

La pandemia mondiale HIV/AIDS e le politiche sanitarie internazionali

Parole chiave: AIDS global, UNAIDS, condom, ruolo Italia, HARRT, trattamento infezione primaria, alcol e farmacoterapia, ottimismo gay, aumento infezioni omosessuali, HIV/HCV

Malgrado i progressi nei trattamenti specifici la pandemia HIV continua ad estendersi nei Paesi in via di sviluppo; le diseguaglianze strutturali continuano ad alimentare l'epidemia in tutte le società con una crescente concentrazione dell'infezione da HIV nei settori più poveri e marginalizzati delle società. Certo la creazione del Global Fund per combattere "AIDS, Tubercolosi e Malaria" ha consentito di superare la fase degli interventi settoriali ed ha focalizzato il campo d'azione sulle condizioni socio-culturali che ostacolano l'attuazione di una più concreta prevenzione. Secondo le stime dell'UNAIDS (1) alla fine del 2000 circa 36,1 milioni di persone erano infette dall'HIV; fra questi 16,4 milioni sono donne e 1,4 milioni bambini. Dall'inizio dell'epidemia si calcola che siano morti 21,8 milioni di persone comprendenti 9 milioni di donne e 4,3 milioni di bambini. Persistendo l'attuale ritmo di diffusione si può prevedere per il 2020 che l'HIV, ora responsabile dell'8,6% dei decessi per malattie infettive, passi al 37,1% fra gli adulti in età 15-59. E' noto come nella sola Africa al disotto del Sahara vi siano 25,3 milioni di persone HIV+ contro 1 milione circa nell'America del Nord e 540.000 nell'Europa Occidentale. In Asia e nel Sud-Est asiatico siamo a quota 5,8 milioni ed in America Latina 1,4 milioni.

La causa prima di questa diffusione pandemica è dovuta all'aggravarsi delle disparità, economiche sociali e culturali. Certo, come nota Richard Parker (2), la Banca Mondiale dopo il 1990 ha accentuato il proprio ruolo di intervento per promuovere piani di prevenzione attraverso prestiti che hanno superato l'1,7 bilioni di dollari. Il tasso di interesse è basso ma si tratta sempre di prestiti che incidono sul già gravoso insieme di debiti. Il Fondo Globale "AIDS Tubercolosi e Malaria" è un fondo di donazioni che dovrebbe raggiungere nel 2005 dai 7 ai 10 bilioni di dollari; ma finora non si è superato 1,5 bilioni da parte di governi e di agenzie internazionali. Gli USA, sempre secondo Parker, hanno finora stanziato solo 300 milioni. Certo il post-11 settembre ha avuto la sua influenza, ma intanto gli altri Paesi "ricchi" esitano ad aumentare i propri stanziamenti. In un periodo nel quale la privatizzazione della sanità sta avanzando nel Mondo occidentale il possibile fallimento del Global Plan verrebbe a minare la visione della salute pubblica come un bene fondamentale.

Anche la FAO sin dal 1999 ha partecipato alle iniziative dell'UNAIDS (3) analizzando le dinamiche e le implicazioni della vulnerabilità del mondo rurale dei Paesi sede della pandemia HIV e per evidenziare quei programmi di sviluppo agricolo e sociale che possono porsi come riduzione della vulnerabilità. I gruppi più vulnerabili nel contesto dei Paesi in via di sviluppo sono costituiti da pastori nomadi, pescatori, donne sole (essendo i mariti lavoratori stagionali o emigrati), vedove dell'AIDS, giovani donne. Vi sono esempi di progetti lavorativi finanziati per lo sviluppo rurale (acquedotti, grandi dighe) che richiedendo la presenza di migliaia di lavoratori favoriscono spostamenti di massa di lavoratori ed afflusso di prostitute provenienti da altri Paesi. Al contrario, allorquando l'arruolamento di lavoratori per la costruzione di oleodotti ed acquedotti è

stato accompagnato da screening sierologici, da una intensa opera di educazione, dalla distribuzione di condoms, dal trattamento delle malattie a trasmissione sessuale come nel caso del Ciad e del Camerun, non vi è stata alcuna diffusione importante dell'HIV.

Più recentemente il Programma delle Nazioni Unite del Sud Est Asiatico per l'HIV e lo Sviluppo (4) ha segnalato tutta una serie di interventi sia a livello dell'azienda agricola (farm) sia a quello dell'abitazione familiare rurale. Si è anche tenuto conto della possibilità di assistenza per vedove ed orfani ai quali il sistema agricolo può assicurare un addestramento professionale. Di per se il sistema dell'azienda agricola cooperativa richiede trasformazioni, anche gestionali, per poter far fronte alle perdite dovute alla maggiore mortalità attraverso iniziative commerciali e sollecitazioni della collaborazione parentale. Le forze lavoro residue vanno meglio organizzate e si possono applicare sistemi di equilibrio ecologico che non richiedono l'impiego di pesticidi e di fertilizzanti, cioè di oneri rilevanti non affrontabili. In Cambogia, ad esempio, è stato possibile addestrare i contadini dei campi di riso a rispettare l'ecosistema e ad applicare culture alternative (il sistema migliore per evitare lo sviluppo degli insetti nocivi). L'addestramento viene fatto "sul campo" e, nello stesso tempo, l'assistenza sia pure minimale che viene fatta alle vedove dell'AIDS riduce il numero delle prostitute.

La Divisione della Popolazione del Dipartimento degli Affari Economici e Sociali del Segretariato Generale delle Nazioni Unite ha condotto una serie di indagini sul grado di conoscenza e di consapevolezza del rischio HIV da parte di ambo sessi a rischio dei Paesi in via di sviluppo (5). Emerge netta l'influenza negativa dell'analfabetismo: in Indonesia l'88% dei soggetti che hanno un diploma scolastico è consapevole del rischio contro un 14% di senza istruzione. In altre situazioni invece se esiste un livello di guardia e di consapevolezza nazionale anche gli analfabeti hanno conoscenze sull'AIDS (Brasile, Malawi, Uganda, Zambia). La radio rappresenta il mezzo di informazione sull'HIV/AIDS, specie per la popolazione maschile (7 maschi su 10 hanno ricevuto informazioni via radio) mentre nel caso della popolazione femminile quasi la metà non ha appreso nulla; tuttavia quasi la metà della popolazione femminile africana ha avuto notizie attraverso la rete delle informazioni familiari. La maggioranza delle donne, tuttavia sa che chi è HIV+ può avere un aspetto normale e che possono passare diversi anni dall'infezione alla manifestazione della malattia. Il fatto apparentemente strano è che molte donne, pur conoscendo la trasmissione madre-figlio, intendono generare. Questo in quanto per la donna la possibilità di essere madre rappresenta uno status symbol fondamentale. E' essenziale a questo riguardo evitare che il condom sia considerato come un contraccettivo.

Mentre più della metà degli uomini a conoscenza delle modalità di trasmissione dell'HIV dichiara di aver modificato i propri comportamenti sessuali, più rare sono le modifiche comportamentali dichiarate dalle donne; la modifica più rilevante è stata la monogamia. Importante appare anche la riduzione che si sta verificando dei periodi di astinenza sessuale post partum un tempo tradizionali. Naturalmente nei Paesi ad alta endemia AIDS (con più del 5% di soggetti HIV+) le percentuali di persone che sono a conoscenza dei rischi HIV è più elevata. Ma ancor prima dell'introduzione delle cure HAART, che hanno modificato la prognosi, il 25% delle donne del Mozambico non sapeva che l'AIDS è una malattia letale e nel 52% dei casi le donne stesse pensavano di non avere rischi pur avendo rapporti sessuali con diversi partners. Pertanto l'opera di

informazione e lo smantellamento di resistenze culturali appaiono i punti essenziali delle campagne mondiali anti-HIV.

E l'Italia? In una recente pubblicazione in lingua inglese del Ministero Affari Esteri (6) viene sottolineata la differenza rispetto all'insieme precedente di progetti settoriali. Un obiettivo comune è quello di promuovere l'autosufficienza e di consentire l'accesso ai farmaci potenziando le possibilità di produzione locale. L'Italia sollecita le Compagnie Farmaceutiche a rinunciare ai diritti della licenza nei Paesi in via di sviluppo. Sono 16 i Paesi africani nei quali l'Italia ha sottoscritto un patto insieme ad Associazioni del privato sociale. Gli obiettivi sono:

- ◆ prevenire le nuove infezioni nell'intera popolazione e nella catena del sangue;
- ◆ rafforzare la sorveglianza dell'infezione da HIV nel quadro del sistema nazionale di controllo delle malattie infettive;
- ◆ sostenere ed estendere la sorveglianza per la Malattie a Trasmissione Sessuale insieme a quella per le infezioni opportunistiche dell'AIDS;
- ◆ prevenire la trasmissione verticale dell'HIV attraverso la diagnosi in gravidanza e la somministrazione di farmaci alla madre ed al neonato;
- ◆ sostenere le iniziative di assistenza domiciliare per i pazienti con AIDS conclamato;
- ◆ aiutare gli orfani e le famiglie più colpite dall'AIDS;
- ◆ organizzare attività di aggiornamento professionale del personale;
- ◆ sostenere la ricerca scientifica attraverso partnership con istituzioni italiane;
- ◆ promuovere la ricerca scientifica sui vaccini, specie nel quadro di istituzioni pubbliche;
- ◆ promuovere un accesso universale alle terapie, con priorità per quelle destinate alle gestanti/neonati.

In ciascuno dei 16 Paesi la Cooperazione italiana ha analizzato la situazione epidemiologica basandosi sia sui dati raccolti a livello locale sia su quelli elaborati dall'UNAIDS.

Nello stesso tempo è stata analizzata la risposta locale anche attraverso la collaborazione di altre Agenzie. Gli stanziamenti sono già in gran parte operativi. In precedenza, nel 1994-2000, da parte della Cooperazione italiana era stata condotta una Campagna in Uganda. L'Uganda si è contraddistinta nell'insieme dei Paesi africani per aver riconosciuto tempestivamente l'entità dell'infezione da HIV ed i relativi rischi, rompendo il muro del silenzio che per anni aveva portato i Governi africani a smentire le notizie dell'epidemia. L'attività, che ancora continua, si è suddivisa fra la priorità HIV/MTS e TB e la ricerca epidemiologica, virologica, clinica e immunologica.

Per l'insieme di questi interventi sono stati spesi 4 milioni di euro ed il successo è testimoniato dalla riduzione della mortalità nell'ultimo decennio. L'attuale stanziamento è di 35 milioni di euro. Le istituzioni sponsors sono principalmente gli Istituti Universitari di Malattie Infettive, L'Istituto Superiore di Sanità ma anche alcune Aziende Sanitarie come quella di Padova e di Grosseto. Il ruolo più importante è quello dell'assistenza tecnica e della formazione del personale sia in loco sia in Italia. I Paesi beneficiari sono l'Algeria, la Nigeria, la Costa d'Avorio, il Burkina-Faso, l'Eritrea, L'Etiopia, l'Uganda, La Repubblica Democratica del Congo, l'Angola, lo Zambia, La Tanzania, lo Zimbabwe e il Mozambico.

Ed in Sud Africa? E' agli inizi degli anni '80 che si manifestano i primi casi nella comunità gay e fra i politrasfusi, con prevalenza del sub-tipo B del virus HIV. In seguito

l'infezione si è gradualmente diffusa per via eterosessuale, con prevalenza sub-tipo C. Poco dopo è esplosa l'epidemia eterosessuale che, purtroppo, non sembra tendere ad un picco stabile (plateau) e che ha colpito essenzialmente il sesso femminile in età giovanile. Un solo dato è "testimonial" di questa situazione: la percentuale di donne HIV+ fra le gravide è passata dallo 0,76% del 1990 al 22,4% del 2000 (7).

La distribuzione per età mostra un picco di incidenza fra i 15-19 anni nelle ragazze e fra i 25-29 nei giovani maschi; mentre la prevalenza massima è quella femminile nel gruppo 20-29. Per il 2000 si stima che il 40% di tutti i decessi adulti sia dovuto all'AIDS. Inoltre il 56% dei pazienti con AIDS ha anche la TBC. Fra l'altro la malattia sta falciando anche i membri dell'opposizione armata, la guerriglia ANC. Da parte del Governo vi sono state omissioni ed errori quali:

- ◆ la mancanza di una leadership morale che, rivolgendosi ai cittadini ed alle Organizzazioni Non Governative, li invita ad unirsi alle Organizzazioni Sanitarie e Sociali;
- ◆ il non aver creato un movimento sociale indirizzato alla prevenzione e allo stesso tempo attento allo sviluppo di un'etica sessuale;
- ◆ il non avere provveduto ad una Campagna di educazione e distribuzione del preservativo fra le prostitute malgrado vi fosse l'esempio della Thailandia, Paese che è riuscito a contenere l'epidemia ottenendo un 100% di impiego del condom nei rapporti mercenari;
- ◆ la carenza di sorveglianza, educazione e screenings fra i lavoratori migranti, fattore fra i principali della diffusione dell'infezione;
- ◆ l'aver compreso troppo tardi la possibilità di bloccare la trasmissione verticale con la nevirapina.

In Cina l'epidemia può essere suddivisa in tre fasi:

1. Nel 1985-1988 ha interessato pochi casi di importazione, stranieri e residenti nelle città costiere, nonché malati di emofilia.
2. Nel 1989-1994 più di un centinaio di eroinomani residenti in aree vicine al Triangolo d'Oro sono diventati HIV+;
3. Dopo il 1995 l'infezione da HIV si è diffusa in tutto il Paese attraverso la catena della siringa infetta ed è continuata con l'infezione da trasfusione. Quella da rapporti eterosessuali è salita gradualmente fino al 7% ma la minaccia si presenta sempre più grave (8).

La riduzione nei costi dei farmaci antiretrovirali ha portato al calcolo dei costi/efficacia delle terapie rispetto all'ovvio vantaggio economico della prevenzione. Da parte di esperti dell'OMS (9) è stata effettuata una rassegna della letteratura esistente. Chiaramente il solo intervento di garanzia sulla catena del sangue può prevenire un caso di AIDS al costo di 11 dollari con un guadagno di DALY di 1 dollaro. Il trattamento delle infezioni a trasmissione sessuale, inserendo anche la terapia della tubercolosi, con la somministrazione di nevirapina alla gestante ed al neonato può giungere al costo di 75 dollari per DALY guadagnato. Invece altri programmi come la somministrazione di latte artificiale e, naturalmente, la somministrazione di antiretrovirali agli adulti, hanno costi di migliaia di dollari per caso di HIV prevenuto e di diverse centinaia per DALY guadagnata. Vince in ogni caso la prevenzione dell'infezione da HIV sommata al trattamento dei casi di TBC.

Un modello teorico di simulazione delle politiche di prevenzione dell' HIV/AIDS è stato messo in atto presso l'Università di Vienna partendo dal modello di decisioni sui programmi di intervento, decisioni relative all'allocazione dei fondi e decisioni generali relative al futuro (10). In realtà a Vienna nel 1995 i casi di AIDS sono stati 267 e si calcola un numero di HIV+ di 1.986 soggetti. Sono stati studiati 15 scenari: il più pessimistico proietta per il 2005 quasi 2.500 casi di sieropositività e 466 casi di AIDS. Certo i trattamenti intensivi riducono il rischio di morte ma allungando la vita aumentano le possibilità di trasmissione del virus, anche se sembra che dette cure abbiano effetto riduttivo della virulenza dei virus sopravvissuti. Comunque la simulazione consente di proporre soluzioni differenziate sia per la prevenzione sia per il trattamento.

Lo studio Euro-SIDA ha seguito 8.556 pazienti HIV+ fra il 1994 ed il 2001. E' stato quindi possibile valutare l'impatto dell'introduzione dell'HAART: certo la mortalità si è ridotta da 15,6 per 100 persone/anno a 2,7 e l'incidenza dell'AIDS è egualmente diminuita (da 2,4 ad 1,1/100 py). La proporzione dei decessi seguiti alla diagnosi di AIDS è scesa del 23% all' anno. Invece è aumentata fino al 32% la proporzione delle morti dovute a cause diverse dall'AIDS quali i suicidi, le overdosi. La proporzione delle morti prima della comparsa conclamata dell'AIDS non è ridotta in modo significativo rispetto al declino totale della mortalità, ma va segnalato come la tempestività della diagnosi di AIDS non è frequente. Comunque è probabile che la maggiore sopravvivenza comporti un aumento delle morti prima della comparsa di un evento significativo per la diagnosi di AIDS, specie nel caso di tossicodipendenti, e coloro che maggiormente hanno ridotto la letalità sono stati gli omosessuali. Comunque il monitoraggio delle cause di morte al di fuori dell'AIDS diventa sempre più importante.

Fra i gay di un campione australiano selezionato attraverso le pubblicazioni pornografiche il 64,5% dei 1.832 uomini che ha risposto si è auto-classificato come "gay" con affiliazione in comunità omosex, oppure come omosessuali attivi non facenti parte di gruppi. Il grado di pessimismo/ottimismo nei confronti del rischio HIV è apparso diversificato nel senso che coloro che continuavano ad avere rapporti anali senza protezione del preservativo erano più ottimisti. E' chiaro che le informazioni relative ai successi della terapia intensiva hanno sdrammatizzato il rischio AIDS e, quindi, favorito la persistenza di comportamenti sessuali a rischio (12).

A Budapest, come in altri Paesi dell'Est europeo, le infezioni da HIV sono diffuse soprattutto dagli omosessuali; reclutando 469 gay residenti nella capitale dell'Ungheria si è rilevato come in almeno la metà dei casi nei tre mesi precedenti vi siano stati rapporti anali non protetti. Nel 40% erano rapporti insertivi e nel 50% recettivi. Fra i bisex solo nel 23% dei casi era stato usato il condom nei rapporti vaginali (13). Spesso il non uso del condom era dovuto a mancanza di profilattici ma vi era anche scarso coinvolgimento verso la riduzione del danno. Nell'Europa centrale la sconfitta del comunismo ha comportato un aumento dei comportamenti a rischio non solo nell'ambito sessuale ma anche in quello alimentare e dello stile di vita, come ne fanno fede l'aumento delle malattie cardiovascolari, della cirrosi epatica e del tumore del polmone.

Saune e bagni turchi, almeno negli USA, continuano ad essere punti di alto rischio per la trasmissione dell'HIV fra gli omosessuali: in una sauna di Portland, Oregon, distribuendo a tutti i nuovi clienti un questionario sulle abitudini sessuali nell'ultimo mese, nell'83% dei casi si è ricevuta conferma di un rapporto anale od orale in sauna, con particolare riguardo per gli HIV+ e per coloro che hanno più di 5 partners in 30 gg. Va

rilevato che mentre negli anni '80 ed all'inizio del '90 molte saune sono state oggetto di provvedimenti di chiusura da parte dell'autorità sanitaria, successivamente si è diffusa una rete di indirizzi ed offerte via Internet e delle vere e proprie guide per gay: senza dubbio l'estensione del numero di questi locali aumenta il rischio di diffusione dell'HIV (14).

Come combinato disposto per interpretare l'aumento dei comportamenti a rischio fra i gay si conferma il ruolo dell'ottimismo circa la letalità dell'HIV: a Londra (15) indagini periodiche fra 2.983 omosessuali nel periodo 1996-2001 hanno raccolto dati non solo sulla frequenza dei rapporti sessuali non protetti ma anche sulla percezione del rischio di contrarre l'AIDS e sulla gravità della malattia. Si è accertato un aumento dei rapporti con partner casuali con status HIV ignoto o discordante. Meno di un terzo dei gay erano ottimisti e fra di loro era più frequente la menzione di rapporti non protetti. Tuttavia va notato come l'aumento nella frequenza di rapporti a rischio si è verificato sia fra gli ottimisti sia fra i meno ottimisti. Non sembra, quindi che, perlomeno nel contesto londinese, l'ottimismo nei confronti delle prognosi abbia contribuito in modo rilevante alla diffusione di comportamenti a rischio fra gli omosessuali.

Un sistema per individuare i soggetti a maggior rischio HIV è quello di contattare coloro che più volte hanno richiesto il test sierologico su base volontaria come è stato fatto nella provincia canadese dell'Ontario (16). In tal modo si è effettuato una sorta di censimento anche degli omosessuali rilevando una riduzione nel periodo 1992-96 ed un successivo aumento nel 1996-99, specie a Toronto ed Ottawa; dopo il 2000 l'incidenza si è stabilizzata, mentre nel periodo 1992-2000 è diminuita l'incidenza dell'infezione fra i tossicodipendenti per via endovenosa. Certo vi sono delle limitazioni per affermare la validità del sistema in quanto in non pochi casi il test volontario è anonimo (o, meglio, viene dato un numero di codice coperto dalla privacy). Nel caso della diffusione fra i tossicodipendenti è il maggior uso di crack che si associa ad un costante aumento di nuovi casi.

A San Francisco l'impiego di trattamenti intensivi HAART è effettuato nel 54% degli HIV+ omosessuali, partendo da percentuali più basse. Ma contemporaneamente è aumentata la frequenza di rapporti anali senza protezione e di più partners sessuali (dal 24% del 1994 al 45% del 1999). L'incidenza annuale dei nuovi casi di HIV+ è salita dal 2,1% del 1996 al 45% del 1999. Vi sono state incidenze annuali maggiori (5,3%) fra i clienti dei Servizi di trattamento delle Malattie a Trasmissione Sessuale. Sembra, pertanto, che la riduzione del rischio dovuta all'effetto virulicida delle cure fa da contraltare all'aumento dei contatti pericolosi.

L'effetto HAART o meglio ART (combination antiretroviral therapy) sembra maggiore fra gli HIV+ anziani, quelli con più di 50 anni, che un tempo avevano una prognosi peggiore in parte anche a causa dell'immunodeficienza spontanea dell'età avanzata. Una indagine retrospettiva fra la clientela degli Ambulatori della Duke University (18) nel periodo 1993-99 ha confrontato l'iter di 101 pazienti di età media 56,7 con quello di soggetti in età 21- 39 (202 casi). Naturalmente erano noti sia i dati sui CD4 sia quelli sulla soppressione virale (HIV-RNA <400 copie/ml). Non vi erano differenze di partenza per quanto riguardava la conta dei CD4+ che sono egualmente aumentate nel corso del trattamento. Tuttavia nel gruppo degli ultracinquantenni si è ottenuta la soppressione virale nel 46% dei casi contro un 34% nel gruppo più giovane. Va anche rilevato come gli HIV+ più anziani hanno avuto un numero minore di interruzioni della

terapia ART. E' probabile che alla base dei vantaggi del gruppo >50 anni vi sia una maggiore adesione agli schemi terapeutici; comunque rimane stabilita l'efficacia delle terapie, a qualsiasi età.

Rimane la discussione sulla tempestività del trattamento con HAART dell'infezione primaria: cioè della forma acuta che si manifesta in modo aspecifico. Le strategie secondo gli esperti della Havard (19) possono essere:

- ◆ avviare la terapia ART continua allorquando i $CD4 < 350$;
- ◆ iniziare subito la ART indipendentemente dalla conta CD4;
- ◆ iniziare la ART dopo aver impostato una interruzione strutturata.

La proiezione delle attese di vita per le tre soluzioni sono rispettivamente 23.92, 24.46 e 26.07 anni; pertanto il sistema della interruzione programmata è quello che in simulazioni parallele rende di più. Rispetto alla mancanza di qualsiasi trattamento l'interruzione programmata comporta un guadagno di 16,34 anni. Non è detto che il sistema funzioni sempre ma dal punto di vista dei guadagni di vita è sufficiente che lo faccia nel 20% dei casi. Ha importanza il guadagno in CD4+ in quanto consente un prolungamento rilevante della fase asintomatica dell'infezione da HIV. La giustificazione per l'interruzione è quella di prevenire il meccanismo di insorgenza della resistenza, ma comunque il settore richiede ulteriori approfondimenti.

Negli USA sta aumentando la proporzione dei nuovi casi di infezione da HIV virus ma l'incidenza non supera il 6,2% (20) a seconda dei test sui fenotipi. Le esperienze maggiori si hanno nella epidemiologia delle nuove infezioni fra omosessuali. In genere si rileva una associazione fra dosaggi sufficienti dei farmaci antiretrovirali e riduzione dei casi di resistenza. Il che coincide con la tesi di un rischio nei dosaggi subottimali e nelle interruzioni dovute a scarsa adesione alla posologia. Comunque va effettuato il rilevamento del grado e del tipo di resistenza. Il che in alcuni casi come in quello di una gestante HIV+ non concede il tempo sufficiente per prevenire la trasmissione verticale. Ma il discorso sulla resistenza giustifica la richiesta di nuove vie per il blocco dell'HIV, specie al momento dell'integrazione del virus nel DNA delle cellule suscettibili. Anche la via dei vaccini terapeutici va seguita nelle strategie anti-HIV. Dal punto di vista farmacologico la soppressione del virus va ottenuta entro 24 settimane e dal punto di vista genotipico i tests relativi sono meno costosi; comunque è spesso necessario il consiglio di un esperto specie per quanto si riferisce all'efficacia nei confronti delle infezioni opportunistiche.

Ancor prima dello sviluppo dell'epidemia di AIDS vi erano casi di infezioni opportunistiche in pazienti immunocompromessi (21), specie a causa di tumori e di terapie immunosoppressive. Ma vi sono differenze rilevanti rispetto alle infezioni opportunistiche dell'AIDS; ad es. la Polmonite da Pneumocysti Carinii (PCP) nei malati di AIDS era frequente nei casi con $CD4 < 200$. Dopo l'introduzione dell'HAART si è ridotta ma permane pur sempre l'infezione opportunistica più diffusa. Nel caso dei tumori tipo leucemia linfoplastica in età pediatrica si aveva una incidenza dal 22 al 45%, ora l'incidenza è zero grazie alla chemioprolifassi. L'infezione CMV è diventata assai rara dopo l'HAART mentre resta importante nei trapiantati.

I pro ed i contro per una introduzione precoce dell'HAART richiedono una informazione obiettiva nei confronti del paziente. Quest'ultimo potrebbe essere sfavorevolmente impressionato dagli effetti collaterali e, quindi, scegliere una attesa armata ed iniziare la terapia radicale solo a livelli di CD4 molto bassi. Si tratta di porre sui

piatti della bilancia i vantaggi e gli svantaggi in una sorta di scambio commerciale (trade-off). L'effetto collaterale che maggiormente preoccupa è la lipodistrofia che si può presentare come perdita di adipe nel volto ed alle estremità con concentrazione sulla nuca e sull'addome e, nelle donne, sulle mammelle. Per studiare le reazioni dei pazienti sono state costruite due situazioni simulate: quella di un HIV+ la cui infezione è ben controllata e quella di un HIV+ che presenta, invece, la sindrome lipodistrofica. Per quest'ultima non si è accennato ai disturbi metabolici che spesso l'accompagnano (fino a forme di diabete). Inserendo le due situazioni nel computer e visualizzandole si sono intervistati 75 HIV+ che dopo un breve addestramento hanno espresso in punteggi da 0 a 100 le loro reazioni e le loro prospettive, specie sul rapporto sopravvivenza/qualità della vita. Trattavasi in maggioranza di omosessuali e la finalità dell'indagine era quella di constatare se, a fronte dei rischi di effetti collaterali dell'HAART, ci si poteva accontentare delle cure tradizionali avendo una speranza di vita ridotta ma perlomeno non soffrendo di fenomeni alteranti la immagine di se stessi. L'applicazione di giochi al computer oggi ha facilitato l'esecuzione dell'indagine, specie fra gli HIV+ "educati"(22).

Alcol e terapie anti-virali (23): da un punto di vista generale il consumo esagerato dell'alcol costituisce un fattore negativo per quanto riguarda l'adesione a schemi terapeutici "pesanti". Inoltre il danno epatico viene a modificare il metabolismo di molti farmaci con rischio elevato di insorgenza di resistenza virale. Più di 50 g/etanolo al giorno, nei casi sempre più frequenti di co-infezione HIV/HCV, provoca una accelerazione nell'epatopatia; quando poi il danno epatico porta alla cirrosi le modificazioni metaboliche dei farmaci sono importanti. Per poter meglio definire i rapporti alcol/farmaci è necessario:

- ◆ determinare i livelli di consumo di alcolici negli HIV+ e le modalità del potus con particolare riguardo per l'influenza che può avere sull'adesione alle posologie prescritte anche in rapporto alle diversificazioni delle posologie stesse da parte di medici consci del consumo alcolico;
- ◆ identificare interventi di terapia comportamentale atti ad ottenere sia una riduzione dei consumi alcolici sia una maggiore aderenza alle posologie prescritte;
- ◆ chiarire maggiormente i rapporti fra il metabolismo dell'alcol, quello dei farmaci e gli aspetti farmacogenetici;
- ◆ classificare l'estensione del danno epatico dovuto all'azione dei farmaci anti-retrovirali e quello legato alle interazioni fra i diversi farmaci e l'alcol;
- ◆ individuare il contributo dei consumi alcolici alla patogenesi del danno epatico terminale, specie nei coinfezioni HIV/HCV. Va inoltre studiato il ruolo della terapia contro l'HCV (che tuttavia non sembra molto efficace nei casi di coinfezione HCV/HIV e va quindi valutata anche sulla base dei suoi effetti collaterali).

Più recentemente il trattamento dell'epatite C si è avvalso dell'associazione fra il peginterferone alfa-2a e la ribovirina che con dosaggi settimanali è ben tollerata e produce risposte virulocide maggiori di quelle che si ottengono con l'interferone alfa-2b e ribavirina o con il solo peginterferone. Il risultato deriva da uno studio randomizzato condotto su 1.121 pazienti con epatite cronica da HCV (24). Il risultato è verificato attraverso l'assenza di RNA-HCV a distanza di 24 settimane dalla cessazione della terapia. Si sono avute riduzioni del carico virale anche nei casi dovuti a ceppi virali con genotipo 1. Dal punto di vista degli effetti collaterali i sintomi simil-influenzali e la

depressione si sono verificati raramente, mentre sono stati rilevati fra i pazienti sotto interferone alfa-2a da solo oppure interferone 2b e ribavirina.

L'estrema diffusione dell'HCV fra i tossicodipendenti per via venosa si basa su dati abbastanza recenti: in una ricerca sulla sieroconversione HCV in coorti di soggetti dell'area di Chicago (25) nel periodo 1996-99 fra 702 IDU di età 18-30 anni. All'inizio la prevalenza di sieropositivi era del 27%; testando dopo 6 e 12 mesi si è avuta una sieroconversione in 10.0/100 py. Il rischio maggiore di acquisizione dell'epatovirus è stato fra gli IDU che avevano in comune cucchiaini ed altri parafernalia per la soluzione della droga (azzardo relativo 4,1) seguiti da coloro che spartivano l'ovatta per la pulizia del sito iniettorio. Nei casi di uso promiscuo della stessa siringa il rischio rimane elevato (3,5) ma non sovrastante rispetto al pericolo rappresentato dalla messa in comune degli oggetti impiegati per la preparazione della dose. Il messaggio preventivo è quello di focalizzare l'attenzione degli IDU sui rischi di uso promiscuo dei parafernalia e distribuire insieme alle siringhe anche cotone e piccoli recipienti per la soluzione. Se l'attenzione è rivolta solo allo scambio di siringhe la diffusione dell'HCV continuerà a flagellare la popolazione degli IDU.

I regimi anti-virali iniziali danno maggiori risultati quando l'infezione da HIV viene combattuta con tre farmaci associati, almeno negli adolescenti e negli adulti. Inizialmente gli studi si basavano su poche decine di casi, ma ora abbiamo un numero rilevante di pazienti; la logica dell'associazione è quella di colpire quei virus che attraverso mutazioni sono diventati resistenti verso uno od anche due dei farmaci di base. Certo può aversi una tripla resistenza ma ci vuole molto tempo ed inoltre sembra che i ceppi virali resistenti a tre farmaci abbiano un grado di virulenza inferiore. Diversi pazienti che sono stati sottoposti ab initio a tre farmaci persistono nella soppressione dell'RNA-HIV <50 copie/ml per diversi anni.

Usare un quarto farmaco? (26) Includendo due inibitori delle proteasi ed il ritonavir a basso dosaggio si ottiene un'azione di rafforzamento dell'azione del secondo inibitore della proteasi. Un'altra azione del ritonavir è quella di inibire gli enzimi del sistema del citocromo P-450 per cui viene ad aumentare l'assorbimento intestinale o viene inibito il metabolismo epatico. Oltretutto si ha un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'inibitore tanto da permettere una riduzione a due delle dosi quotidiane riducendo anche quelle restrizioni alimentari che rendono così difficile l'adesione al regime.

La cronicizzazione dell'AIDS resa possibile dalla diffusione dell'HAART impone una razionalizzazione negli schemi terapeutici; come nota William Powderly dell'Università di Washington (27) esiste una confusione di messaggi. Intanto su quando iniziare il trattamento: nessuna questione allorché l'infezione non è asintomatica e la conta dei CD4+ <200 cell/mm³. Ma invece sussistono incertezze nel caso di conte >200 in pazienti asintomatici con CD4 <350 carica virale >55.000 copie/ml. I favorevoli all'intervento sottolineano come in questo stadio vi sia una minore differenziazione dei ceppi virali mentre il patrimonio immunologico è ancora sufficiente. Invece coloro che temono l'insorgenza precoce di una resistenza sottolineano come ci si trovi in uno stato di grazia e, quindi, si possa differire il trattamento sempre in monitoraggio molto stretto. In tal modo si sposta nel tempo la comparsa degli effetti collaterali ed il paziente può essere adeguatamente informato e partecipare alla soluzione del dilemma.

Oltre a tutto la riduzione del carico virale (RNA) non garantisce che nei santuari il virus persista: ad esempio in una serie californiana di 31 bambini che hanno ricevuto HAART per più di 2 anni con livelli di RNA virali <50 copie/ml nelle cellule ematiche periferiche mononucleate (PBMC) possono rilevarsi presenze di DNA virale intracellulare (28).

Certo riprendendo la terapia dopo 80 settimane si giunge ad una riduzione stabile del DNA nei PBMC ma non alla soppressione totale di queste presenze di virioni. Comunque secondo Powderly (27) trattando immediatamente con HAART i sieroconvertitori dopo 10 anni il 57% continueranno ad avere soppressioni dell'RNA virale, ma nel 40% si saranno sviluppate resistenze multiple. Invece con il deferimento dell'inizio del trattamento con una cadenza del 10% all'anno, alla fine dei 10 anni il 64% non avrà più quantità di RNA virale riscontrabili e solo nel 24% saranno insorte resistenze multiple. L'interruzione dei trattamenti nei pazienti che hanno bassi o nulli livelli di RNA virale e che nel contempo soffrono di effetti collaterali e non sopportano il ritmo di vita e di alimentazione imposto dallo schema ha come razionale non solo la riduzione della tossicità ma anche l'agevolazione del ripristino del movimento immunitario spontaneo. Esistono diverse opzioni di interruzione che vanno discusse con il paziente.

E' tutta o quasi tutta firmata Istituto Superiore di Sanità la ricerca sull'effetto degli inibitori della proteasi sulla regressione del Sarcoma di Kaposi a seguito del trattamento con inibitori della proteasi (29). Nel topo nudo l'indinavir o il saquinavir bloccano lo sviluppo ed inducono alla regressione delle lesioni KS-simili provocate dall'inoculazione di cellule umane da Sarcoma di Kaposi e dal fattore di crescita fibroblastica (bFCF). Questo blocco riduce il processo di angiogenesi con una notevole analogia all'azione che è svolta dal Taxol, un principio attivo anti-cancro. Questo a concentrazioni simili a quelle che si hanno in pazienti trattati con PI. Pertanto si è aperta la strada al trattamento del KS, ma anche degli altri tumori collegati o meno con l'AIDS.

Il primo contatto dell'HIV si ha con la mucosa buccale, genitale, rettale, gastro-intestinale e molto dipende dagli strati epiteliali. Sperimentalmente si parte dalla ricostruzione della mucosa intestinale derivante da prelievi di volontari e dal fatto che l'HIV infettante si presenta soprattutto con le forme R5 ed X4. Entrambi i sottotipi incontrano la mucosa intestinale a livello della quale le cellule epiteliali sono naturalmente resistenti all'infezione virale ma svolgono un ruolo di portali di ingresso selezionando i ceppi R5 per trasferirli a contatto con i linfociti CD4, il che dà l'avvio all'infezione (30). L'ingresso dell'HIV nelle cellule è legato alle interazioni fra le glicoproteine dell'envelope virale, le molecole del CD4 ospite ed i recettori chemochinici CCR5 e CXCR4. Gran parte delle conoscenze su questo meccanismo derivano da ricerche in vitro; solo recentemente si sono individuate le cellule dendritiche (DC) DC-SIGN (DC specifiche) che mediano l'internalizzazione del gp120 in una linea cellulare di monoiti (31). Si è potuto constatare come l'HIV abbia avuto una evoluzione per superare i DC e per accentuare la trasmissibilità e la infettività del virus.

Bibliografia

1) UNAIDS: "AIDS epidemic 2000", www.unaids.org, Nov. 2001

- 2) Parker R.: "Global HIV/AIDS pandemic structure: politics of international health", *American J. Public Health*, 92: 343-346, 2002
- 3) FAO/UNAIDS: "Substained agriculture/rural development and vulnerabilty in AIDS epidemic", Dec.1999
- 4) De Guerney J.: "UN developement program in South-East Asia: agriculture and HIV/AIDS", Feb. 2002
- 5) UN Departement Economic and Social Affairs Developing Population: "HIV: AIDS awarness and behavior", UN NY, 2002
- 6) Ministero Affari Esteri: "Italian governement initiatives for the fight against HIV/AIDS in Africa", *Cooperazione per lo Sviluppo-UNDP-ERD*, Roma, 2001
- 7) Karim Q., Karim S.: "The epidemiology of AIDS in South Africa", *International J. Epidemiology*, 31: 37-40, 2002
- 8) Zhang K.L., Ma-Sham J.: "Epidemiology of HIV in China", *British Medical J.*, 321: 803-805, 2002
- 9) Creesed F.K., Albano A.: "Cost-effectiviness of HIV/AIDS intervention in Africa", *Lancet*, 359: 1635-42, 2002
- 10) Rauner M.: "Using simulatin for AIDS policy modeling in Vienna", *Health Care Managed Science*, 5: 121-131, 2002
- 11) Macroft A., Brettle L., Kirk O.: "Change in the cause of death among HIV positives: results from Euro-SIDA studies", *AIDS*, 16: 1665-71, 2002
- 12) Van der Van P., Rawstorne P., Nakamura T.: "HIV optimism among austrlians gay", *International J. STD & AIDS*, 13: 181-183, 2002
- 13) Csepe P., Amrharien Y., Kelly J.: "HIV risk behaviour among gay and bisexual in Budapest", *International J. STD & AIDS*, 193-200, 2002
- 14) Van Beneden Th., O'Brien K., Madesen H.S.: "Sexual behavior in urban bathhouse: 15 years into HIV epidemic", *J. AIDS*, 30: 522-526, 2002
- 15) Elford J., Bilding S., Sherr L.: "High risk sexual behavior increase among London gay men between 1998 and 2001", *AIDS*, 16: 1557-61, 2002
- 16) Calzavar L., Buchele A.V., Major C.: "Increase of HIV incidence among males who have sex with other males undergoing repeat diagnostic testing in Ontario-Canada", *AIDS*, 16: 1655-61, 2002
- 17) Katz H., Scwartz S., Timoty A.: "Impact of high active treatment of HIV seroconverters among men who have sex with other men in S. Francisco", *American J. Public Health*, 92: 328-394, 2002
- 18) Wellons H.F., Sanders L., Edwards L.J.: "HIV: infections treatments outcomes in older and youger adults", *J. American Geriatric Society*, 50: 603-607, 2002
- 19) Walensky R., Gilder S., Sox P.: "Tretment of primary HIV infections: projecting outcomes of immediate interrupted of delays therapy", *J. AIDS*, 31: 27-37, 2002
- 20) Hirsch M.: "HIV drug resistence: a chink in the armour", *New England J. Medicine*, 347: 438-439, 2002
- 21) Septowitz K.: "Opportuistic infections with and without AIDS", *Clinical Infectious Diseases*, 34: 1098-1107, 2002
- 22) Lenert L., Feddersen M., Surley A.: "Adverse effects of medications and trade-off between lenght of life and quality of life", *American J. Medicine*, 113: 129-132, 2002
- 23) Kresiner Th., Flexner Ch., Sinclair J.: "Alcohol use and HIV pharmacotherapy", *AIDS Research and Human Retrovirus*, 18: 757-770, 2002

- 24) Fried Th., Shifner M., Reddy R.: "Peogin interferon plus ribavirin for clinical hepatitis C", *New England J. Medicine*, 347: 975-982, 2002
- 25) Thorp L., Outlet L., Barly S.: "Risk of HCV virus infection among gay adults injecting with shared equipment", *American J. Epidemiology*, 155: 645-653, 2002
- 26) Carpenter Ch.: "Initial antiretroviral regimes", *British Medical J.*, 324: 747-748, 2002
- 27) Powderly W.G., Sortuz T.: "Confusing messages: the art of HAART", *J. AIDS*, 31: 53-59, 2002
- 28) Sartob A., Hiss K., Fenton T.: "Persistence of HIV type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV1-RNA in children", *J. Infectious Diseases*, 185: 1409-16, 2002
- 29) Sgadari C., Barilari G., Toschi E.: "HIV protease inhibitor are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcome", *Nature Medicine*, 8: 225-232, 2002
- 30) Bomsel H., Dard V.: "Mucosal gatekeepers: selectivity of HIV virus in early infections", *Nature Medicine*, 8: 114-116, 2002
- 31) Hell E.: "A sign for HIV", *Nature Reviews*, 2: 147, 2002