

GLOBAL AIDS: NOVITA' E CONFERME

PAROLE CHIAVE: Trasmissione da siringa, Allattamento materno, Comportamenti a rischio, Vaccini MSM-HIV ed Internet, Farmacogenetica, Lipodistrofia, Epatiti ed HIV, Donne ed HIV

Note di Epidemiologia

Non è più esatto che nei Paesi in via di sviluppo il rapporto sessuale non protetto costituisca la via di trasmissione principale in quanto si è fatta strada la diffusione dell'eroina per endovena (IDU). Nella Thailandia del Nord, vero laboratorio umano per la creazione di situazioni epidemiche, i coscritti che provengono dalle aree rurali si contagiano sempre di meno attraverso contatti sessuali con "lavoratrici del sesso", anche perchè la prevenzione (educazione sessuale, distribuzione di preservativi) ha funzionato, in quanto la frequenza di sieropositività fra le reclute per contagi sessuali si è abbassata dall'11% del 1991 al 2,4% del 1998 (1).

Il gruppo dei coscritti è rappresentativo della popolazione giovanile thailandese poichè vengono estratti a sorte dai registri anagrafici e non sono pre-selezionati. Nello stesso gruppo le infezioni HIV da uso endovena di eroina sono passate dall'1% del 1991 al 25,8% del 1998; il passaggio è stato in parte determinato dalla circolazione di eroina con grado elevato di purezza. Questo trend, secondo il mensile dell'UNODCCP di marzo 2.002 (2), è presente in Kenia, Nigeria e Sud Africa. Il 4% dei casi di HIV/AIDS del Nord Africa si verificano fra IDU; nelle isole Mauritius, nelle quali l'endemia HIV è bassa, il 21% dei casi è fra IDU; in Nigeria una recente indagine condotta a Lagos ha messo in luce una prevalenza del 9,8% di HIV+ fra i tossicodipendenti da eroina e cocaina contro un 5,4% di positività fra coetanei non abusatori di droghe. Nel nuovo piano dell'UNDCP e dell'UNAIDS per l'Africa si prevede l'integrazione di attività di prevenzione dell'abuso di droghe nei programmi anti-AIDS.

Ma non esiste solo il problema africano (su 40 milioni di infezioni 28,1 sono nell'Africa al disotto del Sahara) in quanto una diffusione di focolai epidemici più recente è quella dell'Europa Orientale e dell'Asia Centrale (3), aree nelle quali il numero delle nuove infezioni è 15 volte superiore rispetto a quello che si notificava 3 anni or sono e quasi sempre la prima causa è legata all'IDU.

Nel corso della speciale sessione delle N.U. tenutasi nel giugno 2.001 sono stati approvati numerosi documenti e raccomandazioni che, pur non avendo valore cogente per gli Stati membri, giungono ad affermazioni importanti soprattutto a tutela dei diritti umani fondamentali. In effetti è stato notato da Cruskin (4) che la dichiarazione sui diritti umani da rispettare, rimanendo isolata nel contesto di altre dichiarazioni, assume minor valore. Avrebbe dovuto, invece costituire una sorta di minimo comune denominatore per tutti i lavori. Ad esempio quando viene sottolineato il problema dell'AIDS fra le donne viene appena accennata la condizione minoritaria per l'accesso ai servizi sanitari.

Rimane comunque lo stigma negativo anche in Occidente se è vero che (5) 1 americano su 5 ha dichiarato recentemente di "temere" i malati di AIDS. Altro aspetto

dello stigma è la percezione negativa dell'omosessualità che viene interiorizzata dagli stessi gay; oggi è “politically correct” chiamarli MSM (Men who have Sex with Men).

Come ricorda Parker (6) le proiezioni dell'UNAIDS (cioè della speciale Agenzia delle NU per l'AIDS) e della Banca mondiale rispetto alla percentuale di decessi per malattie infettive, che oggi si attribuisce all'HIV, nei Paesi in via di sviluppo passerà al 37,1% nel 2020. L'ineguaglianza epidemiologica diventerà maggiore con assoluta prevalenza dell'AIDS nelle aree più povere del Mondo e l'attenzione e tensione internazionale per la lotta contro il terrorismo possono ridurre l'impegno internazionale nei confronti dell'arresto della dilagante epidemia.

Trasmissione per via verticale: laddove prevenzione e trattamento funzionano si è scesi dal 19% del 1993 al 3% del 2000 (7), soprattutto dopo il passaggio dalla monoterapia con zivudina, nel secondo e terzo trimestre, alla terapia tripla.

Se anche a Baltimora non è stato possibile effettuare il test sierologico a tutte le gestanti, nei Paesi africani alle difficoltà economiche e strutturali si aggiunge il timore dello stigma della sieropositività da parte delle donne (8) ed anche il senso di impotenza per l'impossibilità di assicurare un adeguato trattamento. A fronte delle resistenze culturali si può sperimentare il sistema di counseling attraverso il quale la risposta del test è conosciuta solo dall'operatore. Va anche ricordato che nei Paesi africani le donne non sono in contatto con i Servizi sanitari che, solo in parte, sono noti ai loro mariti.

D'altra parte, situazioni culturali non dissimili persistono nelle minoranze etniche immigrate in Gran Bretagna (9); i fattori di rischio sono soprattutto la residenza a Londra, o per le IDU in Scozia, la giovane età, l'anamnesi di molti partner sessuali ed essere utente di Servizi di diagnosi e cura per le malattie a trasmissione sessuale (l'Inghilterra è un serbatoio "storico" di notificazione di casi HIV+). Il confronto è avvenuto fra 317 donne HIV+ e 3.625 coetanee non infette; un altro fattore di rischio è stata l'anamnesi di interruzioni di gravidanza.

In quell'area multietnica che è la California più che l'appartenenza all'etnia minoritaria (ispanica, afro-asiatica, europea) ha ovvia importanza la molteplicità dei rapporti sessuali, l'anamnesi di MTS, l'anamnesi di abusi infantili e di maltrattamenti da parte dei partner. E' questa una condizione tipica dell'inferiorità culturale di alcune etnie e la violenza subita nell'infanzia, lo ricordiamo, rientra anche nei fattori di rischio per l'abuso di droghe (10). Si presupponeva che i focolai maggiori di sieropositività fossero a carico delle donne afro-americane residenti nei grandi centri. Invece partendo da un campione di donne afro-americane beneficiarie di un programma speciale di integrazione alimentare per donne e bambini poveri ed analizzando le risposte a domande relative ai comportamenti ed atteggiamenti a rischio HIV, si sono evidenziati, proprio fra le donne residenti in aree rurali, atteggiamenti a rischio, quali (11):

- mancanza di informazioni circa i rischi di contrarre l'HIV nel corso di precedenti gravidanze;

- assenza di notizie circa il sierostato del partner;

- convincimento diffuso sulla siero negatività del partner anche in assenza di risultati di test;

Pertanto anche fra le donne di minoranze che vivono in ambiente rurale non va trascurata l'informazione e lo screening.

Allattamento materno e trasmissione HIV: è un dato acquisito che la monoterapia antiretrovirale nel corso della gestazione, parto e periodo neonatale, riduce di 2/3 la frequenza della trasmissione verticale, ma questo solo se la madre non allatta (12).

Il cesareo elettivo riduce ulteriormente a metà il rischio ma sempre in condizioni di non allattamento: in queste situazioni il rischio di trasmissione è pari al 2% (12). Come fare? i vantaggi dell'allattamento materno sono ovvi in Paesi a basso livello igienico nei quali la preparazione della formula è un rischio effettivo di gastro-enterite.

Quando come a Nairobi si è effettuata una ricerca randomizzata fra il 1992 ed il 1998 su 401 neonati da madre HIV+ nella quale per randomizzazione si sono assegnati all'allattamento al seno od alla formula preparata (con acqua sicura ed educazione alimentare), la mortalità nei primi due anni non è stata molto diversa: 20% in quelli allattati artificialmente contro un 24% del gruppo allattato al seno. Fra questi ultimi si sono osservati indici nutrizionali migliori specie nei primi sei mesi di vita (13); appare molto importante il fatto che entrambi i gruppi godevano di assistenza sanitaria.

Secondo il Progetto SIMBA (Stopping Infection from Mother to Child via breastfeeding) presente in diversi Paesi africani (14) durante tutto il periodo dell'allattamento viene somministrata ai neonati lamivudina o nevirapina e per altre 4 settimane dopo la fine dell'allattamento. Le madri avevano ricevuto il trattamento antivirale dalla 36esima settimana di gestazione fino ad una settimana dopo il parto. L'infezione neo-natale viene accertata con la PCR sul DNA. Gli ospedali coinvolti sono a Kampala ed a Kigali (Uganda e Ruanda).

Un secondo approccio preventivo è il PETRA che si basa sul proseguimento della chemioterapia alla madre allattante in modo che il neonato riceva il farmaco attraverso il latte. Comunque il successo della zivudina come arma di profilassi della trasmissione verticale ha continuato ad essere efficace come al tempo del famoso esperimento PACTG 076 (15). L'azione antivirale non è poi entusiasmante ma si deve ricordare come la profilassi dia risultati anche per quanto riguarda la prevenzione di quelle nascite premature che concorrono a peggiorare la prognosi dell'infezione da HIV. Dal punto di vista comparativo la nevirapina in monodose alla madre al momento del parto ed al neonato entro le prime 72 ore dalla nascita ha una efficacia maggiore del 47% rispetto alla zivudina.

Nei Paesi industrializzati si pone tuttavia il problema del possibile effetto teratogeno dei farmaci HAART; in non pochi casi le gravidanze in donne HIV+ iniziano quando si è già sotto HAART e, forse, il miglioramento delle condizioni generali dovuto alle cure può essere stato uno dei motivi della ricerca ed accettazione della gravidanza e fissazione dell'obiettivo di allevamento del figlio e vengono a mancare prove che escludano la teratogenicità (del resto per lo stesso metadone a lunga azione, il LAAM, mancando prove sulla non teratogenicità è necessario per le donne presentare certificazione di non gravidanza). Sappiamo però che i farmaci combinati aumentano il rischio di prematurità cioè incidono sulla qualità del prodotto del concepimento aumentando i rischi per i neonati.

Considerando il problema donne ed HIV (16) non si deve trascurare il rischio maggiore di contagio costituito dall'ampia superficie mucosa dell'apparato genitale e la sua recettività. Intanto se il partner è sotto HAART è ben vero che si riduce il rischio "quantitativo" di trasmissione ma si aumenta quello di contagio con ceppi multiresistenti.

Si punta comunque a trattamenti che possano aumentare la produzione locale di CTL (specie VD8) che siano in grado di arrestare la replicazione virale.

Alle donne HIV+ si riduce l'intervallo fra un PAP test ed il successivo, dato il rischio elevato che comporta la formazione di un CIN versus un tumore cervicale squamoso. Quest'ultimo riconosce come co-fattore il Papillomavirus Umano (HPV); studiando la storia naturale delle lesioni pre-cancerose del collo dell'utero si è costruito teoricamente un modello probabilistico di calcolo del costo/efficacia di associare al classico esame citologico del Pap test la ricerca del DNA dell'HPV (17). Aggiungendo il test del DNA HPV ai primi due PAP test in tutte le HIV+ si ha una migliore organizzazione degli screening.

Ma anche volendo risparmiare le ricerche del DNA si potrebbe accogliere il suggerimento di Giancotti (16) di utilizzare ulteriori strumenti diagnostici nelle donne HIV+ che presentano perdite vaginali consistenti.

Le differenze fra i due sessi vengono confermate:

1. A parità di CD4 le donne hanno una carica virale inferiore, ma dopo 5 anni non si riscontrano più differenze: forse è necessario modificare i criteri virologici di ammissione all'HAART per il sesso femminile?
2. Vi sono donne che producono risposte immunitarie locali CD4/CD8 potenti per cui evitano la replicazione anche di cariche virali consistenti.

Universo MSM (omosessuale)

Una caratteristica dei MSM è quella di ripetere più volte gli esami sierologici e si calcola (18) che il 20% del bilancio dei Centres di Atlanta destinato alla prevenzione sia impegnato per venire incontro a molti ansiosi (i well-worried) e a coloro che persistono nelle pratiche sessuali ad alto rischio.

Reclutando 3.430 giovani frequentatori di locali affollati da gay il Gruppo di Studio sulla Salute dei Giovani (California) in età 15-22 anni ha rilevato come il 35% non si fosse mai sottoposto ad esame sierologico, il 39% aveva praticato 1-2 test occasionali, mentre il 39% poteva rientrare nella categoria dei ripetitori essendosi sottoposto a più di 3 prelievi. I comportamenti sessuali di questo gruppo di ripetitori erano a maggior rischio rispetto a quelli dei MSM che non avevano ritenuto necessario ricorrere all'esame sierologico. Più del 75% dei ripetitori si erano infettati nello spazio di un anno dopo l'ultimo test negativo. I "novelli", cioè coloro che per la prima volta avevano richiesto il test, si comportavano nei confronti dei Servizi sanitari analogamente ai ripetitori; inoltre avevano fatto passare almeno due anni da una serie di rapporti ad alto rischio prima di sottoporsi al test. Evidentemente l'opera di counseling che accompagna ogni prelievo è scarsamente efficace in quanto segue una trafila di routine e non è mirata al caso specifico cioè al rischio del MSM. Si suggerisce di impiegare tecniche comportamentali in questi contatti pre e post-prelievo e di fornire informazioni, indirizzi ed inviare appelli nei locali dove si concentrano i gay, con particolare riguardo per gli orari e le sedi dei prelievi gratuiti.

Nella comunità gay di S. Francisco l'introduzione in terapia dell'HAART non sembra aver portato ad una riduzione dei nuovi contagi: nel 1999 il 54% degli MSM HIV+ era sottoposto ad HAART ma l'incidenza annuale delle nuove infezioni fra MSM non solo non è diminuita ma è aumentata dal 2,1% all'anno al 4,2%, arrivando al 5% laddove è in atto il test anonimo (19). Il che significa che pur abbassandosi il carico virale degli MSM

sottoposti a terapia intensiva, non si è riusciti ad incidere sui loro comportamenti che evidentemente sono diventati ancor più a rischio.

Kaposi-MSM-infezione con l'herpes virus-8 (KSHV): rimanendo nella baia di S. Francisco si è potuta delineare la storia naturale della infezione con l'herpes virus-8 siglato anche come KSHV e ritenuto la causa o concausa del Sarcoma di Kaposi. La conservazione di campioni di siero prelevato da MSM già nel periodo 1978-79 e periodicamente nei periodi successivi ha consentito di dimostrare come l'infezione da KSHV fosse diffusa fra gli MSM californiani ancor prima dell'arrivo dello HIV (20) e, per quanto riguarda le modalità di contagio, il rapporto anale passivo fosse quello più a rischio (senza trascurare l'anale-orale e l'orale). Ora mentre nello stesso gruppo le infezioni da HIV sono diminuite dal 49,5% del 1985 al 17,6% del 1994-95, la frequenza delle infezioni da KSHV è rimasta pressochè immutata dal 1984 al 1998 (intorno al 26,4%). E' evidente che le modeste modifiche nel tipo di rapporto omosessuale (rapporto protetto soprattutto) non hanno inciso sulla circolazione di herpes virus-8 che è assai probabilmente molto più "antica" di quella dell'HIV.

L'indagine veronese e romana sulla circolazione dell'HHV-8 fra gli HIV+ prende in esame le differenze fra il 1986-88 e il 1997-98 (21): rispettivamente 206 sieropositivi nel primo periodo e 177 nel secondo; considerando i tassi di anticorpi anti-litici e di quelli anti-latenti si rileva un raddoppio fra i due periodi, ma solo fra gli IDU, rimanendo gli omosessuali come il gruppo a maggior rischio di contagio. Vi è stata anche una concordanza fra infezione con HHV-8 ed infezione con HBV, anche essa dovuta a contagio omosessuale.

Non sembra che nei gruppi di IDU contagiati dall'HHV-8 si sia diffusa l'omosessualità ed i dati dell'indagine italiana vanno presi con cautela in quanto rispetto alle popolazioni reclutate nei serbatoi dell'MSM USA il numero di soggetti testati è ridotto. E' probabile che l'infezione da HHV-8 fosse diffusa fra gli MSM ancor prima dell'epidemia HIV con forme sub-cliniche in quanto solo la coinfezione con l'HIV comporta lo sviluppo del sarcoma. Si pensava che l'effetto delle HAART portasse ad una riduzione anche delle infezioni con l'HHV-8 ma questo non è avvenuto, per cui persiste la differenza.

Va anche segnalato che i meccanismi di diffusione del KSHV (22) e dell'HIV non sono tutti eguali e con lo stesso peso. Ad esempio, si differenziano a seconda che la via di contagio sia il rapporto ano-genitale o quello orale. Il DNA del KSHV è stato ritrovato nella saliva, mentre le cariche virali nello sperma sono basse. In una coorte di 675 MSM di Rio de Janeiro nel periodo 1994 e 96 abusatori di crack-cocaina MSM la frequenza dei rapporti anali recettivi può essere messa in relazione con bassa scolarità e condizioni economiche scadenti, pur essendo diffusa una autopercezione di vulnerabilità.

Stante il lungo periodo di incubazione dell'AIDS, è probabile che l'infezione dei malati di 25-30 anni di età sia stata acquisita durante l'adolescenza; comunque fra i casi di AIDS che sono stati notificati negli USA fra la fascia di popolazione 13-24 anni, nel 53% dei casi trattasi di MSM.

Comunque i comportamenti a rischio sono cominciati durante l'adolescenza e pertanto appare interessante il risultato di una indagine nazionale che ha considerato in confronto varie categorie di sessualità, con particolare riguardo per l'omosessualità ed la bisessualità (23); mentre i comportamenti a rischio dei giovani eterosessuali si sono ridotti nel tempo quelli degli YMSM (Youth Men who have Sex with other Men) sembrano

accentuarsi. Invece è noto come i messaggi verso la prevenzione abbiano fatto presa sugli MSM adulti. E' probabile che il successo delle terapie intensive abbia ridotto il timore, anche perchè come è noto gli MSM anziani hanno ancora vivo il ricordo dei compagni morti di AIDS, mentre fra i più giovani prevale un fatalismo. Si configurano, inoltre differenze fra MSM e bisessuali. Questi ultimi presentano una accentuazione dei comportamenti ad alto rischio, per cui le campagne preventive devono tener conto della loro presenza e nell'ambiente scolastico delle possibilità di estensione dei contagi.

Esiste una sottostima dei casi di morte per AIDS? Si tratta di verificare l'accuratezza delle registrazioni sia dei casi conclamati (registrazione che in molti Paesi presenta vantaggi amministrativi) e quella delle cause di morte. Queste ultime possono essere non strettamente legate alla progressione della malattia, ma nel caso della area di S.Francisco tutti, o quasi tutti coloro che a suo tempo sono stati registrati come positivi, vengono sottoposti ad autopsia dal coroner o dai Servizi di Medicina Legale (24). Vengono anche sottoposte a revisione le cartelle cliniche di coloro che, pur non essendo stati segnalati in vita, presentano all'autopsia quadri riferibili all'AIDS e conferme di laboratorio. Su quasi 2.000 cadaveri esaminati il 9% era HIV+ e fra questo gruppo il 60% presentava manifestazioni patologiche tipiche dell'AIDS. Comunque la concordanza notificazioni in vita/conferma diagnostica alla morte, è stata del 93%. Trattavasi in maggioranza di maschi al disotto dei 40 anni, di etnia asiatica e di nativi americani. La causa principale di morte è stata il suicidio in seguito ad overdose. Il che significa che:

- 1) Il sistema attuale di incrocio dei dati funziona;
- 2) Si deve rafforzare l'intervento dei Servizi di salute mentale fra MSM e tossicodipendenti a rischio HIV per la prevenzione del suicidio e dell'overdose (che come sappiamo può in diversi casi avere una base comune nel desiderio di annullamento).

Internet ed AIDS

Era inevitabile che le informazioni e le possibilità di collegamento venissero utilizzate dai malati di AIDS e dagli HIV+; del resto sono ormai antichi i rapporti via Internet fra malati di tumore, di diabete e di artrite reumatoide. Purtroppo in non pochi casi la situazione culturale ed economica dei malati di AIDS impedisce il possesso e l'utilizzazione dei sistemi elettronici. In una indagine condotta fra 175 uomini e 84 donne con AIDS reclutati presso ambulatori per malattie infettive (25) è risultato che solo poco più della metà aveva usato Internet. Trattavasi, naturalmente, di persone con buon livello culturale ed economico che aveva acquisito sufficienti conoscenze in tema di HIV ed AIDS e che era disposta a partecipare alla sperimentazione di nuove terapie e, comunque, a collaborare alla raccolta di dati, soprattutto sugli effetti collaterali di terapie. Certo non mancano i rischi di diffusione sia di messaggi su cure alternative non collaudate, con commercializzazione clandestina di prodotti cosiddetti "naturali" e/o di vere e proprie droghe. Da un punto di vista generale i malati che usano Internet come fonte di informazione, formazione e di acquisti, presentano migliori condizioni di salute e cariche virali più basse.

Confrontando le caratteristiche di un gruppo di MSM che usa Internet come fonte di informazione ed uno di malati che fanno capo ai ritrovi gay e agli altri posti di incontro di MSM, si è visto che fra i primi l'età media era maggiore ma il livello scolare più basso. E' anche probabile che questo livello culturale più basso costituisca una remora per la

frequentazione di pub e club ritrovi di "gay raffinati" (26). Fra coloro che usavano Internet come fonte di informazione la percentuale dei bisex era più elevata, ma non vi erano differenze nei tipi e nella frequenza dei rapporti a rischio.

Netta è stata la riduzione delle infezioni da HIV fra gli IDU di New York, ma quando alla tossicodipendenza coesisteva una situazione di omosessualità non si è riscontrata la medesima riduzione. Presso il Beth Israel Medical Center (27) dal 1990 vengono seguiti gli IDU in via di detossificazione metadonica. I prelievi venivano effettuati con counseling che comprendeva l'esame dei comportamenti sessuali e, quindi, era possibile, attraverso intervista faccia a faccia, individuare gli MSM. Nel periodo 1990-94 la di HIV e la frequenza di comportamenti a rischio erano maggiori fra gli IDU MSM (60,5% contro 48,3%). Successivamente vi è stata una diminuzione in entrambi i gruppi, ma quello IDU-MSM ha mantenuto il primo posto (la riduzione è stata pari al 15%). Viene discussa l'opportunità di elaborare messaggi educativo-preventivi rivolti alla categoria degli IDU/MSM, se non attraverso impostazioni multidimensionali.

Fra gli IDU ammessi ai trattamenti in 6 grandi Centri USA gli esami sierologici sistematici hanno mostrato una maggiore prevalenza di positività sia per l'HIV che per l'HBV e l'HCV fra gli abitanti delle città della costa orientale (28). La prevalenza aumenta con il crescere dell'età; la maggiore concentrazione nelle città della costa orientale probabilmente è legata all'influenza negativa dei suburbi sovraffollati abitati da minoranze etniche, mentre sulla costa occidentale la densità abitativa è minore. Rimane sempre in primo piano la elevata sieropositività fra i "novizi" i quali, probabilmente, non hanno recepito i rischi dell'AIDS rispetto ai più anziani che, a suo tempo, sono stati testimoni del "massacro" dei loro amici.

Siringhe

Lo scambio delle siringhe ha avuto negli USA un avvio difficile avendo contro non solo le disposizioni di Legge ma anche, ad esempio, gli esponenti della comunità afro-americana. Vi è stato poi l'effetto "Vancouver", la città canadese dove un dato statistico, diffuso senza opportuni controlli, sembrava dimostrare un peggioramento della mortalità fra IDU quando lo scambio di siringhe era diffuso; ciò ha rafforzato il partito dei divieti. Si è poi visto che nella città canadese il grado di gravità della tossicodipendenza era assai rilevante e poteva di per se stesso spiegare la mortalità elevata.

Vi è stata poi una resistenza da parte degli epidemiologi (28). Gli epidemiologi basandosi sulla forza dell'evidenza hanno costituito un ponte fra i politici e la comunità degli IDU. E' necessario che epidemiologi e ricercatori protestino contro le restrizioni dei fondi e le impostazioni non derivanti da obiettività scientifiche.

La disinfezione delle siringhe ha costituito per più di un decennio una misura di riduzione del danno e le soluzioni di ipoclorito di sodio sono entrate nel bagaglio degli operatori da strada. Non sono mancate le segnalazioni di scarsa o nulla efficacia per cui gli epidemiologi della Yale University (30) hanno sperimentato in Laboratorio l'efficacia di soluzioni diverse di Ipoclorito di Na simulando le condizioni di frettolosa preparazione delle dosi e di lavaggio empirico delle siringhe, con particolare riguardo per il ruolo del cosiddetto "booting", cioè dell'aspirazione di sangue e di mescolamento per aumentare l'effetto della dose. Si sono anche testati diversi tipi di siringhe (anche se fra gli IDU quelle

da insulina sono le più diffuse) e la quantità di sangue è stata in media di 25 µl (forse eccessiva).

Va ricordato che a temperatura ambiente il virus può rimanere attivo per 5 giorni; l'azione delle diluizioni della varechina è nulla sulla replicazione virale. Va usato l'ipoclorito a concentrazione massima. Eguale effetto può avere un triplice risciacquo con acqua non contaminata, misura impossibile da applicare nelle condizioni di iniezione su strada. Non si è studiata l'efficacia del trattamento disinfettante sui virus epatitici B e C, efficacia che probabilmente è ancor più ridotta se si tiene conto che laddove la percentuale di sieropositività per l'HIV è bassa (come nel Nord Europa) quella per l'HCV è quanto mai elevata. Molte iniezioni su strada vengono fatte sull'auto, cioè in posizioni scomode e in concreta impossibilità di procedere a qualsiasi tipo di lavaggio. Pertanto appare prioritaria la distribuzione di siringhe.

Un altro effetto della maggiore sopravvivenza degli HIV+ può portare alla emersione di infezioni opportunistiche che vengono in gran parte diagnosticate post-mortem. La retinite da CMV è stata la infezione maggiormente riscontrata nel reperto autoptico (31), malgrado l'effettuazione di chemioprolifassi, e la coesistenza CMV/HIV comporta una prognosi peggiore. Va rilevato come in Scandinavia la registrazione dei casi di HIV e dei dati clinici concorda con quelli comportamentali: tutti gli infetti da CMV in realtà erano omosessuali.

La coinfezione con il virus C dell'epatite nel passato è stata trascurata, a fronte della imponente progressività della infezione da HIV: ma dopo il prolungamento della vita degli HIV+ si realizzano le conseguenze della coinfezione con un virus epatotossico (32). In una coorte di 166 HIV/HCV confrontati con 263 pazienti infettati solo da HIV e 60 con epatite da virus C senza co-infezione HIV non si sono riscontrate differenze per quanto si riferisce alla carica virale, nè al numero di CD4+, mentre gli enzimi epatici erano più elevati e l'albumina ridotta. La mortalità è stata maggiore nei coinfetti a causa delle patologie epatiche. L'infezione HIV determina una accelerazione nella progressione della patologia da HCV. La mortalità fra i coinfetti è stata dell'11% contro un 6,8% fra quelli infettati solo dall'HIV e la differenza, come già indicato, è dovuta ad epatopatie (cirrosi, asciti, emorragie da varici esofagee, etc).

Spesso si invoca il vaccino come arma totale contro L'AIDS, ma intanto come discussione teorica si prevede che coloro che ad alto rischio vengono vaccinati con un vaccino ad efficacia parziale pensino di essere immuni e quindi accentuino i comportamenti a rischio.

Nella situazione epidemiologica iperendemica di Bangkok, gli esperti della Havard (33) hanno stimato il rischio di nuovi casi rispetto alla situazione di non vaccinazione. Si postula una efficacia del vaccino del 75%: dopo i 40 anni si avrebbe una prevalenza di HIV+ del 37% a fronte di una del 50% fra la popolazione non vaccinata. L'effetto di concomitanti modifiche dei comportamenti a rischio avrebbe seguito solo dopo vaccini a bassa efficacia (es: del 30%) se i comportamenti a rischio non si modificassero ed, anzi, peggiorassero.

L'ALVAC-HIV CP205 del Pasteur-Meriex è un virus vaccino recombinant che esprime la gag di HIV-1 (ceppo LAI); un tipo di questo vaccino ad alto titolo è stato somministrato (34) a 150 volontari HIV- arruolati in 6 località. Per due anni i vaccinati

sono stati seguiti e a distanza di 728 giorni nel 76% dei casi presentavano una elevazione dei linfociti CTL citotossici. Non si è riscontrata tossicità.

Ma intanto per le categorie a rischio vi è un vaccino, quello contro l'HBV: un gruppo di socio-psicologi di Amsterdam ha fatto circolare fra i gay un questionario relativo alle intenzioni di sottoporsi alla vaccinazione: 433 gay hanno risposto e acconsentito di esplorare il sottofondo delle conoscenze (35). Sono state individuate alcune connessioni conoscitive e, soprattutto, motivazionali che possono essere utilizzate per promuovere una adesione a programmi di vaccinazione (ad esempio nel futuro contro l'HIV). E' necessario far comprendere, non tanto il rischio generico di avere l'epatite, ma quello personale, facendo anche conoscere come diverse persone importanti la pensano in questo modo.

Sembrava che ormai L'HAART avesse risolto il problema della profilassi delle infezioni opportunistiche, ma vi sono i pazienti resistenti od intolleranti, oltre che coloro che hanno avuto una diagnosi tardiva e che, quindi, si trovano in fase avanzata con <200 CD4. Un gruppo nord-americano (36) ha sperimentato su questi pazienti diversi regimi di chemioprolifassi con farmaci associati alla zivudina (dapsone, pentamidina per aerosol). Ma il farmaco più efficace, sia nei confronti della PCP sia della polmonite, è stato il trimethoprim-sulfamethoxazolo (TMP-SMZ) per tutte le infezioni opportunistiche batteriche. Non sono state però studiate le infezioni opportunistiche virali che, ad esempio, potrebbero avere importanza per la retinite da CMV e le otiti/sinusiti.

Permane il dubbio relativo all'opportunità di trattare intensamente le infezioni da HIV primarie (37) che possono essere asintomatiche oppure dar luogo a piressia, faringite, malessere, letargia, rash maculo-papulari, ulcerazioni mucose, linfadenopatie e cefalea.

Effetti collaterali delle cure triple intensive (HAART)

Esiste una predisposizione genetica che, se individuata, potrebbe consentire l'individuazione dei pazienti che hanno maggiore propensione per reazioni di ipersensibilità nei confronti dell'inibitore della transcriptasi inversa abacavir. Infatti si tratta di portatori di un alotipo ancestrale MHC 57.1 ed il meccanismo più probabile è quello dell'attivazione del sistema immunitario. Farmaci e loro metaboliti agiscono, in queste situazioni, come apteni per l'attivazione delle cellule T ristrette nel MHC. Uno screening pre-inizio terapia potrebbe mirare la scelta dei farmaci (ad un costo però molto elevato: 500 dollari a genotest). Il costo/beneficio deriva dalla diffusione degli alotipi in causa; quando le frequenze sono dall'1 al 5% bisogna fare bene i conti e basarsi su alotipi che comportano maggiore facilità di reazioni collaterali verso una gamma di chemioterapici anti-retrovirali (38).

Per quanto riguarda gli analoghi nucleosidici, gli effetti tossici sono diretti verso i mitocondri attraverso l'inibizione del DNA della polimerasi umana: si va dall'aumento dei livelli serici di lattato alla acidosi potenzialmente letale. Nei pazienti trattati con nucleosidi e colpiti da iperlattatiemia sintomatica presso un Centro canadese di eccellenza per lo studio dell'AIDS (39) è stato confrontato il rapporto fra DNA nucleare e DNA mitocondriale, rapporto che è nettamente diminuito negli HIV+ sottoposti a terapia con nucleosidi che manifestavano iperlattatiemia. Il declino nel rapporto DNA mitocondriale/DNA nucleare precede l'aumento dei livelli venosi di lattato. Pertanto è un test utile che, oltre a tutto, può essere impiegato nelle epatiti e nei tumori.

Le alterazioni nella distribuzione dell'adipe fra i pazienti sotto terapia HAART sono collegate ad un profondo disturbo della lipidemia: diabete, ipertrigliceridemia, resistenza all'insulina. Quindi si ha:

- aumento dei depositi adiposi;
- riduzione dell'adipe sottocutaneo;
- osteopenia (emersa solo recentemente).

Sull'aumento dei trigliceridi influisce direttamente l'HIV che com'è noto favorisce la produzione di citochine come l'interferone alfa ed il TNF (40). BHC (Bodily Habit Change) è la sigla di questi effetti anti-estetici (inizialmente denominati sindrome del Bufalo); si pensava che fossero responsabili gli IP (Inibitori della Proteasi), ma poi come confermano gli specialisti del Sacco (41) colpiscono anche gli assuntori di NRTIs (Inibitori della Transcriptasi Inversa). Sono stati studiati prospetticamente 335 pazienti che in precedenza non avevano assunto HAART. Le manifestazioni a carico del tessuto adiposo possono essere di accumulo di adipe, di perdita di adipe o di perdita e contemporaneamente di accumulo anestetico in alcune parti del corpo. Assolutamente sembra essere la prevalenza femminile, indipendentemente dai dosaggi, il che fa presupporre l'influenza di un fattore ormonale.

Il quadro maldistributivo riscontrato nei pazienti trattati con HAART presso l'Ospedale San Carlos di Madrid (42) in 34 donne è riassunto nella sigla LDS (Lipodistrofia) con perdita di adipe facciale ed accumulo di adipe viscerale. Si è rilevata anche una riduzione della leptina, il che potrebbe spiegare la perdita di adipe sottocutaneo. La chirurgia estetica si sta occupando di interventi specifici sia di plastica facciale sia di eliminazione dei cuscinetti anestetici, mentre il troglitazone può ridurre la tendenza alla lipoatrofia.

Rimane sempre, come problema principale, l'alterazione dei parametri lipidici con progressione dell'aterosclerosi. Tanto è vero che i cardiologi dell'Ospedale di Digione (43) nell'11% dei pazienti sotto HAART hanno individuato, con il tracciato sotto sforzo, una ischemia miocardica silente. Erano pazienti più anziani con distribuzione tronculare dell'adipe; sarebbe pertanto opportuno effettuare un tracciato sotto sforzo nei pazienti curati con HAART che presentino alterazioni lipidiche e distribuzione tronculare dell'adipe.

Non vi sono solo gli effetti collaterali: i pazienti che hanno un'esperienza estensiva con gli inibitori della transcriptasi inversa rispondono efficacemente all'introduzione di terapie più potenti e presentano una ricostituzione immunologica durante le prime 48 settimane di cura, purchè si giunga ad una netta riduzione della viremia (44) (di per se quindi l'aumento dei CD4+ non può essere considerato come l'unico segnale).

Bibliografia

- 1) Nelson K., Eumtrakals S., Celentano I.: HIV infection in young men in North Thailandia, J. AIDS, 29: 62-68, 2002
- 2) Editor: Substance abuse and HIV/AIDS, UPDATE (United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention), marzo 2002
- 3) Northridge M.: The global spread of HIV, Am. J. Public Health, 92: 335, 2002

- 4) Gruskib S.: UN general assembly on AIDS - some lessons of the 20 years, *Am. J. Public Health*, 92: 337-38, 2002
- 5) Valdiseri L.: HIV/AIDS stigma - an impediment for public health, *Am. J. Public Health*, 92: 341-42, 2002
- 6) Parker R.: The global HIV/AIDS: structural inequalities in international health policies, *Am. J. Public Health*, 92: 343-44, 2002
- 7) Gottlieb D.: Drug therapy reduces birth of HIV infected babies from 19% to 3%, *British Med. J.*, 324: 381, 2002
- 8) Travis B.: Ensuring public health impacts of programs to reduce transmission from mothers to infants, *Am. J. Public Health*, 92: 347-50, 2002
- 9) Boisson E.V., Rodriguez L.C.: Factors associated with HIV are not the same for all women, *J. Epidem. Comm. Health*, 56: 103-08, 2002
- 10) Gail E., Wycott S.E., Myers H.: Does an history of trauma contribute to HIV risk for colored women? Implications for the policy, *Am. J. Public Health*, 92: 660-65, 2002
- 11) Crosby R., Yonber W., Diclemente R.: HIV associated history - does rural residence matter?, *Am. J. Public Health*, 92: 655-59, 2002
- 12) Newell H.C.: Prevention of mother to child transmission of HIV, *Bulletin WHO*, 79: 1138-44, 2001
- 13) Nbori-Ngachi D., Ndustei R., John G.: Morbidity and Mortality breast and formula feeding of HIV-1 infected, *JAMA*, 286: 2413-20, 2001
- 14) Giuliani M.: La trasmissione materno-fetale di HIV: il ruolo dell'allattamento materno - nuovi approcci per la prevenzione nei Paesi in via di sviluppo, *Positifs*, XII (48): 11-12, 2002
- 15) Viganò A.: La profilassi antiretrovirale nella trasmissione verticale dell'HIV nei Paesi industrializzati, *Positifs*, XII (48): 13-14, 2002
- 16) Giancotti S.: Donne ed HIV, *Positifs*, XII (48): 8-10, 2002
- 17) Goldie S., Freeberg K., Weinstein D. et al.: Cost-effectiveness of serum papilloma testing to augment cervical cancer screening in women infected HIV, *Ann. Int. Med.*, 111: 140-144, 2001
- 18) MacKellar D., Valleret L., Secure G.: Repeated testing risk behaviors and seroconversion, *J. AIDS*, 29: 76-85, 2002
- 19) Katz M., Scuwacz S., Kellog T.: Impact of active antiretroviral therapy on HIV seroincidence, *Am. J. Public Health*, 92: 388-94, 2002
- 20) Osmond O., Buchbinda S., Cheng A: Prevalence of K.S. associated herpes virus infection in homosexuals at the beginning and during HIV epidemic, *JAMA* 287: 221-25, 2002
- 21) Parisi S., Sarmati L., Pappagallo M.: Prevalence, trend and correlation of HHV-8 infection with HIV+, *J. AIDS*, 29: 295-99, 2002
- 22) Vieria de Souza C.T., Diaz Th., Siemolla F.: The association of socioeconomic status addiction to crack/cocaine and unprotected anal sex in a cohort of MSM in Rio de Janeiro, *J. AIDS*, 29: 95-100, 2002
- 23) Goodenow C., Netherland J., Szahda L.: AIDS related risk among adolescent males who have sex with males with female or both, *Am. J. Public Health*, 92: 203-06, 2002

- 24) Scheer S., McQuintly M., Denning P.: Undiagnosed and unreported AIDS deaths from the S.Francisco medical examiner, *J. AIDS*, 27: 467-71, 2001
- 25) Kalichman S., Benotsch C., Weinhart L.: Internet use among people living with AIDS: association with health information, health behaviour and health status, *AIDS Education and Prevention*, 14: 51-61, 2002
- 26) Rhodes C., Diclemente C., Cecil H.: Internet among MSM in the USA, *AIDS Education and Prevention*, 14: 41-50, 2002
- 27) Maslow C., Friedman M., Perlis Th.: Changed in HIV seroprevalence and related behavior among male injectors who do and do not have sex with men New York 1990-97, *Am. J. Public Health*, 92: 382-84, 2002
- 28) Merrill Ch., Weeksitt H., Castrucci C.: Age specific seroprevalence of HIV HBV, HCB among injecting drug users, *Am. J. Public Health*, 92: 385-87, 2002
- 29) Vlahov D., Dondes J., Goosby E.: Needle exchange program for the prevention of HIV in epidemiology and policy, *Am. J. Epidemiology*, 154: S70-75, 2001
- 30) Abdala N., Gleghorn A., Carry J.: Can HIV-1 contaminated syringes be disinfected?, *J. AIDS*, 28: 487-94, 2001
- 31) Broech Brantscete A., Lieston K., Gopa V.: CMV disease in AIDS patients: incidence of CMV disease in relation to survival in patients from Oslo, *Scand. J. Infectious Diseases*, 34: 30-55, 2002
- 32) Monga H., Rodriguez Barredes M.: Hep. C infection related to morbidity and mortality, *CID*, 32: 240-47, 2001
- 33) Bogard E., Kuntz K.: The impact of a partially effective vaccine in a population of IUD in Bangkok, *J. AIDS*, 29: 132-41, 2002
- 34) Gupta K., Hudgens L.: Safety and immunogenicity of a HIV vaccine, *J. AIDS*, 29: 254-60, 2002
- 35) Schteu M., De Wit J.F., Van Steenberg: Why do gay men want to be vaccinated against HBV?, *International J. STD and AIDS*, 13: 86-90, 2002
- 36) Dirienzo G., Van Horst Ch., Fulkelstein D.: Efficacy of TMP in the prevention of bacterial infections, *AIDS Research and Human Retrovirus*, 18: 89-94, 2002
- 37) Apoela A., Ahmed S., Ratchiffe K.: Primary HIV infection, *International J. STD and AIDS*, 13: 71-78, 2002
- 38) Telenti A., Aubert V., Spertini F.: Individualizing HIV treatment: pharmacogenetics and immunogenetics, *Lancet*, 351: 722-23, 2002
- 39) Cotè H., Brunner Z., Crais K.: Changes in mitochondrial DNA as a marker of toxicity in HIV infected, *New England J. Med.*, 346: 811-20, 2002
- 40) Martiny E., Garcia Viejo A.: Lipodistropy syndrome in patients with HIV infection, *Drug Safety*, 24: 157-66, 2001
- 41) Galli M., Ridolfi A., Adorni F.: Body habitus change in metabolic altered HIV+, *J. AIDS*, 29: 21-31, 2002
- 42) Estrada V., Serrano R., Martinez L.: Leptin and adiposity maldistribution, *J. AIDS*, 29: 32-40, 2002
- 43) Duong B., Cottin V., Pirotti L. Exercise testing for the detection of silent myocardial ischemia, *Clinical Infectious Dis. (CID)* 34:523-8, 2002

- 44) Landay A., Bettender D. Evidence of immune reconstitution in antiretroviral experiences patients with advanced HIV disease, AIDS Research and Human Retrovirus 18:95 - 102, 2002