il rischio di insorgenza e, quindi, di trasmissione di ceppi virali resistenti associato ad una non corretta aderenza bisogna fare una importante precisazione: la correlazione tra aderenza e insorgenza di resistenze sembra essere differente per i diversi tipi di terapia antiretrovirale utilizzata, essendo lo sviluppo di resistenze agli NNRTI più probabile per livelli più bassi di aderenza a differenza di quanto non avvenga nel caso degli inibitori della proteasi^{14,17}. Dunque compito del medico prescrittore dovrà essere non tanto quello di negare il trattamento, quanto quello di individuare il miglior trattamento per ogni singolo paziente in relazione alla potenziale efficacia della terapia, sia in termini virologici sia immunologici e clinici, e in relazione alla aderenza del paziente stesso.

L'impatto economico

Un ultimo commento merita l'argomentazione economica circa l'eventualità di negare il trattamento ai soggetti non aderenti in quanto fonte di spesa senza un reale beneficio né per il singolo, né per la comunità. Stimare l'impatto economico dell'aderenza è un argomento tanto affascinante quanto difficile da analizzare: se da un lato, infatti, è verosimile che i costi associati alla non aderenza possano aumentare a causa di costi aggiuntivi derivanti dall'utilizzo di ulteriori risorse diagnostiche e terapeutiche, d'altro canto essi potrebbero anche risultare in un netto risparmio se i costi del trattamento non più somministrato superassero quelli dell'aumentata morbilità correlata alla mancata effettuazione del trattamento¹⁸. Nell'ambito dell'infezione da HIV solo pochi studi hanno esaminato la correlazione tra non aderenza e costi sanitari: nell'ambito dello studio AdCoNA è stata effettuata un'analisi retrospettiva dei costi in ragione della aderenza autoriportata dai pazienti. Dopo oltre 5 anni di osservazione della coorte, quello che emerge è che la non aderenza, almeno quella dichiarata dal paziente (che dunque potrebbe non tradursi in un mancato ritiro dei farmaci), non si associa a costi totali di gestione della malattia da HIV differenti rispetto ai comportamenti di aderenza, essendo l'unica differenza

E' diversa la correlazione tra aderenza e sviluppo di resistenze per i diversi farmaci: più probabile la resistenza agli NNRTI per livelli inferiori di compliance

significativa quella relativa alla voce di costo delle ospedalizzazioni che risulta significativamente maggiore per i soggetti non aderenti¹⁹. Anche alla luce di questi risultati emerge chiaramente che non trattare i soggetti non aderenti si tradurrebbe in un ulteriore onere economico per il Servizio Sanitario. E' necessario piuttosto che gli sforzi dell'equipe assistenziale siano volti a migliorare l'aderenza dei pazienti come unica occasione per migliorare l'efficacia della terapia, ridurre la morbilità correlata all'infezione da HIV e assicurare un utilizzo equo e razionale delle risorse.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, et al.** Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000;14:357-366.
2. **Wensing AM, van de Vijver A, Angarano G, et al.** Prevalence of Drug-Resistant HIV-1 Variants in Untreated Individuals in Europe: Implications for Clinical Management. *J Infect Dis* 2005;192:958-966.
3. **Merito M, Bonaccorsi A, Pammolli F, et al.** Economic evaluation of HIV treatments: the I.CO.NA. cohort study. *Health Policy* 2005;74:304-313.
4. **Chen RY, Accortt NA, Westfall AO, et al.** Distribution of health care expenditures for HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006;42:1003-1010.
5. **Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, et al.** The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French national APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:232-239.
6. **Murri R, Ammassari R, Trotta MP, et al.** Patient-reported and physician-estimated adherence to HAART: social and clinic center-related factors are associated with discordance. *J Gen Intern Med* 2004;19:1104-1110.
7. **Murri R, Antinori A, Ammassari A, et al.** Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31 Suppl 3:S158-S162.
8. **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-S127.
9. **Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al.** Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
10. **Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, et al.** Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005;40:158-163.
11. **Wood E, Hogg RS, Yip B, et al.** Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁶ cells/L. *Ann Intern Med* 2003;139:810-816.
12. **Bangsberg Dr, Deeks S.** Is average adherence to HIV antiretroviral therapy enough? *J Gen Intern Med* 2002;17:812-813.
13. **Plato Collaboration.** Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004;364:51-62.
14. **Bangsberg DR, Charlebois ED, Grant RM, et al.** High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS* 2003;17:1925-1932.
15. **Bangsberg DR, Moss AR, Deeks SG.** Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:696-699.
16. **Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, et al.** Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006;20:223-231.
17. **Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, Bamberg JD, Chesney MA, Moss A.** Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000; 14:357-366.
18. **Cleemput K, Kesteloot K.** Economic implications of non-compliance in health care. *Lancet* 2002;359:2129-2131.
19. **Ammassari A, Trotta MP, Merito M, et al.** Medical costs associated with non-adherence to antiretroviral in an Italian observational Cohort. 10th International Workshop on HIV Cohort Data-Bases. Madrid, 23-26 March 2006.

L'aderenza è una occasione unica per migliorare l'efficacia della terapia, ridurre la morbilità e assicurare un uso razionale delle risorse

Concedere la profilassi post-esposizione ai casi non professionali?

Negli ultimi anni, in Europa e negli Stati Uniti (in Italia nel maggio 2002 dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS) sono state emanate raccomandazioni aggiornate sull'uso degli antiretrovirali in caso di esposizioni a rischio di infezione da HIV, quali i rapporti sessuali non protetti. Infatti, i dati disponibili sia in ambito occupazionale che in quello non-occupazionale sembrano confermare la potenziale efficacia di tale misura di riduzione del rischio di infezione, conosciuta come profilassi post-esposizione (PPE). In particolare, studi osservazionali in gruppi di popolazione con comportamenti sessuali a rischio hanno dimostrato una minore incidenza di infezioni nei soggetti che hanno fatto ricorso alla PPE.

La PPE non è, però, una misura di prevenzione, non è infallibile, non è la pillola del giorno dopo.

La sicurezza si ha mantenendo adeguati comportamenti sessuali "sicuri".

Ogni caso deve essere valutato singolarmente, in relazione al rischio connesso alla specifica esposizione e dipendente da vari fattori relativi sia al paziente fonte che alla persona esposta.

Esistono pertanto casi in cui la profilassi è raccomandata, altri in cui può essere presa in considerazione, altri in cui è sconsigliata. Il ricorso ripetuto alla PPE potrebbe, in caso di fallimento, comportare lo sviluppo di ceppi di HIV resistenti ai farmaci antiretrovirali. Inoltre non va sottovalutata la potenziale tossicità dei farmaci antiretrovirali che può essere ulteriormente influenzata dalla possibilità di interazioni con numerosi altri farmaci. Tutti questi fattori comportano la necessità che la gestione della PPE sia affidata a specialisti.

In generale la PPE è raccomandata in caso di esposizioni a rischio con paziente con infezione da HIV accertata; maggiore cautela è suggerita nei casi in cui la fonte è non nota o non testata; in questo ultimo caso si raccomanda di chiedere al soggetto la disponibilità a sottoporsi al test.

La PPE deve essere iniziata preferibilmente entro 1-4 ore dall'esposizione e in generale è sconsigliata quando sono trascorse oltre 72 ore. L'efficacia della PPE è, infatti, strettamente correlata al tempo intercorso tra l'esposizione e l'inizio della somministrazione dei farmaci.

Qualsiasi combinazione di farmaci antiretrovirali approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni. La nevirapina è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato, in presenza di alternative. Alla luce della significativa prevalenza di resistenza farmacologica nei pazienti con infezione da HIV, l'anamnesi clinica e farmacologica del paziente fonte deve guidare lo specialista nella scelta dei farmaci da combinare. In generale, anche nella PPE è attuale la ricerca di regimi potenzialmente efficaci, semplificati e di maggiore tollerabilità

Vincenzo Puro,
Giuseppe Ippolito
INMI "L. Spallanzani"
IRCCS, Roma

La profilassi post-esposizione è raccomandata in caso di esposizioni a rischio con pazienti con infezione da HIV accertata

La PPE non può essere utilizzata come una misura di prevenzione: solo comportamenti non a rischio garantiscono la sicurezza

Maggiore cautela è suggerita nei casi in cui la fonte dell'infezione non sia nota o testata; in questo ultimo caso si raccomanda di chiedere al soggetto la disponibilità a sottoporsi al test

per favorire una maggiore aderenza al trattamento.

Le persone che si sottopongono a PPE devono ricevere un *counseling*, una visita medica e il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV al tempo zero e successivamente a 3 e 6 mesi.

Idealmente, il contatto tra la struttura di cura e l'esposto deve essere utilizzato come percorso di *counseling* per rinforzare la consapevolezza della necessità di adozione delle misure di prevenzione della trasmissione del virus.

In Italia, l'utilizzo della PPE è monitorato dal **Registro Nazionale PPE** al quale pervengono le segnalazioni dei casi dai Centri Clinici che dispensano la profilassi. Il Registro è coordinato presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma e finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Puro V, et al.** Proposta di raccomandazioni per la chemioprophilassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV e di indicazioni di utilizzo nei casi di esposizione non occupazionale. *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere* 2002; 9: 19-40. Approvate da Ministero della Salute Roma, 25 maggio 2002. Disponibile su: <http://www.inmi.it>.
2. **Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, et al.** U.S. Department of Health and Human Services. Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV in the United States. Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR02):1-20. Disponibile su: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm>.
3. **Almeda J, Casabona J, Simon B, et al.** Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other exposures in Europe. *Euro Surveill* 2004; 9:35-40. <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-223.asp>.
4. **Fisher M, Benn P, Evans B, et al.** UK Guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS* 2006; 17:81-92.
5. **Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP.** Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2004; 39:395-401.
6. **Cohen MS, Kashuba ADM, Gay C.** HIV Antiretroviral Postexposure Prophylaxis: A Cautionary Note. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1514-1516.
7. **Puro V, Ippolito G.** Le pillole del giorno dopo. Considerazioni sulla possibilità di una profilassi farmacologica dell'infezione da HIV per le esposizioni non occupazionali. *Giornale Italiano AIDS* 1998; 9: 29-32.
8. **Puro V.** Genotypic resistance tests for the management of postexposure prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 2003; 35 (Suppl):93-8.
8. Registro Nazionale Profilassi Post-Esposizione ad HIV. Protocollo, schede e statistiche. Disponibile su: www.inmi.it.

La problematica legislativa della sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di HIV

Giovanni Rezza
 Reparto Epidemiologia,
 Dipartimento Malattie
 Infettive. Istituto Superiore,
 di Sanità, Roma

La sorveglianza dei casi di AIDS ha fornito fino a oggi informazioni estremamente utili sull'epidemia dell'infezione da HIV in Italia, permettendo di conoscere l'andamento temporale e le caratteristiche dei pazienti con AIDS, nonché di stimare le infezioni da HIV avvenute negli anni passati attraverso modelli matematici.

Tuttavia, appare evidente che il monitoraggio delle nuove diagnosi di infezione da HIV rappresenta il metodo migliore per descrivere le modificazioni in atto nell'epidemia, nonché per fornire gli strumenti necessari a pianificare interventi di prevenzione primaria e secondaria.

Infatti, a partire dal 1996, in Italia si è osservata, per la prima volta dall'inizio dell'epidemia, una diminuzione dell'incidenza dei nuovi casi di AIDS (-11% rispetto all'anno precedente) e dei decessi correlati all'AIDS (-9,3% rispetto all'anno precedente), da attribuire non tanto a una diminuita incidenza delle infezioni da HIV, quanto piuttosto alla maggiore efficacia delle nuove terapie antiretrovirali. Le nuove combinazioni di farmaci antiretrovirali, infatti, hanno contribuito a modificare la curva dei casi di AIDS attraverso il rallentamento della progressione della malattia, riducendo sia il numero dei soggetti che evolvono in fase conclamata, sia il numero dei decessi. Questo aumento della sopravvivenza è stato osservato in tutti i paesi industrializzati e ha determinato un aumento del numero totale delle persone viventi con infezione da HIV.

Si è quindi verificato un prolungamento del tempo d'incubazione che, insieme all'andamento dei nuovi casi di AIDS, ha costituito nell'epoca pre-HAART un parametro essenziale per l'elaborazione di modelli matematici del tipo *back-calculation*. Al momento, la modificazione di tali parametri rende difficile sia l'elaborazione di stime numeriche dei casi di infezione da HIV che la previsione dell'andamento dell'epidemia per il futuro.

In tale contesto il Registro Nazionale AIDS, pur rimanendo un riferimento essenziale per lo studio dell'epidemiologia dell'AIDS, non rappresenta più una fonte di dati sufficiente; è auspicabile dunque che sia affiancato da un sistema di rilevazione sistematica delle infezioni da HIV che consenta di identificare precocemente i mutamenti nella diffusione dell'infezione e nelle dinamiche epidemiche, per pianificare interventi di prevenzione primaria e secondaria e per programmare la spesa sanitaria. Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) e la Commissione Europea hanno fortemente raccomandato l'implementazione di sistemi di sorveglianza nazionali per le infezioni da HIV in Europa, che potranno essere utilizzati per fornire informazioni aggiornate sulla diffusione dell'infezione nella regione europea.

In alcune regioni e province italiane (Lazio, Friuli Venezia-Giulia, Veneto, Modena, Trento, Bolzano e Piemonte) questa esigenza è sentita già da molti anni, e ha portato all'attivazione di sistemi di sorveglianza delle infezioni che hanno fornito, a livello locale, risultati di grande interesse nel monitoraggio dell'epidemia.

Per questi motivi, si ritiene necessaria l'attivazione di un sistema di sorveglianza delle infezioni da HIV in tutte le regioni ove tale sistema non sia già stato implementato.

Accanto al Registro Nazionale AIDS, è auspicabile costituire un sistema di rilevazione sistematica dell'infezione di HIV e implementare i sistemi di sorveglianza europei

Lina Crisopulli
 ASA (Associazione
 Solidarietà AIDS-ONLUS)
 www.asamilano.org

La questione pensionistica

Breve revisione delle modalità con cui richiedere, a seconda dei casi e delle esigenze, una pensione di invalidità civile, di inabilità al lavoro o un sussidio

Il problema del mantenimento del posto di lavoro e in generale del sostentamento economico diventa molto importante per le persone sieropositive sintomatiche o con AIDS. Per provvedere alle garanzie economiche si può richiedere, a seconda dei casi, una pensione di invalidità civile, di inabilità al lavoro o un sussidio sostitutivo.

La legge definisce invalidi civili i cittadini affetti da minoranze congenite o acquisite, che abbiano una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore ad un terzo (34%) o, nel caso di minori di 18 anni o ultrasessantacinquenni, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere le funzioni proprie della loro età.

E' necessario farsi rilasciare un certificato medico con diagnosi e cura da allegare, con eventuali fotocopie di cartelle cliniche, al modulo che si ritira e si riconsegna agli sportelli ASL della propria area di residenza. La commissione, sulla base di tabelle ministeriali, indicherà una percentuale di invalidità.

La soglia del 34% dà diritto a prestazioni protesiche e ortopediche.

La soglia del 46% dà diritto all'iscrizione nelle liste speciali del collocamento.

Con un'invalidità pari o superiore al 47% si ha diritto a prestazioni economiche.

Se non si è soddisfatti del punteggio attribuito, è possibile entro 60 giorni dalla data di ricevimento della risposta inoltrare ricorso alla Commissione Superiore del Ministero del Tesoro.

Assegno di invalidità

Quando il grado di invalidità supera i 2/3 (dal 74% al 99%) l'importo previsto è di 252,00 Euro per tredici mesi all'anno e il reddito annuo da non superare è di Euro 4.089,54.

Per le invalidità al 100% l'importo mensile rimane invariato (Euro 252,00), ma il reddito annuo da non superare sale a 13.973,26 Euro.

Indennità di accompagnamento

La persona che venga dichiarata inabile a svolgere autonomamente gli atti della vita quotidiana con invalidità al 100% percepisce un'indennità di 450,71 Euro per 12

mensilità da aggiungere alla pensione di invalidità.

Pensione di inabilità al lavoro

E' prevista per le persone che possono certificare l'impossibilità a svolgere qualsiasi attività lavorativa, al contrario di quanto richiesto per la pensione di invalidità. Per ottenere questa pensione è necessario che la persona abbia lavorato e versato i contributi previdenziali per un minimo di cinque anni, di cui tre consecutivi. L'importo viene calcolato in base agli anni dei contributi versati, garantendo sempre una cifra inferiore a 200,00 Euro.

Anche in questo caso sono previste due forme di prestazioni economiche:

- (i) Assegno ordinario di invalidità. Non è una pensione definitiva. Vale fino ad un massimo di tre anni ed è rinnovabile su domanda del beneficiario, che viene quindi sottoposto ad una nuova visita medico-legale. Dopo due conferme consecutive l'assegno diventa definitivo. L'assegno di invalidità viene concesso anche se si continua a lavorare. In questo caso il titolare ogni anno viene sottoposto a visita medico-legale.
- (ii) Pensione di inabilità permanente. Viene concessa nel caso in cui una persona sia ritenuta totalmente inabile in maniera definitiva.

I moduli si possono ritirare presso le sedi INPS o presso i patronati, dove il personale addetto può essere di aiuto nella compilazione della domanda e inoltrarla agli uffici INPS.

Data la lunghezza dell'iter burocratico che deve essere seguito per le domande di invalidità civile, è bene informarsi sulla possibilità di ottenere dal Settore Servizi Sociali del proprio Comune di residenza un sussidio sostitutivo in attesa del riconoscimento di invalidità.



Per accorciare l'iter burocratico si può chiedere ai servizi sociali comunali il sussidio sostitutivo in attesa che venga riconosciuta l'invalidità

4th European HIV Drug Resistance Workshop

Andrea De Luca Clinica di Malattia Infettive, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma
Maurizio Zazzi Dipartimento di Biologia Molecolare, Università di Siena

Negli anni recenti la resistenza nelle infezioni recenti e nei pazienti HIV+ naive si è attestata intorno alla percentuale del 10%

La quarta edizione dell'European HIV Drug Resistance Workshop, tappa ormai consolidata per la comunità scientifica europea in tema di resistenza agli antiretrovirali, si è tenuta quest'anno a Montecarlo dal 29 al 31 marzo 2006, per un totale di cento lavori presentati in sette distinte sessioni.

Molto affollata la sessione sulla *Epidemiologia delle Resistenze*, tema sul quale gli aggiornamenti da ogni angolo d'Europa (e del mondo) sono ormai un appuntamento fisso. I dati più solidi sono ancora una volta prodotti dal network europeo SPREAD, nell'ambito del quale l'analisi prospettica di oltre 1000 pazienti nel periodo 2002-2003 conferma una prevalenza di resistenza in soggetti *naive* attorno al 10% (*abstract 1*). Dati dello stesso tipo prodotti in studi locali di dimensioni ben più ridotte indicano prevalenze oscillanti dal 2 al 20%. Presentate in questo contesto anche le prime indagini in alcuni paesi extraeuropei nei quali la minore, ma non nulla, prevalenza di resistenza primaria deriva dal più limitato accesso alla terapia. Difficilmente interpretabili i dati di prevalenza di resistenza nei pazienti trattati, prodotti dallo stesso SPREAD (*abstract 4*) e anche da vari paesi singolarmente (*abstract 6, 15*), sempre condizionati dagli inevitabili criteri di selezione non casuale della popolazione esaminata. Indicazioni generali sembrano essere la maggiore prevalenza di resistenza agli NRTI rispetto alle altre classi e una tendenza all'aumento di resistenza agli NNRTI, contrapposta alla diminuzione della resistenza agli NRTI e ai PI. Un paio di modelli matematici (*abstract 3, 12*), evidentemente da verificare, hanno tentato di disegnare uno scenario futuro nel quale la prevalenza di resistenza aumenta, ma i ceppi *wild type* rimangono protagonisti grazie ad una loro attesa migliore efficienza di trasmissione.

Nonostante i recenti problemi di tossicità e scarsa efficacia abbiano in parte offuscato le prospettive di utilizzo degli antagonisti dei corecettori, lo sviluppo di questa classe continua. Nella sessione sugli *Inibitori d'Ingresso* sono stati presentati tre lavori (*abstract 30, 31, 34*) sulla possibilità di predire l'uso del corecettore (CCR5, CXCR4 o entrambi) sulla base del genotipo di *env* (regione V3). Sensibilità e specificità dei vari strumenti bioinformatici appaiono incoraggianti, ma rivelano anche discordanze fra i metodi e una minore efficienza con i ceppi clinici rispetto ai cloni di laboratorio e con i sottotipi non-B rispetto al sottotipo B. La predizione sembra essere più efficace, incorporando anche indicatori immunologici come il rapporto dei linfociti CD4/CD8. In generale è ragionevole attendersi che ulteriori sviluppi consentano di poter disporre di sistemi predittivi utilizzabili in clinica. Vari gruppi, pur con casistiche di dimensioni limi-

tate, hanno documentato la rapida e notevole evoluzione della regione HR1 e, in buona misura per fenomeni di compensazione, anche della regione HR2 della gp41 in seguito a esposizione e fallimento della terapia con enfuvirtide (*abstract 32, 33, 35, 36, 38*). La varietà delle mutazioni chiave (dominio aminoacidico 36-45), la loro cinetica di evoluzione e il loro impatto clinico cominciano ad essere delineati, con l'incoraggiante ma preliminare indicazione di una buona tenuta del numero di linfociti CD4 in presenza di fallimento. Del resto la rapida reversione delle mutazioni dopo la sospensione di enfuvirtide suggerisce un loro impatto negativo sulla *fitness* virale.

Opportunità direttamente derivata dall'impiego *routinario* della genotipizzazione è la sorveglianza della circolazione dei sottotipi di HIV-1. Nella sessione *Sottotipi di HIV-1 e Resistenza in HIV-2* sono stati riportati alcuni dati relativi all'Est europeo, l'individuazione di nuove forme ricombinanti circolanti in Grecia (O2/B) e Lussemburgo (B/F), nonché un generale aumento del raggruppamento non-B in quest'ultimo paese. Interessante anche un *case-report* su un ceppo di HIV-2 caratterizzato da un grande numero di mutazioni nella proteasi senza perdita di *fitness* in un paziente con AIDS in Svezia (*abstract 87*).

Nella sessione *Resistenza agli Inibitori di Trascrittasi Inversa e di Proteasi* meritano particolarmente le analisi di correlazione tra mutazioni genotipiche e fenotipi *Virco* di resistenza a tipranavir, con l'intento di identificare un predittore genotipico (con ben 87 mutazioni!) *VircoTYPE* (la nuova generazione di fenotipo virtuale) associato ai due *cut-off* fenotipici stabiliti per il farmaco, uno inferiore indicativo di perdita iniziale di suscettibilità e uno superiore indicativo di perdita pressoché completa di attività (*abstract 40*). La maggior parte degli isolati resistenti agli altri PI mostravano almeno una parziale suscettibilità a tipranavir (*abstract 40, 47*). Un affinamento simile è stato effettuato anche da Monogram (ex ViroLogic, *abstract 41*). Inoltre, la maggior parte dei *database* esplorati mostrava che gli isolati clinici ottenuti da pazienti che avevano fallito i PI, anche con molte mutazioni nella proteasi, erano suscettibili ai PI di nuova generazione TPV/r e TMC114/r (*abstract 42, 27, 50*). Per quanto riguarda TMC114 sono stati presentati i risultati di correlazione tra genotipo e risposta degli studi Power 1, 2, 3: mentre la risposta virologica con questo farmaco era sempre migliore rispetto al confronto, le mutazioni maggiormente associate a perdita di risposta o emergenti dopo fallimento erano 321, 33F, 47V, 54L/M, 89V (*abstract 51*). I pazienti con isolati virali contenenti 1-2 mutazioni di resistenza agli NNRTI mostravano, invece, risposte significative al nuovo inibitore

Emerge un chiaro trend che indica un aumento della resistenza MDR (multidrug resistance), in particolare guidata dalla resistenza agli NNRTI



Di recente lo sviluppo di nuovi classi di farmaci e di molecole più attive nei confronti dei target tradizionali, ha ridotto l'impatto clinico delle resistenze

non-nucleosidico TMC125 (≥ 1 log a 24 settimane), quelli con ≥ 3 mutazioni mostravano risposte meno significative ma comunque superiori al braccio di controllo (abstract 52).

Nella sessione sulle **Implicazioni Cliniche della Resistenza**, di rilievo la segnalazione dell'associazione tra multiresistenza alle tre classi, anche definita dalla presenza di una sola mutazione per classe, con la progressione clinica della malattia da HIV (abstract 53). L'associazione tra resistenza genotipica e risposta clinica a regimi contenenti SQV/r (1000/100 mg bid) è stata analizzata in uno studio francese (abstract 54) che documentava come uno score che considerava le mutazioni nei codoni della proteasi 10, 15, 20, 24, 62, 73, 82, 84 e 90 mostrava la migliore correlazione con la risposta: la presenza di 3 codoni mutati si associava con una risposta intermedia mentre con 4 o più mutazioni la risposta era perduta; spiccava l'assenza della mutazione 48, probabilmente a causa della sua scarsa numerosità. L'associazione tra aderenza e selezione di resistenze mostrava *pattern* diversi a seconda del tipo di classe impiegata, con regimi a base di NNRTI più efficaci ma quelli con PI/r associati a minor resistenza, specie in caso di scarsa aderenza (abstract 56). TDF aggiunto a un regime fallito mostrava una risposta minore o assente in caso di presenza di 65R, TAM di tipo 1 e 74V (abstract 58); tuttavia, 65R era virtualmente assente dopo l'analisi donale degli isolati da pazienti in fallimento con ABC+3TC+EFV o +PI (abstract 64). La risposta ad atazanavir in pazienti con fallimento virologico era influenzata da *pattern* genotipici parzialmente diversi a seconda dell'impiego del farmaco con o senza il *boosting* di ritonavir: ATV/r presentava migliori risposte virologiche e necessitava di più mutazioni per perdere la risposta (abstract 59). L'influenza della resistenza al primo fallimento terapeutico sulla risposta alle seconde linee è stata analizzata nella coorte MASTER: l'assenza di TAM e l'impiego di PI/r in seconda linea erano predittivi di una migliore risposta virologica (abstract 67). Interessante, infine, la risposta a TMC114 in un paziente che aveva fallito tipranavir (abstract 79).

Nell'ultima sessione sui **Meccanismi di Resistenza** la lettura introduttiva ha riportato la caratterizzazione di un ceppo, ottenuto per selezione in vitro mediante un PI non più in sviluppo, nel quale la resistenza generalizzata verso tutti i farmaci della classe derivava non da mutazioni in proteasi ma da tre mutazioni nella regione di clivaggio gag (NC/p1/p6), in seguito alle quali l'aumentata affinità del substrato nei confronti del sito attivo enzimatico si trova a competere favorevolmente rispetto a quella dei PI. Difficile stimare quanto questo inaspettato meccanismo contribuisca alla resistenza ai PI in vivo ma l'esistenza di ceppi di questo tipo nel database della Monogram appare suggestiva in tal senso. Una dettagliata analisi del database delle resistenze dell'INMI "L. Spallanzani" di Roma ha mostrato che i quadri di resistenza agli NNRTI coinvolgono un maggior numero di mutazioni rispetto a quanto attualmente considerato (abstract 95). Altri contributi interessanti hanno riguardato la segnalazione o caratterizzazione di mutazioni rare associate a diminuita suscettibilità a tenofovir (K70E e D67H) e a lopinavir/ritonavir (I47A).

Soppressione virologica e progressione clinica: basi teoriche per soluzioni terapeutiche innovative nel paziente HIV experienced

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

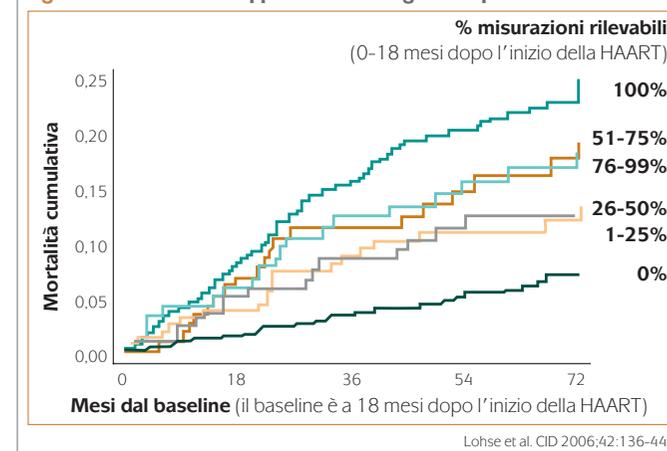
La viremia plasmatica di HIV è da sempre, oltre che il principale marcatore di risposta virologica alla terapia, un marcatore di storia naturale della malattia. Il valore predittivo di tale determinazione è da tempo ben documentato negli studi di storia naturale nei pazienti in assenza di trattamento, dove, accanto al valore assoluto dei linfociti CD4+, assume un significato indipendente nella stima della progressione verso l'AIDS o la morte. Dati della prima metà degli anni '90 stimavano il tasso di progressione clinica a tre anni, a parità di grave deficit immunitario (linfociti CD4+ <200 cellule/mmc), dall'85% dei soggetti con >30.000 copie/ml all'8% di quelli con <10.000 copie/ml di HIV-RNA plasmatico¹. In coorti incidenti di soggetti *naive* o trattati con monoterapia, la progressione clinica a 6 mesi, negli individui giovani adulti con ultimo valore di linfociti CD4+ pari a 200 cellule/mmc, aumenta di circa 4 volte se i valori corrispondenti di viremia plasmatica incrementano da 3000 a 300.000 copie/ml².

Il valore predittivo della viremia plasmatica è stato ulteriormente

confermato dagli studi di storia naturale dei pazienti in trattamento antiretrovirale. In soggetti non tossicodipendenti con conte basali dei linfociti CD4+ tra 100 e 200 cellule/mmc, infezione asintomatica ed età non avanzata, la progressione clinica a 3 anni oscilla tra il 15% e il 9% a seconda che i valori di HIV-RNA prima dell'inizio della terapia siano inferiori o superiori a 5.0 unità logaritmiche/ml³. Più ancora dei valori di viremia pre-terapia, il livello di soppressione virologica raggiunto dopo 6 mesi di terapia antiretrovirale rappresenta un marcatore di progressione clinica estremamente efficace,

Più ancora dei valori di viremia pre-terapia, il livello di soppressione virologica raggiunto dopo 6 mesi di terapia è un marcatore di progressione clinica estremamente efficace, anche indipendente dal livello di recupero di linfociti CD4+

Figura 1 Relazione tra soppressione virologica e sopravvivenza



L'acquisizione progressiva di resistenza e l'aumento o il mancato controllo della viremia plasmatica rappresentano potenziali marcatori precoci di deterioramento immunitario e progressione clinica, che precedono di molto gli altri eventi nel tempo

anche indipendente dal livello di recupero di linfociti CD4+ raggiunto nello stesso tempo di osservazione⁶. Ma più che il risultato virologico a un tempo definito (6 mesi) è la persistenza della soppressione che sembra esercitare un ruolo predittivo sulla progressione clinica. In uno studio di coorte su oltre 2000 pazienti osservati in Danimarca, è stato stimato il tasso di progressione clinica a 6 anni in rapporto al controllo della viremia ottenuto nei primi 18 mesi di trattamento. I soggetti che avevano avuto una viremia non rilevabile nel 100% delle determinazioni avevano una probabilità di progressione del 7% contro il 14% di quelli che avevano avuto almeno una viremia rilevabile durante il periodo (1-99%) e il 24% di quelli con valori di viremia plasmatica costantemente rilevabili in tutti i 18 mesi di osservazione (Figura 1). Anche tra il gruppo con viremia costantemente sotto la soglia virologica e il gruppo che aveva dall'1% al 25% delle determinazioni rilevabili, la differenza di progressione a 6 anni rimaneva comunque pari al 5%⁵.

In un contesto puramente teorico di costo-beneficio, il mantenere in atto lo schema terapeutico dopo il fallimento nel paziente con opzioni limitate dovrebbe comportare un bilanciamento dei vantaggi del risparmio di opzioni future con gli svantaggi dell'accumulo progressivo di resistenza. E' stato dimostrato che, in una mediana di osservazione di circa 9 mesi, il 60% dei soggetti in trattamento acquisisce ≥1 nuova mutazione conferente resistenza, per un tasso di incidenza di 1.6 nuove mutazioni per anno-persona, e che il livello di viremia plasmatica è, unitamente alla classe di esposizione e al grado precedente di resistenza acquisita, l'unico predittore indipendente dello sviluppo di nuove mutazioni⁷. Ma più complesse appaiono le relazioni tra acquisizione di resistenza, grado di replicazione virale, deterioramento immunitario e progressione clinica. In uno studio prospettico condotto tra il 1997 e il 2003 in California, in 106 soggetti in fallimento persistente (HIV-RNA >400 copie/ml) ai quali non veniva comunque modificata la terapia, e che avevano due test di resistenza separati da una mediana di 14 mesi, è stato documentato un progressivo accumulo di nuove mutazioni conferenti resistenza, da 8 a 10 in totale, nel 59% dei soggetti nella RT e nel 56% nella proteasi. Nella stessa coorte, sempre nell'arco dei 14 mesi di mediana di osservazione, i valori di HIV-RNA aumentavano da 3.7 a 4.0 Log/ml, mentre non si osservava variazione significativa delle conte dei linfociti CD4+. In sostanza, nei pazienti in fallimento virologico persistente in un periodo di 14 mesi, non modificare la terapia nonostante il fallimento si associa fortemente ad un accumulo di resistenza virale e più debolmente

ad un incremento dei valori di carica virale, ma non si associa ad un deterioramento immunologico⁷. Una spiegazione sintetica di tale fenomeno è rappresentata graficamente nella Figura 2: lo sviluppo di mutazioni conferenti resistenza è evento ancora precoce rispetto al carattere ritardato del danno immunologico e della progressione clinica. Se l'influenza della selezione di virus resistenti sulla carica virale di HIV è relativamente rapida, non altrettanto può dirsi per l'effetto della stessa sui parametri immunologici e clinici. In questo senso l'acquisizione progressiva di resistenza e l'aumento o il mancato controllo della viremia plasmatica rappresentano potenziali marcatori precoci di deterioramento immunitario e progressione clinica, che precedono di molto gli altri eventi nel tempo. Una conferma indiretta del rapporto tra livello di replicazione virale e riserva immunologica viene da diverse analisi osservazionali condotte in pazienti *experienced*. Dati longitudinali di coorte in Spagna dimostrano una differenza significativa in termini di conte di linfociti CD4+ nei soggetti con >10.000 (CD4: 259 cellule/mmc) e <10.000 (CD4: 408 cellule/mmc) copie/ml di HIV-RNA⁸. In uno studio multicentrico su pazienti con fallimento a tutte e tre le principali classi di antiretrovirali, la viremia plasmatica, pur non rappresentando un predittore indipendente di progressione clinica, rimaneva il determinante principale di risposta immunologica. Nello stesso studio, mantenere la viremia plasmatica al di sotto delle 10.000 copie/ml o comunque garantire una soppressione anche in questa fase di storia di trattamento di almeno 1.5 unità logaritmiche di HIV-RNA sembra preservare dal declino immunologico e quindi, indirettamente, dalla progressione clinica⁹. Osservazioni successive hanno focalizzato

in modo più diretto la relazione tra sviluppo di resistenza e progressione clinica. In uno studio italiano, dati longitudinali su pazienti a vari gradi di fallimento che avevano effettuato un test di resistenza genotipica dimostrano che la resistenza estesa a nessuna, una, due o tutte e tre le principali classi di antiretrovirali produce una probabilità di sopravvivenza a 1 anno rispettivamente dell'8.9%, 11.7%, 13.4% e 24.1% (Figura 3). Il rischio di morte corretto associato alla resistenza estesa a 3 classi risulta di oltre 5 volte superiore a quello di pazienti non resistenti, indipendente da tutti i principali co-fattori di aumentata mortalità nella popolazione¹⁰. In sintesi, la relazione tra resistenza, ripresa della replicazione virale e progressione della malattia, pur temporalmente dilazionata, rappresenta una acquisizione ormai consolidata nella letteratura più recente. In tal

Anche nei soggetti *multiexperienced* è oggi raccomandato mantenere valori di viremia plasmatica sotto le 10-20.000 copie/ml soprattutto se in presenza di basse conte di CD4 e di un maggior rischio di progressione clinica

Figura 2 Impatto ritardato della selezione di resistenza sulla progressione clinica

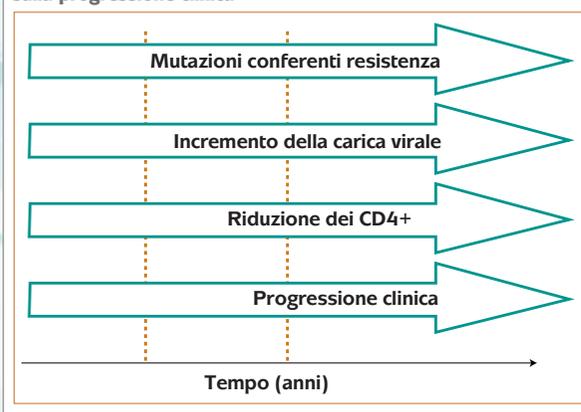
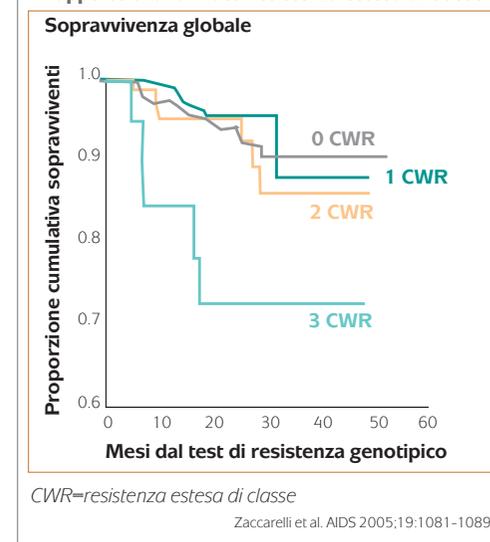


Figura 3 Aumento della progressione di malattia in rapporto alla farmaco-resistenza estesa di classe



L'aggiunta di una nuova classe di farmaci come gli inibitori della fusione nei soggetti multifalliti garantisce benefici terapeutici superiori a parità di score di resistenza

senso gli atteggiamenti terapeutici eccessivamente conservativi, anche nelle linee più avanzate, rappresentano potenzialmente un rischio di insuccesso clinico della terapia stessa.

Il convergere di diverse evidenze di letteratura sulla associazione, nel paziente naïve come in quello *experienced*, tra selezione di resistenza acquisita, livello di controllo della viremia plasmatica e progressione immunologica e clinica della malattia, riveste quindi implicazioni profonde in termini di strategia clinica e di sanità pubblica. Pure se il valore predittivo della viremia plasmatica sulla progressione di malattia è da tempo dato consolidato, la soppressione virologica massimale non ha rappresentato un obiettivo costante delle raccomandazioni sul trattamento antiretrovirale nel corso degli anni. Mentre infatti nel paziente *naïve*, la soppressione virologica massimale (e durevole) è da sempre un goal indiscutibile delle strategie di inizio terapia, nel paziente che abbia già sperimentato una o più linee terapeutiche (*experienced*) l'obiettivo della soppressione massimale è stato nel tempo condizionato dalla effettiva disponibilità di risorse terapeutiche e di strumenti efficaci di monitoraggio, in una concezione pragmatica della conduzione della terapia mirante in primo luogo alla conservazione delle riserve immunologiche e alla preservazione della progressione clinica. Ancora nel documento di Linee Guida DHHS del gennaio 2000, veniva specificato che nei pazienti con potenziale limitazione delle opzioni terapeutiche poteva essere considerato razionale

proseguire il regime in atto, pur in condizioni di fallimento virologico documentato, se una soppressione virologica parziale era stata ottenuta¹¹. Tale atteggiamento strategico era direttamente in relazione con la allora ancora ristretta disponibilità di opzioni al fallimento, costituita essenzialmente dal cambio da PI *unboosted* a NNRTI e viceversa, in condizioni di verosimile resistenza estesa di classe anche nelle linee più precoci di fallimento, a causa della elevata possibilità attesa di *cross* resistenza alle citate classi di antiretrovirali in uso corrente in quegli anni.

In ogni modo, mantenere nei pazienti *multiexperienced* i valori di viremia plasmatica al di sotto delle 10.000-20.000 copie/ml, in particolare nei soggetti con basse conte di linfociti CD4+ in cui il tasso di progressione è probabilisticamente più elevato, viene considerato oggi un comportamento comune raccomandato nella pratica clinica, specie se questo si associa a riduzioni della viremia >1.0-1.5 unità logaritmiche. In soggetti *multiexperienced* non precedentemente esposti a inibitori dell'*entry* virale, la combinazione di PI *boosted* di nuova generazione (tipranavir/r; darunavir/r) con enfuvirtide è in grado di ripristinare una soppressione virologica massimale in una percentuale del 54-64% dei casi, superiore al 30-46% ottenibile con solo l'aggiunta del PI di nuova generazione. L'aggiunta dell'inibitore dell'*entry* riesce ad assicurare una risposta del 29% anche nel sottogruppo con genotypic sensitivity score (GSS) pari a 1, superiore anche alla risposta ottenibile con un *optimized background* e

GSS pari a 2. Il dato suggerisce che l'aggiunta di una nuova classe nei soggetti multifalliti sembra garantire benefici superiori a parità di score di resistenza. La disponibilità crescente di farmaci per la gestione del fallimento virologico, data dalla introduzione di nuove molecole e classi negli anni recenti (PI *boosted* con possibilità di innalzamento della barriera genetica e minore *cross* resistenza di classe, inibitori dell'*entry* virale), ha spostato decisamente più avanti anche la posizione

pragmatica delle Linee Guida, e la soppressione massimale della viremia plasmatica è divenuto, secondo le raccomandazioni del DHHS, *goal* perseguibile anche nei soggetti con precedente trattamento estensivo e farmaco-resistenza¹². E' la riprova di come l'allargamento dello scenario terapeutico, in presenza di dati osservazionali e sperimentali consistenti, modifichi progressivamente i comportamenti e gli obiettivi della terapia a lungo termine.

Oggi la soppressione massimale della viremia plasmatica è un obiettivo perseguibile anche nei pazienti HIV+ estesamente pretrattati e resistenti

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-954.
2. Phillips A, for the CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004;18:51-58.
3. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-129.
4. Chene G, Sterne JA, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003;362:679-686.
5. Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006;42:136-144.
6. Napravnik S, Edwards D, Stewart P, et al. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:34-40.
7. Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:1503-1511.
8. Rodes B, Garcia F, Gutierrez C, et al. Impact of drug resistance genotypes on CD4+ counts and plasma viremia in heavily antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *J Med Virol* 2005;77:23-28.
9. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004;364:51-62.
10. Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, et al. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 2005;19:1081-1089.
11. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. January 28, 2000.
12. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. May 4, 2006.

Verso la semplificazione della strategia terapeutica antiretrovirale

L'uso di una semplificazione della terapia con 3 NRTI, diversamente dalle combinazioni di NNRTI, garantisce in caso di fallimento una resistenza monoclasse che, risparmiando molecole di altre classi, lascia aperta la possibilità di utilizzare numerose terapie alternative

Oggi il patrimonio di farmaci antiretrovirali a disposizione del clinico è molto ampio, le molecole approvate sono una ventina e gli antiretrovirali in via di sviluppo altrettanti, ed è quindi forte la tentazione di "fughe in avanti", per seguire le "mode terapeutiche" del momento.

"In realtà, spiega il professor **Mauro Moroni**, dell'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Milano, la terapia antiretrovirale deve prevedere una programmazione nel lungo termine, in un arco di tempo molto lungo, collocando i diversi farmaci nel contesto di decenni di terapia, senza accantonarli troppo presto. Al di là del fascino proprio delle molecole più innovative, è importante non "lasciare indietro" farmaci ben collaudati, ma verificare l'esistenza di indicazioni, di "nicchie" in cui le caratteristiche intrinseche delle molecole ancora concordano con gli obiettivi della terapia e, quindi, possono dare un valore aggiunto".

"E, in questo senso, spiega il dottor **Stefano Rusconi**, dell'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Milano, entra il concetto di semplificazione: poiché la terapia antiretrovirale *long term* si associa ad effetti collaterali importanti (tossicità dei farmaci) con perdita progressiva dell'aderenza, è molto interessante arrivare alla semplificazione della terapia antiretrovirale dopo avere ottenuto la soppressione virologica".

Terapie di mantenimento semplificate sono state condotte con successo sosti-

tuendo l'inibitore della proteasi con un NNRTI o con uno schema che prevedeva l'uso di 3 NRTI.

L'uso di una semplificazione della terapia con 3 NRTI, diversamente dalle combinazioni di NNRTI, garantisce in caso di fallimento una resistenza monoclasse che, risparmiando molecole di altre classi, lascia aperta la possibilità di utilizzare numerose terapie alternative. Oggi, infatti, anche se non sono stati completamente chiariti gli elementi prognostici che permettano di scegliere i candidati per una terapia di semplificazione con 3 NRTI, in molte situazioni non si possono mantenere per tempi troppo lunghi terapie complesse e gravate da tossicità.

Nei pazienti intolleranti agli NNRTI e che non albergano mutazioni agli NRTI per precedenti terapie subottimali, la semplificazione con 3 analoghi nucleosidici presenta vantaggi particolarmente importanti, a livello di metabolismo glucidico e lipidico, di miglioramento dell'adesione e della qualità della vita.

Perché semplificare?

La semplificazione terapeutica può avere lo scopo di ridurre la complessità dello schema terapeutico, in termini di restrizioni dietetiche, di numero di compresse giornaliere e di somministrazioni. Una delle principali condizioni che giustifica il cambiamento della HAART, pur in presenza di un'efficacia comprovata, è lo sviluppo di eventi avversi (in particolare dislipidemia, resistenza insulinica,

modificazioni morfologiche del corpo) o di intolleranza agli NNRTI.

In quale paziente semplificare la terapia?

I fattori prognostici favorevoli e predittivi del successo della terapia di semplificazione sono stati identificati nella prolungata soppressione della viremia, l'assenza di precedenti terapie subottimali e bassi livelli di DNA provirale. Possono essere implicati altri fattori virologici ed immunologici oltre che di immunità naturale, che svolgono un ruolo sostanziale nella risposta alla semplificazione. Con l'obiettivo di delineare meglio le caratteristiche di questi pazienti, sulla base della letteratura internazionale e di esperienze cliniche personali di un gruppo di infettivologi, si è svolto a Milano sotto la presidenza del professor Moroni il Forum HIV "Verso la semplificazione della terapia antiretrovirale", dal quale sono emerse una serie di interessanti indicazioni pratiche nelle diverse condizioni cliniche per l'utilizzo della terapia con 3 nucleosidici.

Le situazioni cliniche

- **Semplificazione:** esiste la possibilità di semplificare a ABC + AZT + 3TC (TZV) in pazienti in prima linea terapeutica con successo virologico e 0 o 1 TAM al basale. La scelta di questi pazienti dovrà essere effettuata al basale, in modo da evidenziare i pazienti da sottoporre a semplifica-

zione terapeutica con TZV o TZV + TDF in sicurezza.

- **Intolleranza:** nei soggetti che rispondono ma che per vari motivi sono intolleranti agli NNRTI (allergie, effetti sul SNC, aumento degli indici epatici, dislipidemia), la semplificazione con 3 NRTI è un'opzione interessante, soprattutto nei casi in cui sono assenti le mutazioni legate a resistenza, lipodistrofia è positivo, così come lo è sul miglioramento dell'adesione rispetto ad uno schema comprendente i PI.
- **Il paziente psichiatrico:** poiché il problema psichiatrico è e resta prevalente rispetto a quello dell'HIV in fase sintomatica, richiede psicoterapia o farmacoterapia. Si deve valutare se la HAART potrà aggravare la psicosi, se aumenterà la tossicità dei farmaci antipsicotici, o il contrario, garantendo un'adesione adeguata alla terapia antiretrovirale. I pazienti psichiatrici in HAART con buona adesione presentano efficacia e tossicità paragonabile e quella della popolazione non psichiatrica. Una HAART a 3 nucleosidici non sembra indurre problemi psichiatrici di rilievo nei pazienti che non presentino patologie di natura psichiatrica prima dell'inizio della HAART.
- **Il paziente epatopatico:** lo switch alla terapia di semplificazione con TZV è indicato nei pazienti con steatosi

Nei pazienti intolleranti agli NNRTI e che non albergano mutazioni agli NRTI per precedenti terapie subottimali, la semplificazione con 3 NRTI presenta vantaggi particolarmente importanti, a livello di metabolismo glucidico e lipidico, di miglioramento dell'adesione e della qualità della vita

Nel Forum HIV di Milano sono state presentate diverse situazioni cliniche di utilizzo di 3 NRTI sia per una maggiore semplificazione in prima linea sia per intolleranza

medio-severa, nei soggetti con citolisi epatica lieve-media, nel paziente con diabete mellito e dislipidemia, nelle donne in soprappeso. Altri candidati sono i pazienti epatopatici, anche con patologia avanzata e/o candidati al trapianto d'organo, per mantenere sotto controllo la viremia HIV.

- *Il paziente tossicodipendente*: per la gestione dei pazienti tossicodipendenti candidati alla semplificazione, è necessario impostare una terapia antiretrovirale che possa garantire una aderenza elevata, che sia priva di tossicità soprattutto epatica, per il problema delle coinfezioni.
- *I pazienti non aderenti*: alcuni schemi antiretrovirali, come AZT + 3TC + ABC, hanno ottenuto buoni risultati quando utilizzati nelle strategie di semplificazione e nell'induzione-mantenimento dopo una terapia potente atta a sopprimere la replicazione virale. In presenza di problemi di aderenza ai farmaci, lo schema basato su 3 nucleosidici resta un'opzione valida. Gli altri schemi disponibili hanno un buon potere soppressivo nei confronti di HIV ma presentano una bassa barriera genetica allo sviluppo di resistenze, specialmente la mutazione K65R a livello della trascrittasi inversa, e l'inclusione di un analogo timidinico riduce il rischio di sviluppare questa mutazione.
- *Nell'ambiente penitenziario* la problematica "HIV" presenta dimensioni

e caratteristiche peculiari rispetto alla comunità libera per una maggiore alta prevalenza e la maggiore rappresentazione, nella popolazione HIV-infetta, di categorie "difficili", tenendo anche conto dei fattori complicanti ambientali e relazionali tipici di questo contesto. Per questi motivi, un elevato grado di aderenza alla ART costituisce un'esigenza critica. I regimi semplificati e ben tollerati di ART favoriscono un'aderenza elevata poiché in questo contesto consentono una maggiore applicabilità della DOART (terapia antiretrovirale direttamente osservata), sono meglio accettati dai detenuti, anche per le problematiche relazionali di questo ambiente, facilitano la continuità terapeutica dopo il ritorno nella comunità libera. Una strategia di semplificazione ART basata sull'impiego di 3 NRTI può trovare una indicazione peculiare in quanto: risponde ai requisiti della semplicità posologica e tollerabilità sopra auspicati e l'alta efficacia derivante dall'elevato grado di aderenza è stata documentata in questo contesto.

- *Nella coinfezione epatica*, è importante limitare l'utilizzo di TZV alle epatiti Child A e B, limitando la tossicità HAART-correlata in pazienti coinfeziti dopo che hanno raggiunto la soppressione virale. TZV presenta, inoltre, scarsi effetti metabolici e una emivita intracellulare ottimale in caso di tossicità. "All'interno di una strategia di semplifica-

zione basata su AZT + 3TC + ABC - conclude il professor Moroni - è importante riuscire a "ritagliare" delle nicchie importanti per un utilizzo razionale del farmaco in casi selezionati, mantenendo come criterio di scelta principale la soppressione virale e la mancata comparsa di più di 2 TAMs e

interrompendo la terapia dopo 2 riprese della replicazione virale."

"E' anche importante - aggiunge il dottor Rusconi - programmare una strategia alternativa per il fallimento che, in generale, può basarsi su 3TC + ddI + un PI potenziato da ritonavir".

E' importante identificare delle "nicchie" per un utilizzo razionale della combinazione AZT+3TC+ABC in casi selezionati

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, Miralles C, Videla S, Martinez E, Miranda J, Muñoz-Moreno JA, De la Torre J, Prieto A, Vilades C, Clotet B and the SimplifiedHAART Study Group.** Antiretroviral Treatment Simplification With 3 NRTIs or 2 NRTIs Plus Nevirapine in HIV-1-Infected Patients Treated With Successful First-Line HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* Volume 39, Number 3, July 1 2005.
2. **Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, Davos EA and Shaefer M for the ESS40013 Study Team.** Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *JAIDS* 2005.
3. **Latham V, Stebbing J, Mandalia S, Michaidis C, Davies E, Bower M, Gazzard B and Nelson M.** Adherence to Trizivir® and tenofovir as a simplified salvage regimen is associated with suppression of viraemia and a decreased cholesterol. *JAC* 2005.
4. **Cuzin L, Pugliese P, Bugnon F, Delpierre C, Cua E, Billaud E, Massip P, Raf F and Dellamonica P.** Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor- vs. nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens as first-line therapy: efficacy and durability in a prospective cohort of French HIV-infected patients. *HIV Med* 2005.
5. **Berenguer J, Perez-Elias MJ, Bellon JM, Knobel H, Rivas-Gonzalez P, Gatell JM, Miguez M, Hernandez-Quero J, Flores J, Soriano V, Santos I, Podzamczar D, Sala M, Camba M, Resino S and the Spanish Abacavir, Lamivudine, and Zidovudine Cohort Study Group et al.** Effectiveness and Safety of Abacavir, Lamivudine, and Zidovudine in Antiretroviral Therapy Naïve HIV-1-Infected Patients. Results From a Large Multicenter Observational Cohort. *JAIDS* 2006.
6. **Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, Tashima KT, Averitt D, Wannamaker PG, Williams VC, Shaefer MS, Pakes GE and Pappa KA on behalf of the WESS40002 study team.** A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir®, Combivir®/nefinavir, and lamivudine/stavudine/nefinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naïve patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med* 2006.
7. **Katama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, Lefeuvre A, Mameet JP and Beauvais L on behalf of the AZL30002 European study team.** TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir™ (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003.
8. **Maggiolo F, Ripamonti D and Suter F.** Switch strategies in patients on effective HAART *JAC* 2005.
9. **Cohen C, Elion R, De Jesus E, Redfield R, Gathe J, Hsu R, Yau L, Ross L, Ha B for the COL40263 study team.** Week 48 Analysis of Once-Daily (OD) Trizivir (TZV) and Tenofovir DF (TDF) in Antiretroviral Naïve Subjects (COL40263). Poster H-521. ICAAC 2005.

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. Cargnel, Milano
G. Carosi, Brescia
A. Castagna, Milano
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 valutarne la pubblicazione sulla testata.