

ATTI PARLAMENTARI

XIII LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. XCVII

n. 3

RELAZIONE

SULLO STATO DI ATTUAZIONE DELLE STRATEGIE ATTIVATE PER FRONTEGGIARE L'INFEZIONE DA HIV (Anno 1998)

(articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135)

Presentata dal Ministro della sanità

(BINDI)

Trasmessa alla Presidenza il 13 maggio 1999

PAGINA BIANCA

INDICE

Premessa	<i>Pag.</i>	5
Aggiornamento dei casi di AIDS notificati al 31 dicembre 1998	»	7
L'attività svolta dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS e le altre malattie infettive	»	26
L'attività del Centro operativo AIDS	»	32
Le attività di informazione, di sostegno all'assistenza, di studio e ricerca svolte dal Ministero della sanità .	»	40
Il telefono verde AIDS	»	58
La terapia	»	60
La ricerca	»	62
Allegato 1 - «Verifica dello stato di attuazione del Progetto Obiettivo AIDS 1994-1996»	»	67
Allegato 2 - «Aggiornamento delle linee-guida sulla terapia dell'infezione da HIV»	»	91

INDICE DELLE ILLUSTRAZIONI

FIGURE:

Figura 1:	Casi di AIDS in Italia per trimestre di diagnosi, corretti per ritardo di notifica e tasso annuale di incidenza al 31 Dicembre 1998	Pag. 8
Figura 2:	Tasso di incidenza di AIDS per regione di residenza (x100.000 ab.) per i casi notificati tra Gennaio 1997 e Dicembre 1998	» 10
Figura 3a e 3b:	Tassi di incidenza di AIDS per anno di diagnosi e regione di residenza (per 100.000 ab.). Dati non corretti per ritardo di notifica	» 11-12
Figura 4 :	Età mediana alla diagnosi per sesso ed anno di diagnosi	» 15
Figura 5:	Distribuzione dei 1221 casi "altro/non determinato" riattribuiti nelle altre categorie di esposizione	» 17
Figura 6:	Probabilità cumulativa di sopravvivenza dei casi di AIDS per anno di diagnosi (prima del 1987, 1987-1993, 1994, 1995, 1996 e 1997)	» 20

TABELLE:

Tabella 1:	Distribuzione annuale dei casi di AIDS, dei casi corretti per ritardo di notifica, dei decessi, del tasso di letalità e dei casi prevalenti	» 9
Tabella 2:	Distribuzione dei casi di AIDS per regione di residenza e per anno di diagnosi	» 9
Tabella 3:	Distribuzione dei casi di AIDS per provincia di segnalazione e di residenza e tasso di incidenza per provincia di residenza	» 13
Tabella 4:	Distribuzione percentuale dei casi di AIDS per nazionalità anagrafica	» 14
Tabella 5:	Distribuzione percentuale dei casi di AIDS per fasce di età e per sesso negli anni 1989, 1993 e 1998	» 15
Tabella 6:	Distribuzione dei casi di AIDS in adulti per categoria di esposizione e per anno di diagnosi	» 16
Tabella 7:	Distribuzione dei casi adulti di AIDS in eterosessuali per tipo di rischio e sesso	» 17
Tabella 8:	Frequenza relativa delle patologie indicative di AIDS in adulti per anno di diagnosi	» 18
Tabella 9:	Distribuzione del tempo intercorso tra il 1° test HIV-positivo e la diagnosi di AIDS secondo l'anno di diagnosi, il sesso, la modalità di trasmissione, e la nazionalità in 9219 casi di AIDS	» 19
Tabella 10:	Distribuzione dei casi pediatrici di AIDS in Italia per regione di residenza e per anno di diagnosi	» 21
Tabella 11:	Distribuzione dei casi pediatrici di AIDS per categoria di esposizione, per anno di diagnosi e per sesso	» 21
Tabella 12:	Frequenza relativa delle patologie indicative di AIDS in casi pediatrici per anno di diagnosi	» 22

Nelle pagine 24-25 vengono riportate alcune "Note tecniche" e "Bibliografiche", indicate nel testo del Rapporto con un numero in corsivo e in apice (es: "...anno della prima diagnosi di AIDS in Italia¹...")

PREMESSA

L'articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135, espressamente prevede che il Governo riferisca al Parlamento sulle strategie attivate per fronteggiare l'infezione da HIV.

La presente relazione segue le tre precedenti, quella del 1995 relativa al periodo dal 1987 al 1995, quella riguardante l'anno 1996 e quella predisposta lo scorso anno concernente l'attività svolta nel 1997.

Nella presente relazione viene fornito un aggiornamento delle iniziative realizzate nel settore dell'infezione da HIV/AIDS nel corso dell'anno 1998, segnatamente nell'ambito della prevenzione, nei suoi diversi aspetti, dell'assistenza, della terapia, della ricerca, nonché delle altre iniziative attuate.

Prima di illustrare gli interventi svolti si è ritenuto opportuno, come già avvenuto in passato, dare un quadro dell'andamento dei casi di AIDS nel corso del 1998.

Da sempre tutte le iniziative attuate nei suddetti settori sono svolte dal Ministero della sanità e dall'Istituto superiore di sanità, con la collaborazione delle organizzazioni del volontariato e delle amministrazioni pubbliche di volta in volta interessate in relazione alle specifiche competenze (Ministero della pubblica istruzione, Ministero di grazia e giustizia, Ministero della difesa, Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento degli affari sociali, CONI, ecc.). Il sistema della concertazione, infatti, è stato e sarà l'asse portante della strategia italiana nella lotta contro l'AIDS.

Nel 1998 è stata ultimata la relazione sulla verifica, attuata nel corso del 1996-97, dello stato di attuazione del secondo Progetto Obiettivo AIDS 1994-96 che si riporta, per la sua importanza, in allegato alla presente relazione (all. 1).

PAGINA BIANCA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
Centro Operativo AIDS (COA)

Viale Regina Elena 299 - 00161 Roma

☎ 06 - 49387209/11/12

Fax 06 - 49387210

e-mail coa@iss.it

Sindrome da Immunodeficienza
Acquisita (AIDS) in Italia

Aggiornamento dei casi notificati
al 31 Dicembre 1998

Disponibile su INTERNET all'indirizzo <http://www.iss.it/iss/sae/Notiziar.htm>



COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS
Ministero della Sanità

DISTRIBUZIONE TEMPORALE E GEOGRAFICA DEI CASI

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia¹, al 31 Dicembre 1998, sono stati notificati al COA 43.420 casi cumulativi di AIDS². Di questi, 33.904 (78,1%) erano di sesso maschile, 666 (1,5%) in età pediatrica (<13 anni), e 1.871 (4,3%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi, calcolata per gli adulti, risultava essere di 33 anni per i maschi (range: 13 anni - 85 anni), e di 31 anni (range: 13 anni - 80 anni) per le femmine.

L'andamento temporale

Nel quarto trimestre del 1998 sono stati notificati³ al COA 521 nuovi casi di AIDS, di cui 208 (39,9%) diagnosticati nell'ultimo trimestre e 313 riferiti a diagnosi effettuate nei trimestri precedenti.

La Figura 1 mostra l'andamento del numero dei casi di AIDS segnalati al Registro Nazionale AIDS (RNAIDS), corretti per ritardo di notifica⁴. Nella stessa figura è riportato l'andamento dei tassi di incidenza per anno di diagnosi, che evidenzia un costante incremento dell'incidenza dei casi di AIDS notificati nel nostro Paese sino al 1995, seguito da una rapida diminuzione nel 1996, che è stata analizzata in dettaglio nel Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 1997, vol. 10, N.9 (Suppl. 1).

La tabella 1 riporta il numero dei casi e dei deceduti per anno di diagnosi e il relativo tasso di letalità. In totale, 30.318 pazienti (69,8%) risultano deceduti al 31 Dicembre 1998. Nonostante il numero di decessi per AIDS sia ancora sottostimato⁵, a causa della non obbligatorietà della notifica di decesso, tuttavia il dato qui riportato è più accurato, rispetto ai precedenti notiziari, grazie ad una indagine nazionale⁶ sullo stato in vita dei casi di AIDS effettuata nel corso del 1998 (i risultati relativi alla sopravvivenza sono riportati in un apposito paragrafo di questo rapporto). La tabella 1 riporta, oltre al numero annuale di nuovi casi corretto per ritardo di notifica, la stima dei casi cumulativi di AIDS al 31 Dicembre 1998 (44.183 casi) e il numero dei casi prevalenti⁷.

Figura 1. Casi di AIDS in Italia per trimestre di diagnosi, corretti per ritardo di notifica e tasso annuale di incidenza al 31-12-1998

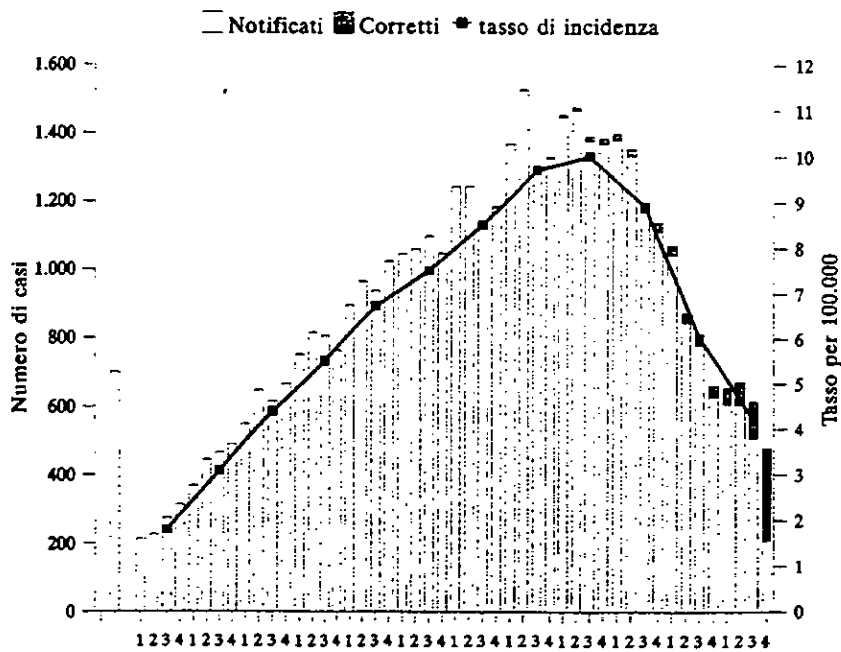


Tabella 1: Distribuzione annuale dei casi di AIDS, dei casi corretti per ritardo di notifica, dei decessi, del tasso di letalità e dei casi prevalenti

Anni	Casi diagnosticati	Casi corretti per ritardo di notifica	Morti per anno di decesso	Decessi per anno di diagnosi*	Tasso di letalità*	Casi prevalenti
1982	1	1	0	0	0.0	1
1983	8	8	2	7	87.5	7
1984	37	37	16	37	100.0	28
1985	198	198	89	186	93.9	137
1986	457	457	268	433	94.7	326
1987	1029	1029	563	963	93.6	792
1988	1773	1773	857	1642	92.6	1708
1989	2480	2480	1395	2300	92.7	2793
1990	3135	3135	1931	2878	91.8	3997
1991	3827	3827	2606	3486	91.1	5218
1992	4261	4261	3267	3789	88.9	6212
1993	4818	4818	3642	3930	81.6	7388
1994	5522	5533	4303	4206	76.2	8607
1995	5659	5706	4515	3432	60.6	9751
1996	4997	5086	4084	1979	39.6	10664
1997	3292	3416	2025	771	23.4	11931
1998	1926	2418	755	279	14.5	13102
Totale	43.420	44.183	30.318	30.318	69.8	—

*Il numero di decessi indica quanti dei pazienti, diagnosticati in uno specifico anno, risultano deceduti al 31-12-1998;

*il tasso di letalità è calcolato come il rapporto tra i decessi per anno di diagnosi ed i casi diagnosticati nello stesso anno

La distribuzione geografica

La distribuzione dei casi cumulativi per regione di residenza e per anno di diagnosi viene riportata in tabella 2.

Tabella 2: Distribuzione dei casi di AIDS per regione di residenza e per anno di diagnosi

Regioni	82-91	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	Totale
Lombardia	4199	1248	1504	1741	1678	1499	933	475	13277
Lazio	1641	542	623	647	737	644	466	301	5601
Emilia R.	1246	425	437	572	568	492	310	186	4236
Piemonte	902	290	309	371	362	345	222	131	2932
Toscana	787	251	277	333	364	284	203	120	2619
Veneto	782	269	304	332	317	277	178	101	2560
Liguria	730	237	233	283	284	258	157	92	2274
Sicilia	562	182	220	235	218	165	143	99	1824
Puglia	414	169	192	172	218	225	151	77	1618
Campania	391	175	150	198	208	182	126	91	1521
Sardegna	417	144	171	173	185	144	92	37	1363
Marche	199	66	67	80	89	79	54	42	676
Calabria	122	40	43	53	57	59	30	22	426
Friuli V. G.	98	34	41	38	39	49	26	11	336
Umbria	74	38	30	40	48	52	27	18	327
Abruzzo	86	24	37	40	48	41	31	13	320
Trento	65	30	38	32	37	29	24	12	267
Bolzano	40	24	16	18	25	27	17	12	179
Basilicata	29	9	19	12	18	17	7	7	118
Valle D'Aosta	17	5	6	5	7	9	3	5	57
Molise	7	2	5	4	5	3	2	3	31
Ignota	52	41	67	111	109	97	62	44	583
Estero	85	16	29	32	38	20	28	27	275
Totale	12945	4261	4818	5522	5659	4997	3292	1926	43420

La Figura 2 mostra i tassi di incidenza per regione di residenza, calcolati in base ai soli casi segnalati negli ultimi 12 mesi, permettendo il confronto tra aree geografiche a diversa ampiezza di popolazione. Come si osserva, le regioni più colpite sono nell'ordine: la Lombardia ed il Lazio, la Liguria, l'Emilia Romagna. E' evidente la persistenza di un gradiente nord-sud nella diffusione della malattia nel nostro Paese, come risulta dai tassi di incidenza che continuano ad essere mediamente più bassi nelle regioni meridionali.

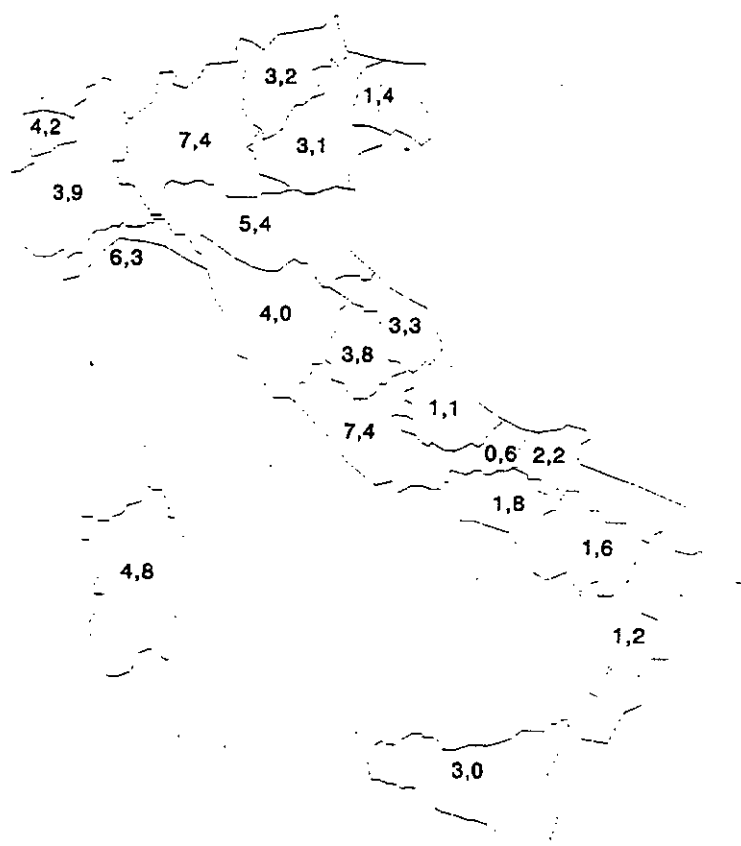


Figura 2. Tasso di incidenza di AIDS per regione di residenza (per 100.000 abitanti) per i casi notificati tra Gennaio 1997 e Dicembre 1998

Le figure 3a e 3b mostrano l'andamento temporale dei tassi di incidenza per anno di diagnosi nelle varie regioni italiane. I dati riguardanti l'anno 1998 non sono corretti per ritardo di notifica, e per questo motivo devono essere interpretati con cautela.

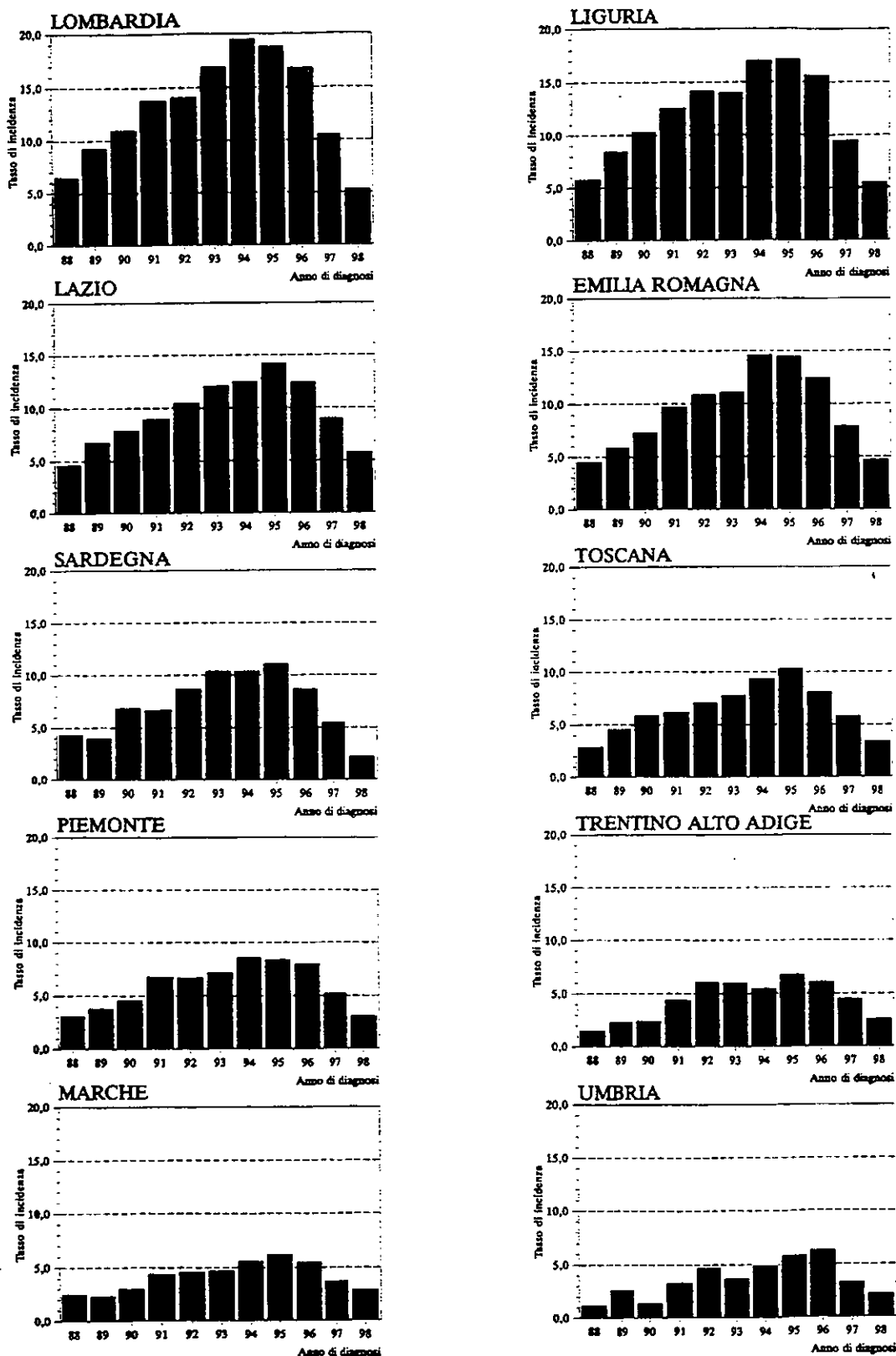


Figura 3a: Tassi di incidenza di AIDS per anno di diagnosi e regione di residenza (per 100.000 ab.) (Dati non corretti per ritardo di notifica)

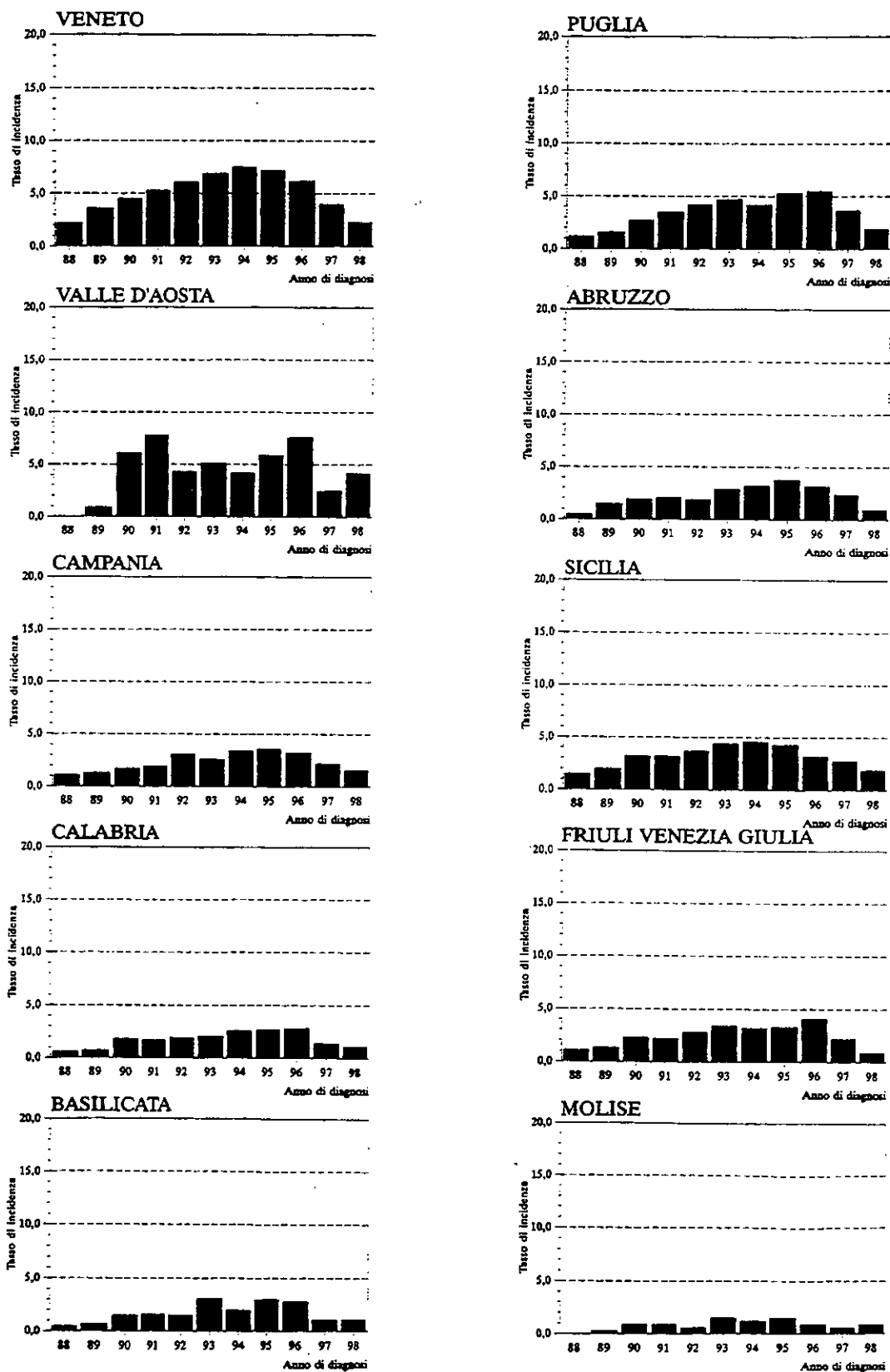


Figura 3b: Tassi di incidenza di AIDS per anno di diagnosi e regione di residenza (per 100.000 ab.) (Dati non corretti per ritardo di notifica)

La Tabella 3 riporta la distribuzione dei casi per provincia di segnalazione e di residenza⁸. Tassi di incidenza particolarmente elevati si riscontrano nell'ultimo anno a Roma, Milano, Brescia, Rimini, Lodi e Grosseto.

Tabella 3. Distribuzione dei casi di AIDS per provincia di segnalazione e di residenza e tasso di incidenza per provincia di residenza⁸

Provincia	Segnalazione	Residenza	Tasso di incidenza	Provincia	Segnalazione	Residenza	Tasso di incidenza
Torino	1625	1480	4,0	Siena	129	118	2,8
Vercelli	103	97	2,2	Grosseto	190	249	7,5
Novara	414	392	5,4	Prato	178	97	0,5
Cuneo	174	163	2,8	Perugia	274	239	3,7
Asti	61	61	1,4	Terni	109	88	4,0
Alessandria	263	311	3,4	Pesaro U.	103	188	3,0
Biella	213	230	6,3	Ancona	406	196	3,6
Verbania	109	198	7,4	Macerata	67	95	3,7
Aosta	64	57	4,2	Ascoli P.	105	197	2,7
Varese	1453	1354	6,5	Viterbo	217	189	6,7
Como	557	531	7,0	Rieti	103	37	1,3
Sondrio	72	87	4,5	Roma	4972	4960	8,8
Milano	6251	7024	8,4	Latina	391	312	4,5
Bergamo	1005	952	5,6	Frosinone	200	103	1,0
Brescia	1718	1606	7,9	L'Aquila	60	63	0,7
Pavia	1080	596	6,8	Teramo	81	100	1,8
Cremona	305	355	7,4	Pescara	143	90	1,7
Mantova	260	277	4,8	Chieti	47	67	0,5
Lecco	276	240	6,0	Campobasso	27	22	0,4
Lodi	239	255	7,5	Isernia	2	9	2,2
Bolzano	194	179	3,4	Caserta	91	193	2,1
Trento	269	267	3,1	Benevento	7	21	0,3
Verona	593	486	2,5	Napoli	1261	1095	2,7
Vicenza	595	647	4,5	Avellino	34	43	0,2
Belluno	46	74	1,9	Salerno	114	169	0,4
Treviso	208	231	2,9	Foggia	306	290	2,7
Venezia	343	465	2,2	Bari	786	610	2,2
Padova	800	533	3,8	Taranto	165	275	2,7
Rovigo	50	124	3,6	Brindisi	116	179	2,4
Udine	58	110	0,8	Lecce	201	264	1,2
Gorizia	18	26	1,4	Potenza	59	87	1,5
Trieste	112	63	1,2	Matera	4	31	1,9
Pordenone	247	137	1,8	Cosenza	28	82	0,3
Imperia	276	314	6,0	Catanzaro	171	139	2,3
Savona	312	320	7,4	Reggio C.	55	96	1,4
Genova	1591	1473	7,2	Crotone	52	84	2,2
La Spezia	169	167	1,3	Vibo V.	26	25	0,6
Piacenza	202	227	6,3	Trapani	17	130	3,9
Parma	331	281	5,6	Palermo	879	784	3,3
Reggio E.	363	318	3,1	Messina	161	176	3,5
Modena	518	491	3,4	Agrigento	1	81	1,0
Bologna	1403	1223	6,0	Catanzaro	125	75	2,5
Ferrara	310	341	5,6	Enna	18	29	1,6
Ravenna	823	619	6,8	Catania	447	385	3,3
Forlì	245	403	6,0	Ragusa	49	47	2,7
Rimini	494	333	7,6	Siracusa	78	117	3,2
Massa C.	179	224	4,5	Sassari	292	292	6,5
Lucca	118	265	5,6	Nuoro	48	60	0,7
Pistoia	69	170	4,5	Cagliari	1010	976	5,9
Firenze	842	837	5,1	Oristano	-	35	1,3
Livorno	305	352	3,3	Estero	-	275	-
Pisa	569	199	1,3	Ignota	-	583	-
Arezzo	121	108	2,8	Totale	43.420	43.420	-

La tabella 4 mostra la distribuzione percentuale dei casi cumulativi di AIDS per nazionalità anagrafica. Si evidenzia nel tempo un aumento della proporzione di casi notificati in cittadini stranieri (dal 3,4% nel 1982-92 al 10,0% nel 1998).

Tabella 4: Distribuzione percentuale dei casi di AIDS per nazionalità anagrafica.

Area geografica	82-92	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Italia	97,3	96,0	95,6	95,2	94,5	92,6	90,0
Africa	0,7	1,7	1,6	1,9	2,2	3,3	4,9
Asia	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3
Europa occidentale	0,5	0,5	0,6	0,7	1,1	0,7	0,8
Europa est	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,6
Nord America	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2
Sud America	0,9	1,1	1,6	1,4	1,6	2,4	3,0
Non specificata	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,4	0,3

In definitiva, per quanto riguarda la distribuzione geografica dei casi di AIDS si evidenzia, nell'ultimo anno, una riduzione dei tassi di incidenza regionali e provinciali più marcata nelle regioni del nord Italia.

I principali fattori che potrebbero spiegare la differente entità della riduzione di incidenza in aree diverse sono:

- un probabile aumento del ritardo di notifica legato alla riorganizzazione del sistema di sorveglianza in alcune regioni;
- una reale riduzione della incidenza di AIDS più marcata in determinate aree, attribuibile ad esempio ad un più facile accesso dei soggetti sieropositivi alle terapie antiretrovirali, con conseguente ritardo della diagnosi di AIDS.

Dal momento che non è possibile escludere altri fattori in grado di determinare variazioni geografiche nella riduzione dei tassi di incidenza, si raccomanda di interpretare con cautela l'attuale andamento.

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E MODALITÀ' DI TRASMISSIONE

La tabella 5 mostra la distribuzione dei casi per fascia d'età e sesso negli anni '89, '93 e nel 1998. Il 74,1% del totale dei casi si concentra nella fascia d'età 25-39 anni. In particolare è aumentata la quota di casi nella fascia d'età 35-39 anni (per i maschi dal 11,5% nel 1989 al 29,7% nel 1998 e per le femmine dal 5,7% nel 1989 al 23,9% nel 1998).

Tabella 5: Distribuzione percentuale dei casi di AIDS per fasce di età e per sesso negli anni 1989, 1993 e 1998.

Anno di diagnosi	Maschi			Femmine			Totale (1982-1998)		
	1989	1993	1998	1989	1993	1998	Maschi	Femmine	Totale
	N. 2022	N. 3765	N. 1492	N. 458	N. 1053	N. 435	N. 33904	N. 9516	N. 42899
Età (anni)									
0	0,5	0,2	0,0	1,7	1,2	0,0	0,3	1,3	0,5
1-4	0,7	0,2	0,3	2,4	0,9	0,0	0,3	1,4	0,6
5-9	0,1	0,1	0,1	0,7	1,0	0,2	0,2	0,6	0,3
10-12	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,1
13-14	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,1
15-19	0,5	0,1	0,1	0,9	0,3	0,5	0,2	0,3	0,3
20-24	9,4	2,1	1,2	19,4	4,7	3,7	4,1	8,2	5,0
25-29	36,0	21,0	7,8	41,3	34,8	16,3	21,3	29,3	23,2
30-34	25,9	37,3	25,6	21,6	32,6	34,5	32,4	31,6	32,3
35-39	11,5	18,2	29,7	5,7	14,0	23,9	19,7	14,9	18,6
40-49	10,0	13,1	21,2	2,4	7,3	12,2	13,9	7,7	12,4
50-59	3,7	5,0	9,1	2,4	2,2	4,6	5,2	2,7	4,6
> 60	1,6	2,5	4,6	1,5	1,1	3,9	2,2	1,7	2,1

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1985 la mediana era di 29 anni per i maschi e di 24 per le femmine, nel 1998 le mediane sono salite rispettivamente a 37 e 34 anni (Figura 4). Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è andata progressivamente aumentando, passando dal 16,0% del 1985 al 23,6% del 1998 (dati non mostrati).

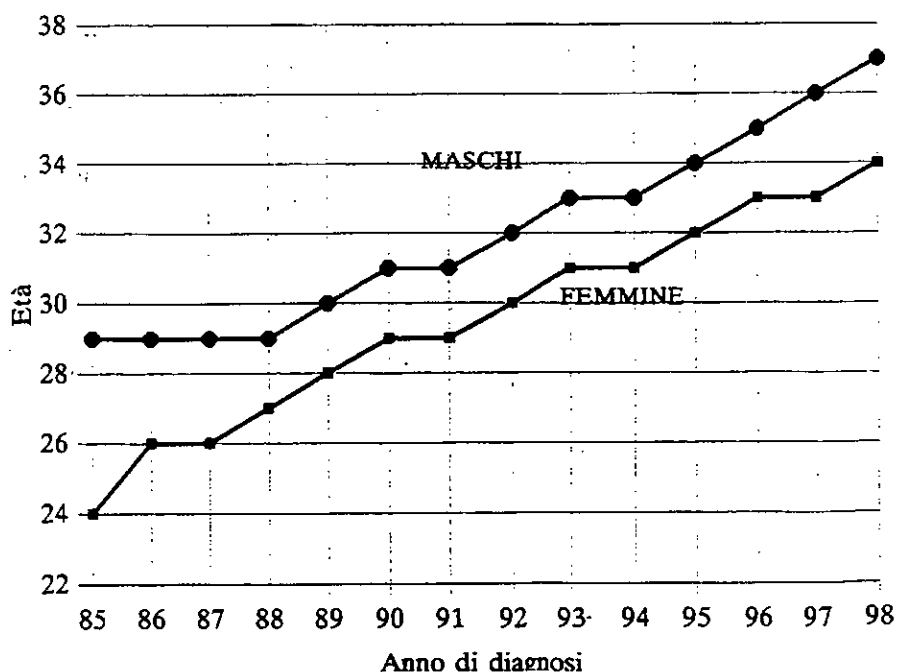
**Figura 4: Età mediana alla diagnosi per sesso ed anno di diagnosi.**

Tabella 6: Distribuzione dei casi di AIDS in adulti per categoria di esposizione e per anno di diagnosi

Categoria di Esposizione	1982-92	1993	1994	1995	1996	1997	1998	Totale	Uomini	Donne
Omosessuali	2679	703	868	809	741	488	331	6619	6619	0
%	15,9	14,8	15,9	14,5	15,0	14,9	17,3	15,5	19,7	0,0
Tossicodipendenti	11345	3049	3410	3386	2926	1754	887	26757	21281	5476
%	67,4	64,0	62,4	60,7	59,2	53,7	46,4	62,6	63,4	59,7
TD-OMO*	423	94	117	101	69	49	23	876	876	0
%	2,5	2,0	2,1	1,8	1,4	1,5	1,2	2,0	2,6	0,0
Emofilici	196	29	30	28	23	10	3	319	311	8
%	1,2	0,6	0,5	0,5	0,5	0,3	0,2	0,7	0,9	0,1
Trasfusi	202	44	37	47	36	15	6	387	220	167
%	1,2	0,9	0,7	0,8	0,7	0,5	0,3	0,9	0,7	1,8
Contatti etero	1788	735	889	1070	1008	671	414	6575	3419	3156
%	10,6	15,4	16,3	19,2	20,4	20,5	21,6	15,4	10,2	34,4
Altro/non det.	192	109	114	136	143	279	248	1221	852	369
%	1,1	2,3	2,1	2,4	2,9	8,5	13,0	2,9	2,5	4,0
Totale	16825	4763	5465	5577	4946	3266	1912	42754	33578	9176

*TD-OMO = Tossicodipendenti/Omosessuali.

La distribuzione dei casi adulti per anno di diagnosi e categoria di esposizione⁹ (Tabella 6) evidenzia come il 64,6% del totale dei casi sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa (tossicodipendenti + tossicodipendenti/omosessuali). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili alla trasmissione sessuale (omosessuale ed eterosessuale) ed una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione. Particolare cautela è necessaria nell'interpretare l'andamento crescente dei casi appartenenti alla categoria "Altro/non determinato": infatti, l'indagine periodica condotta su questi casi, volta alla riclassificazione dei fattori di rischio, non è completa per i casi con diagnosi recente. Pertanto è stata stimata¹⁰ la proporzione di casi con fattore di rischio "altro/non determinato" che verrebbe riattribuita alle diverse categorie di esposizione in base a quanto era emerso da una precedente indagine condotta dal COA (vedi Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Vol.11, N. 1, supplemento 1, gennaio 1998). Secondo l'attuale stima la metà dei maschi e tre quarti delle femmine verrebbero riattribuiti alla categoria "contatti eterosessuali". (figura 5)

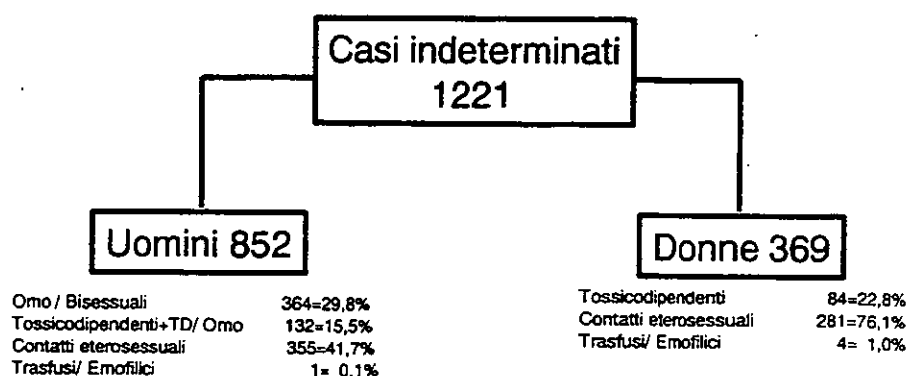


Figura 5: Distribuzione dei 1.221 casi "altro/non determinato" riattribuiti nelle altre categorie di esposizione

La distribuzione dei casi di AIDS attribuibili a rapporti eterosessuali⁷⁷ (6.575 casi), ulteriormente suddivisa in base al tipo di rischio, è presentata in tabella 7.

Tabella 7: Distribuzione dei casi adulti di AIDS in eterosessuali per tipo di rischio e sesso

Tipo di rischio eterosessuale	Maschi con partner		Femmine con partner		Totale con partner	
	HIV	HIV	HIV	HIV	HIV	HIV
	non noto	noto	non noto	noto	non noto	noto
Originario di zona endemica	400	11	247	16	647	27
Partner bisessuale	0	0	30	30	30	30
Partner tossicodipendente	468	175	730	935	1198	1110
Partner emofilico/trasfuso	8	12	15	32	23	44
Partner zona endemica	245	24	27	10	272	34
*Partner promiscuo	1683	393	322	762	2005	1155
Totale	2804	615	1371	1785	4175	2400

*Pazienti che hanno presumibilmente contratto l'infezione per via eterosessuale (inclusi i partner di prostituta e le prostitute) non includibili in nessuna delle altre categorie

PATOLOGIE INDICATIVE DI AIDS

La tabella 8 riporta la distribuzione delle patologie che fanno porre la diagnosi di AIDS in adulti, per anno di diagnosi¹². Dalla tabella si evidenzia come negli ultimi anni si sia verificata una diminuzione della proporzione di diagnosi di candidosi, toxoplasmosi cerebrale, ed un aumento delle diagnosi di sarcoma di Kaposi, di linfomi e di wasting syndrome. Le tre nuove patologie incluse nella definizione di caso del 1993 hanno contribuito per il 5,0% del totale delle diagnosi negli anni 1993-94, per l'8,4% nel 1995, per l'8,5% negli anni 1995-96, per il 9,5% nel 1997 e per il 10,3 nel 1998.

Tabella 8: Frequenza relativa delle patologie¹³ indicative di AIDS in adulti per anno di diagnosi

	1982-82	1993-94	1993-94 ^a	1995-96	1995-96 ^a	1997	1997 ^a	1998	1998 ^a
Totale patologie¹²	20056	11744	11150	11817	10812	3691	3340	2152	1931
Definizione di caso dal 1987									
Candidosi (polm. e esofagea)	25,9	22,1	23,3	20,5	22,4	19,5	21,5	19,1	21,3
Polm. da Pneumocystis Carinii	23,4	20,6	21,7	18,2	19,9	18,2	20,1	18,4	20,6
Toxoplasmosi cerebrale	8,1	9,3	9,8	7,9	8,6	7,3	8,1	6,7	7,5
Micobatteriosi ^b	5,3	7,1	7,5	7,1	7,7	7,1	7,9	7,0	7,8
Altre infezioni opportunistiche ^{**}	13,9	16,0	16,8	16,0	17,5	14,1	15,5	12,2	13,6
Sarcoma di Kaposi (KS)	5,2	4,6	4,9	4,5	4,9	4,5	5,0	5,3	5,9
Linfomi	3,0	2,7	2,9	3,1	3,4	4,1	4,5	4,9	5,4
Encefalopatia da HIV	7,1	6,3	6,6	7,4	8,1	7,7	8,5	6,7	7,5
"Wasting Syndrome"	8,1	6,1	6,4	6,8	7,4	7,9	8,7	9,4	10,5
Definizione di caso dal 1993									
Carcinoma cervice uterina	0,0	0,4	0,0	0,4	0,0	0,7	0,0	0,5	0,0
Polmonite ricorrente	0,0	1,6	0,0	3,7	0,0	3,8	0,0	4,1	0,0
Tubercolosi polmonare	0,0	3,0	0,0	4,4	0,0	5,0	0,0	5,7	0,0

[#] I valori in corsivo indicano il numero assoluto (e relative frequenze) secondo la vecchia definizione di caso 1987;

^b Disseminata o extrapolmonare;

^{**} Include: Criptococcosi, Criptosporidiosi, Infezione da Cytomegalovirus, Infezione da Herpes simplex, Isosporidiosi, Leucoencefalopatia multifocale progressiva, Salmonellosi, Coccidioidomicosi, Istoplasmosi.

Tempo intercorrente tra la data 1° test HIV-positivo e la data di diagnosi di AIDS

E' stata effettuata un'analisi per valutare le variazioni del tempo intercorrente tra il 1° test HIV positivo e la diagnosi di AIDS al fine di determinare quando i pazienti con diagnosi di AIDS hanno scoperto la loro sieropositività e descrivere le loro principali caratteristiche. In Italia, l'informazione sulla data del primo test HIV-positivo dei casi di AIDS è stata raccolta a partire dal 1995. Per questo studio sono stati selezionati gli anni nei quali l'informazione era disponibile per più dell'80% dei casi, condizione che si verificava dal 1996 in poi.

La tabella 9 riporta la distribuzione dei 9219 casi di AIDS in funzione del tempo intercorso tra il 1° test HIV positivo e la diagnosi di AIDS (minore o maggiore di sei mesi), dell'anno di diagnosi, del sesso, della categoria di trasmissione e della nazionalità. Si evidenzia che ben il 29,1% dei pazienti è venuto a conoscenza della propria sieropositività solamente nei sei mesi precedenti la diagnosi di AIDS. Si sottolinea che la percentuale di pazienti con una diagnosi di sieropositività molto vicina alla diagnosi di AIDS è aumentata negli anni, passando dal 20,6% nel 1996 al 42,5% nel 1998, e che tale quota è particolarmente elevata tra i casi a trasmissione sessuale (sia omosessuali che eterosessuali) e tra gli stranieri.

Tabella 9: Distribuzione del tempo intercorso tra il 1° test HIV-positivo e la diagnosi di AIDS secondo l'anno di diagnosi, il sesso, la modalità di trasmissione, e la nazionalità in 9219 casi di AIDS

Principali caratteristiche	Mesi tra 1° test HIV positivo e diagnosi di AIDS			
	<6 mesi		>6 mesi	
	N	%	N	%
Anno di diagnosi				
1996	894	20.6	3439	79.4
1997	1014	33.1	2053	66.9
1998	772	42.5	1047	57.5
Totale*	2680	29.1	6539	70.9
Sesso				
Uomini	2114	30.0	4905	70.0
Donne	566	25.7	1634	74.3
Modalità di trasmissione				
Omosessuali	682	47.5	753	52.5
Tossicodipendenti	516	10.3	4498	89.7
TD-Omosessuali	24	19.2	101	80.8
Emofilici	1	3.0	32	97.0
Trasfusi	18	37.5	30	62.5
Eterosessuali	996	51.8	925	48.2
Altro/non determinato	407	67.0	200	33.0
Nazionalità anagrafica				
Africa	211	73.8	75	26.2
Asia	15	65.2	8	34.8
Europa Occidentale	27	31.4	59	68.6
Europa dell'Est	8	36.4	14	63.6
Nord America	4	40.0	6	60.0
Sud America	117	59.1	81	40.9
Italia	2283	26.6	6292	73.4
Non indicata	15	78.9	4	21.1

* La percentuale di schede che riportavano la data del 1° test positivo era dell'86.7% nel 1996, del 93.2% nel 1997 e del 94.4% nel 1998.

Analisi di sopravvivenza dei casi di AIDS

La figura 6 mostra le curve di sopravvivenza¹⁴ dei casi di AIDS per anno di diagnosi. Si precisa che in questa analisi, per limitare gli effetti del ritardo di notifica della diagnosi e del decesso, sono state incluse le diagnosi effettuate fino al 31/12/1997 e i decessi segnalati entro il 30/06/98. Il tempo mediano di sopravvivenza (periodo di tempo in cui rimane in vita il 50% dei casi) era di 7,2 mesi per i casi diagnosticati prima del 1987, di 13,8 mesi per i casi diagnosticati nel 1987-93, 14,1 mesi per quelli con diagnosi nel 1994 e di 16,7 mesi per i casi diagnosticati nel 1995. Il 63% dei casi con diagnosi posta nel 1996 e l'80% di quelli con diagnosi nel 1997 era ancora vivo, rispettivamente, dopo 30 e 18 mesi. Dall'analisi della sopravvivenza dei casi di AIDS per anno di diagnosi si evidenzia un aumento della sopravvivenza di tutti i casi, indipendentemente dal loro anno di diagnosi, a partire dal 1996. L'allungamento del tempo di sopravvivenza era indipendente da sesso, età, categoria di esposizione, nazionalità (risultati non mostrati). Il dato nazionale è in linea con i risultati di altri studi⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ che confermano l'aumento della sopravvivenza dei casi di AIDS arrivati vivi all'inizio del 1996.

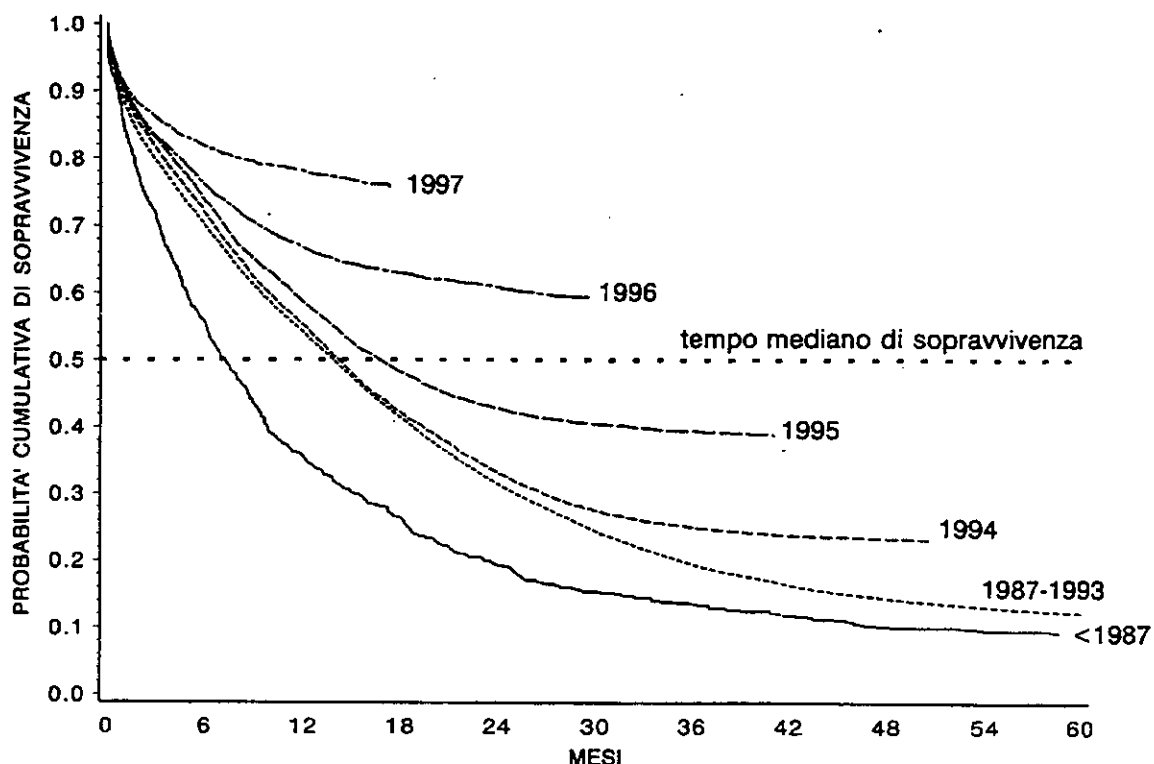


Figura 6: Probabilità cumulativa di sopravvivenza dei casi di AIDS per anno di diagnosi (prima del 1987, 1987/93, 1994, 1995, 1996 e 1997)

CASI PEDIATRICI

Dei 43.420 casi segnalati fino al 31 Dicembre 1998, 666 (1,5%) sono stati registrati nella popolazione pediatrica (pazienti con età alla diagnosi inferiore ai 13 anni). In tabella 10 è riportata la distribuzione dei casi per regione di residenza e per anno di diagnosi. Il maggior numero di casi si registra in Lombardia, seguita da Lazio ed Emilia Romagna. La diffusione dell'AIDS pediatrico sembra ricalcare la distribuzione geografica dell'epidemia riportata per i casi segnalati negli adulti⁷⁵.

Tabella 10: Distribuzione dei casi pediatrici di AIDS in Italia per regione di residenza e per anno di diagnosi

Regione	1982-91	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	Totale
Lombardia	93	17	11	19	22	19	4	3	188
Lazio	55	11	10	5	12	8	8	2	111
Emilia Romagna	28	10	9	4	4	4	2	1	62
Piemonte	14	5	4	4	3	3	7	0	40
Toscana	18	4	2	7	7	1	0	1	40
Veneto	15	3	0	7	3	3	0	0	31
Campania	10	4	5	1	7	1	2	0	30
Liguria	16	1	4	3	4	1	0	1	30
Sicilia	11	3	3	4	4	0	0	1	26
Puglia	15	1	3	0	2	1	1	1	24
Sardegna	14	0	1	2	3	0	1	2	23
Abruzzo	4	1	2	1	1	1	0	0	10
Calabria	7	0	1	0	2	0	0	0	10
Trentino Alto Adige	3	3	0	0	2	0	1	0	9
Marche	5	0	0	0	0	1	0	0	6
Umbria	1	1	0	0	3	1	0	0	6
Friuli Venezia Giulia	1	0	0	0	0	1	0	0	2
Basilicata	0	0	0	0	0	1	0	1	2
Molise	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Valle D'Aosta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ignota	4	2	0	0	2	4	0	1	13
Esteri	1	0	0	0	1	1	0	0	3
Totale	315	66	55	57	82	51	26	14	666

La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici che si è registrata nel 1997 e nel 1998 può in parte considerarsi un effetto delle campagne di prevenzione e dell'applicazione delle linee guida relative al trattamento antiretrovirale delle donne in gravidanza.

La tabella 11 mostra l'andamento temporale dell'infezione pediatrica per categoria di esposizione, anno di diagnosi e sesso. Dal 1993 ad oggi non sono stati più riportati casi in emofilici. Dei 633 (95,0%) casi pediatrici che hanno contratto l'infezione dalla madre, 338 (53,4%) sono figli di madre tossicodipendente, mentre 220 (34,7%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via sessuale (dati non mostrati).

Tabella 11: Distribuzione dei casi pediatrici di AIDS per categoria di esposizione, per anno di diagnosi e per sesso.

Categoria di esposizione	1982-92	1993	1994	1995	1996	1997	1998	Totale	Maschi	Femmine
Trasmissione vert.	358	53	53	82	49	26	12	633	303	330
%	94,0	96,4	93,0	100,0	96,1	100,0	85,7	95,0	92,9	97,0
Emofilici	15	0	0	0	0	0	0	15	15	0
%	3,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2	4,6	0,0
Trasfusi	7	1	3	0	1	0	0	12	5	7
%	1,8	1,8	5,3	0,0	2,0	0,0	0,0	1,8	1,5	2,0
Altro non det.	1	1	1	0	1	0	2	6	3	3
%	0,3	1,8	1,7	0,0	2,0	0,0	14,3	0,9	0,9	0,9
Totale	381	55	57	82	51	26	14	666	326	340

La distribuzione delle patologie indicatrici di AIDS per anno di diagnosi², evidenzia una diminuzione delle diagnosi di Polmonite da *Pneumocystis carinii* (dal 16,0% nel 1982-92 al 9,4% nel 1997) ed un aumento delle micobatteriosi (Tabella 12).

Tabella 12. Frequenza relativa delle patologie² indicative di AIDS in casi pediatrici per anno di diagnosi

	1982-92	1993-94	1995-96	1997-98
Totale patologie²	500	139	163	47
Candidosi (Polmonare e esofagea)	11,8	10,1	11,7	12,8
Polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i>	16,0	18,7	14,7	8,5
Toxoplasmosi cerebrale	1,8	0,0	1,2	2,1
Infezione da Cytomegalovirus	9,0	7,9	9,8	4,3
Micobatteriosi*	1,0	0,7	1,8	12,8
Infezioni batteriche ricorrenti	10,8	12,9	9,8	17,0
Polmonite Interstiziale Linfoide	20,8	9,3	9,8	10,6
Altre infezioni opportunistiche**	5,8	7,2	3,1	8,5
Tumori (KS e Linfomi)	2,0	1,4	4,3	2,1
Encefalopatia da HIV	13,6	18,7	23,3	14,9
"Wasting Syndrome"	7,4	12,5	10,4	6,4

* Comprende: M. Tuberculosis o da altri micobatteri o da specie non identificata: disseminata o extrapolmonare.

** Include: Criptococcosi, Criptosporidiosi, Infezione da Herpes simplex, Isosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Salmonellosi.

COMMENTO

La diminuzione dell'incidenza dei casi di AIDS osservata a partire dalla metà del 1996 si conferma anche per il 1998. In particolare, negli ultimi 12 mesi si è registrata una flessione nel numero delle notifiche dei casi di AIDS di circa il 34% rispetto all'anno precedente. La diminuzione si riscontra in tutte le principali categorie di esposizione, anche se risulta essere meno marcata per i casi a trasmissione sessuale (sia omosessuale che eterosessuale) e per quelli di nazionalità straniera.

Come evidenziato da alcune simulazioni (con di modelli matematici) sull'andamento dei casi di AIDS, la repentina diminuzione di casi verificatasi negli ultimi due anni e mezzo è difficilmente attribuibile ad una riduzione delle infezioni da HIVⁿⁿ. D'altro canto molti studi osservazionali hanno messo in evidenza, in Italia come in altri paesi industrializzati, una rapida e larga diffusione di nuove terapie di combinazione con 2 o più farmaci antiretrovirali ed è stata largamente confermata l'efficacia di tali combinazioni nel ridurre il rischio di patologie HIV-correlate e di morte^{nn,vi,vii}. Tali studi hanno inoltre evidenziato che tale efficacia è presente in tutte le categorie di rischioⁿⁿ anche se l'accesso a tali terapie prima dell'AIDS è fortemente condizionato dalla diagnosi di infezione da HIVⁿⁿ. La diminuzione del rischio di morte rilevato negli studi precedenti, come anche dai dati raccolti in questo sistema di sorveglianza a partire dal 1996 (v. figura 6), ha come effetto "paradosso" quello di aver fatto aumentare i casi prevalenti di AIDS; analogamente, potrebbe essere aumentato il numero di infetti viventi "liberi da AIDS".

Le differenze percentuali che si evidenziano nei pazienti con diagnosi recente (l test HIV positivo minore di sei mesi) per categoria di rischio, per sesso e per nazionalità (v. tabella 9), suggerirebbero un ritardo nella diagnosi di HIV in alcuni gruppi, quali gli uomini, le persone infettatesi attraverso contatti sessuali, e gli stranieri. Ciò potrebbe essere dovuto ad un ritardo nell'accesso alle terapie. Le limitate conoscenze sulla durata dell'effetto delle nuove terapie, la mancanza di una stima precisa della diffusione dei farmaci antiretrovirali e di eventuali differenze nei singoli sottogruppi, rendono più problematica la stima della curva epidemica delle infezioni da HIV ed enfatizzano l'importanza dei sistemi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Note Tecniche

1 - In Italia, la raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche del Paese. Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito, dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati ed alla pubblicazione e diffusione di un rapporto trimestrale.

2 - I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione dell'OMS/CDC 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo dell'OMS. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

3 - L'anno di notifica non coincide necessariamente con l'anno di diagnosi, ma può essere successivo (es: caso diagnosticato nell'anno 1985 ma notificato nel 1990).

4 - La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi del caso al momento in cui la notifica perviene al COA. Ciò determina una sottostima nel numero di nuovi casi, particolarmente evidente negli ultimi trimestri di diagnosi. Il numero dei casi viene pertanto corretto attraverso il metodo di correzione messo a disposizione dal Centro Europeo di Sorveglianza Epidemiologica (Heisterkamp S. H., Jager J. C. & Ruitenberg E. J. et al. 1989. Correcting reported AIDS incidence: a statistical approach. Stat. Med., 8: 963-976). Altro elemento, che influenza le reali dimensioni del fenomeno, è la sottotifica dei casi di AIDS, cioè quella quota di casi che, non segnalata, sfugge al Sistema di Sorveglianza. Studi preliminari hanno permesso di stimare per l'Italia un tasso di sottotifica vicino al 10%.

5 - In Italia la notifica di decesso per AIDS non è obbligatoria.

6 - Ad oggi solo alcune regioni (Calabria, Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia G., Lazio, Liguria, Lombardia, Toscana, Valle D'Aosta e Veneto) effettuano il follow-up attivo di mortalità e forniscono routinariamente tali dati al COA. Per questo motivo nel 1998 il COA, in collaborazione con il gruppo di ricerca che si occupa dello studio di mortalità per AIDS presso il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica (LEB) dell'ISS, ha avviato un'indagine attiva (presso le anagrafi) sullo stato in vita dei casi di AIDS estesa a tutto il territorio nazionale. L'indagine è stata condotta per le regioni che non effettuano routinariamente l'aggiornamento dello stato in vita.

7 - I casi prevalenti in un determinato anno sono tutti quelli diagnosticati negli anni precedenti, o nello stesso anno, e "vivi" (anche per un solo giorno dell'anno considerato). A causa del ritardo di notifica di decesso, il numero dei casi prevalenti riportato per gli anni più recenti va valutato con

cautela, poiché non è corretto per i casi di decesso in tali anni.

8 - Le province che hanno un numero di casi residenti maggiore dei casi segnalati hanno "esportato" casi, in termini assistenziali; viceversa, quelle con più casi segnalati ne hanno "importati". Il tasso di incidenza ($\times 100.000$ abitanti) per provincia è calcolato sul numero di notifiche pervenute al COA nel periodo luglio 1997 - giugno 1998.

9 - Le categorie di esposizione hanno un ordine gerarchico che risponde ai criteri del sistema di sorveglianza europeo dell'AIDS. Ogni caso è classificato in un solo gruppo. I soggetti che presentano rischi multipli sono classificati nel gruppo più importante in termini gerarchici. Infine, vengono effettuate indagini periodiche per tre diversi gruppi di pazienti al fine di riclassificarli nelle categorie di esposizione classiche:

- a) pazienti che hanno dichiarato di aver avuto soltanto rapporti eterosessuali con partner che non avevano un fattore di rischio noto;
- b) pazienti che hanno avuto una trasfusione;
- c) pazienti senza fattore di rischio noto, (categoria "altro-non determinato").

10 - La riattribuzione del fattore di rischio è stata effettuata mediante l'uso di un modello matematico che calcolava la probabilità di appartenere ad una categoria di trasmissione in base a sesso, anno di diagnosi ed ai risultati di una precedente indagine condotta dal COA (v. testo).

11 - La categoria di esposizione "contatti eterosessuali" comprende i soggetti che hanno un partner a rischio dell'altro sesso. Quando è nota la sieropositività del partner, questa informazione viene riportata esplicitamente. Sono stati considerati come casi attribuibili a trasmissione eterosessuale anche i casi con partner promiscuo che includono i "partner di prostituta" e le prostitute.

12 - I dati relativi alla distribuzione delle patologie opportunistiche indicative di AIDS fanno riferimento ai quadri clinici presenti all'esordio della malattia e non a tutte le patologie diagnosticate durante l'intero decorso clinico. Se l'esordio è caratterizzato da più di una patologia, ne vengono conteggiate un massimo di sei occorse entro 60 giorni dalla prima.

13 - Per ogni caso possono essere indicate più di una patologia indicativa di AIDS; pertanto il numero di patologie riportate in un anno può essere superiore al numero di casi segnalati nello stesso anno.

14 - Le curve di sopravvivenza sono state calcolate mediante il metodo del prodotto limite (note anche come curve di Kaplan Meier).

15 - Le differenze osservabili tra le regioni per ciò che riguarda la distribuzione dell'AIDS pediatrico risentono anche della diversa disponibilità di centri clinici pediatrici sul territorio.

Riferimenti bibliografici

I- Pezzotti P, Napoli PA, Acciai S et al. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. *AIDS* 1999, 13:249-255.

II- Palella FJ, Delaney KM, Morman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998, 338:853-860.

III- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al.: Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *LANCET* 1998, 352:1725-1730.

IV- Rezza G, Pezzotti P, Balducci M. Attualità sull'andamento dell'epidemia di AIDS/HIV in Italia. *G. Ital. Mal. Infett.* 1998, 4:133-136.

V- Napoli PA, Dorrucchi M, Serraino D, et al. Frequency and determinants of use of antiretroviral and prophylactic therapies against *Pneumocystis carinii* Pneumonia (PCP) before AIDS diagnosis in Italy. *European Journal of Epidemiology* 1998, 14:41-47.

VI- Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al.: Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *BMJ* 1997, 315:1194-1199.

VII- Detels R, Munoz A, McFarlane G, et al.: Effectiveness of Potent Antiretroviral Therapy on Time to AIDS and Death in Men With Known HIV Infection Duration. *JAMA*, 1998, 280:1497-1503

L'ATTIVITA' SVOLTA DALLA COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS E LE ALTRE MALATTIE INFETTIVE

La Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS e le altre malattie infettive è stata ricostituita con il D.M. 19 marzo 1997, per un anno a decorrere da tale data, prevedendo sostanziali modificazioni alla precedente composizione e alle modalità di funzionamento. Successivamente, con apposito decreto, l'attività della medesima è stata prorogata fino all'adozione di un successivo provvedimento di ricostituzione.

La Commissione è stata rinnovata per circa due terzi e accanto ad essa sono stati posti due organismi a carattere consultivo, la Consulta Scientifica, istituita per la prima volta, e la Consulta del volontariato per i problemi dell'AIDS, ricostituita.

La Commissione si è riunita per la prima volta il 23 aprile 1997 e da subito ha iniziato i lavori per la redazione del nuovo Piano triennale per la lotta contro l'AIDS, pervenendo alla definizione del documento "Proposte per la predisposizione del Progetto Obiettivo AIDS 1998-2000", che ha comportato alcuni mesi per la relativa ultimazione.

Sul documento in questione sono stati inoltre acquisiti, secondo quanto previsto nel suddetto D.M. 19 marzo 1997, i pareri della Consulta scientifica e la Consulta del volontariato per i problemi dell'AIDS. Vi è stata, pertanto, un'ampia partecipazione nella determinazione dei contenuti del testo, che ha consentito di mettere assieme competenze tecnico-scientifiche (Commissione e Consulta scientifica) e competenze più strettamente legate alla conoscenza dei problemi delle persone sieropositive (Consulta del volontariato).

Tutto il lavoro svolto ha consentito al Ministero della sanità di poter predisporre lo schema di "Progetto Obiettivo AIDS 1998-2000" che si allega alla presente relazione precisando che il testo potrà essere modificato nel corso del procedimento di approvazione.

L'esigenza di pervenire ad un aggiornamento della complessiva strategia di intervento da attuare nel settore, oltre che ad essere prevista sul piano legislativo dalla legge 5 giugno 1990, n. 135, è emersa in relazione ai sostanziali cambiamenti intervenuti negli ultimi anni nel Servizio sanitario nazionale (introduzione dei D.R.G., aziendalizzazione delle UU.SS.LL, costituzione in azienda dei grandi ospedali ecc.), che hanno avuto importanti ricadute anche nel settore delle malattie infettive e quindi sulla patologia HIV/AIDS.

Una seria programmazione degli interventi da attuare nei prossimi tre anni nel campo dell'AIDS, non poteva prescindere da una attenta analisi epidemiologica dell'infezione da HIV/AIDS, oggetto del primo degli argomenti trattati dalla Commissione nel documento.

Dopo l'analisi epidemiologica, propedeutica per la pianificazione degli interventi da attuare, il documento indica i diversi settori nei quali occorre definire una linea di azione per contrastare la diffusione dell'epidemia, il primo dei quali è individuato nella prevenzione.

Tale ambito è stato oggetto, sin dall'inizio dell'epidemia, di una pronta e costante attenzione da parte delle istituzioni, pubbliche e private. La concertazione delle azioni di prevenzione da parte delle istituzioni pubbliche è uno dei capisaldi delle iniziative previste in questo importante settore, da sempre considerato nei suoi diversi aspetti: l'informazione, l'educazione alla salute, l'aggiornamento professionale.

In tema di informazione, forse il settore che ha avuto in passato ed avrà ancora in futuro maggiore spazio, la Commissione ha evidenziato l'importanza che tutte le iniziative a carattere informativo-educativo siano attraversate trasversalmente da messaggi improntati alla solidarietà nei confronti delle persone sieropositive.

Ampio spazio è stato inoltre dedicato, nel paragrafo sull'educazione alla salute, al momento informativo nel mondo della scuola, ancora oggi il luogo di aggregazione di maggiore rilievo ed occasione importante per raggiungere il mondo giovanile. Diversamente da quanto avvenuto in passato, i giovani studenti saranno essi stessi

protagonisti nella definizione degli interventi, coadiuvati dagli insegnanti e dai rappresentanti delle altre istituzioni pubbliche.

Ci si è preoccupati, inoltre, anche dei giovani che non frequentano le istituzioni scolastiche, presenti soprattutto nelle periferie delle grandi aree urbane, e dei giovani che non hanno ancora iniziato l'attività sessuale o che stanno avendo le prime esperienze.

Il terzo capitolo del documento è stato dedicato dalla Commissione all'assistenza.

Il programma di adeguamento delle strutture di ricovero di malattie infettive previsto dalla legge n. 135 del 1990, per ragioni di varia natura, non ha trovato che una limitata attuazione.

Sulla base dei dati epidemiologici disponibili, si è ritenuto opportuno proporre la ridefinizione del numero dei posti letto da costruire o da ristrutturare, privilegiando l'aumento di quelli in regime di day-hospital, l'adeguamento e la ristrutturazione dei reparti esistenti di malattie infettive, il potenziamento dell'attività ambulatoriale.

Ampio risalto è stato, inoltre, dato all'assistenza domiciliare, il cui contributo, in assenza dell'adeguamento delle strutture di ricovero previste, è stato essenziale in questi anni per assistere la patologia AIDS, anche grazie all'apporto che nello specifico hanno fornito le organizzazioni del volontariato.

Specifiche indicazioni sono state, infine, fornite per l'assistenza alle donne gravide e ai bambini con infezione da HIV.

Il quinto capitolo del documento riguarda l'importanza e il ruolo che hanno avuto, e dovranno avere in futuro, le organizzazioni del volontariato e del privato sociale, che accanto alle istituzioni pubbliche sono state, sin dall'inizio dell'epidemia, in prima linea nella lotta contro questa malattia. Alcune di esse hanno maturato in questo campo una lunga esperienza. E' indispensabile, pertanto, che le sempre più limitate risorse disponibili siano destinate a chi veramente possa contare importanti risultati nell'attività svolta a favore delle persone sieropositive.

La Commissione si è poi occupata della ricerca nel capitolo sesto. Dopo aver indicato gli indubbi risultati ottenuti in dieci anni di attività, sono state formulate una serie di proposte innovative che dovrebbero contribuire a migliorare la ricerca italiana in questo delicato settore: dalla riorganizzazione del progetto di ricerche AIDS, in gran parte già avviata, alla individuazione di nuove modalità di valutazione delle proposte di ricerca, dalla revisione degli obiettivi da conseguire e delle priorità da seguire, alla istituzione di nuovi e più agili strumenti di formazione per i giovani ricercatori. Tutto ciò non solo per quanto riguarda la ricerca scientifica ma anche per quella cosiddetta "sociale".

La diffusione dell'infezione da HIV nelle carceri ha costituito e costituisce ancora oggi un grave problema a causa della peculiarità del contesto dove avviene. La Commissione si è occupata di tale questione nel settimo capitolo del documento, individuando le linee di guida per orientare ogni iniziativa che possa contribuire a migliorare le condizioni di salute delle persone sieropositive che si trovano in stato di detenzione.

La premessa indispensabile da cui si è partiti, è che ai detenuti con infezione da HIV, ritenuti in condizioni compatibili con lo stato di detenzione, devono essere garantiti tutti gli interventi di prevenzione, primaria e secondaria, di profilassi, di diagnosi, cura e riabilitazione, previsti per i cittadini in stato di libertà, secondo gli standard del Servizio sanitario nazionale.

E' stato rimarcato che le persone detenute in condizioni di incompatibilità con il regime carcerario devono essere assistite in presidi sanitari esterni al carcere, che potranno essere l'ospedale, se il detenuto è affetto da un evento acuto, il proprio domicilio o altri presidi extra-ospedalieri ove non è necessario il ricovero.

Nel capitolo sulla terapia, l'ottavo del documento, si è evidenziata l'importanza della predisposizione di apposite linee di guida da aggiornare periodicamente sulla base delle nuove rapide, acquisizioni scientifiche. Ciò è puntualmente avvenuto mediante la predisposizione di un apposito documento in materia distribuito con

apposita circolare a tutte le unità operative di malattie infettive, ospedaliere e universitarie. In tale capitolo è attribuito un ampio risalto anche alla diagnostica, in considerazione della crescente importanza di tale attività, che strettamente si embrica con l'utilizzazione dei nuovi farmaci antiretrovirali.

Infine la terapia in età pediatrica e la profilassi post-esposizioni e negli operatori sanitari costituiscono due paragrafi dell'ottavo capitolo sui quali si è ritenuto opportuno fornire specifiche indicazioni di prevenzione.

Nel nono capitolo del documento la Commissione ha ritenuto di dare risalto a quelli che sono i diritti e i doveri delle persone sieropositive, in primo luogo quelli della cura e della riservatezza delle informazioni loro riguardanti. Spesso, in passato, le persone sieropositive sono state fatte oggetto di discriminazioni nel mondo del lavoro, dello sport, della scuola, e dei diritti in generale. Il documento vuole richiamare con forza l'attenzione e l'impegno delle istituzioni e delle persone che hanno contatti con i sieropositivi a comportamenti corretti, segnatamente nei confronti delle donne e dei bambini. Sono state formulate, inoltre, anche altre proposte di intervento come, ad esempio, quella di introdurre nella legge n. 135 del 1990 sanzioni per chi violi i diritti delle persone sieropositive.

L'ultimo capitolo del documento è dedicato agli aspetti psicologici e psichiatrici dell'infezione da HIV/AIDS, la cui diagnosi, è ormai provato, ha effetti destabilizzanti sull'equilibrio psichico e sul comportamento sociale delle persone sieropositive, particolarmente aggravati per la loro giovane età.

Nel capitolo si evidenzia l'importanza del ruolo della famiglia per le persone sieropositive, supporto affettivo importante per affrontare la malattia.

L'attività della Commissione non si è però limitata alla redazione di questo fondamentale documento. Sono, infatti, stati predisposti altri due importanti documenti relativi alla tubercolosi e alle epatiti, il primo dei quali già pubblicato come linee-guida nella Gazzetta Ufficiale supplemento ordinario n. 35 del 1999.

AIDS, tubercolosi ed epatiti hanno costituito, nel corso del 1997-1998, le principali aree di intervento della Commissione e su ognuna di queste patologie è stato predisposto un documento di indirizzo per la prevenzione e la lotta delle stesse puntualmente realizzato.

Oltre a quanto sopra indicato, la Commissione ha definito altri due rilevanti documenti, riguardanti l'uno le indicazioni tecniche per la realizzazione delle iniziative da realizzare nell'ambito della prossima Campagna informativo-educativa sull'infezione da HIV/AIDS, e l'altro l'aggiornamento delle linee guida sulla terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV diffuso tramite apposita circolare alle unità operative di malattie infettive ospedaliere ed universitarie.

La metodologia di lavoro della Commissione, caratterizzata dalla costituzione di Gruppi di studio ai fini dell'approfondimento di specifiche problematiche e della successiva predisposizione di bozze di documenti da sottoporre all'esame plenario della stessa, è risultata molto valida e produttiva. Anche sulla base di questa positiva esperienza metodologica, sviluppata per tutto il 1997 e il 1998, con il D.M. dell'11 novembre 1997 è stato costituito, sempre nell'ambito della Commissione, un Gruppo di lavoro sulla malattia di Creutzfeldt-Jakob, ai fini della definizione delle iniziative da attuare per la predisposizione e la lotta contro questa patologia.

L'ATTIVITA' DEL CENTRO OPERATIVO AIDS

Il Centro Operativo AIDS è articolato in due settori l'uno amministrativo e dell'informazione dipendente dal Ministero della sanità l'altro scientifico epidemiologico con sede presso l'Istituto superiore di sanità. Si riporta di seguito l'attività svolta dai due settori nel 1998.

Settore amministrativo e dell'informazione

Il Centro Operativo AIDS - settore amministrativo e dell'informazione - del Ministero della sanità ha collaborato con l'Ufficio VI del Dipartimento della prevenzione, ai fini della predisposizione di tutti gli atti per la realizzazione delle attività di informazione, prevenzione e di sostegno all'assistenza svolte dal predetto Ministero e descritte nel relativo paragrafo.

Oltre ciò, esso ha svolto le attività di segreteria connesse alle riunioni mensili della Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS e le altre malattie infettive, della Consulta scientifica della medesima, della Consulta del volontariato per i problemi dell'AIDS, del Gruppo di lavoro sulla malattia di Creutzfeldt-Jakob, nonché di tutti i gruppi di lavoro di volta in volta costituiti nell'ambito della Commissione nazionale AIDS.

Si tratta di attività che comportano numerosi e, a volte, complessi adempimenti, come la predisposizione di documenti concernenti gli aspetti giuridici di problematiche sanitarie poste all'attenzione della Commissione e degli altri organismi.

Occorre, inoltre, ricordare, che tutte le attività amministrative in materia d'infezione da HIV/AIDS, sono svolte, dal 1988, dal Centro Operativo AIDS il quale annovera quasi esclusivamente unità di personale a contratto, messo a disposizione dall'Istituto superiore di sanità, che da oltre 10 anni presta servizio con tale status. Tali attività riguardano, in particolare: la predisposizione di atti di gara (lettere invito, capitolati, bandi, contratti, decreti di approvazione dei contratti, ecc.); la risposta ad interrogazioni ed interpellanze parlamentari; l'istruttoria delle questioni sollevate da enti pubblici e privati in ordine all'AIDS con relative risposte; la redazione di provvedimenti amministrativi sull'infezione da HIV ecc.

Il Settore di cui trattasi cura, infine, la predisposizione della relazione al Parlamento sullo stato di attuazione delle strategie attivate per fronteggiare l'infezione da HIV, ai sensi dell'articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135.

Settore scientifico-epidemiologico

La parte epidemiologica si svolge all'interno del Reparto Malattie Infettive del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ed è organizzata in diverse sezioni che identificano gruppi di lavoro per specifiche responsabilità.

Una breve sintesi delle principali attività svolte negli ultimi tre anni viene di seguito presentata. In ogni paragrafo si fa riferimento alle attività di servizio e sorveglianza epidemiologica, si evidenziano i problemi incontrati, e si propongono nuove priorità e sviluppi.

Attività di sorveglianza

1) Registro AIDS

LA SORVEGLIANZA DELL'AIDS è un'attività specifica del COA-ISS, che provvede all'input e alla gestione delle schede di notifica dei casi nonché alla

pubblicazione di rapporti sull'andamento dell'epidemia. La procedura utilizzata è la seguente: le schede di notifica dei casi di AIDS vengono verificate ed immesse nel data-base; per ogni caso confermato viene avvisato il medico notificatore. Si utilizza un'apposita scheda di morte per i pazienti deceduti, tale notifica di decesso sebbene non obbligatoria, è fortemente raccomandata.

I dati del registro sono resi disponibili, criptizzandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri e confluiscono, per singoli records alla Banca Dati Europea.

Il COA provvede alla diffusione di un aggiornamento trimestrale dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato nel notiziario dell'ISS.

Nel corso dell'anno sono stati intrapresi, inoltre, studi speciali, quali:

- A) lo studio sistematico del RITARDO DI NOTIFICA, al fine di correggere il trend fornendo dati maggiormente accurati ed aggiornati;
- B) in collaborazione con il Reparto Analisi Dati del L'EBB e del ISTAT è in corso uno studio sulle CERTIFICAZIONI DI MORTE che permette la stima della SOTTONOTIFICA di casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza. I risultati di questo progetto hanno suggerito che circa il 6% dei casi di AIDS non viene notificato al RAIDS. Per poter eseguire stime accurate della sottonotifica è stato inoltre necessario valutare più in dettaglio la specificità del codice ISTAT 279.1.
- C) lo sviluppo di MODELLI MATEMATICI per la PREVISIONE dell'andamento della malattia, in particolare la "back-calculation" che ha permesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio. La dinamica di questo lavoro permette di effettuare verifiche o modifiche in corso d'opera. Questa linea ha ottenuto diversi risultati importanti, permettendo stime del TEMPO DI INCUBAZIONE DELL'AIDS, di ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV nel nostro Paese, nonché di valutare con migliore approssimazione in rispetto al passato le dimensioni dell'epidemia HIV in Italia. I modelli di "back-calculation" vanno attualmente rivisti dal momento che

l'introduzione delle nuove combinazioni di farmaci antiretrovirali hanno modificato il tempo di incubazione, uno dei parametri essenziali per la costruzione di tali modelli.

D) INDAGINI SUI CASI A TRASMISSIONE NON NOTA sono state da tempo avviate ed hanno portato alla riclassificazione di un elevato numero di pazienti che inizialmente non avevano fattori di rischio noti.

2) Sorveglianza dell'infezione da HIV e indagine sierologiche

Secondo le indicazioni della Commissione, peraltro già contenute nella legge AIDS, n. 135/90, un crescente interesse viene dedicato alla stima del numero degli infetti ed al trend dell'infezione da HIV, in modo da consentire una tempestiva conoscenza del fenomeno.

Alcuni dati già routinariamente raccolti tramite sistemi di sorveglianza messi in atto in anni recenti, direttamente dal COA o in collaborazione col Ministero della sanità (tossicodipendenti afferenti ai SERT, pazienti affetti da malattie sessualmente trasmesse, donatori di sangue) verranno presentati di seguito in dettaglio:

A) L'INFEZIONE DA HIV NEI TOSSICODIPENDENTI AFFERENTI AI SERVIZI (SERT)

Viene condotta in collaborazione con il SE.CE.D.A.S. del Ministero della sanità: da ogni SERT vengono raccolti periodicamente (semestralmente i dati sintetici, annualmente i dati maggiormente dettagliati) dati sulla sieroprevalenza HIV nei tossicodipendenti: la differenziazione in base al sesso, e tra nuovi e vecchi "ingressi" ai servizi fornisce utili informazioni sulla dinamica dell'infezione. I risultati di questo progetto hanno permesso di evidenziare le ampie variazioni regionali presenti sul territorio nazionale, il declino del tasso di prevalenza verificatosi nel corso degli ultimi anni, nonché il rischio più elevato di infezione da HIV nelle donne tossicodipendenti.

Negli ultimi anni si era già osservata una tendenza al decremento della prevalenza di infezione da HIV che permane anche per il 1996. I dati relativi al 1997 mostrano un consolidamento di tale tendenza.

E' inoltre in fase di avanzato sviluppo lo STUDIO SULLE SIEROCONVERSIONI in alcuni SERT di aree urbane quali Milano, Roma e Napoli. Questo studio ha consentito di ottenere oltre alla stima della sieroprevalenza la stima dell'INCIDENZA delle nuove infezioni da HIV.

Di fatto si è evidenziato come il tasso di incidenza sia diminuito sia a Milano che a Roma dove però si è osservata una stabilizzazione nel corso dell'ultimo triennio.

B) LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE (MST), coordinata dal Centro Operativo AIDS dell'Istituto superiore di sanità ed attiva a partire dal 1991, a come obiettivo principale quello di arrivare a una conoscenza realistica ed accurata della diffusione delle patologie sessualmente trasmesse in Italia. In particolare, tale sistema ha consentito:

- a) l'identificazione di variazioni nei trends delle singole patologie;
- b) l'identificazione dei fattori di rischio associati alle varie MST;
- c) il monitoraggio degli andamenti e della diffusione delle patologie relativamente a:
 - c1: specifiche aree geografiche;
 - c2: specifici parametri temporali (stagioni);
 - c3: specifiche aree socio-culturali;

In riferimento all'infezione da HIV, il sistema di sorveglianza permette di:

- a) Valutare la prevalenza dell'infezione da HIV-1 in pazienti eterosessuali con una MST di recente acquisizione.
- b) Valutare i fattori associati all'infezione da HIV-1 in detta popolazione.
- c) Predisporre un sistema di monitoraggio della prevalenza dell'HIV-1 attraverso osservazioni periodiche del trend.

- d) Valutare l'entità delle associazioni tra infezione da HIV e altre patologie sessualmente trasmesse, come le infezioni genitali ulcerative (sifilide primaria, herpes genitalis, ulcera venerea e linfogranuloma venereo).
- e) Valutare le relazioni tra determinate MST e infezioni da HIV in specifiche aree geografiche e in specifici gruppi di popolazione.

Tale sistema di sorveglianza si avvale della collaborazione di una rete composta da oltre 40 centri pubblici per la diagnosi e cura delle MST ubicati in 19 regioni italiane.

Ogni centro partecipante riporta mensilmente al centro coordinatore dati su tutti i pazienti a cui è stata diagnosticata una MST in atto. Attraverso una scheda standardizzata e anonima, per ogni paziente vengono raccolte informazioni riguardanti: età, sesso, comune o stato estero di residenza; nascita e contagio; livello di scolarità; tipo di comportamento sessuale; numero partner e uso di contraccettivi negli ultimi 6 mesi; precedenti MST; uso di droghe per via endovenosa; diagnosi MST (secondo definizioni di caso standardizzate) e metodo di diagnosi utilizzato, risultato attuale del test HIV (quando effettuato), e risultato di test HIV precedentemente eseguiti con relativa data (se effettuati).

Le informazioni sul trend di HIV positivi in soggetti con MST, sono di particolare interesse se si considera che tali pazienti concentrano un rischio di infezione da HIV-1 più elevato della popolazione generale e per tale ragione possono esprimere variazioni nell'andamento della prevalenza dell'infezione da HIV-1 più precocemente e con maggiore evidenza rispetto alla stessa popolazione generale.

Il centro coordinatore cura la raccolta dei dati, la loro archiviazione, sistematizzazione, ed analisi. Ogni sei mesi viene elaborato un rapporto sui dati del sistema di sorveglianza che viene diffuso in periferia a tutti i centri collaboratori, a specialisti interessati nel campo specifico a riviste scientifiche, e ad altri settori di interesse medico.

L'accettazione del test anti-HIV in questi pazienti è risultata inferiore al 70%. Un'analisi dei dati relativi ai pazienti che hanno rifiutato il test, mostra come tale gruppo di soggetti non sia differente rispetto a coloro che hanno accettato di eseguire il test, per quanto riguarda caratteristiche demografiche e comportamentali. Ciò lascia presupporre che, essendo i due gruppi di popolazioni assimilabili per composizione, la percentuale di HIV positivi tra coloro che rifiutano il test sia analoga a quella rilevata tra coloro che l'hanno accettata.

Per quanto riguarda le MST i condilomi risultano essere la patologia più comunemente osservata il trend generale nelle nuove diagnosi di MST è comunque risultato pressochè stabile negli ultimi 5 anni.

E' attualmente in corso una elaborazione finale dei dati sinora raccolti che dovrebbe guidare una riformulazione del sistema sentinella nei prossimi anni.

C) PROPOSTE DI SVILUPPO DELLA SORVEGLIANZA

Analogamente a quanto avviene negli Stati Uniti ed in altri paesi europei, il COA ha organizzato presso l'Istituto superiore di sanità una riunione di esperti per fare il punto sullo stato dell'arte dell'epidemia di HIV in Italia.

Scopo dell'iniziativa è quello di stimare le dimensioni del fenomeno tenendo conto dei risultati ottenuti utilizzando metodi diversi:

- a) Studi osservazionali (studi di prevalenza e incidenza) effettuati dal COA, e/o dal Ministero della sanità (tossicodipendenti, MST, donatori di sangue), o finanziati nell'ambito del Progetto Ricerche AIDS o eseguiti a livello regionale (neonati, gravide, militari di leva, ecc.);
- b) Sistemi di sorveglianza dell'infezione da HIV, che si basano sulle nuove diagnosi di infezione (es. regione Lazio e Veneto);
- c) Modelli matematici quali back-calculation e modelli dinamici.

E' in corso di pubblicazione una relazione dettagliata sui risultati ottenuti in base al confronto dei diversi metodi previo "consensus statement" da parte di tutti i partecipanti, includendo anche una valutazione delle stime e previsioni precedentemente effettuati.

3) Attività di ricerca sulla storia naturale dell'infezione da HIV

Il COA gestisce da anni uno studio di coorte su soggetti di cui si conosce la data della sier conversione, con i seguenti obiettivi:

- 1) stimare la distribuzione dei tempi di incubazione dell'AIDS e della sopravvivenza delle persone con infezione da HIV;
- 2) identificare determinanti di progressione clinica;
- 3) valutare eventuali indicatori clinici o marcatori di laboratorio in grado di predire l'evoluzione della malattia da HIV;
- 4) valutare l'effetto di popolazione delle nuove terapie antiretrovirali.

LE ATTIVITA' DI INFORMAZIONE, DI SOSTEGNO ALL'ASSISTENZA, DI STUDIO E RICERCA SVOLTE DAL MINISTERO DELLA SANITA'

1) INFORMAZIONE

Sin dalla fine della quinta Campagna informativa sull'AIDS (1996), diversamente da quanto accaduto in passato, le iniziative a carattere informativo-educativo sono state in gran parte gestite direttamente dal Ministero della sanità. In sostanza, mentre negli anni precedenti la realizzazione delle Campagne di prevenzione è sempre stata affidata ad una o più agenzie, dopo la conclusione della V Campagna molte attività sono state svolte in proprio dal Ministero della sanità.

Nel corso degli anni 1997-1998, pertanto, il Ministero della sanità, con uno sforzo notevole, ha realizzato numerosi interventi a carattere informativo mediante la stipula di apposite convenzioni con idonei e qualificati soggetti al fine di non determinare soluzioni di continuità nella diffusione dei messaggi informativi. Tali convenzioni sono state stipulate prevalentemente a trattativa privata nel rispetto delle norme sulla contabilità generale dello Stato. E' stato, in particolare, possibile avvalersi di detta procedura in quanto le attività da realizzare erano (e sono) effettuate dai suddetti soggetti in concessione esclusiva, ovvero si è trattato di enti pubblici, ovvero ancora tale soggetto era già stato prescelto in precedenza mediante lo svolgimento di un'apposita gara. Tutti gli atti così adottati sono stati registrati dagli organi di controllo. Altre iniziative, invece, sono state avviate o realizzate, non ricorrendone i presupposti, a seguito dello svolgimento di apposite gare, nazionali o internazionali, a seconda del relativo valore economico.

Come detto sopra, al precipuo fine di dare continuità all'azione informativa, nel corso del 1998 sono state effettuate numerose iniziative in materia di informazione che si riportano di seguito.

a) Stampa e spedizione di materiale informativo (pellicole, manifesti, adesivi, chiudilettere, locandine)

Con due convenzioni stipulate con l'Istituto Poligrafico dello Stato si è provveduto alla stampa e alla spedizione di materiale informativo (220.000 pezzi).

b) Realizzazione di una videoclip con forniture di cassette VHS e Betacam

Con convenzione stipulata con la società Movie Magie International s.r.l., sono state realizzate videoclip e fornite le relative cassette poi distribuite con altri mezzi.

c) Stampa di messaggi informativi su 4.000.000 di carte telefoniche e relativa distribuzione ai rivenditori autorizzati

Con convenzione stipulata con la società Pubblicità Italiana Multimedia s.r.l., è stata effettuata la stampa su 4.000.000 di carte telefoniche di messaggi informativi sull'AIDS e prevista la relativa diffusione mediante i rivenditori all'uopo autorizzati.

d) Stampa di 1.200.000 opuscoli formato Z-Card

Con convenzioni stipulate con la società New Communication Products s.r.l., è stata realizzata la stampa di 3.000.000 opuscoli formato Z-Card contenenti 6 diversi messaggi informativi sull'AIDS ai fini della successiva distribuzione.

e) Distribuzione di materiale informativo tramite le organizzazioni del volontariato

Allo scopo di distribuire il materiale informativo di cui al punto precedente, fatto appositamente ristampare, con 16 convenzioni stipulate con organizzazioni del volontariato impegnate nello specifico settore dell'infezione da HIV, per una spesa complessiva di lire 928.386.350, sono stati distribuiti circa 1.500.000 di opuscoli destinati a diversi target di popolazione.

f) Pubblicazione su tre quotidiani di messaggi informativi per la lotta contro l'AIDS in occasione della Giornata Mondiale sull'AIDS (1° dicembre 1998)

Ai fini della realizzazione di tale iniziativa, sono state stipulate tre convenzioni a trattativa privata, per corrispondenza commerciale, con le seguenti società: A. Manzoni s.p.a., R.C.S. Editori s.p.a., il Sole 24 ore s.p.a..

g) Stampa e affissione di messaggi informativi all'esterno di autobus urbani ed extraurbani

Allo scopo di dare attuazione a tale iniziativa, è stata stipulata una convenzione a trattativa privata con la società Impresa Generale di Pubblicità s.p.a., concessionaria esclusiva della pubblicità sulle vetture di pubblico trasporto urbano.

L'iniziativa di cui trattasi, ha riguardato la stampa e l'affissione sulla fiancata laterale esterna dei mezzi di trasporto pubblico urbano di manifesti informativi sull'AIDS, realizzata nel periodo dal 22 luglio al 18 agosto 1998 in 89 capoluoghi di provincia.

Sempre con la suddetta società e, per la medesima finalità, è stata stipulata un'altra convenzione per il periodo dal 25 novembre all'11 dicembre 1998, in 45 capoluoghi di provincia.

Limitatamente alle province di Savona e Grosseto invece, è stata stipulata una convenzione con la società "Questa Pubblicità" s.r.l. di contenuto analogo a quello

indicato in precedenza, per l'esposizione di messaggi informativi nel periodo dal 22 luglio 1998 al 4 agosto 1998.

Sempre con la suddetta società è stata stipulata, nei due predetti capoluoghi, per il periodo 25 novembre - 8 dicembre 1998 un'altra convenzione, per le medesime finalità.

Nell'ambito delle iniziative riguardanti la stampa (9000) e l'affissione di manifesti informativi sull'AIDS all'esterno delle vetture extraurbane, sono state stipulate, inoltre, le seguenti convenzioni:

- con la società Alessi s.p.a., periodo dal 1° luglio al 31 agosto 1998, in 4 province;
- con la società Impresa Generale Pubblicità s.p.a., periodo dal 1° luglio al 31 agosto 1998, in 17 province;
- con la società Questa Pubblicità s.r.l., periodo dal 1° luglio al 31 agosto 1998 in 16 province;
- con la società Pubblisuccesso Lombardia s.r.l., periodo dal 1° luglio al 31 agosto 1998, in 8 province.

h) Stampa e affissione di manifesti contenenti messaggi informativi sull'AIDS sui treni e sui traghetti delle Ferrovie dello Stato

Con la società Smafer s.p.a., concessionaria esclusiva degli spazi pubblicitari per le Ferrovie dello Stato sono state stipulate le seguenti convenzioni:

- stampa e affissione di messaggi informativi sull'AIDS da installare in 5089 tabelle portamanifesti a bordo di tutti i treni intercity, nel periodo dal 15 giugno al 30 agosto 1998, con prosecuzione gratuita fino al 17 settembre 1998;
- stampa ed esposizione di cartelli pendolo bifacciali (32.500) sui treni del trasporto metropolitano e regionale delle Ferrovie dello Stato, nel periodo dal 6 luglio 1998 al 2 agosto;

- distribuzione di opuscoli (120.000) contenenti messaggi sull'AIDS sui treni metropolitani, regionali e intercity delle Ferrovie dello Stato, nel periodo dal 6 luglio al 12 settembre 1998;
- stampa e affissione di manifesti informativi sull'AIDS (5089) a bordo dei treni intercity ed eurocity, nel periodo dal 23 novembre al 20 dicembre 1998;
- affissione negli spazi pubblicitari siti nelle stazioni ferroviarie di tutto il territorio nazionale, nonché nella areo-stazione di Roma-Fiumicino, di un messaggio informativo in tema di AIDS, nel periodo dal 20 luglio al 31 agosto 1998;
- stampa affissione di manifesti sull'AIDS, nonché distribuzione di opuscoli (650.000) a bordo delle navi traghetto delle Ferrovie dello Stato, nel periodo dal 2 luglio al 28 settembre 1998;
- distribuzione di materiale informativo, nel periodo giugno-agosto 1998, sul "Treno Azzurro" (il "Treno Azzurro" è un mezzo di trasporto utilizzato dai giovani per recarsi nelle discoteche della riviera romagnola);
- per ricordare la Giornata mondiale dell'AIDS del 1998, nel mese di dicembre 1998, è stato distribuito sui treni Intercity, e nelle principali stazioni ferroviarie per il solo 1° dicembre 1998, un libro contenente, accanto ad alcuni brani di poesie, messaggi informativi sull'AIDS, per complessive 130.000 copie.

i) Affissione di messaggi, stampa e affissione di locandine contenenti messaggi informativi sull'AIDS nelle vetture della metropolitana di Roma

Ai fini della realizzazione di questa iniziativa sono state stipulate le seguenti convenzioni:

- con la società Pubblimetro s.r.l., per l'affissione in 252 spazi siti in 42 stazioni della metropolitana di Roma di 3300 manifesti contenenti 3 messaggi informativi, per 14 giorni nei mesi di novembre e dicembre 1998. Con la stessa convenzione si è

prevista, altresì, la stampa di 1300 locandine contenenti due diversi messaggi informativi da esporre in 736 impianti presenti nelle vetture della medesima metropolitana, nel periodo dal 19 ottobre 1998 al 10 gennaio 1999, per complessivi 84 giorni.

- con la società Avenir Italia s.p.a., per l'affissione in 29 spazi siti in 5 stazioni della funicolare di Napoli di 320 manifesti, contenenti 5 messaggi informativi sull'AIDS, nel periodo dal 16 novembre 1998 - 15 gennaio 1999, per complessivi 61 giorni. Con la stessa convenzione si è prevista, inoltre, la stampa di 150 locandine da esporre in 72 impianti della funicolare. La società si è impegnata, infine, a stampare gratuitamente 20 manifesti da esporre in 2 spazi delle stazioni della suddetta funicolare.

- con la società Apothema s.a.s., per l'affissione in 180 spazi, siti in 9 stazioni della metropolitana di Napoli, di 300 manifesti forniti dal Ministero della sanità, nel periodo dal 1° novembre 1998 al 31 dicembre 1998, per complessivi giorni 61. Con la stessa convenzione si è prevista, altresì, la stampa di 130 locandine bifacciali, da esporre in 32 vetture della medesima metropolitana, nel periodo suddetto, in ragione di tre per vettura.

- con la società Impresa Generale di Pubblicità s.p.a., ai fini della stampa di 1000 manifesti, unitamente ad ulteriori 600 forniti direttamente dal Ministero della sanità, da esporre in 550 spazi siti in 67 stazioni della metropolitana di Milano, nel periodo dal 18 novembre al 29 dicembre 1998, per complessivi 42 giorni. Con la stessa convenzione si è previsto, inoltre, la stampa di 1500 locandine, con 2 diversi messaggi, da esporre in 714 vetture della metropolitana nel periodo dal 1° novembre 1998 - 30 gennaio 1999.

l) Stampa e diffusione di due volumetti contenenti informazioni sul bambino sieropositivo

Con apposita convenzione stipulata con l'Associazione di volontariato "Archè", è stata realizzata la stampa e la diffusione di due volumetti denominati "Il bambino sieropositivo insieme agli altri - linee-guida" e "il bambino sieropositivo insieme agli altri - scheda informativa". I due volumetti erano già stati realizzati dalla suddetta Associazione nell'ambito di un progetto pilota finanziato dal Comune di Roma. Allo scopo di dare maggiore diffusione a detta iniziativa, si è provveduto a finanziare la ristampa dei due volumetti che sono stati distribuiti nel mese di settembre/ottobre tramite i Provveditorati agli studi, il Comune e le Aziende sanitarie locali in 13 città italiane in 12.000 copie.

m) Stampa di messaggi informativi sull'AIDS sulle schedine del totocalcio e relativa distribuzione alle ricevitorie autorizzate

Con apposita convenzione stipulata con la Società Gruppo Europeo Pubblicità s.r.l., è stata realizzata la stampa di messaggi informativi sull'AIDS su circa 160.000.000 di schedine del totocalcio e la relativa distribuzione a tutte le ricevitorie all'uopo autorizzate, in occasione di 4 concorsi pronostici.

n) Pubblicazione dell'opuscolo "Da Arturo a Zorro" nell'agenda diario "Smemoranda"

Con apposita convenzione stipulata con la società Poster-Pubblicità e Pubbliche Relazioni s.r.l., è stata realizzata la pubblicazione dell'opuscolo "Da Arturo a Zorro" all'interno dell'agenda diario "Smemoranda".

o) Stampa e affissione di materiale informativo sull'AIDS negli acquaparchi

Con apposita convenzione stipulata con la società Genesis Marketing e Servizi s.r.l., è stata realizzata la stampa e la diffusione di 1200 manifesti contenenti messaggi informativi sull'AIDS, in 21 acquaparchi nel periodo 16 giugno - 15 settembre 1998, per complessivi 90 giorni. In aggiunta a tutto questo, sono state distribuite gratuitamente 4000 Z-Card nelle zone di ingresso e di uscita dei visitatori.

p) Stampa di un messaggio informativo sull'AIDS sui copritavoli dei tavolini portaoggetti incorporati agli ombrelloni da spiaggia negli stabilimenti balneari

Con apposita convenzione stipulata con la società Genesis Marketing e Servizi s.r.l., è stata realizzata la stampa e la diffusione di un messaggio informativo sull'AIDS mediante un copritavolo plastificato da apporre su 25.000.000 di tavolinetti incorporati agli ombrelloni da spiaggia, in circa 600 stabilimenti balneari, nel periodo dal 25 luglio al 10 settembre 1998, per complessivi 48 giorni.

q) Affissione di messaggi informativi sull'AIDS negli stabilimenti balneari

Con apposita convenzione stipulata con la società Fipe Servizi s.r.l., è stata realizzata l'affissione di altre 7000 manifesti contenenti messaggi informativi sull'AIDS in circa 2000 stabilimenti balneari, nel periodo dal 1° agosto al 17 settembre 1998, per complessivi 48 giorni.

r) Affissione di materiale informativo nelle agenzie postali

Con convenzioni stipulate con la società Rosabella s.r.l., con la società AD Network s.r.l., e con la società Linea Data Media s.r.l., sono stati affissi in circa 2000 uffici postali, nel periodo dal 15 luglio al 15 settembre 1998, circa 3500 manifesti.

s) Distribuzione e affissione di materiale informativo AIDS nelle discoteche, nei pubs e nei videopubs

Con convenzione stipulata con la società HDA & C. s.r.l., è stata effettuata la diffusione di spot sull'AIDS, la distribuzione e l'affissione di materiale informativo, nell'ambito di discoteche, videopubs e pubs, nel periodo dal 16 luglio al 16 settembre 1998, in complessivi 1076 locali (697 discoteche e discopubs e 379 pubs).

t) Diffusione di spot informativo-educativi sull'AIDS nel circuito video di cinque aeroporti del territorio nazionale

Con convenzione stipulata con la società Cairo Due s.p.a., è stata realizzata la diffusione di spot informativi sull'AIDS negli aeroporti di Roma (Leonardo da Vinci-Ciampino) Milano (Malpensa-Linate) e Napoli (Capodichino), per 70 giorni, nel periodo dal 6 agosto al 14 ottobre 1998.

Ogni spot di 30" prevede due messaggi informativi della durata di 15" ciascuno e viene ripetuto su ogni video per tre volte l'ora per 18 ore al giorno. Complessivamente è stata realizzata la diffusione degli spot per 162.540 volte.

u) Diffusione di spot nei circuiti cinematografici

Con convenzione stipulata con la società Acme ADV s.p.a., è stata attuata la diffusione di spot informativi sull'AIDS in 208 sale cinematografiche, nel mese di novembre e in 236 sale nel mese di dicembre per complessivi 61 giorni. Lo spot, della durata di 15", è andato in onda per quattro volte al giorno.

Con la società Opus Proclama s.p.a., è stata realizzata, invece, una convenzione, ai fini della diffusione di spot in 400 sale cinematografiche, appartenenti ad un diverso circuito, nel periodo novembre - dicembre 1998, per

complessivi 61 giorni. Lo spot, della durata di 15", è andato in onda due volte al giorno.

Infine, con la società Sipra s.p.a., è stata realizzata una terza convenzione, ai fini della diffusione di spot sull'AIDS in 278 sale cinematografiche, appartenenti ad un altro circuito, nel periodo novembre - dicembre 1998, per complessivi 28 giorni. Lo spot, della durata di 15", è andato in onda due volte al giorno.

v) Campagna informativo-educativa 1999

A seguito di uno svolgimento di una apposita gara effettuata a livello europeo è stato stipulato, un contratto con un raggruppamento di imprese costituito dalle Società Saatchi & Saatchi s.p.a., Equinox s.r.l. e Rowland italia s.r.l., al fine di effettuare interventi di informazione sull'AIDS specifici, non realizzabili direttamente dal Ministero della sanità.

2) ATTIVITA' DI SOSTEGNO ALL'ASSISTENZA

Sin dall'inizio dell'epidemia da HIV il Ministero della sanità nel pianificare gli interventi assistenziali nei confronti degli ammalati di AIDS, ha ritenuto fondamentale il ruolo dell'assistenza domiciliare, sia nella forma dell'ospedalizzazione a domicilio che in quella delle case alloggio o residenze collettive.

Il Ministero della sanità ha assegnato, già dal 1990, con oneri a valere sul proprio bilancio, contributi ad enti assistenziali per la ristrutturazione di edifici da destinare a case alloggio o residenze collettive.

I finanziamenti complessivamente erogati dal 1990 al 1998 per interventi di ristrutturazione o per il potenziamento delle attrezzature ammontano a 17 miliardi e 65 milioni, di cui 3 miliardi e 765 milioni assegnati nel biennio 1996/97.

Alcuni di questi finanziamenti sono stati erogati direttamente, altri mediante le regioni e province autonome.

a) Finanziamenti erogati direttamente dal Ministero della sanità

- 1) Esercizio finanziario 1990: Gruppo Abele (Torino)
Comunità Incontro (Amelia)
CEIS (Roma)
S. Patrignano (Forlì)
- 2) Esercizio finanziario 1992: Congregazione Figli Immacolata Concezione (Roma)
Auxilium (Genova)
Mondo X (Como)
Don Guanella (Napoli) (lavori ancora in corso)
- 3) Esercizio finanziario 1996: Archè (Milano)
S. Egidio (Roma)
- 4) Esercizio finanziario 1997: S. Egidio (Roma) (lavori in completamento)
ANLAIDS (Roma)
Centro torinese di solidarietà (Torino)
Caritas (Firenze)
Cereso (Reggio Calabria) (lavori in corso)
Alfa-Omega (Mantova)
Figlie di S. Giuseppe (Oristano) (lavori in corso)
Opera S.S. Cosma e Damiano (Bitonto-Bari)

Casa Famiglia Rosetta (Caltanissetta) (lavori in corso)

b) Finanziamenti assegnati alle regioni al fine di favorire la ristrutturazione o l'adeguamento strutturale di case alloggio per malati di AIDS

Con D.D. del 10 dicembre 1996 sono state stanziare lire 10.500.000.000 a favore di tutte le regioni e province autonome nella misura di lire 500 milioni cadauna. Le regioni, infatti, conoscendo meglio le diverse realtà locali, sono in grado di individuare le priorità e meglio programmare gli interventi per la realizzazione di almeno una casa alloggio nel proprio territorio.

Ciascuna regione ha presentato dei programmi che sono stati sottoposti ad un apposito Comitato per la dovuta approvazione. Di seguito vengono evidenziati, a fianco di ciascuna regione, gli importi relativi ai progetti approvati:

Valle d'Aosta	Lire 175.073.560	
Piemonte	Lire 484.500.000	
Lombardia	Lire 500.000.000	
Bolzano	Lire 500.000.000	
Trento	0	(non ha presentato progetti)
Veneto	Lire 456.553.995	
Friuli	Lire 500.000.000	
Emilia Romagna	Lire 500.000.000	
Liguria	Lire 360.000.000	
	+	140.000.000 (per un progetto con documentazione incompleta)
Toscana	Lire 100.000.000	
Umbria	Lire 379.000.000	
Marche	Lire 500.000.000	
Lazio	Lire 300.000.000	

	+ 200.000.000 (per 2 progetti con documentazione incompleta)
Abruzzo	Lire 500.000.000
Molise	0 (non ha presentato progetti)
Basilicata	Lire 500.000.000
Campania	Lire 500.000.000
Puglia	0 (non ha presentato progetti)
Calabria	Lire 250.000.000
Sicilia	Lire 143.770.718
	+ 356.229.282 (un progetto con documentazione da perfezionare)
Sardegna	Lire 500.000.000

	L. 7.845.127.555

Al 31 dicembre 1998 risultano inutilizzate lire 2.654.872.445 che, come previsto nel decreto di impegno, verranno riassegnate a quelle regioni che presenteranno nuovi progetti rispondenti ai criteri prefissati e ritenuti idonei dall'apposito Comitato.

A tal fine, su indicazione del predetto Comitato, il Ministero ha già provveduto a richiedere alle regioni che hanno completato la pianificazione degli interventi, nuovi programmi integrativi al fine di poter completare l'utilizzo dello stanziamento di lire 10.500.000.000 fissando la data al 31 gennaio 1999.

Alle Regioni Sicilia, Lazio e Liguria, che devono ancora perfezionare la documentazione di progetti già approvati, è stato comunicato che gli atti richiesti devono perentoriamente pervenire entro il termine ultimo del 31 gennaio 1999. In caso contrario, gli importi previsti andranno ad aggiungersi alla somma residua sopra indicata per essere poi riassegnati secondo quanto previsto per la predetta somma residua.

Nel corso del 1998 sono stati erogati i primi acconti pari al 50% dell'importo del contributo approvato per ogni singolo progetto, per una spesa complessiva di lire 3.574.449.140.

Gli interventi recentemente realizzati hanno consentito di passare dalle 54 case alloggio censite nel 1995 (ultimi dati ministeriali disponibili raccolti nel 1996) alle 118 attuali, con una distribuzione geografica nettamente migliore rispetto al passato, basti pensare che fino a tre anni fa il 74,1% delle case (40 su 54) era localizzato nelle regioni del nord, mentre al centro ed al sud esistevano, rispettivamente, 8 e 6 case alloggio, mentre oggi il 60% delle case alloggio è al nord, il 25% al centro e il 15% nel sud ed isole.

3) STUDI E RICERCHE

a) Realizzazione di un modello di sperimentazione organizzativa relativa all'integrazione pubblico, privato sociale e volontariato nella lotta all'AIDS

Nell'ambito degli interventi di prevenzione dell'infezione da HIV/AIDS, si è ritenuto utile realizzare l'attivazione di esperienze pilota in alcune realtà locali, opportunamente dislocate sul territorio nazionale, secondo le modalità dei "Programmi di comunità", che accuratamente progettate, realizzate e valutate, possano essere successivamente replicate. Il carattere fondamentale dei "Programmi di comunità" è l'unitarietà e la coerenza dei messaggi che vengono indirizzati, a vario titolo e da varie fonti (istituzionali e non, pubbliche e private, educative e sanitarie, ecc.), nei confronti dei destinatari, con particolare riguardo ai giovani, il cui comportamento può essere orientato verso uno stile di vita più salutare.

Le amministrazioni regionali sono state interpellate affinché segnalassero una o più aziende sanitarie che, per le esperienze pregresse e le favorevoli condizioni locali, fossero ritenute più idonee a realizzare quanto stabilito.

Numerose sono state le candidature ammesse alla selezione. La Commissione che aveva il compito della valutazione e della scelta dei progetti presentati ha selezionato tre aziende.

Con D.D. 19 dicembre 1997 è stata ripartita la somma prevista a favore di tre Aziende Sanitarie Locali (Genova, Grosseto e Rimini) aggiudicatarie dell'appalto.

In particolare saranno realizzate attività di educazione alla salute attraverso l'integrazione di tutte le forze disponibili sul territorio (famiglia, scuola, volontariato, enti locali, servizi sociosanitari, ecc.), in una sinergia di interventi mirati ad un miglioramento della qualità della vita della comunità e soprattutto dei giovani. Il progetto, oltre a prevedere momenti di formazione, realizzati nelle tre aziende con gli stessi formatori, sarà suddiviso in diversi sottoprogetti che comporteranno interventi nella scuola, nelle discoteche, nell'area antiscolare, nonché l'utilizzo di sistemi di comunicazione di massa e multimediali e la realizzazione di campagne di informazione, di promozione dell'uso del preservativo e di solidarietà nei confronti delle persone colpite dall'AIDS. Tutte le attività, pur diversificandosi nelle singole Aziende sulla base delle specifiche esigenze e caratteristiche del territorio, saranno caratterizzate da un "logo" comune, che favorirà una più agevole individuazione dei gruppi "target". Per ciascuno dei sottoprogetti sono, naturalmente, previsti momenti di valutazione, sia in itinere che ad attività conclusa.

b) Analisi dei costi e della qualità dell'assistenza ai soggetti con HIV

Atteso che all'attuale situazione epidemiologica dell'AIDS/HIV fa fronte un'assistenza diversificata a carico del Servizio Sanitario Nazionale (ospedali, ambulatori, case alloggio, ecc.), si è ravvisata l'opportunità, attraverso questo progetto, di fornire una approfondita conoscenza delle problematiche collegate

all'impatto dell'epidemia da HIV sul Servizio Sanitario Nazionale, in particolare per quanto riguarda gli oneri economici connessi alle varie attività di assistenza (ospedaliera ed extraospedaliera), anche ai fini di una più valida programmazione nel settore.

Al fine di affidare la realizzazione del progetto, il Coordinamento permanente delle Regioni italiane è stato inviato ad individuare un ristretto numero di regioni opportunamente selezionate. Tale Coordinamento ha indicato nella Regione Veneto la più idonea ad attuare tale programma. Detta Regione ha proposto un dettagliato progetto che prevede il coinvolgimento delle Regioni Emilia-Romagna, Sardegna e Provincia Autonoma di Bolzano, rappresentative, nel loro complesso, degli interventi assistenziali dell'intera realtà del S.S.N..

La Regione Veneto, nella sua veste di capofila e coordinatrice del progetto, ha provveduto alla costituzione di un comitato tecnico-scientifico composto, oltre che dai rappresentanti del Ministero, da rappresentanti delle regioni coinvolte e da tecnici appartenenti al S.S.N.

E' stato predisposto il piano attuativo del progetto, con il definitivo disegno dello studio che comprenderà una prima parte, consistente di un'analisi retrospettiva dei dati raccolti nei vari database regionali, ed una seconda parte, consistente in una raccolta prospettiva d'informazione.

Lo studio retrospettivo ha lo scopo di evidenziare eventuali cambiamenti nell'erogazione dell'assistenza, legati sia all'introduzione dei DRG, sia alla presenza di differenti modelli organizzativi dei servizi delle aziende sanitarie locali. L'analisi sarà effettuata sul quinquennio 94-98, sia a livello regionale sia con riferimento a gruppi distinti di aziende sanitarie.

Gli obiettivi dello studio prospettico consisteranno nella stima delle prestazioni offerte, del relativo costo e dell'esito dei trattamenti, nell'ambito delle varie tipologie di servizi, al fine di individuare le possibili cause della variabilità nel consumo di risorse e negli esiti.

c) Programma di formazione dei medici di medicina generale e del personale dei distretti sanitari per l'attuazione di trattamenti per i soggetti con infezione da HIV/AIDS

Ai fini della realizzazione di un programma di formazione destinato ai medici di medicina generale e al personale dei distretti sanitari, riguardante l'attuazione dei trattamenti sanitari delle persone con infezione da HIV/AIDS, a seguito dello svolgimento di una gara di appalto concorso, in data 20 dicembre 1997 è stata stipulata con la S.E.M.G. un'apposita convenzione.

Con il programma di cui trattasi si prevede di migliorare le conoscenze e le competenze, in materia di trattamento sanitario dei soggetti sieropositivi e malati di AIDS, dei medici di medicina generale e del personale dei distretti sanitari.

La necessità di raggiungere in tempo breve l'obiettivo ha suggerito l'adozione di un processo di "formazione a cascata". Tale processo si basa sull'organizzazione di 6 corsi master destinati a circa 180 medici di base animatori di formazione e 2 corsi per 60 operatori di distretti sanitari.

I corsi periferici, in numero di 180, sono invece destinati a circa 4.000 medici di medicina generale e a 1.000 operatori dei distretti sanitari.

E' previsto, inoltre, lo studio e la realizzazione di un manuale teorico-pratico da inviare a 60.000 medici di famiglia e a circa 1.000 operatori.

Durante la prima fase del progetto, svoltasi nel semestre maggio-novembre 1998, la SEMG ha messo a punto i materiali didattici utili a supportare il programma di formazione che avrà inizio a fine gennaio 99.

E' stato, inoltre, allestito un sito internet dedicato al programma, con l'obiettivo di rendere fruibili ed aggiornate le informazioni raccolte nell'ambito del progetto stesso.

d) Programma di valutazione dei bisogni informativi della popolazione italiana sul tema dell'infezione da HIV/AIDS e della efficacia della Campagna AIDS 1997/98.

A seguito dello svolgimento di una gara di appalto concorso è stato stipulato, in data 22 dicembre 1997, un contratto con la società DOXA S.p.a., aggiudicataria dell'appalto medesimo.

Il progetto prevede la attuazione di un'indagine sui bisogni informativi della popolazione italiana sul tema HIV/AIDS, al fine di stabilire la programmazione della Campagna sulla base dei risultati ottenuti nonché la valutazione della efficacia degli interventi informativi realizzati.

La società, in ottemperanza agli impegni contrattuali, ha predisposto, in accordo con il Ministero della sanità, un questionario di interviste per effettuare i sondaggi di base tra le varie fasce di popolazione: adulta, giovanile e gruppi a rischio.

I dati ottenuti sono stati analizzati ed utilizzati dal Ministero della sanità per la stesura del bando di gara per la realizzazione della Campagna informativa AIDS.

e) Realizzazione di una banca dati di una guida ai servizi per l'AIDS

Per la realizzazione di tale iniziativa, a seguito dello svolgimento di una gara di appalto concorso, è stata stipulata, in data 20 dicembre 1997, una convenzione con la Fondazione CENSIS risultata aggiudicataria dell'appalto.

L'iniziativa ha consentito la realizzazione di una banca dati e di una guida ai servizi per l'AIDS presenti in Italia, sia pubblici che privati.

IL TELEFONO VERDE AIDS

Il Telefono Verde AIDS (TVA 167-861061) del Reparto AIDS e malattie sessualmente trasmesse dell'Istituto superiore di sanità, istituito nel giugno del 1987 su indicazione della Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS, continua a svolgere, dopo circa 12 anni, attività di prevenzione primaria e secondaria sull'infezione da HIV e sull'AIDS alla popolazione generale, attraverso un'informazione scientifica erogata con il metodo del counselling telefonico. Tale intervento, che si basa sui principi e sulle tecniche del counselling "vis a vis", ha lo scopo di:

- dare informazioni scientifiche corrette, aggiornate e personalizzate;
- favorire attraverso il colloquio l'individuazione del reale problema dell'utente;
- prospettare insieme all'utente una gamma di soluzioni;
- facilitare la persona in difficoltà ad attuare modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la diminuzione del disagio e dell'ansia.

Il servizio TVA, anonimo e gratuito per l'utente, dispone di sei linee telefoniche ed è attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 13.00 alle ore 18.00. Gli operatori rispondono agli utenti anche in inglese, francese, spagnolo e portoghese.

L'équipe del TVA, composta da una coordinatrice (psicologa), da ricercatori psicologi e medici infettivologi, da un tecnico di segreteria e da un tecnico informatico, svolge:

- attività di counselling telefonico sull'infezione da HIV e sull'AIDS;
- attività di studio o di ricerca a livello nazionale (valutazione della comunicazione sociale nella lotta contro l'infezione da HIV e l'AIDS, finanziata dal Progetto Sociale AIDS) e internazionale (Project for the realization of a database for european AIDS help-lines "AIDS & Mobility") finanziata dall'Unione Europea;

- attività di formazione teorico-pratica per operatori psico-socio-sanitari di "Help-Lines" e di centri di ascolto.

Il TVA dispone di un software di data-entry e di gestione archivi on-line. I dati statistici raccolti durante l'attività telefonica riguardano la provincia, il sesso, l'età, l'eventuale comportamento a rischio e il tipo di domanda. Tali dati vengono immessi direttamente dall'operatore in un personal computer; ciò consente una puntuale valutazione del processo informativo svolto.

Dal 20 giugno 1987 al 31 ottobre 1998 il TVA ha ricevuto un totale di 385.258 telefonate; di queste il 67,9% sono pervenute da utenti di sesso maschile, il 32,1% da utenti di sesso femminile.

Per quanto riguarda la distribuzione geografica delle chiamate, dal Nord ne sono giunte il 47,8%, dal Centro il 29,5%, dal Sud il 15,0%, dalle isole il 6,4%. Solo l'1,3% non è identificabile.

La distribuzione per classi di età evidenzia che il 77,0% delle telefonate proviene da utenti in età compresa fra i 20 e i 39 anni. I gruppi di codifica più rappresentativi risultano essere i Non Fattori di Rischio (NFDR= coloro che non hanno corso alcun rischio) con il 33,3% e gli eterosessuali con il 31,3%.

Dall'analisi di un 1.030.371 quesiti si evince che l'82,9% di questi riguarda cinque argomenti specifici: informazione sul test (24,3%), modalità di trasmissione (21,3%), aspetti psico-sociali (16,0%), disinformazione (11,7%), prevenzione (9,6%).

Il TVA rappresenta uno strumento rapido ed economico di informazione scientifica, un osservatorio privilegiato, un punto di ascolto e di monitoraggio per valutare nel tempo eventuali cambiamenti nei bisogni informativi di ampie fasce di popolazione ed un mezzo utile e efficiente per meglio mirare le future campagne informative.

LA TERAPIA

Il 1998 rappresenta, per questo importante settore della lotta all'infezione da HIV, un anno di estrema importanza strategica.

E' stata infatti confermata l'attività non soltanto a livello di sperimentazione scientifica ma a livello di tutta la popolazione HIV-positiva delle nuove terapie combinate dirette contro il virus HIV. Sono stati pubblicati su prestigiose riviste scientifiche internazionali (tra le quali il New England Journal of Medicine e Lancet, con un lavoro al quale ha partecipato il nostro Paese) i risultati ottenuti in tutti i Paesi industrializzati, in termini di sensibilissimo decremento della mortalità o dei nuovi casi di malattia. Va fatto rilevare che solo pochissime volte nella storia della medicina è stato possibile assistere a cambiamenti così imponenti e improvvisi nella storia naturale di una malattia, che sino a pochi anni fa sembrava assolutamente invincibile. Va fatto rilevare che questi risultati rappresentano il risultato tangibile degli sforzi per il finanziamento della ricerca messi in atto anche nel nostro Paese, e dell'opera di quanti hanno rinnovato il loro impegno anche quando l'apparente mancanza di risultati a breve termine aveva fatto pensare alla inutilità dell'impiego di risorse in questo settore.

E' importante anche sottolineare che, malgrado i grandi successi ottenuti, la terapia di questa infezione presenta ancora numerosi problemi, che riguardano, tra l'altro, la complessità di assunzione di queste terapie a tempo indeterminato, e l'emergenza di tossicità dotate di un notevole impatto sulla qualità della vita. E' per questi motivi che il "Progetto di Ricerca Nazionale sulla Clinica e Terapia dell'Infezione da HIV" ha quest'anno rinnovato gli obiettivi e gli sforzi di ricerca collaborativa, con oltre 200 unità operative disseminate sul territorio nazionale. Va

comunque ricordato come la ricerca portata avanti nel nostro Paese è considerata tra le più avanzate nel mondo.

Da ultimo, va ricordato che il nostro Paese, non soltanto è stato sempre all'avanguardia nelle sperimentazioni di nuove terapie (al punto da essere l'unico Paese che collabora in modo stabile e organico con i National Institutes of Health degli Stati Uniti), ma ha dall'inizio messo in atto importanti meccanismi diretti a migliorare la qualità delle cure prestate, a tutelare la salute delle persone in trattamento (attraverso l'istituzione di un Registro nazionale per il controllo degli effetti collaterali dei farmaci impiegati), a rendere omogenei i trattamenti terapeutici sul territorio nazionale mediante l'adozione di apposite linee-guida periodicamente aggiornate dalla Commissione Nazionale AIDS. L'ultimo aggiornamento, di fondamentale importanza attesi i rilevanti progressi ottenuti nel settore, è stato effettuato nel 1998 con l'emanazione della circolare 22 giugno 1998 recante le nuove indicazioni sulla terapia dell'infezione da HIV. L'importanza di tale documento è tale che viene riportato in allegato alla presente relazione (all. 2).

LA RICERCA

Nel 1997 il Programma nazionale di ricerca sull'AIDS è entrato nel secondo ciclo di vita dopo un primo ciclo di nove progetti. Dal 1988, infatti, si era proceduto ad attivare mediante il meccanismo del "Call for Proposals", specifica "bandi annuali" con la indicazione per grandi linee delle tematiche di ricerca per le quali veniva sollecitata la presentazione di proposte di ricerca da parte di gruppi italiani.

Nel corso del 1997 si era ritenuto necessario procedere ad una ridefinizione più accurata delle aree prioritarie di ricerca, sia per un adeguamento alle mutate esigenze nel settore sia per un più diretto orientamento delle nuove ricerche ad applicazione diagnostiche, cliniche, terapeutiche e di prevenzione. Questo nuovo orientamento si inseriva inoltre in un contesto che vedeva aumentare le speranze di un controllo terapeutico dell'infezione da HIV ed una più ottimale prospettiva circa l'ottenimento di un vaccino efficace.

La realizzazione di questa seconda fase del Programma nazionale di ricerca sull'AIDS ha comportato alcune modifiche sulla strutturazione dei progetti ed in particolare la suddivisione dei finanziamenti dei Progetti di ricerca fra "fondi extramurali" destinati a gruppi di ricerca operanti in istituzioni scientifiche nazionali, e "fondi intramurali", destinati a gruppi operanti all'interno dell'Istituto superiore di sanità.

Le attività di ricerca sull'AIDS, sia extra che intramurali, sono state articolate in quattro grandi aree tematiche che si configurano come altrettanti progetti:

- 1) epidemiologia e modelli di ricerca assistenziali;
- 2) patologia clinica e terapia dell'AIDS;
- 3) patogenesi ed immunità mirate all'individuazione di nuovi bersagli chemioterapici e di prevenzione vaccinale;

4) infezioni opportunistiche e tubercolosi.

Se nell'autunno del 1997 era stato attivato con un finanziamento complessivo di 21 miliardi il Programma nazionale di ricerca sull'AIDS ristrutturato secondo la nuova organizzazione, nel corso del 1998 si è proceduto ad una prima verifica dell'attività svolta da parte dei 238 gruppi finanziati durante un (Convegno di Progress Report), tenutosi presso l'istituto superiore di sanità dal 22 al 26 giugno. Nel corso di questo meeting, articolato secondo i 4 progetti nell'arco di 5 giornate, i responsabili scientifici delle unità finanziate hanno presentato e discusso o sotto forma di presentazione orale o sotto forma di poster i risultati ottenuti.

In continuità con la nuova organizzazione del Programma nazionale di ricerca sull'AIDS, nel corso del 1998 è stato bandito un Programma esclusivamente riservato a "Call for proposals" per unità esterne al ISS, con un finanziamento complessivo di 23,4 miliardi. Come il precedente, il Programma è stato articolato in quattro progetti di ricerca integrati ma distinti per le risorse pre-allocate e la gestione autonoma da parte di Comitati scientifici indipendenti. Le aree scientifiche dei quattro progetti comprendono:

- l'epidemiologia e la storia naturale dell'infezione da HIV;
- lo studio dei modelli assistenziali finalizzati al contenimento delle spese e al miglioramento della qualità di vita del paziente AIDS;
- le caratteristiche di infettività e patogenicità di HIV, la risposta dell'ospite con la comprensione dei fattori biologici di suscettibilità e resistenza naturale e acquisita all'infezione da HIV e all'evoluzione in AIDS, i marcatori prognostici di progressione e il loro significato in relazione come guida agli interventi terapeutici;
- lo studio di nuove strategie terapeutiche, la patologia e la clinica a carico di organo e apparati nel corso dell'infezione da HIV, con riguardo anche ai tumori AIDS associati;
- gli aspetti innovativi della prevenzione diagnostica e terapia delle infezioni opportunistiche;

■ lo studio di strategie vaccinali a scopo preventivo e terapeutico.

Alla data di scadenza (30 ottobre) risultavano pervenute 356 proposte. L'iter di valutazione delle proposte da parte dei quattro Comitati scientifici, tutti presieduti dal Direttore dell'ISS verrà conclusa nei primi mesi del 1999.

L'attività di ricerca "intramurale" è stata attivata nel 1998 con un bando riservato ai ricercatori dell'ISS per attività riguardanti le stesse quattro aree tematiche nelle quali sono stati articolati i Progetti di ricerca extramurali. Le proposte di ricerca pervenute "47" sono state valutate da un apposito Comitato scientifico, presieduto dal Direttore dell'ISS e composto dai responsabili scientifici dei quattro progetti e da membri esterni all'ISS, basandosi anche sul parere espresso in anonimo da referenti esterni.

Fra le 42 proposte finanziate, per un totale di 9,6 miliardi, va segnalata la particolare rilevanza data agli studi su modelli animali di infezione per HIV-AIDS e, in particolare, sul modello dei primati per ricerche finalizzate allo sviluppo di un vaccino preventivo o terapeutico per l'AIDS.

Un risultato estremamente importante si è ottenuto nel corso del 1998 sperimentando in scimmie vari approcci vaccinali per l'HIV e ottenendo promettenti risultati con preparazioni vaccinali basate su una proteina virale regolatrice.

Terzo progetto di ricerca su aspetti etici, psico-sociali, giuridici, comportamentali, assistenziali e della prevenzione nel campo dell'AIDS

Nel corso del 1997 era stato attivato un bando per le ricerche sull' "AIDS-sociale" che prevedeva un finanziamento di 3,4 miliardi di lire. Alla data di scadenza (30 ottobre) risultavano pervenute 186 proposte, delle quali 103 formulate da Organizzazioni non governative. Il Progetto, come i precedenti, risultava articolato in sottoprogetti riguardanti quattro grandi aree tematiche:

- 1) la prevenzione;
- 2) l'assistenza;
- 3) la sperimentazione e la diffusione di informazioni sui trattamenti disponibili;
- 4) la valutazione degli interventi.

La Commissione di valutazione, presieduta dal Direttore dell'ISS, si è riunita fra aprile e luglio 1998 e ha formulato, basandosi sul parere espresso da referee in anonimo e sulla propria valutazione, una ripartizione dei finanziamenti per 61 proposte di ricerca e intervento, di cui 34 formulate ad Organizzazioni non governative.

PAGINA BIANCA



ALLEGATO 1

Ministero della Sanità

DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE

NUCLEO SAR

PROGETTO

**"VERIFICA DELLO STATO DI ATTUAZIONE
DEL PROGETTO OBIETTIVO AIDS 1994-96"**

PAGINA BIANCA

PREMESSA

Nell'ambito delle attività di verifica e controllo del Nucleo SAR sulla gestione dell'assistenza sanitaria, nel corso degli anni 1996 e 1997, sono state avviate e concluse le indagini conoscitive relative alla "Verifica dello stato di attuazione del Progetto Obiettivo AIDS 1994-96".

Tale progetto ha previsto una visita presso gli Assessorati alla Sanità delle Regioni e Province Autonome (P.A.), al fine di consentire la verifica sia degli adempimenti previsti dalla Legge n. 135 del 5 giugno 1990, sia della attuazione delle linee di intervento contenute nel Progetto Obiettivo AIDS 1994-96 (P.O. AIDS).

Nell'ambito del progetto, le indagini conoscitive, presso gli Assessorati alla Sanità di tutte le Regioni e P.A. (21), sono state svolte nel periodo giugno 1996 - maggio 1997.

L'obiettivo generale del progetto consisteva nel monitoraggio dell'attuazione delle normative di settore nazionali e regionali, nonché delle indicazioni fornite dal P.O. AIDS 1994-96, a stralcio del Piano Sanitario Nazionale.

Scopo ultimo del progetto di verifica è quello di fornire, sia al Dipartimento della Programmazione che agli Assessorati regionali, un quadro generale della situazione in ordine agli interventi programmati ed eventualmente già attuati in materia di lotta contro l'AIDS e l'infezione da HIV.

PROGRAMMA DELLE ATTIVITA' DI VERIFICA

L'attività del Nucleo SAR, in ottemperanza ai mandati prioritari previsti nelle diverse aree individuate dal P.O. AIDS 1994-1996, era mirata a verificare le misure adottate in ordine alla prevenzione, all'assistenza e, più in generale, all'attuazione degli orientamenti e degli indirizzi di programmazione dettati dalla normativa in vigore, anche per quanto concerne gli interventi di edificazione e/o ristrutturazione di posti letto nei reparti di malattie infettive, previsti dall'art. 2 della Legge n. 135/90.

Nel corso delle indagini conoscitive effettuate sono stati verificati, in base ad apposito piano di lavoro analitico (allegato 1), i seguenti aspetti:

- esistenza di un sistema informativo di sorveglianza dell'infezione e della malattia, con individuazione del servizio deputato alla elaborazione dei dati epidemiologici;
- attivazione di programmi mirati alla prevenzione nell'ambito della tossicodipendenza, prostituzione e carcere;
- attivazione di programmi di informazione, educazione sessuale rivolti, in particolare alla fascia giovanile;
- esistenza di ristrutturazione e/o nuove edificazioni di reparti di malattie infettive, con i finanziamenti previsti;
- istituzione e/o potenziamento di laboratori di microbiologia, virologia e immunologia, con i finanziamenti previsti;
- espletamento delle selezioni pubbliche per titoli ai sensi dell'art.4, comma 1 della Legge n. 135/90;
- individuazione di un eventuale modello organizzativo per il trattamento a domicilio delle persone con AIDS;
- attivazione dei posti letto di degenza diurna specifici (day hospital);

- esistenza di una disciplina per la stipula di convenzioni con le Associazioni di volontariato;
- formazione del personale;
- istituzione e reale attivazione dei Centri di Riferimento regionali ai sensi dell'art. 9 della L. n. 135/90 e del P.O. AIDS 1994-1996.

FASI DELL'INDAGINE

Mantenendo fisso l'obiettivo di effettuare un monitoraggio il più possibile rappresentativo del quadro nazionale, si è proceduto alla programmazione delle indagini presso gli Assessorati alla Sanità di tutte le Regioni e P.A., assumendo come criterio di priorità i tassi più elevati di incidenza AIDS per 100.000 abitanti per Regione di residenza (dati del Centro Operativo AIDS - COA).

Ad una prima fase di studio e di ricerca della documentazione legislativa nazionale e regionale, nonchè di aggiornamento scientifico sullo stato della epidemia, ha fatto seguito un secondo momento utile per formalizzare i contatti preliminari con i referenti regionali di settore. Si è provveduto a predisporre ed elaborare un piano analitico di lavoro (allegato 1) comprendente i punti di verifica sopracitati.

Tale piano, precedentemente inviato ai referenti regionali, si è rivelato utile strumento per l'accesso alla documentazione ed alle informazioni durante le visite presso gli Assessorati.

Il gruppo di lavoro ha anche esaminato la possibilità di accedere, mediante appositi protocolli, presso le Aziende Sanitarie Locali e le Aziende Ospedaliere, sede di Unità Operativa di Malattie Infettive, al fine di compiere verifiche locali mirate.

STATO DI ATTUAZIONE DEL P.O. AIDS NELLE REGIONI E NELLE P.A.

Dall'analisi e dal confronto delle singole relazioni di indagine, redatte sulla base dei contenuti del piano analitico di lavoro, è emerso quanto di seguito riportato (tabella 1 - "Prospetto riassuntivo dello stato di attuazione del "P.O. AIDS 1994-1996" nelle Regioni al 30.05.97).

Tutte le Regioni e le P.A., hanno recepito la normativa nazionale di settore, adottando provvedimenti formali di programmazione e di attuazione, anche in osservanza di apposite leggi regionali.

- In particolare, si è rilevato che tutti gli Assessorati alla Sanità, hanno attivato un sistema informativo di sorveglianza dei casi di AIDS e, ad eccezione di alcune realtà regionali - quali Liguria, Val d'Aosta, Piemonte, Lombardia, Abruzzo, Molise, Puglia e Sardegna, anche un sistema di notifica di sieropositività per HIV, seppur limitato nell'ambito di alcune categorie di popolazione o rientrante in appositi studi epidemiologici (tossicodipendenti, donne in stato di gravidanza, donatori, militari).
- Alla gestione delle problematiche connesse con l' AIDS è solitamente preposto un Servizio o un Ufficio di Igiene Pubblica/Divisione di Malattie Infettive ovvero un Osservatorio Epidemiologico Regionale (O.E.R.). Non viene effettuata alcuna elaborazione dei dati ai fini epidemiologici solo in Abruzzo e nel Molise.
- Nell'ambito della prevenzione sono stati effettuati, da parte delle Regioni e delle P.A., interventi nell' area:
 - della tossicodipendenza, con programmi "da strada" e con misure di facilitazione per l'accesso ai SERT, in 16 Regioni e nelle 2 P.A.;
 - della prostituzione, con il contributo attivo delle Associazioni di volontariato e con la diffusione di materiale informativo sul rischio comportamentale, solo in 10 Regioni;

- carceraria, solo in 9 Regioni e nelle 2 P.A., in quanto, nonostante nella popolazione degli istituti di pena si riscontri un'alta prevalenza di infezione da HIV, sono state evidenziate notevoli difficoltà di accesso alle strutture, attesi evidenti motivi di sicurezza.

- Anche nell'ambito dell'informazione e dell'educazione sessuale, mirate alla popolazione in generale, sono state adottate misure appropriate in 14 Regioni e nelle 2 P.A., dirette a mantenere elevata l'attenzione dell'opinione pubblica sull'epidemia.
- Relativamente alla edificazione e/o ristrutturazione dei posti letto nei reparti di ricovero per malattie infettive e per l'istituzione o il potenziamento dei laboratori di microbiologia, virologia ed immunologia, la normativa nazionale prevedeva un impegno di risorse economiche pari a circa lire 2.100 miliardi. Difficoltà di vario genere hanno causato ritardi nell'attuazione di tale programma. Per quanto riguarda la realizzazione di posti letto, infatti, si sono attivati solo, in parte, la Lombardia, il Veneto, il Friuli V.G., il Lazio e la Basilicata (5/21). Allo stato, solo la somma di circa lire 700 miliardi risulta concretamente erogata alle Regioni e resta a disposizione la somma complessiva di circa 1400 miliardi di lire, sotto forma di "mutui autorizzati" dal Ministero del Tesoro o CIPE, "mutui richiesti" al 31/08/96 e "differenza da mutuare" (allegato 1; dati SCPS, aggiornamento CIPE del 27.03.97).
- Relativamente all'istituzione e/o il potenziamento dei laboratori dedicati, è stato riscontrato che, 8 Regioni hanno istituito e/o potenziato i laboratori di microbiologia, virologia ed immunologia, 3 Regioni e le 2 P.A. non hanno ancora concluso gli interventi.
- Per quanto attiene all'espletamento delle pubbliche selezioni di cui all'art. 4, comma 1, della citata Legge 135/90, non vi hanno provveduto la Liguria, la Val d'Aosta e l'Umbria, mentre il Friuli V.G. ha preferito assumere il personale ad hoc attraverso normali procedure concorsuali per titoli ed esami.

- In riferimento al trattamento a domicilio, ad esclusione del Piemonte, dell'Abruzzo, della Basilicata e della Sardegna, le restanti Regioni e P.A. hanno adottato un modello organizzativo.
- Per la realizzazione di spazi da adibire all'attività di ospedale diurno (D.H.), prescritti dalla Legge 135/90 e dal P.O. AIDS, si è riscontrato che, in 15 Regioni e nella P.A. di Trento sono stati attuati i previsti interventi. Non in tutte le Regioni, comunque, il grado di attivazione dei posti letto in regime di DH, risulta essere quello prescritto.
- Solo 12 Regioni hanno stipulato convenzioni con le Associazioni di volontariato pubbliche e private per l'erogazione delle prestazioni ai pazienti con AIDS. In larga parte, l'adozione di tali misure è stata delegata alle singole Aziende sanitarie di appartenenza.
- Tutte le Regioni e le P.A. hanno organizzato ed effettuato i corsi di formazione e di aggiornamento professionale diretti al personale delle singole Aziende sanitarie operante nei reparti di malattie infettive.
Attualmente, la partecipazione ai suddetti corsi non risulta essere stata sistematicamente estesa anche agli operatori sanitari dei reparti assimilati e a quelli delle strutture che si trovano, comunque, a gestire procedure e materiali biologici nell'ambito delle infezioni da HIV, secondo quanto esplicitato sia nell'art. 1, comma 1, punto d) della Legge 135/90 che nel P.O. AIDS 1994-96.
- Il disposto dell'art.9, comma 2 della Legge n. 135/90, relativo alla istituzione dei Centri di Riferimento regionali AIDS, non ha trovato attuazione solo in Veneto, Toscana, Sicilia e nella P.A. di Bolzano.

CONCLUSIONI

Sulla scorta di quanto rilevato nel corso delle indagini conoscitive effettuate presso gli Assessorati alla Sanità delle 19 Regioni e delle 2 Province Autonome, è possibile pervenire ad alcune conclusioni, che evidenziano, da un lato gli sforzi e gli interventi messi in atto dalle Regioni più colpite, dall'altro anche evidenti lacune nell'attuazione di alcuni aspetti del Progetto Obiettivo AIDS 1994-1996.

In diversi casi, infatti, è stato riscontrato un congruo impegno legislativo, programmatico ed attuativo e, per alcune Regioni, ben prima della promulgazione della legge n.135/90, già al primo verificarsi della forma epidemica nel Paese (Emilia Romagna, Lombardia, Lazio).

Per quanto riguarda le carenze rilevate, si sottolinea che, nell'ambito della informazione e della prevenzione, la maggior parte degli interventi compiuti hanno avuto scarsa incisività, unitamente ad una generale mancanza di valutazione dell'impatto in termini di salute sulle popolazioni bersaglio, soprattutto ai fini di una effettiva modifica dei comportamenti a rischio.

Gli sforzi più rilevanti sono stati riscontrati nell'area della tossicodipendenza, mentre gli altri settori, quali prostituzione e carceri, trovano minor spazio nella programmazione di interventi di prevenzione regionali.

Per quanto riguarda l'informazione dei giovani in ambiente scolastico, non sempre, i già pochi protocolli d'intesa con i Provveditorati agli Studi hanno avuto, nelle varie realtà locali, l'auspicato seguito applicativo ed ottenuto i risultati attesi nell'ambito informativo ed educativo, dell'apprendimento e della modifica dei comportamenti.

La realizzazione di progetti relativi alla edificazione e/o ristrutturazione di nuovi posti letto di malattie infettive, risulta incompleta, salvo alcune realtà ospedaliere che solo recentemente e parzialmente sono state attivate. In merito, la riprova è data dal fatto che, circa i 2/3 dei fondi stanziati, non risultano ancora concretamente impiegati.

Per quanto riguarda l'implementazione di forme di assistenza extraospedaliera - che costituisce un importante obiettivo, non solo nel settore in questione - va sottolineato che, la maggior parte delle Regioni e P.A. ha recepito modelli di trattamento extraospedaliero ed ha normato con appositi atti deliberativi di Giunta la stipula, con le Associazioni di volontariato, di apposite convenzioni, la cui attuazione è stata demandata alle singole Aziende sanitarie.

Da ultimo, è importante rilevare che la maggior parte delle Regioni ha definito quali Centri di Riferimento AIDS, Enti, strutture, uffici o servizi già esistenti, ed in stretta collaborazione con gli Assessorati regionali per le funzioni prescritte dall'art. 9, comma 2 della legge 135/90. Tuttavia si rileva che, nonostante la formale istituzione di detti Centri, spesso essi non svolgono i compiti di coordinamento, pianificazione e sorveglianza prescritti dalla Legge.

Per una visione d'insieme dei vari aspetti, è utile fare riferimento al prospetto riassuntivo allegato in Tabella 1.

In conclusione dal quadro generale descritto si possono formulare in sintesi alcune raccomandazioni.

- 1) Gli Assessorati regionali competenti dovrebbero potenziare gli aspetti di programmazione e di controllo relativi ai contenuti del P.O. AIDS. In particolare, sono state evidenziate difficoltà che riguardano la capacità di spesa e la necessità di snellire l'iter burocratico relativo all'approvazione ed al finanziamento dei progetti di ristrutturazione o edificazione di posti letto di malattie infettive;
- 2) Occorre puntare con maggiore incisività su interventi di prevenzione, informazione e *counselling*, concentrando le risorse umane e finanziarie su iniziative mirate a coinvolgere i gruppi di popolazione maggiormente colpiti ed a valutarne l'impatto in termini di modifica dei comportamenti;
- 3) E' necessario rinnovare l'impegno volto a potenziare l'assistenza extraospedaliera, nelle sue varie forme, rispettando il modello di assistenza basato sulla continuità e rafforzando gli indirizzi regionali con particolare

riguardo alle funzioni di supervisione e controllo, nonché di valutazione della qualità degli interventi da parte delle Aziende Sanitarie Locali e Aziende Ospedaliere;

4) E' necessario attivare completamente le procedure per la realizzazione di spazi da adibire per l'attività di degenza diurna, rispettando il rapporto di 1 posto di assistenza a ciclo diurno per ogni 5 posti di degenza ordinaria.

DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE - NUCLEO S.A.R.

Tabella 1

Prospetto riassuntivo dello stato di attuazione "Progetto obiettivo AIDS 1994 - 1996" nelle Regioni (al 30 maggio 1997)							
	Sistema informat. di sorveglianza casi di AIDS	Elaborazione dei dati epidemiologici	Attiv. prog. per la prevenzione area tossicodipendenza	Attiv. programma per la prevenzione area della prostituzione	Attiv. programma per la prevenzione area carceraria	Attiv. programma per inf.ne educazione per la popolazione in generale	Ristrutturazione e/o edificazione nuovi posti letto art.2 L.135/90
LIGURIA	SI *	OER **	SI - PARZ.TE	NO	NO	SI - PARZ.TE	NO
VAL D'AOSTA	SI	DIVISIONE DI MAL. INFETTIVE	SI	NO	NO	SI	NO
PIEMONTE	SI	OER	SI	SI	SI	SI	NO
LOMBARDIA	SI	SERV. IGIENE PUBBLICA	SI	SI - PARZ.TE	SI	SI	SI
VENETO	SI	OER	SI	SI	NO ***	SI	SI **** SOLO PARZIAL.
P.A. TRENTO	SI	CENTRO PROV.DI RIFER. AIDS AMB.	SI	NO	SI	SI	NO
P.A. BOLZANO	SI	MULTIZONALE SERV.IGIENE E TUTELA AMB. - CRO SERV.PREV.	SI	NO	SI	SI	NO
FRIULI V.G.	SI	COLLETT. UFF. TOSSICO DIP.ZA DIPARTIMENTO SANITA' PUBBLICA	SI	SI	NO	SI	SI - PARZ.LE
E.ROMAGNA	SI		SI	SI - PARZ.TE	SI	SI	NO
TOSCANA	SI		NO	SI - PARZ.TE	SI	SI	NO

* tramite convenzione con l'Università

** dal 1996

*** singole ASL

**** appalti lavori per 60 posti letto

DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE - NUCLEO S.A.R.

Prospetto riassuntivo dello stato di attuazione "Progetto obiettivo AIDS 1994 - 1996" nelle Regioni (al 30 maggio 1997)

	Istituzione e/o potenziamento lab. micro - viro - Immunologia	Esplet. pubbliche selezioni art. 4, comma 1, L. 135/90	Definizione di un modello per trattamento a domicilio	Attivazione day - hospital nei presidi ospedalieri	Stipula convenzioni con il volontariato	Formazione del personale delle aziende USL/Ospedaliera	Istituzione Centri di riferimento regionali
LIGURIA	SI	NO	SI - PARZ.TE	SI	NO	SI	SI
VAL D'AOSTA	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI
PIEMONTE	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI
LOMBARDIA	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
VENETO	SI °	SI °°	SI	SI	SI	SI	NO
P.A. TRENTO	SI - PARZ.TE	SI	SI	SI	NO	SI	SI
P.A. BOLZANO	SI - PARZ.TE	SI	SI	NO	NO	SI	NO
FRIULI V.G.	SI	NORMALI PROCEDURE CONCORSUALI	SI	SI	SI	SI	SI
E.ROMAGNA	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
TOSCANA	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO

° solo Azienda di Padova

°° solo personale medico

Prospetto riassuntivo dello stato di attuazione "Progetto obiettivo AIDS 1994 - 1996" nelle Regioni (al 30 maggio 1997)

	Sistema informat. di sorveglianza casi di AIDS	Elaborazione dei dati epidemiologici AREA OPERAT. SERVIZIO SANITARIO	Attiv. prog. per la prevenzione area tossicodipendenza	Attiv. programma per la prevenzione area della prostituzione	Attiv. programma per la prevenzione area carceraria	Attiv. programma per inf.ne educazione per la popolazione in generale	Ristrutturazione e/o edificazione nuovi posti letto art.2 L. 135/90
UMBRIA	SI	epidemiologici AREA OPERAT. SERVIZIO SANITARIO	SI	NO	NO	SI	NO
ABRUZZO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO
MOLISE	SI ^{ooo}	NO	NO	NO	NO	NO	NO
MARCHE	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
LAZIO	SI	OER	SI	SI	NO ^{oooo}	SI	SI ^{oooo}
BASILICATA	SI	UFFICIO SANITA' ED IGIENE	SI	NO	SI	SI	SOLO PARZIAL. SI
CAMPANIA	SI	OER	SI	NO	NO	SI	SOLO PARZIAL. NO
CALABRIA	SI	CED	SI	NO	SI	NO	NO
PUGLIA	SI	ISTIT. IGIENE POLICL. UNIVER.	SI	SI	SI	NO	NO
SICILIA	SI	OER	NO	NO	NO	NO	NO
SARDEGNA	SI	OER	SI	NO	NO	NO	NO

^{ooo} le notifiche si effettuano presso la Divisione di Malattie infettive dell'ospedale Cardarelli di Campobasso

^{oooo} già deliberato; difficoltà di attivazione per impedimento accesso alle carceri

^{ooooo} solo Spallanzani

Prospetto riassuntivo dello stato di attuazione "Progetto obiettivo AIDS 1994 - 1996" nelle Regioni (al 30 maggio 1997)

	Istituzione e/o potenziamento lab. micro - viro - immunologia	Esplet. pubbliche selezioni art. 4, comma 1, L. 135/90	Definizione di un modello per trattamento a domicilio	Attivazione day - hospital nei presidi ospedalieri	Stipula convenzioni con il volontariato	Formazione del personale delle aziende USSL/Ospedallera	Istituzione Centri di riferimento regionali
UMBRIA	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI
ABRUZZO	SI	SI	NO	SI - PARZ.TE	SI	SI	SI
MOLISE	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI §§
MARCHE	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
LAZIO	SI *****	SI	SI	SI	SI	SI	SI
BASILICATA	SI - PARZ.TE	SI	NO	NO	NO	SI	SI
CAMPANIA	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
CALABRIA	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
PUGLIA	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
SICILIA	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO \$\$\$
SARDEGNA	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI

***** solo Spallanzani

§§ non funzionalmente attivati

\$\$\$ le funzioni sono svolte dall'Ispettorato Sanitario Regionale e dalla Commissione Regionale AIDS



Ministero della Famiglia

DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE

NUCLEO S.A.R.

INDAGINE SULLO STATO DI ATTUAZIONE DEL PROGETTO OBIETTIVO AIDS 1994 - 96

PIANO ANALITICO DI LAVORO

ASSESSORATO ALLA SANITA' DELLA REGIONE.....

1. Verificare se l'Assessorato dispone di un sistema informativo di sorveglianza dei casi di AIDS ed eventualmente descriverne le caratteristiche, specificando quale servizio/dipartimento/ufficio ne è responsabile.

.....

.....

.....

.....

.....

2. Verificare se l'Assessorato dispone di un sistema informativo di sorveglianza delle infezioni da HIV ed eventualmente descriverne le caratteristiche, specificando quale servizio/dipartimento/ufficio ne è responsabile.

.....
.....
.....
.....

3. Indicare quale servizio/dipartimento/ufficio dell'Assessorato si occupa dell'eventuale elaborazione dei dati epidemiologici sulle infezioni da HIV ed i casi di AIDS.

.....
.....
.....
.....

4. Verificare se sono stati attivati programmi per la prevenzione delle infezioni da HIV nei seguenti ambiti:

♦ area della tossicodipendenza:

() programmi "da strada"

() facilitazioni all'accesso ai SERT

() altro:.....

♦ area della prostituzione:

.....

♦ area carceraria:

.....

8. Verificare se sono stati istituiti e/o potenziati laboratori di virologia, microbiologia ed immunologia con i finanziamenti previsti dall'art. 2 della Legge n 135/90.

Azienda	Ospedale	L. programmati	L. realizzati
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			

9. Indicare il numero dei reparti di malattie infettive e dei laboratori presenti nella Regione.

- () Reparti di malattie infettive:
- () Laboratori di Immunologia:.....
- () Laboratori di Microbiologia:.....
- () Laboratori di Virologia:.....

10. Indicare la collocazione dei laboratori di virologia.

Azienda	Ospedale	Servizio
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		

11. Verificare se sono stati istituiti e/o potenziati servizi di anatomia ed istologia patologica e definirne il numero nella Regione.

.....

.....

.....

.....

12. Verificare se la Regione ha espletato le pubbliche selezioni per titoli per la copertura dei posti vacanti di personale medico e laureato per i reparti di malattie infettive ed per i laboratori ai sensi dell'art. 4, comma 1, della Legge n 135/90.

.....

.....

.....

.....

13. Verificare l'esistenza di strutture assistenziali specificamente indirizzate alla cura dell'AIDS pediatrico.

.....
.....

14. Indicare quale modello organizzativo è stato previsto, nel caso in cui la Regione abbia fornito indirizzi per l'attivazione dei servizi di trattamento a domicilio dei pazienti di AIDS.

.....
.....
.....
.....
.....

(Riportare i riferimenti normativi:.....)

15. Nell'ambito della lotta all'AIDS verificare se sono stati attivati i day hospital.

.....
.....
.....
.....

16. Verificare se esiste una normativa regionale per la protezione del contagio da HIV degli operatori e dei pazienti, ad integrazione del DM del 28 settembre 1990.

.....
.....
.....
.....

17. Indicare se la Regione è intervenuta a disciplinare le convenzioni con il volontariato impegnato nella prevenzione e nella lotta all'AIDS.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

18. Verificare se la Regione ha provveduto alla formazione del personale delle Aziende U.S.L./Ospedaliere impegnato nella prevenzione e nella lotta all'AIDS.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

19. Indicare se esiste una normativa regionale in merito al decentramento coordinato nell'assistenza dei pazienti HIV+ e dei malati di AIDS:

.....

.....

.....

.....

.....

20. Verificare, nel caso in cui siano stati istituiti i Centri di riferimento regionali AIDS (L 135/90 art 9; PO AIDS 1994-96), quali compiti svolgono:

- ☐ Coordinamento delle attività di formazione
- ☐ Coordinamento delle attività di informazione
- ☐ Coordinamento delle attività di prevenzione
- ☐ Verifica della qualità dell'assistenza
- ☐ Gestione dei flussi informativi
- ☐ Altro:.....

ALLEGARE DOCUMENTAZIONE

XIII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

ALLEGATO 2.

MINISTERO DELLA SANITA'									
DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE									
Concessione mutui in applicazione delibera CIPE 21.12.93									
REGIONI	IMPORTI		TOTALE		RIPARTO CIPE		Legge 135/90		AIDS
	PRELIMINARI QUANTITATIVE 11-12-93	AMMISSIONI ED ACCANTAMENTI	STRUMENTI AI CONSUMARI	IN TOTALE	IVA CONTRIB. A DISPOSIZIONE DELLA REGIONE	IVA CONTRIB. A DISPOSIZIONE DELLA REGIONE	IVA CONTRIB. A DISPOSIZIONE DELLA REGIONE	IVA CONTRIB. A DISPOSIZIONE DELLA REGIONE	
	a	b	c	d	e	f	g	h	i = e-f-g-h
FRIULI V.G.	30.036.837.451	2.120.224.103	27.916.613.347	3.801.641.497	24.114.971.850	6.814.731.008	17.300.240.620		222
LIGURIA	71.365.280.482	5.419.598.402	65.945.682.081	5.474.918.086	60.470.763.995	17.113.099.834	28.765.487.627	34.248.676.534	343.510.010
LOMBARDIA	406.605.681.524	30.080.634.763	376.525.046.761	42.618.787.429	333.906.259.331	113.098.200.679	33.438.903.278	146.026.189.824	41.322.965.550
PIEMONTE	186.342.247.099	7.770.129.816	178.572.117.282	13.920.224.721	164.651.892.562	282.228.374	60.801.910.029	102.567.734.159	102.567.734.159
P.A. BOLZANO	13.102.008.385	558.348.895	12.543.659.489	1.271.103.858	11.272.555.632	0	11.272.555.632		(0)
P.A. TRENTO	17.500.688.860	957.894.268	16.542.794.592	1.411.965.970	15.130.828.623	1.464.829.962	2.866.847.673		10.709.150.988
V. AOSTA	582.782.478	47.688.399	535.094.079	329.279.562	205.814.517	0	0		205.814.517
EMILIA ROMAG.	138.363.159.885	9.342.939.425	129.020.230.460	13.339.442.233	115.680.778.227	31.513.715.137	84.167.063.099		(9)
LAZIO	202.629.949.677	8.007.184.339	194.622.765.538	21.568.985.328	173.053.780.211	12.697.735.418	53.843.816.661	29.810.000.000	76.702.228.132
TOSCANA	142.524.199.068	8.978.798.412	133.545.400.656	11.600.000.000	121.945.400.657	33.255.908.060	88.689.492.598		0
UMBRIA	31.585.767.336	2.232.780.050	29.352.987.286	2.955.028.694	26.397.958.592	8.763.689.479	0	17.634.269.113	0
VENETO	178.293.056.858	11.815.905.879	166.477.150.979	33.614.758.269	132.832.392.711	41.570.822.577	0	91.261.570.134	(0)
ABRUZZO	30.441.603.082	1.866.615.559	28.574.987.523	4.080.569.073	24.494.418.451	6.102.186.971	8.499.752.138	0	582.775.439
BASILICATA	12.712.405.381	517.610.180	12.194.795.201	2.730.398.940	9.464.396.261	964.644.122	0	40.168.710.368	5.054.084.485
CALABRIA	67.819.523.651	4.055.254.607	63.764.269.044	6.150.835.216	57.613.433.828	12.390.638.975	0	78.319.694.387	80.872.347.643
CAMPANIA	211.293.067.461	11.219.065.754	200.074.001.707	20.507.214.612	179.566.787.094	20.374.745.064	21.064.284.455	0	625.752.241
MARCHE	33.182.218.608	1.678.590.714	31.503.627.894	4.816.549.989	26.687.077.905	4.997.041.209	0	2.783.981.952	0
MOLISE	6.101.994.242	456.127.441	5.645.866.801	1.421.568.981	4.218.297.820	1.432.313.868	0	0	23.802.375.107
PUGLIA	92.896.124.376	5.612.133.824	87.283.990.552	11.790.747.892	75.493.242.660	17.380.032.952	34.310.814.601	0	1.625.413.689
SARDEGNA	58.539.936.021	4.215.509.034	54.324.426.988	3.714.994.751	50.609.432.237	15.961.387.814	33.022.630.734	0	142.186.278.757
SICILIA	166.900.258.634	5.156.474.471	161.743.784.153	14.952.664.481	146.791.119.672	4.604.800.915	478.063.799.145	438.064.580.353	487.690.440.930
ITALIA	2.898.818.790.548	122.109.508.135	1.976.709.282.415	222.107.679.580	1.754.601.602.836	350.782.812.418	478.063.799.145	438.064.580.353	487.690.440.930



ALLEGATO 2

Ministero della Sanità

**COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS E LE
ALTRE MALATTIE INFETTIVE**

DOCUMENTO N.108

"Aggiornamento delle linee-guida sulla terapia dell'infezione da HIV"

Roma, 14 maggio 1998

PAGINA BIANCA

Sommario:

1. Revisione delle conoscenze sulla patogenesi dell'infezione da HIV
 - 1.1. Infezione da HIV dell'adulto
 - 1.2. Infezione da HIV nel bambino
2. La sperimentazione delle terapie antiretrovirali
3. Classificazione delle evidenze scientifiche disponibili sull'efficacia dei trattamenti antiretrovirali
4. Monitoraggio dei pazienti adulti:
 - 4.1. Monitoraggio virologico ed immunologico
 - 4.2. Resistenza ai farmaci antiretrovirali
5. Considerazioni su quando iniziare la terapia nell'adulto
6. Considerazioni sulla scelta del regime terapeutico nell'adulto
7. Definizione e gestione clinica del fallimento terapeutico nell'adulto
8. Linee Guida per il trattamento del bambino con infezione a HIV
9. Terapia antiretrovirale in Gravidanza e Prevenzione della Trasmissione materno-fetale.
10. Studi in corso e Prospettive future

Questo documento aggiorna, sulla base delle recenti acquisizioni scientifiche, il precedente documento di questa Commissione (Principi di Terapia Antiretrovirale dell'Infezione da HIV, Circolare Ministero della Sanità - 23 dicembre 1996, G.U. 138 n.5, 8 gennaio 1997) e affronta le problematiche relative a: 1) Terapia Antiretrovirale dell'Adulto; 2) Terapia antiretrovirale in Gravidanza e Prevenzione della Trasmissione materno-fetale; 3) Terapia Antiretrovirale in età Pediatrica.

1. REVISIONE DELLE CONOSCENZE SULLA PATOGENESI DELL'INFEZIONE DA HIV

1.1 Infezione da HIV dell'adulto.

Negli ultimi due anni sono stati sviluppati nuovi principi di terapia antiretrovirale basati sui progressi delle ricerche sulla patogenesi dell'infezione da HIV, e, in particolare, sui seguenti elementi:

- *La scoperta che elevati livelli di replicazione di HIV possono essere presenti durante tutto il corso dell'infezione, anche in pazienti clinicamente asintomatici e con alti livelli di linfociti CD4+. È stato calcolato che almeno 10^{10} particelle virali vengono prodotte ogni giorno ed è ormai elemento acquisito che la replicazione virale rappresenta il fattore determinante per la progressione dell'infezione da HIV.*
- *La dimostrazione del valore predittivo della "carica virale", cioè del livello plasmatico di acido nucleico di HIV (HIV-RNA), sia come marcatore prognostico di storia naturale (ALLEGATO 1), cioè del rischio individuale di progressione, sia per la definizione di risposta alla terapia o di insuccesso terapeutico.*
- *L'approfondimento delle basi biologiche della farmacoresistenza, cioè dei meccanismi molecolari attraverso i quali l'HIV perde sensibilità ai farmaci antiretrovirali.*
- *La dimostrazione che l'HIV, parallelamente all'attivissima replicazione nelle cellule CD4+ attivate, è in grado di entrare in una fase di infezione latente in alcuni compartimenti cellulari a lunghissima emivita (cellule T resting), dai quali può tuttavia essere riattivato anche dopo anni di potente e attiva terapia antiretrovirale. Questi dati rendono molto remota l'ipotesi che si possa giungere all'eradicazione del virus anche dopo anni di completa soppressione della replicazione virale.*

1.2. Caratteristiche dell'infezione da HIV nel bambino

L'infezione da HIV-1 in età pediatrica è, nella grande maggioranza dei casi, trasmessa dalla madre durante la gravidanza o al momento del parto, e si differenzia sensibilmente da quella dell'adulto, in quanto si sviluppa in un organismo in cui il sistema immunitario è ancora in fase di maturazione.

Storia clinica, virologica ed immunologica hanno nel bambino, caratteristiche distinte.

- Benchè, nel bambino l'esordio dei sintomi possa essere estremamente precoce (mediana: 5 mesi), diversi studi prospettici hanno dimostrato che solamente una parte (circa il 20%) di bambini ha una progressione rapida verso l'AIDS nei primi due anni di vita. Successivamente l'incidenza di AIDS è del 4.5% annuo per una sopravvivenza stimata a 8 anni superiore al 50%.

- I criteri classificativi suggeriti dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) per la classificazione delle manifestazioni cliniche dell'HIV-1 nel bambino sono riportati nell' **ALLEGATO 2**.
- La *valutazione del numero di linfociti CD4⁺* deve tenere conto dell'età del bambino. Nei primi anni di vita, i valori assoluti dei linfociti CD4⁺ sono più alti di quelli dell'adulto e risultano estremamente variabili nel bambino sano ed ancor più in quello con infezione da HIV-1. Nel primi 12 mesi è possibile che si sviluppino gravi infezioni opportunistiche anche con valori di linfociti molto elevati. Si ritiene pertanto importante tenere conto del *valore percentuale dei linfociti CD4⁺* (cfr. **ALLEGATO 3**), essendo questo un parametro più stabile, oppure utilizzare le curve dei percentili costruite sui dati raccolti nei bambini senza infezione da HIV.
- *Valori elevati della carica virale plasmatica* si associano, anche nel bambino, ad un maggior rischio di progressione della malattia. Rispetto al bambino più grande ed all'adulto, nei primi 2 anni di vita i valori sono mediamente più elevati. La dinamica dell'infezione nei primi mesi di vita è sovrapponibile a quella di una infezione primaria. Livelli di HIV-1 RNA assenti o molto bassi alla nascita aumentano nei primi 3-6 mesi di vita fino a raggiungere valori $>6 \log_{10} / \text{ml}$; i valori declinano poi lentamente. Valori di HIV-1 RNA $>5 \log_{10} / \text{ml}$ entro i primi 30 mesi di vita e $>4.3 \log_{10} / \text{ml}$ dopo i 30 mesi sono significativamente associati ad un maggior rischio di progressione clinica. Oscillazioni sensibili della carica virale possono verificarsi a distanza di pochi giorni od anche nel corso della stessa giornata (media: $0.5 \log_{10} / \text{ml}$); questa variabilità è ancora più evidente nel primo anno di vita. L'interpretazione della carica virale a fini terapeutici deve essere quindi sempre effettuata nel contesto di altri indici clinici e immunologici.
- La *valutazione combinata* della carica virale e della percentuale di linfociti CD4⁺ sembra essere un indice prognostico più attendibile rispetto ai singoli parametri presi separatamente.

2. LA SPERIMENTAZIONE DELLE TERAPIE ANTIRETROVIRALI

L'analisi di studi clinici controllati basati su *end-point* clinici, nei quali erano contemporaneamente misurate in modo prospettico le variazioni indotte dalla terapia sui parametri immunologici e virologici, ha recentemente portato alla definitiva validazione delle variazioni dell'HIV-RNA plasmatico come marcatore di risposta clinica alla terapia antiretrovirale.

Il valore predittivo delle variazioni dell'HIV-RNA plasmatico indotte dalla terapia antiretrovirale per la valutazione a fini registrati dei farmaci è stata recentemente riconosciuta dall'FDA (*Food and Drug Administration - USA*) e dall'EMA (*Agenzia Europea per il Farmaco - Londra*). La registrazione dei farmaci antiretrovirali è oggi basata sui risultati di studi clinici controllati (confrontando combinazioni che includono il farmaco sperimentale *versus* combinazioni standard) prendendo in considerazione sia la variazione dell'HIV-RNA plasmatico a 24 settimane (*nadir*) la sua durata dell'effetto nel

tempo (in termini di percentuale di pazienti con HIV plasmatico al di sotto del limite di rilevabilità a 48 settimane).

E' evidente che questi avanzamenti metodologici, seppur dotati di notevole rilevanza etica, comporteranno una riduzione dei follow-up clinici degli studi, e suggeriscono la necessità di un continuo e attento monitoraggio delle diverse terapie antiretrovirali soprattutto in termini di tollerabilità ed effetti collaterali.

3. CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEI TRATTAMENTI ANTIRETROVIRALI

La definizione di linee guida terapeutiche non può prescindere dalla valutazione della qualità delle evidenze sperimentali disponibili sull'efficacia dei diversi trattamenti.

In questo documento, le raccomandazioni proposte per le diverse situazioni terapeutiche verranno classificate in base al seguente schema:

DIMENSIONE DELL'EFFETTO	FORTE > 100 %	INTERMEDIO >10 % < 99%	DEBOLE < 10 %
QUALITÀ E VALIDITÀ DEI DATI	1	2	3
A. Studi randomizzati e controllati	A1	A2	A3
B. Studi prospettici di coorte, studi comparativi non randomizzati	B1	B2	B3
C. Studi osservazionali, case report, expert opinion, valutazioni di carattere patogenetico, registri di farmacovigilanza	C1	C2	C3

4. MONITORAGGIO DEI PAZIENTI ADULTI

4.1. Monitoraggio virologico ed immunologico

La determinazione quantitativa dell' HIV-RNA nel plasma rappresenta il metodo più efficace per determinare, insieme al numero dei linfociti CD4+ circolanti, il rischio di progressione dell'infezione da HIV nei pazienti non pre-trattati con farmaci antiretrovirali. Il valore della determinazione della carica virale è particolarmente evidente per livelli di linfociti CD4+ elevati.

Per decidere il momento di iniziare la terapia, la determinazione della carica virale è importante soprattutto per i pazienti con elevati livelli di linfociti CD4+, mentre è chiaramente meno rilevante quando i livelli di CD4+ siano scesi a livelli tali da raccomandare comunque l'inizio della terapia.

Per quanto riguarda invece la valutazione dell'efficacia della terapia antiretrovirale ed il suo monitoraggio, la valutazione periodica delle variazioni dell'HIV-RNA plasmatico rispetto ai valori basali ha un valore essenziale e un significato prognostico molto più attendibile rispetto alle variazioni dei linfociti CD4+.

La correlazione tra riduzione prolungata della carica virale plasmatica ed efficacia clinica è stata stabilita con certezza, anche se le variazioni dell'HIV-RNA non sempre sembrano in grado di spiegare da sole tutto l'effetto terapeutico. Alcuni studi hanno dimostrato la corrispondenza tra riduzione della carica virale nel plasma e riduzione della quantità di virus a livello degli organi linfatici e del numero delle cellule circolanti infettate dal virus. E' stato anche dimostrato che il livello più basso (*nadir*) raggiunto dal numero di copie di HIV-RNA nel plasma in seguito alla terapia antiretrovirale è predittivo della durata dell'effetto virologico (più basso è il livello raggiunto, più lunga è la durata dell'effetto). Va considerato che possono essere necessarie 16-24 settimane (e talvolta anche di più nei pazienti che iniziano la terapia con livelli basali molto elevati) prima che l'HIV-RNA plasmatico raggiunga livelli non più rilevabili nel plasma. E' opportuno attendere questo tempo prima di giudicare inefficace un regime antiretrovirale; tuttavia, il tempo di risposta massimale può variare in funzione del tipo di combinazione utilizzata ed in funzione del livello iniziale dell'HIV-RNA plasmatico.

La determinazione della carica virale andrebbe sempre eseguita utilizzando lo stesso tipo di test, possibilmente nello stesso laboratorio. Va tenuto presente che alcuni tra i test disponibili (quelli che prevedono l'amplificazione del campione) possono fornire valori più elevati rispetto ai test che prevedono l'amplificazione del segnale. La variabilità intrinseca dei test è di circa $0.5 \log_{10}$.

Ogni determinazione della carica virale che venga utilizzata come unico criterio per decidere l'inizio o la variazione della terapia antivirale andrebbe sempre ripetuta. Inoltre, va tenuto presente che alcune infezioni acute, o alcune vaccinazioni, possono determinare un transitorio aumento della carica virale. E' quindi relativamente inutile effettuare determinazioni della carica virale in occasione di questi eventi.

Per quanto riguarda le indicazioni cliniche e l'impiego per il monitoraggio terapeutico della quantificazione dell'HIV-RNA plasmatico, può essere utilizzato, a titolo indicativo, il seguente schema:

Indicazione	Informazione	Utilità
Sindrome clinica acuta compatibile con infezione primaria da HIV	Infezione da HIV (in assenza di anticorpi)	Diagnosi
Valutazione iniziale di un paziente con infezione da HIV	Carica virale basale. Definizione del rischio di progressione (con i CD4+)	Decisione se iniziare o meno la terapia
Pazienti non in terapia (ogni sei mesi)	Valutazione di eventuali variazioni della carica virale	Decisione se iniziare o meno la terapia
Dopo 4-8 settimane dall'inizio della terapia	Valutazione della risposta iniziale alla terapia	Decisione su modificare o meno la terapia corrente
Dopo 4-6 mesi dall'inizio della terapia	Valutazione dell'effetto massimale della terapia	Decisione su modificare o meno la terapia corrente
Ogni 4-6 mesi, durante la terapia	Valutazione della persistenza della risposta virologica alla terapia	Decisione se modificare o meno la terapia corrente
In caso di progressione clinica o in presenza di una caduta significativa dei CD4+	Valutazione contemporanea della situazione virologica	Decisione se continuare o meno la terapia corrente.

I test attualmente disponibili sono in grado di quantificare l'HIV-RNA plasmatico fino a limiti inferiori pari a circa 400 - 500 copie per ml. Test dotati di maggiore sensibilità e in grado di misurare livelli più bassi di HIV-RNA (50 copie per ml) potrebbero essere disponibili in un prossimo futuro. Prima del loro uso di routine nella pratica clinica, andranno valutati attentamente sia l'applicabilità pratica che i potenziali vantaggi o svantaggi rispetto ai test attualmente disponibili.

4.2. Resistenza ai farmaci antiretrovirali

L'estrema variabilità di HIV costituisce il principale fattore per l'emergenza di varianti virali resistenti in risposta alla pressione selettiva indotta dai farmaci. La maggior parte delle mutazioni intervengono spontaneamente, a causa del gran numero di replicazioni di HIV e dell'intrinseca frequenza di errori commessi dalla trascrittasi inversa. Sotto la pressione selettiva del trattamento antiretrovirale, si instaura una situazione dinamica, con produzione continua di varianti e conseguente selezione dei ceppi virali non più sensibili ai diversi farmaci. La comparsa di "resistenza" o, meglio, di una "alterazione della sensibilità farmacologica", è un fenomeno descritto praticamente per tutti gli antiretrovirali noti ed è probabile che un certo grado di resistenza crociata esista tra tutti i membri della stessa classe farmacologica.

La resistenza agli antiretrovirali riveste un ruolo importante (anche se non esclusivo) nella perdita di efficacia del trattamento antiretrovirale. Il fenomeno della resistenza crociata tra farmaci antiretrovirali limita grandemente il numero delle opzioni terapeutiche disponibili in caso di fallimento terapeutico.

Per questi motivi — ed allo scopo di ottenere effetti antivirali sostenuti nel tempo — ogni strategia terapeutica dovrà essere disegnata in modo da prevenire o ritardare l'emergenza di ceppi virali resistenti. Al momento attuale delle conoscenze, la soppressione massimale della replicazione virale (fino a livelli plasmatici di HIV-RNA non più misurabili) costituisce l'obiettivo primario dell'intervento terapeutico, maigrado esso non sia certamente ottenibile in tutti pazienti trattati. Esso va perseguito non solo per ridurre il rischio di progressione (risultato forse raggiungibile anche attraverso una parziale riduzione della carica virale) ma essenzialmente per ridurre la possibilità di fallimento terapeutico indotto dall'emergenza di ceppi resistenti.

La resistenza ai farmaci antiretrovirali può essere misurata mediante *test fenotipici* (che valutano le capacità replicative *in vitro* di virus isolati dal paziente, in presenza di dosi crescenti di farmaci antiretrovirali), e mediante *test genotipici* (che individuano specifiche mutazioni nella sequenza dei geni virali bersaglio della terapia: cfr. ALLEGATI 4-6).

Anche se la circolazione di ceppi virali resistenti merita comunque di essere attentamente monitorizzata, l'incidenza attuale di nuove infezioni dovute a ceppi già resistenti agli antiretrovirali non sembra essere elevata al punto da consigliare oggi l'effettuazione di routine di un test di sensibilità (genotipico o fenotipico) prima di iniziare la terapia antiretrovirale.

Un' applicazione di questi test potrebbe essere ipotizzata per la scelta di terapie alternative in caso di fallimento terapeutico. Tuttavia, l' applicabilità nella pratica clinica dei test genotipici o fenotipici di resistenza, è ancora limitata dai seguenti elementi:

- non è sempre dimostrabile una correlazione diretta tra evidenza di resistenze fenotipiche o genotipiche e risposta clinica;
- la sensibilità dei test genotipici e fenotipici non permette di identificare popolazioni virali resistenti che costituiscano meno del 15-20 % della popolazione virale totale;
- i test disponibili forniscono informazioni relative esclusivamente al regime terapeutico corrente ed alle popolazioni virali predominanti, ma non possono svelare la presenza di popolazioni virali "archivate" a livello degli organi linfatici;
- l'identificazione di una mutazione specifica può senz'altro suggerire di non includere nei regimi terapeutici alternativi, farmaci con documentata cross-resistenza;
- la mancata identificazione di una mutazione non permette di escludere la presenza di piccole sottopopolazioni virali in grado comunque di emergere rapidamente di fronte ad una specifica pressione selettiva.

In attesa della validazione indipendente della loro applicabilità clinica, *non appare ancora raccomandabile l'uso routinario dei test attualmente disponibili al di fuori di protocolli sperimentali e di ricerca.*

5. CONSIDERAZIONI SU QUANDO INIZIARE LA TERAPIA NELL'ADULTO

La decisione di iniziare la terapia dovrà essere *individualizzata* sulle caratteristiche specifiche del singolo paziente, considerando l'insieme degli elementi clinici in termini di rischio beneficio per il paziente.

Essa dovrebbe essere prevalentemente basata *sulla stima del rischio di progressione* e sulla valutazione contemporanea della carica virale plasmatica e dei livelli di linfociti CD4+ e, contemporaneamente, *sulla volontà del paziente* di iniziare una terapia - sicuramente efficace nel breve/medio termine - ma complessa e difficile da seguire, che può incidere sulla qualità di vita e che non è scevra da effetti collaterali anche rilevanti.

Gli elementi patogenetici e clinici che devono essere presi in considerazione per stabilire quando è opportuno iniziare la terapia antiretrovirale comprendono:

- l'esistenza di una correlazione diretta tra livelli di HIV-RNA nel plasma, numero assoluto dei linfociti CD4+ e rischio di progressione;
- la conoscenza del ruolo fondamentale della replicazione virale nel determinare la patogenesi della malattia;
- il fatto che soltanto in casi eccezionali l'infezione da HIV non si accompagna a progressione clinica e danno immunologico;
- la possibilità che un inizio precoce della terapia possa consentire un migliore controllo della replicazione virale ed un migliore recupero immunologico;
- le limitazioni dei regimi terapeutici attuali, soprattutto in termini di difficoltà per il pazienti di aderire a regimi terapeutici molto complessi; la mancanza di dati su tossicità ed efficacia a lungo termine delle terapie attuali; il numero limitato di opzioni disponibili in caso di fallimento terapeutico;
- il fatto che nessuno studio controllato sia stato finora in grado di dare risposte soddisfacenti a questo quesito, soprattutto per quanto riguarda l'inizio molto precoce della terapia;
- il fatto che, con l'allontanarsi della possibilità di eradicare l'infezione da HIV, l'obiettivo più realisticamente raggiungibile è oggi rappresentato da una cronica soppressione della replicazione virale. Nel proporre la terapia antiretrovirale andrà, quindi, illustrata al paziente la possibilità che si tratti di un impegno di durata indefinita e chiarire che la raccomandazione può, in alcuni casi, essere basata esclusivamente su considerazioni di ordine patogenetico.

A titolo puramente indicativo potrà essere utilizzato lo schema seguente, tenendo presente che ogni limite prefissato relativamente ai livelli di replicazione virale è da considerarsi arbitrario, anche considerando l'intrinseca variabilità delle determinazioni quantitative della carica virale e le differenze tra i diversi tipi di test utilizzati.

STADIO CLINICO	CD4 ⁺ E HIV RNA	RACCOMANDAZIONE
<u>Sintomatico</u>	Qualsiasi valore [A1]	Il trattamento antiretrovirale deve essere proposto e raccomandato.
<u>Asintomatico</u>	CD 4+ < 500/mm ³ [A1] <u>oppure</u> HIV RNA > 5.000-10.000 copie/ml [B1]	Il trattamento deve essere proposto, ma la forza della raccomandazione sarà individualizzata sul rischio di progressione e sulla volontà e capacità del paziente di accettare un trattamento complesso e di durata indefinibile.

Per quanto riguarda i pazienti con CD4⁺ > 500/mm³ e HIV-RNA < 5.000-10.000 copie/ml la raccomandazione attuale è di attendere per iniziare la terapia, ricontrollando i pazienti periodicamente.

6. CONSIDERAZIONI SULLA SCELTA DEL REGIME TERAPEUTICO NELL'ADULTO

Le nuove conoscenze sulla patogenesi dell'infezione da HIV indicano che, una volta presa la decisione di iniziare il trattamento, *l'uso corretto di combinazioni di farmaci antiretrovirali in grado di ridurre la carica virale plasmatica a livelli non più svelabili con i sistemi attualmente disponibili* rappresenta idealmente il sistema più efficace per ridurre la probabilità di selezionare ceppi resistenti e di andare incontro a fallimento virologico.

Studi controllati hanno anche dimostrato che una profonda e duratura soppressione della replicazione virale riduce il rischio di progressione e deve quindi rappresentare l'obiettivo ideale della terapia antiretrovirale. Questo obiettivo può oggi essere realizzato, in una notevole percentuale di pazienti non già pretrattati, attraverso l'impiego di diverse combinazioni di farmaci antiretrovirali.

Benefici clinici e/o prolungata soppressione della carica virale plasmatica sono stati osservati per i seguenti regimi terapeutici (elencati in ordine decrescente per quantità ed estensione dei dati sperimentali a tutt'oggi disponibili):

- **1 Inibitore della Proteasi (IP) + 2 inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTI)**
Questa combinazione è quella per cui si dispongono i maggiori dati da studi controllati. I regimi sono in genere complessi e l'aderenza non è sempre ottimale.
- **1 inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI) + 2 NRTI**
Questa combinazione rappresenta una possibile alternativa: può permettere di "ritardare" l'impiego di inibitori della proteasi, anche se i dati disponibili non sono molti e la potenza antiretrovirale può risultare lievemente inferiore rispetto a quella di combinazioni contenenti inibitori della proteasi.
- **2 Inibitori della Proteasi – IP (+/- NRTI oppure NNRTI)**
Queste combinazioni sono in genere molto potenti. Tuttavia, i dati sperimentali sono ancora relativamente pochi, ed esiste la possibilità di indurre resistenze crociate a tutti gli inibitori della proteasi in caso di fallimento terapeutico.

Non sono ancora note attività, durata dell'effetto e sicurezza d'impiego della somministrazione *contemporanea* di farmaci appartenenti a tutte e tre classi disponibili di antiretrovirali (NRTI, NNRTI, IP). Una riserva di ordine patogenetico è basata sul rischio che, in caso di fallimento terapeutico, il paziente possa sviluppare resistenze crociate a tutti i farmaci oggi disponibili.

In pazienti mai trattati in precedenza, combinazioni di tre farmaci antiretrovirali sono generalmente in grado di indurre una risposta virologica massimale entro 16-24 settimane (HIV-RNA plasmatico inferiore ai limiti di sensibilità dei test attualmente disponibili) in una percentuale di pazienti compresa tra il 60 e il 90 %. La risposta è durevole (dati disponibili: 2 anni) in una elevata percentuale (80 %) dei pazienti che riescono ad aderire completamente al regime terapeutico prescritto.

Poiché in pazienti in fase avanzata (con alta carica virale plasmatica iniziale) è stata riscontrata una notevole diffomità in termini di risposta virologica (con discrete percentuali che non rispondono in modo ottimale malgrado la completa aderenza) sono in corso di valutazione clinica regimi potenzialmente dotati di superiore potenza.

Ognuno dei diversi regimi terapeutici disponibili ha potenziali vantaggi e possibili svantaggi.

E' soltanto attraverso studi clinici controllati comparativi che si potranno meglio definire i meriti relativi delle diverse combinazioni. In mancanza di dati comparativi, la scelta di un regime rispetto ad un'altro per un particolare paziente dovrà essere effettuata, di volta in volta, in base a considerazioni relative alla potenza antivirale delle singole combinazioni, alla situazione clinica del paziente ed al livello della carica virale plasmatica, ai profili di tossicità, alle interazioni con altri farmaci eventualmente assunti dal paziente, alla resistenza crociata, alla potenziale disponibilità di opzioni terapeutiche in caso di eventuale fallimento terapeutico, alle probabilità di aderenza del paziente al regime prescritto.

La mancata aderenza del paziente al regime terapeutico prescritto rappresenta una delle principali cause di fallimento terapeutico e facilita la comparsa di ceppi virali farmaco-resistenti. E' quindi essenziale che, prima di iniziare una terapia antiretrovirale o di cambiare regime, medico e paziente ne valutino insieme l'attuabilità pratica nelle circostanze specifiche (ad esempio, scegliendo il regime terapeutico che più si adatta alle caratteristiche della vita quotidiana del paziente, avendo cura di informare compiutamente il paziente sulle caratteristiche dei diversi farmaci in termini di effetti collaterali e sulla necessità di contatti continui con la struttura clinica).

Nei disegnare per il singolo paziente le *strategie terapeutiche iniziali*, dovranno essere seguite alcune regole di carattere generale:

- Non è giustificabile l'impiego di farmaci antiretrovirali in monoterapia.
- Le combinazioni di analoghi nucleosidici utilizzabili per le diverse associazioni e per le quali sono disponibili dati di efficacia e tollerabilità sono (in ordine casuale): ZDV + ddI / d4T + ddI / ZDV + ddC / ZDV + 3TC / d4T + 3TC. Non devono invece essere prescritte, per reciproca interferenza e/o tossicità additiva, le seguenti combinazioni: d4T + ZDV / ddC + ddI / ddC + d4T / ddC + 3TC.
- Farmaci con elevata capacità di selezionare rapidamente ceppi resistenti (ad esempio, farmaci ai quali il virus può diventare molto resistente grazie a *single* mutazioni) dovrebbero essere utilizzati esclusivamente nell'ambito di regimi terapeutici potenti.
- Il numero di opzioni terapeutiche oggi disponibili è limitato e sono frequenti i fenomeni di resistenza crociata tra farmaci della stessa classe: considerare che ogni scelta può condizionare le successive opzioni terapeutiche.
- E' stata dimostrata una correlazione diretta tra durata nel tempo della riduzione della carica virale indotta dai farmaci e concentrazione plasmatica dei singoli farmaci. L'assunzione di dosi più basse rispetto a quelle ottimali o la mancata assunzione di una o più dosi rischiano di causare bruschi incrementi della replicazione virale, in coincidenza dei quali aumenta significativamente la probabilità di indurre resistenze. E' quindi essenziale l'attenta valutazione delle caratteristiche farmacocinetiche dei diversi farmaci prima di proporre modalità di somministrazione diverse da quelle utilizzate negli studi controllati che hanno portato alla registrazione dei diversi farmaci.
- Vanno tenute in considerazione le interazioni farmacologiche (alcune di segno negativo, altre di segno positivo) tra le diverse classi di farmaci antiretrovirali, e tra farmaci antiretrovirali ed altri farmaci eventualmente assunti dal paziente.
- Per quanto riguarda la possibilità di utilizzare terapie meno potenti (ad esempio, bi-terapia con due analoghi nucleosidici) nei casi in cui non sia assolutamente possibile iniziare un regime che sopprima completamente la replicazione di HIV, occorre distinguere due possibili e diversi scenari:

a) Per pazienti a basso rischio di progressione (numero elevato di CD4, basse concentrazioni di HIV-RNA plasmatico), è preferibile *ritardare* l'inizio della terapia e sottoporre il paziente ad un monitoraggio periodico della carica virale, piuttosto che iniziare regimi terapeutici sub-ottimali.

b) Per pazienti ad immediato rischio di progressione ma che non siano in grado di sopportare/tollerare/aderire a regimi terapeutici aggressivi e complessi, potrebbe essere comunque preferibile, rispetto a nessun trattamento, offrire un trattamento anche potenzialmente non completamente soppressivo.

Per un riassunto delle caratteristiche, delle interazioni e delle controindicazioni farmacologiche dei singoli farmaci antiretrovirali attualmente disponibili (o che saranno potenzialmente disponibili nel breve termine) cfr. gli ALLEGATI 7-13.

7. DEFINIZIONE E GESTIONE CLINICA DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO NELL'ADULTO

Il fallimento terapeutico può essere definito su base clinica, immunologica o virologica.

A parte l'evidente necessità di un aggiustamento del regime terapeutico in caso di progressione clinica della malattia - accompagnata o meno da segni virologici e immunologici di inefficacia - ogni significativa risalita della carica virale in corso di trattamento antivirale deve far sospettare la presenza di un fallimento terapeutico e indurre a riconsiderare criticamente il trattamento corrente.

La causa principale di fallimento terapeutico è l'emergenza di ceppi virali resistenti. Questa eventualità si può verificare per:

- *scarsa aderenza del paziente al regime terapeutico prescritto;*
- *impiego di regimi terapeutici sub-ottimali;*
- *variazioni individuali nella farmacocinetica dei farmaci utilizzati.*

Una definizione *ideale* di insuccesso terapeutico basata su valutazioni virologiche o immunologiche, in presenza di completa aderenza del paziente al trattamento, può essere la seguente:

- ***Insufficiente risposta virologica iniziale:*** in linea teorica, l'obiettivo da raggiungere è quello della inibizione massimale della replicazione (HIV-RNA al di sotto dei limiti del test). Dal punto di vista pratico, è chiaro che questo obiettivo non è raggiungibile in tutti i pazienti. Spetterà al clinico valutare se l'obiettivo raggiunto - ancorchè non ottimale - possa essere comunque considerato ragionevole nel caso specifico.
- ***Risalita (confermata) dell'HIV-RNA a livelli superiori alle 1000 copie / ml,*** nei pazienti con risposta iniziale ottimale (HIV-RNA sceso al di sotto del limite di rilevabilità).
- ***Significativa e progressiva diminuzione dei CD4+.***

E' evidente che, dal punto di vista della pratica clinica, e per decidere se modificare o meno il regime terapeutico, potranno essere utilizzati criteri meno rigidi, in funzione di fattori contingenti basati su:

- tipo di trattamento in atto (se il paziente assume farmaci che tendono con facilità a selezionare ceppi resistenti, sarà necessario utilizzare definizioni più stringenti);
- stadio clinico del paziente, livello di HIV-RNA nel plasma e susseguente rischio di progressione;
- disponibilità di regimi terapeutici alternativi (ad esempio, se il numero delle opzioni disponibili è limitato, potranno essere accettati anche livelli non ottimali di soppressione virale).

La decisione di modificare il trattamento dovrà essere accuratamente ponderata, in ragione della difficoltà di ottenere comunque risposte ottimali con le terapie di salvataggio oggi disponibili e considerando il numero ancora limitato di opzioni terapeutiche.

Nella gestione del fallimento terapeutico dovranno comunque essere seguite alcune regole di carattere generale:

- La strategia e la scelta dei farmaci alternativi potrà essere radicalmente diversa in caso di fallimento terapeutico dovuto a fattori diversi: a) tossicità; b) non aderenza; c) perdita di attività antivirale.
- In presenza di tossicità, e' evidente la necessita' di sostituire il farmaco responsabile con un'altro - possibilmente della stessa classe - con diverso spettro di tossicità, mentre va evitata, soprattutto per gli inibitori della proteasi, ogni riduzione di dosaggio, in quanto l'impiego di dosi sub-ottimali favorisce l'emergenza di varianti resistenti.
- Se la decisione di cambiare il trattamento antiretrovirale è basata sulla determinazione della carica virale, il test dovrebbe sempre essere ripetuto, è possibile che, anche in pazienti nei quali si sia realizzato un ottimale controllo della replicazione virale, si verifichino saltuari picchi replicativi che però non sono indicativi di perdita di attività antivirale.
- Nei limiti delle possibilità offerte dalle poche opzioni disponibili, non sostituire mai un singolo farmaco e non aggiungere mai un singolo farmaco ad un regime terapeutico che stia perdendo attività antivirale. E' preferibile cambiare almeno due farmaci (e, idealmente, sostituire completamente il regime terapeutico).
- Per i pazienti che abbiano poche opzioni terapeutiche residue, può essere ragionevole, continuare il regime terapeutico corrente anche in presenza di una non ottimale inibizione della replicazione virale.
- Soprattutto per pazienti in fase avanzata, regimi terapeutici considerati sub-ottimali come terapia iniziale possono essere considerati accettabili, in base a considerazioni relative a tossicità, intolleranza o non aderenza.

- Sono disponibili solo limitate informazioni sull'uso sequenziale delle diverse combinazioni disponibili. In ogni caso, nello scegliere le componenti dei regimi di salvataggio, è opportuno tenere in considerazione i fenomeni di resistenza crociata tra farmaci appartenenti alla stessa classe. Sarebbe opportuno passare ad un trattamento di combinazione che includa farmaci caratterizzati da minore resistenza crociata rispetto al trattamento corrente o farmaci appartenenti a classi diverse.
- Considerare anche la possibilità che in pazienti che siano passati attraverso diversi regimi terapeutici possano essere presenti ceppi virali resistenti a farmaci assunti anche molto tempo prima. Questi ceppi possono essere presenti in percentuali così basse da essere difficilmente svelabili, ma sono comunque in grado di riemergere rapidamente in caso di nuova assunzione di questi farmaci.
- L'uso di test di resistenza genotipica o fenotipica per l'identificazione del regime terapeutico alternativo è ancora oggetto di ricerca e non è validato per l'uso clinico corrente. Conseguentemente, l'analisi della storia terapeutica del paziente resta un elemento essenziale per scegliere il trattamento alternativo a quello corrente.

8. LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL BAMBINO CON INFEZIONE DA HIV *(in collaborazione con il Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria)*

8.1. Premessa.

La mancata consapevolezza dello stato di infezione in molte donne sieropositive, particolarmente in quelle provenienti da paesi ad alta prevalenza di infezione, e le difficoltà ad una precoce identificazione dei lattanti infetti (dovute alla non diffusa disponibilità di adeguate metodiche virologiche), limitano notevolmente la possibilità di iniziare una terapia precoce nel bambino.

Inoltre, la maggior parte dei farmaci antivirali impiegati nella pratica clinica o nei *trial* non è disponibile in formulazione pediatrica. Nei lattanti e nei bambini piccoli le difficoltà di somministrazione ne limitano quindi l'uso, e l'impossibilità di condurre studi di farmacocinetica mirati non consente di valutare le posologie ottimali. L'assenza per alcuni farmaci antiretrovirali di preparazioni pediatriche (sciroppo o sospensione) che permettano di adattare il dosaggio alle variazioni di peso, ha limitato la possibilità di effettuare studi di farmacocinetica nei neonati e nei bambini in genere. Alcuni studi di farmacocinetica sono stati condotti in neonati trattati con ZDV, 3TC, o nevirapina. La farmacocinetica del neftinavir è stata indagata in 7 bambini e ciò ha reso possibile determinare con buona approssimazione il dosaggio ottimale in relazione a quello consigliato negli adulti. Il metabolismo di questo farmaco è molto più rapido in età pediatrica, per cui si consiglia di calcolare il dosaggio sul peso (30 mg/kg) fino a 1250 mg/dose in 3 dosi giornaliere. Per quanto riguarda gli IP non esistono ancora molte informazioni disponibili.

Il trattamento antiretrovirale della madre durante la gravidanza ed il parto e, successivamente, al bambino nel corso delle prime settimane di vita riduce significativamente il rischio di infezione perinatale (cfr. capitolo 9 di questo documento). Resta tuttavia ancora da stabilire se il tipo di trattamento ricevuto dalla madre debba influenzare la scelta dei farmaci da impiegare nel bambino che abbia comunque contratto l'infezione.

L'assunzione più volte al giorno, e per periodi protratti, di farmaci - spesso di cattivo sapore - pongono ulteriori problematiche nei bambini più grandi. Infine, la difficoltà a comunicare al bambino grande od all'adolescente la diagnosi di infezione da HIV-1 rende frequentemente i genitori riluttanti ad accettare ed a far accettare ai figli la terapia.

Le peculiarità dell'infezione da HIV-1 ed i limiti al suo trattamento in età pediatrica (particolarmente nel caso della polichemioterapia) aumentano il rischio che i bambini assumano un dosaggio sub-terapeutico di farmaco, con conseguente maggior facilità di sviluppo di ceppi virali resistenti e particolarmente aggressivi. La possibile aderenza e *compliance* alla terapia (in particolare per gli inibitori della proteasi) anche in relazione alle difficoltà a trattare un bambino per lunghi periodi di tempo, devono essere quindi valutate molto attentamente nel programmare i tempi di inizio, la scelta dei farmaci e le modificazioni del regime terapeutico.

In ogni caso, i principi generali di terapia antiretrovirale elaborati per l'adulto sono comunque validi anche per l'infezione da HIV in età pediatrica.

La terapia antivirale spesso corrisponde all'inizio della medicalizzazione del bambino ed è quindi, per lui e per la sua famiglia, un evento di grande impatto psicologico. Per ottenere risultati dal trattamento è pertanto opportuno che, al momento di intraprenderlo e in occasione di ogni sua modifica, siano effettuati colloqui approfonditi con i genitori o i tutori e con il bambino. Il tipo di scelta terapeutica, i possibili effetti collaterali, l'importanza di assumere i farmaci regolarmente vanno discussi con cura, per capire quale sia l'associazione terapeutica che presenta le migliori possibilità di successo nel caso specifico. In situazioni particolari sarà utile fornire un supporto psicologico e sociale alla famiglia e al bambino.

8.2. Raccomandazioni per il trattamento antiretrovirale nel bambino

Per la definizione della condizione clinica ed immunologica viene impiegata la classificazione suggerita dai CDC.

8.2.1 Definizioni

- **rapido calo dei linfociti CD4⁺**: riduzione del 30% del valore percentuale o assoluto in 6 mesi;
- **valore elevato di carica virale**: carica virale $>5 \log_{10}/\text{ml}$ in bambini di età ≤ 30 mesi e $>4.3 \log_{10}/\text{ml}$ in bambini >30 mesi;
- **incremento significativo della carica virale**: incremento $>0.7 \log_{10}/\text{ml}$ (oltre 5 volte in valore assoluto);

- **valore confermato di carica virale:** valutazione avvenuta in più determinazioni, da effettuarsi a distanza di almeno 2-4 settimane, utilizzando la stessa metodica, riportando i dati in chiave logaritmica e tenendo conto dell'influenza dell'età.

8.2.2. Monitoraggio della terapia

Il trattamento antiretrovirale richiede un adeguato monitoraggio clinico (mensile), immunologico (ogni 3-4 mesi) e virologico. Determinazioni della carica virale sono opportune ogni mese nei primi tre mesi di terapia e poi ogni 4-6 mesi.

8.2.3. Quando iniziare la terapia

I parametri da considerare per l'inizio della terapia antiretrovirale devono essere valutati in base all'età del bambino. Tuttavia, indipendentemente dall'età del bambino, prima di iniziare la terapia è consigliabile avere a disposizione un valore confermato della carica virale.

A. Bambini di età > 1 anno.

La terapia antiretrovirale è consigliata:

- in categoria clinica C (indipendentemente dalla categoria immunologica e dalla carica virale), per il suo significato prognostico altamente negativo;
- in categoria immunologica 3 (indipendentemente dalla categoria clinica e dalla carica virale), per il suo significato prognostico negativo;
- nelle categorie B1 e B2 qualora le manifestazioni cliniche siano modeste (ad esempio trombocitopenia od epatite di lieve entità) e siano stabili i valori di linfociti CD4⁺ e la carica virale, è possibile dilazionare il trattamento;
- nelle categorie N2 e A2 (a significato prognostico non negativo) solo in caso di:
 - rapido calo del valore dei linfociti CD4⁺, oppure
 - valore elevato confermato della carica virale, oppure
 - incremento significativo confermato della carica virale;
- nelle categorie N1 e A1 solo in caso di rapido calo del valore dei linfociti CD4⁺ associato a:
 - valore elevato confermato della carica virale, oppure
 - incremento significativo confermato della carica virale.

B. Bambini di età <1 anno.

Possono essere adottati gli stessi criteri impiegati per bambini di età >1 anno, tenendo però presente che, per la dinamica della carica virale in questo periodo di vita, non è al momento possibile stabilire un *cut-off* della viremia plasmatica al di sopra del quale consigliare il trattamento nelle categorie N1, A1, N2 e A2.

In questi bambini si ritiene comunque opportuno instaurare la terapia:

- in caso di incremento significativo e confermato della carica virale e,
- dopo i primi 6 mesi di vita, in caso di mancato declino della carica virale.

Le considerazioni sulla **compliance** sono d'importanza primaria nel valutare i tempi di inizio della terapia, particolarmente nel caso di neonati o lattanti asintomatici.

8.2.4. Come iniziare la terapia nel bambino

Deve essere sempre utilizzata una *terapia di combinazione* in grado di ridurre al minimo la replicazione virale.

In caso si abbiano *garanzie sulla buona aderenza e compliance alla terapia*, si consiglia una triplice associazione (2 NRTI + 1 IP), soprattutto se si tratta di pazienti sintomatici in categoria clinica C o in categoria immunologica 3 o con elevata carica virale.

Qualora sia possibile associare un IP possono essere impiegati:

- Nelfinavir, oppure Ritonavir, oppure Indinavir.
- La combinazione Saquinavir + Ritonavir può essere presa in considerazione nei bambini più grandi, in grado di garantire una buona compliance.

Qualora non sia possibile usare una combinazione che includa un IP, possono essere impiegate le seguenti combinazioni:

- 2 NRTI + NNRTI
- 2 NRTI

Le associazioni di NRTI (in associazione o meno con altri farmaci) raccomandate sono (in ordine casuale):

- d4T + ddl, *oppure*
- ZDV + 3TC (anche nella formulazione in cui i due farmaci sono associati), *oppure*
- ZDV + ddl, *oppure*
- d4T + 3TC, *oppure*
- ZDV + ddC (se ddC disponibile in formulazione pediatrica)

Sono invece sconsigliate, per motivi di resistenza crociata, antagonismo o sovrapposizione di tossicità, le seguenti associazioni: d4T + ZDV, ddC + ddl, ddC + d4T, ddC + 3TC.

Per il significato predittivo altamente negativo dell' *encefalopatia* da HIV-1, è consigliabile inserire nella combinazione terapeutica ZDV oppure d4T, dotate di buona capacità di attraversare la barriera ematoencefalica.

Se si ritiene di dover iniziare il trattamento entro i primi 2 anni di vita, può essere indicato considerare i farmaci precedentemente assunti dalla madre durante la gravidanza e dal neonato in epoca perinatale; se esiste il rischio di trovarsi di fronte ad un virus resistente ad alcuni farmaci, la terapia dovrebbe essere iniziata utilizzando una combinazione terapeutica non usata in precedenza.

8.2.5. Modifica della terapia nel bambino.

E' consigliabile modificare la terapia in caso di effetti collaterali gravi, scarsa tollerabilità del farmaco, scarsa *compliance*, fallimento terapeutico.

- Effetti collaterali gravi, scarsa tollerabilità al farmaco, scarsa *compliance*.

Qualora si modifichi la terapia in conseguenza di effetti collaterali, si consiglia di scegliere farmaci con una diversa tossicità e una migliore tollerabilità. Se il motivo del cambio di terapia è la scarsa *compliance*, particolare attenzione deve essere dedicata all'individuazione dei motivi che l'hanno determinata (gusto, frequenza delle somministrazioni, scarso coinvolgimento dei genitori), per essere certi che questi non persistano anche con la nuova terapia.

- Fallimento terapeutico.

In caso di fallimento terapeutico (peggioramento clinico o immunologico o virologico, mancata risposta virologica) è opportuno valutare con i genitori ed il bambino se la terapia è stata assunta regolarmente e secondo le modalità stabilite. In caso contrario, bisognerà scegliere, sulla base delle condizioni del paziente e sulla base della possibile aderenza al trattamento, se cambiare terapia completamente o solo parzialmente in base alla disponibilità farmaci.

- Peggioramento clinico.

Deve far prendere in considerazione in maniera assoluta un cambiamento della terapia in atto:

- l'ingresso in categoria clinica C, oppure
- la comparsa di sintomi o segni di coinvolgimento neurologico, oppure
- la comparsa di un segno con valore prognostico altamente negativo quale:
 - arresto dell'accrescimento;
 - perdita di peso (diminuzione di due percentili nell'arco di 3 mesi) imputabile all'infezione da HIV-1;
 - febbre persistente;
 - candidiasi cronica muco-cutanea persistente per >2 mesi.

Mentre i *disturbi neurologici* devono comunque essere considerati un indice di peggioramento, la comparsa di nuove infezioni opportunistiche (in un paziente già in categoria clinica C) non è necessariamente indice di peggioramento clinico, ma può riflettere una situazione immunologica stabilmente compromessa. In tal caso, prima di modificare la terapia, si consiglia di valutare l'andamento dei parametri immunologici e virologici.

- Peggioramento immunologico.

Un peggioramento immunologico può essere definito sulla base dei seguenti elementi.

- perdita di almeno 10 centili in 3 mesi (se i valori percentuali di base dei linfociti CD4⁺ erano >15%), oppure
- perdita di almeno 5 centili in 3 mesi (se i valori percentuali di base dei linfociti CD4⁺ erano <15%), oppure
- rapido calo dei linfociti CD4⁺

Il dato deve essere comunque *confermato* mediante due determinazioni, effettuate a distanza di almeno 2 settimane.

- Peggioramento virologico e mancata risposta virologica.

Nel bambino può essere preso in considerazione un cambiamento di terapia quando:

- vi è un incremento significativo della carica virale, oppure
- successivamente al valore più basso raggiunto dopo l'inizio della terapia si verifica un incremento > 0.7 log₁₀/ml
- la riduzione della carica virale è < 1.0 log₁₀/ml dopo 8-12 settimane di terapia con 2 NRTI + 1 IP, oppure
- la riduzione della carica virale è < 0.7 log₁₀/ml dopo 8-12 settimane di terapia con 2 NRTI

Il fatto che in alcuni bambini non sia stato possibile ottenere una diminuzione della carica virale a livelli inferiori al minimo dosabile dopo 4-6 mesi di terapia, non è di per sé un criterio sufficiente per modificare la terapia. In questo caso andranno anche considerati i valori di partenza, l'età del bambino, l'andamento della carica virale. Se questi parametri fossero stabili, dopo una riduzione di > 1.0 log₁₀/ml, sarebbe consigliabile il monitoraggio.

- Scelta del nuovo regime terapeutico.

La scelta dei nuovi farmaci da utilizzare, qualora si decida di cambiare terapia, dipende dalle motivazioni che sono alla base della scelta e dai farmaci disponibili.

Vanno tuttavia considerati alcuni principi generali.

- In un bambino in cui la terapia con 2 NRTI si sia risolta con un fallimento terapeutico (con sospetto sviluppo di resistenza) può essere presa in considerazione la possibilità di iniziare con 2 o 3 nuovi NRTI oppure di iniziare con almeno un nuovo NRTI ed un IP.
- Quando si prende in considerazione la possibilità di introdurre un IP è molto importante valutare la *compliance* e l'aderenza alla terapia che il bambino e la famiglia sono in grado di offrire. Qualora vi siano dubbi in proposito, si consiglia di non iniziare la terapia con IP.

8.2.5. Dosaggi. I dosaggi dei singoli farmaci sono riportati nell' **ALLEGATO 13**.

9. TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN GRAVIDANZA E PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE MATERNO-FETALE.

La possibilità di introdurre misure terapeutiche e provvedimenti ostetrici capaci di ridurre la trasmissione materno-fetale del virus raccomanda l'offerta attiva del test per HIV a tutte le gestanti e a tutte le donne che progettano una gravidanza. In relazione alle caratteristiche epidemiologiche dell'infezione nel nostro paese potrebbe essere opportuno estendere l'incoraggiamento ad eseguire il test anche al partner della donna, che spesso può essere fonte di contagio o potrebbe diventarlo durante rapporti non protetti durante la gravidanza.

Il rischio di trasmissione materno-fetale del virus è in relazione inversamente proporzionale alla concentrazione di linfociti CD4 ed è aumentato in caso di AIDS materno. Questi dati epidemiologici su ampia casistica e studi specifici, ma su di un numero più limitato di casi, indicano che la carica virale materna è uno degli elementi decisivi per il rischio di passaggio del virus al feto suggerendo l'opportunità di ridurre al minimo la carica virale materna nell'interesse fetale.

I risultati di uno studio prospettico randomizzato (ACTG 075) indicano la possibilità di ridurre la trasmissione del virus mediante somministrazione di Zidovudina alla madre durante la gravidanza, in travaglio di parto ed al neonato per le prime sei settimane di vita. Lo studio ha dimostrato una riduzione del 70% del rischio di infezione (dal 25% del gruppo placebo all'8% del gruppo trattato) con buona tollerabilità ed assenza di significativa tossicità feto-neonatale. La progressiva introduzione di questa profilassi in numerosi paesi si è immediatamente riflessa con una riduzione del tasso di trasmissione al di sotto del 10%. Rimane comunque da valutare l'impatto di questa profilassi sia sulla storia dell'infezione materna sia la possibilità di tossicità a neonatale che si riveli a lungo

termine. Questi due aspetti sono molto rilevanti in considerazione della dimostrazione dell'efficacia di combinazioni poli-chemioterapiche per il controllo dell'infezione da HIV nell'adulto e del fatto che la terapia profilattica coinvolge anche l'85% dei feti che, comunque, non contrarrebbero l'infezione connatale. E' fondamentale il riferimento delle pazienti a centri specializzati che possano garantire la raccolta prospettica dei dati relativi all'utilizzazione di questo trattamento in gravidanza. Questo è necessario sia per il controllo longitudinale delle madri ma, soprattutto, dei loro nati indipendentemente che sviluppino un'infezione connatale.

I dati che dimostrano la maggiore efficacia di combinazioni di farmaci antiretrovirali rispetto a monoterapia con Zidovudina rendono problematico il trattamento della donna sieropositiva che entri in gravidanza o della donna che venga identificata come sieropositiva durante la gravidanza. Sono infatti scarsi i dati che riguardano la sicurezza di impiego di altri farmaci antiretrovirali in gravidanza. Di particolare importanza è il possibile effetto teratogenico durante il primo trimestre di gestazione, ma va anche tenuto conto di possibili effetti di tossicità a lungo termine o creazione di ceppi mutati.

In linea generale, l'infezione da HIV in gravidanza dovrebbe essere trattata seguendo gli stessi principi generali di trattamento dell'infezione da HIV nella donna non in gravidanza. Se da una parte sarebbe auspicabile non prescrivere trattamenti sub-ottimali, anche per il rischio di indurre resistenze, dall'altra i dati sulla sicurezza di impiego durante la gravidanza per quanto riguarda i possibili effetti sul bambino degli inibitori della proteasi e degli inibitori non nucleosidici sono ancora limitati, soprattutto per quanto riguarda gli effetti a lungo termine sul bambino.

Fatte queste premesse, si può raccomandare che:

- A. Se la sieropositività per HIV viene identificata durante la gestazione e la donna è a basso rischio di progressione (CD4⁺ elevati e bassa carica virale) è indicata l'applicazione del completo protocollo profilattico con Zidovudina, iniziando dopo il primo trimestre di gestazione (raccomandazione: A1).
- B. Se la sieropositività per HIV viene identificata durante la gestazione e la donna è ad alto rischio di progressione od è già sintomatica la possibilità di trattamento combinato andrà valutata caso per caso, differendo l'inizio del trattamento a dopo la dodicesima settimana di gravidanza ed informando la paziente che vi sono dei potenziali rischi di tossicità feto-neonatale (raccomandazione: B1).
- C. Se la donna in gravidanza è già in trattamento con terapia combinata, è necessario che venga informata dell'assenza di dati sulla sicurezza di tali farmaci nel primo trimestre di gravidanza per valutare con lei il rischio della sospensione dello schema terapeutico fino alla dodicesima settimana di gravidanza e di una successiva ripresa dello stesso regime (raccomandazione: C1). In fasi più avanzate di gravidanza il problema di tossicità fetale può essere controllato meglio, ma anche in tale caso la donna deve ricevere una consulenza che la informi dell'assenza di dati che attestino la sicurezza dell'uso di questi farmaci durante la gestazione. In tutti i casi va attuato un monitoraggio intensivo prenatale e postnatale.

La riduzione di rischio di trasmissione verticale con uso profilattico di Zidovudina (studio ACTG 076) non dipende esclusivamente dalla riduzione della viremia materna ed è quindi opportuno che qualsiasi combinazione antiretrovirale venga utilizzata durante la gestazione includa la Zidovudina.

I dati pubblicati dallo studio europeo, quelli preliminari dello studio italiano e della meta-analisi euro-americana indicano una riduzione del rischio di trasmissione verticale del 50% quando il parto venga espletato per via cesarea, indipendentemente dall'uso di terapia antiretrovirale. Tale scelta ostetrica non è priva di rischi materni e pertanto la donna deve ricevere un'informazione dettagliata del rischio anestetologico e chirurgico a cui si espone contro il potenziale beneficio fetale (raccomandazione: B1).

10. STUDI IN CORSO E PROSPETTIVE FUTURE

Impatto della terapia antiretrovirale. Gli ultimi due anni sono stati caratterizzati dall'introduzione nella pratica clinica di nuovi e potenti agenti antiretrovirali e dalla conclusione di *studi clinici controllati e randomizzati* che hanno provato l'efficacia virologica e clinica di potenti combinazioni di questi farmaci. L'impiego estensivo di questi regimi terapeutici - nei Paesi dove è stato possibile accedervi - ha coinciso temporalmente con una significativa riduzione delle nuove notifiche di casi AIDS, del numero delle ospedalizzazioni per infezioni opportunistiche e del numero di decessi, confermando a livello di popolazione l'impressione che le nuove terapie possano essere in grado di modificare nel breve/medio termine la storia naturale dell'infezione da HIV. Tuttavia, è evidente la necessità di un monitoraggio attento dell'uso allargato delle nuove terapie soprattutto ai fini della valutazione a lungo termine degli effetti collaterali e tossici.

Infezione acuta primaria. *L'infezione acuta primaria* rappresenterebbe dal punto di vista patogenetico un momento ideale per iniziare la terapia antiretrovirale. Nella maggioranza dei casi, questa fase dell'infezione non viene individuata (perché decorre in maniera asintomatica o perché non viene riconosciuta) e il paziente giunge all'osservazione solo dopo la sieroconversione. Nei casi in cui è attuabile, il trattamento deve consistere nella somministrazione di una combinazione potente (almeno tre farmaci antiretrovirali), con l'obiettivo di giungere ad una soppressione massimale della replicazione virale [forza della raccomandazione: B1]. Pur se numerosi studi fanno ipotizzare un potenziale beneficio in termini di progressione clinica del trattamento antiretrovirale aggressivo dell'infezione acuta, bisogna tenere presente che mancano ancora dati conclusivi e che non è definibile il tempo per il quale è necessario continuare la terapia. Inoltre, risultati recenti di trial controllati (ACTG 343) sembrano allontanare la possibilità di passare, dopo un'iniziale terapia aggressiva, ad una terapia di "mantenimento". Per questi motivi il trattamento della fase acuta dell'infezione da HIV dovrebbe essere effettuato nell'ambito di studi sperimentali.

Nuovi agenti antiretrovirali. I limiti degli attuali agenti antiretrovirali e le difficoltà incontrate dai pazienti nell'aderire a regimi terapeutici estremamente complessi sottolineano l'urgenza di individuare nuovi agenti antivirali, nuove combinazioni e nuove strategie terapeutiche. In un futuro prossimo potrebbero rendersi disponibili quattro nuovi agenti antiretrovirali attualmente in fase di sviluppo clinico (un nuovo inibitore della transcriptasi inversa (abacavir), un nuovo inibitore della transcriptasi inversa non

nucleosidico (efavirenz), un nucleotide inibitore della transcriptasi inversa (adefovir), un nuovo inibitore della proteasi (amprenavir). Tuttavia, è evidente l'importanza di realizzare studi che favoriscano la messa a punto di nuove e più efficaci strategie terapeutiche.

Ricerca. Gli obiettivi a breve-medio termine della *ricerca in ambito patogenetico* sono costituiti, tra l'altro: dalla ulteriore definizione del *turnover* virale e cellulare; dalla esplorazione della possibilità di ridurre o eliminare le cellule con infezione cronica e soprattutto di quelle "resting" con infezione latente; dalla chiarificazione dei meccanismi immunologici protettivi; dalle ricerche sulla ricostituzione del sistema immunitario; dall'individuazione di nuovi farmaci diretti contro la transcriptasi inversa e la proteasi (soprattutto attivi contro ceppi resistenti ai farmaci attuali), e di farmaci diretti contro nuovi bersagli terapeutici. Parallelamente, la *ricerca clinica* - possibilmente attraverso la realizzazione di studi clinici controllati - dovrebbe: a) definire l'efficacia e la tossicità a lungo termine delle terapie disponibili; b) esplorare l'impiego di regimi terapeutici più potenti per pazienti in fasi più avanzate di malattia; c) convalidare nuove metodiche di monitoraggio immunologico e virologico dei pazienti (incluso l'uso dei test per la sensibilità fenotipica e genotipica); d) studiare le modificazioni della storia naturale dell'infezione indotta dalle nuove terapie, con particolare riguardo all'emergenza di nuovi quadri clinici; e) definire il possibile impatto della terapia antiretrovirale sulla trasmissione del virus; f) individuare nuove strategie terapeutiche a lungo termine (ad esempio terapie semplificate di mantenimento) in grado di migliorare l'aderenza dei pazienti e la qualità della vita; g) affrontare in modo realistico e globale il problema dell'accessibilità alle cure nei Paesi occidentali e, soprattutto, nei Paesi in via di sviluppo.

ALLEGATO 1. RISCHIO DI PROGRESSIONE (AIDS) NELLA COORTE MACS (Multi-Center AIDS Cohort Study) IN RELAZIONE AI VALORI DI HIV-RNA PLASMATICO E NUMERO DI CD4+ PER MM³ (Mellors, 1997)

N = 1,604 AIDS = 998 (p < 0.001)									
HIV RNA ≤ 500 (p = 0.003)		HIV RNA 501-3,000		HIV RNA 3,001-10,000 (p < 0.001)		HIV RNA 10,001-30,000 (p < 0.001)		HIV RNA > 30,000 (p < 0.001)	
CD4 > 750	CD4 ≤ 750	CD4 > 750	CD4 ≤ 750	CD4 > 750	CD4 ≤ 750	CD4 > 750	CD4 ≤ 750	CD4 > 750	CD4 ≤ 750
N	66	56	257	93	300	64	259	53	20
AIDS	3	13	90	39	179	42	194	45	10
% with AIDS (95% C.I.)									
by 3 yrs.	0.0 (1-14)	3.7 (1-14)	2.0 (1-5)	3.2 (1-10)	0.1 (6-12)	9.5 (4-20)	16.1 (12-21)	36.4 (25-51)	50.0 (31-73)
by 6 yrs.	1.7 (0-11)	9.6 (4-22)	16.6 (13-22)	14.2 (9-23)	37.2 (32-43)	36.7 (26-50)	54.9 (49-61)	72.2 (60-84)	75.0 (55-91)
by 9 yrs.	3.6 (1-14)	22.3 (13-34)	35.4 (30-42)	40.4 (31-51)	59.7 (54-66)	62.4 (50-75)	76.3 (71-82)	94.5 (89-98)	90.0 (86-97)

**ALLEGATO 2 - Categorie cliniche dell'infezione da HIV nel bambino
secondo la Classificazione CDC 1994**

Categoria N: nessun segno correlabile all'infezione da HIV-1

Categoria A: sintomatologia lieve

- Linfoadenopatia generalizzata
- Epatomegalia
- Splenomegalia
- Parotidite
- Dermatite
- Infezioni respiratorie, otiti o sinusiti ricorrenti

Categoria B: sintomatologia moderata

- Anemia, neutropenia, piastrinopenia
- Un episodio di infezione batterica grave (polmonite, sepsi o meningite)
- Candidosi orale persistente per oltre 2 mesi
- Cardiomiopatia
- Nefropatia
- Epatite
- Diarrea ricorrente o cronica
- Febbre persistente per oltre 1 mese a
- Polmonite interstiziale linfocitaria (LIP)
- Leiomiosarcoma
- Stomatite erpetica ricorrente (più di 2 episodi/anno)
- Zoster (più di un episodio o più di un dermatomero)
- Varicella disseminata
- Bronchite, polmonite o esofagite da Herpes simplex nel 1° mese di vita
- Infezione da Cytomegalovirus (esordio nel 1° mese di vita)
- Toxoplasmosi (esordio nel 1° mese di vita)

Categoria C: Sintomatologia severa (manifestazioni cliniche patognomoniche di AIDS)

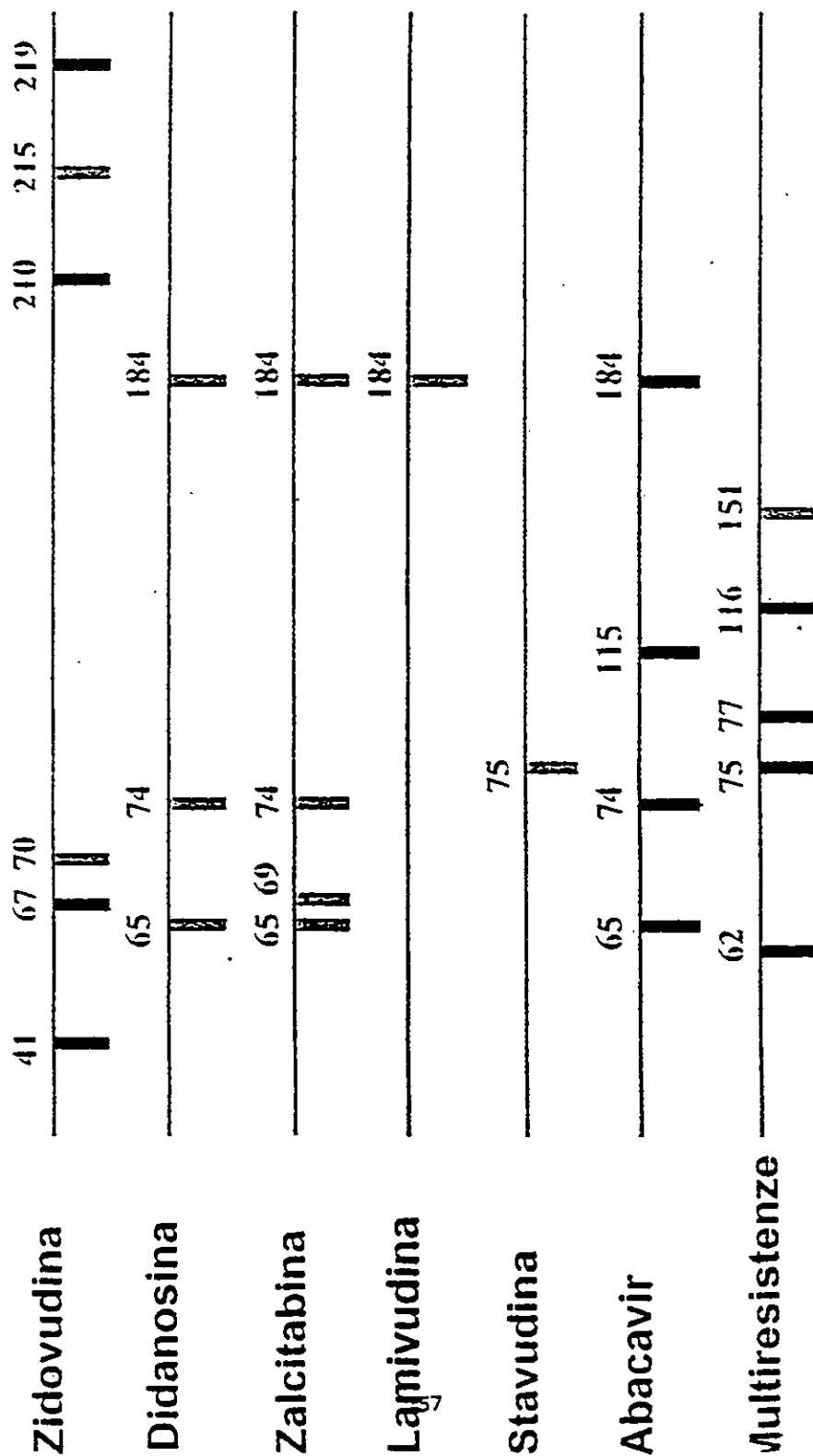
- Encefalopatia HIV-1 correlata
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva
- Infezione da *Herpes simplex*
(mucocutanea, bronchiale, polmonare, esofagea persistente oltre 1 mese)
- Malattia da *Cytomegalovirus*
(esordio dopo il 1° mese di vita; sede diversa da fegato, milza o linfonodi)
- Infezioni batteriche gravi (almeno 2 in 2 anni):
polmoniti, sepsi, meningiti, osteomieliti, ascessi interni
- Sepsì da *Salmonella* spp (non tifoide) ricorrente
- Infezione disseminata o extrapolmonare da *M. tuberculosis*
- Infezione disseminata da *M. avium* o *kansasii* o altre specie
- Candidosi esofagea o polmonare
- Criptococcosi extrapolmonare
- Coccidioidomicosi disseminata
- Istoplasmosi disseminata
- Polmonite da *Pneumocystis carinii*
- Toxoplasmosi cerebrale con esordio dopo il 1° mese di vita
- Criptosporidiosi o isosporiasi persistente oltre 1 mese
- Linfoma cerebrale primitivo
- Linfoma di Burkitt, o immunoblastico o a larghe cellule tipo B o sconosciuto
- Sarcoma di Kaposi
- Wasting syndrome

ALLEGATO 3 - Infezione da HIV nel bambino: categorie immunologiche per fasce di età in base a valori percentuali e assoluti di linfociti T CD4+

	< 12 mesi		1- 5 anni		6-12 anni	
CATEGORIE IMMUNOLOGICHE	cellule/mm ³	(%)	cellule/mm ³	(%)	cellule/mm ³	(%)
1 - Nessuna evidenza di immunosoppressione	≥ 1500	(≥ 25)	≥ 1000	(≥ 25)	≥ 500	(≥ 25)
2 - Immunosoppressione moderata	750-1499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
3 - Immunosoppressione severa	< 750	(< 15)	< 500	(< 5)	< 200	(< 15)

ALLEGATO 4.

Inibitori Nucleosidici della Trascrittasi Inversa

Mutazioni: Primaria =  Secondaria = 

ALLEGATO 5:

Inibitori Non Nucleosidici della Trascrittasi Inversa

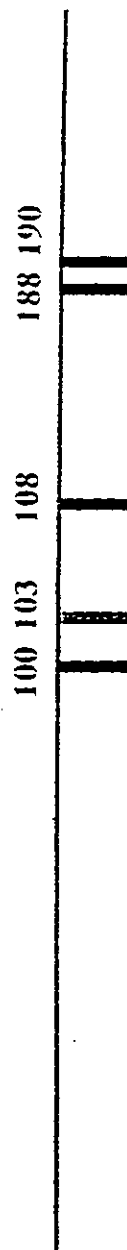
Nevirapina



Delavirdina



Efavirenz

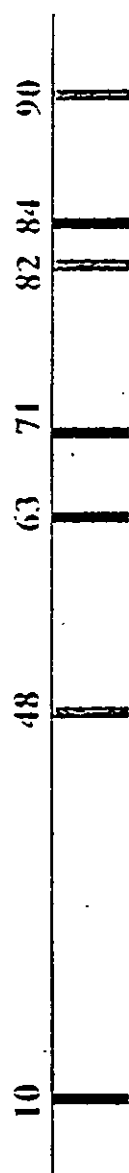


Mutazioni: Primaria =  Secondaria = 

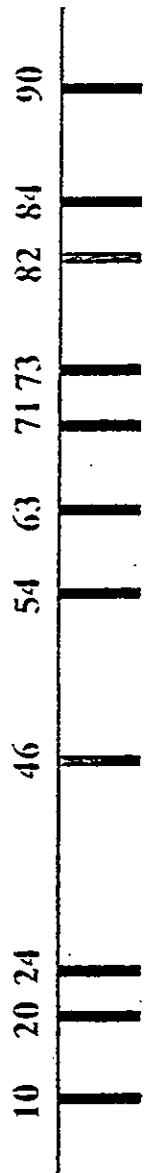
ALLEGATO 6.

Inibitori della Proteasi

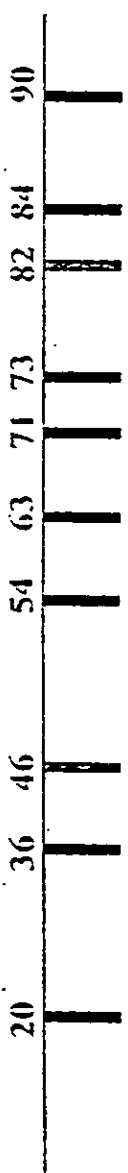
Saquinavir



Indinavir



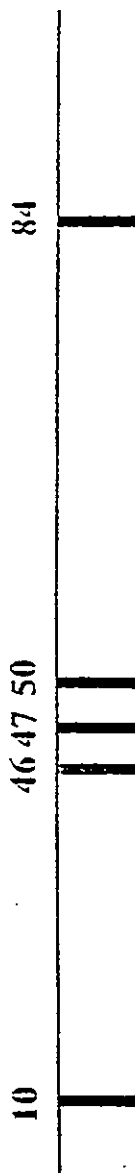
Ritonavir



Nelfinavir



Amprenavir



Mutazioni: Primaria = Secondaria =

**ALLEGATO 7. - CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA
INIBITORI NUCLEOSIDICI**

	Biodisponibilità	CSF/ plasma	Metabolismo	Assunzione rispetto ai pasti	Dosaggio/die	Interazioni	Principali effetti collaterali
AZT	60%	0.6	Epatico, renale; eliminazio- ne renale	lavo ↓ conc. ai pasti	500 mg x 2 oppure 600 mg x 2	antagonismo con ddI; atovaquone, probenecid, metformina, o valproato aumentano i livelli di AZT (ridotta glicemicocongiunzione) probenecid o cimetidina possono aumentare le concentrazioni riduce l'assorbimento di ciprofloxacina, delavirdina, doxiciclina, liracozanolo, keloconazolo. Sommministrare a distanza da indinavir	anemia, neutropenia, nausea, vomito, cefalea, astenia, confusione, malessere, anoressia, miopatia/CPK, epatite, acidosi lattica, steatosi
ddC	85%	0.09-0.37	Renale	Scarsamente influenzata	0.75 mg x 3		neuropatia periferica, ulcerazioni esofagee, rash, stomatite, pancreatite, febbre, epatite
ddI	30-40%	0.2	Renale	fuori dai pasti	250 mg X 2 (< 60 Kg) 200 mg X 2 (> 60 Kg)		intolleranza gastrointestinale, neuropatia, pancreatite, aumento transaminasi, steatosi, cefalea, iperuricemia
d4T	65%	0.1-0.7	Renale	Non influenzata	30 mg x 2 (< 60 Kg) 40 mg x 2 (> 60 Kg)	antagonismo con AZT	neuropatia periferica, aumento transaminasi, cefalea, pancreatite, sintomi gastrointestinali
3TC	65%	0.06-0.15	Renale	si con pasti/snack	150 mg x 2	Il cotrimossazolo aumenta i livelli di 3TC (ridotta escrezione renale)	nausea, diarrea, pancreatite, cefalea, neutropenia, stordimento, cefalea, neutropenia, insonnia

ALLEGATO 8. - CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA.
INIBITORI NON NUCLEOSIDICI

Farmaco	Blodisponibilità	Rapporto CSF / plasma	Metabolismo	Assunzione Rispetto al passi	Dosaggi	Interazioni	Principali effetti collaterali
Nevirapina	90%	0.4	Epatico (induttore p450); escrezione urinaria 80%, focale 10%	non influenzata	200 mg 1 volta al giorno per 2-4 settimane, poi 200 mg x2 falcuni studi suggeriscono la possibilità di utilizzare una singola somministrazione giornaliera)	rifampicina, rifabutina, contraccettivi orali, inibitori della proteasi, triazolam o midazolam	rash, febbre, opatite /aumento transaminasi, nausea, cefalea
Delavirdina	85%	0.004	epatico (inibitore p450); escrezione urinaria 51%, focale 44%	non influenzata	400 mg x 3 giornalieri	Controindicata con vari farmaci p450-dipendenti (terfenadina, astemizolo, alprazolam, mklazolam, cisapride, rifabutina, rifampicina, triazolam, derivati dell'ergotamina, amfetamine, nifedipina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalo); aumenta livelli di claritromicina, dapsona, chinidina, warfarin, inibitori della proteasi	rash, cefalea, astenia, intolleranza gastrointestinale, febbre, aumento transaminasi

ALLEGATO 9. CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI INIBITORI DELLA PROTEASI

	<i>Ritonavir</i>	<i>Saquinavir</i> capsule hard gel (HGC) 600 mg x 3 4 (assunto dopo abbondanti pasti) P450 3A4 >2D6	<i>Indinavir</i> 800 mg x 3 60-70 (assunto lontano dai pasti) P450 3A4	<i>Nelfinavir</i> 750 mg x 3 20-80 (assunto dopo abbondanti pasti) P450 3A4
Dosaggio (mg/die)	600 mg x 2	60-90		
Bioidisponibilità (%)	(assunto dopo abbondanti pasti) P450 3A4 >2D6			
Metabolismo	refrigerazione a 4°C			
Conservazione	intolleranza gastrointestinale, nausea, vomito, diarrea, parestesia; epatiti, astenia, alterazione del gusto; aumento trigliceridi, ipertensinismi, aumento CPK	Temperatura ambiente intolleranza gastrointestinale, nausea, diarrea, dispepsia, colica, ipertensinismi	temperatura ambiente Nefrolitiasi, intolleranza gastrointestinale, nausea; iperbilirubinemia; cefalea, astenia, visione offuscata, rash, sapore metallico, trombocitopenia, stordimento	temperatura ambiente Diarrea
Effetti collaterali				

NOTA IMPORTANTE: con l'uso allargato degli inibitori della proteasi, sono emerse oltre alle tossicità proprie del diversi farmaci, anche tossicità inattese quali iperglicemia e diabete, iperlipidemie e lipodistrofie.

ALLEGATO 10. INTERAZIONI FRA INIBITORI DELLA PROTEASI ED INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITTASI INVERSA.

	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir
<i>Nevirapina</i>	IND ↓ 28 (10-30)% Considerare aumento dosaggi indinavir a 1000 mg x 3	RIT ↓ 11 %	SAQ ↓ 27 % Considerare la possibilità di ridotta efficacia del saquinavir	NEL ↓ Considerare aumento dosaggi nelfinavir a 1000 mg x 3
<i>Delavirdina</i>	IND ↑ 0.4- 2 x Considerare riduzione dosaggi indinavir a 600 mg x 3	RIT: concentrazioni invariate	SAQ ↑ 5 x	NEL ↑ 2 x DEL ↓ 50 %

↑: aumento dei livelli plasmatici;

↓: riduzione dei livelli plasmatici;

=: livelli sostanzialmente invariati

ALLEGATO 11. INTERAZIONI FRA INIBITORI DELLA PROTEASI.

	<i>Indinavir</i>	<i>Ritonavir</i>	<i>Saquinavir</i>	<i>Nelfinavir</i>
<i>Indinavir</i>	—	IND (bid): ↑ livelli di fondo, ↓ variabilità	IND: = SAQ ↑ 4-7 x	IND ↑ 50% NEL ↑ 80%
<i>Ritonavir</i>	IND (bid): ↑ livelli di fondo, ↓ variabilità	—	RIT: =; SAQ ↑ 20 x ridurre dosaggi saquinavir e ritonavir a 400 mg x 2	RIT: = NEL ↑ 1.5 x
<i>Saquinavir</i>	IND: = SAQ 4-7 x	RIT: =; SAQ ↑ 20 x ridurre dosaggi saquinavir e ritonavir a 400 mg x 2	—	SAQ ↑ 3-5 x NEL ↑ 20%
<i>Nelfinavir</i>	IND ↑ 50% NEL ↑ 80%	RIT: = NEL ↑ 1.5 x	SAQ ↑ 3-5 x NEL ↑ 20%	—

↑: aumento dei livelli plasmatici;

↓: riduzione dei livelli plasmatici; =: livelli sostanzialmente invariati

ALLEGATO 12. FARMACI CONTROINDICATI PER L'USO CONTEMPORANEO CON GLI INIBITORI DELLA PROTEASI

Classe terapeutica	Saquinavir	Ritonavir	Indinavir	Nelfinavir	FARMACI ALTERNATIVI
Analgescici		meperidina, piroxicam, propossifene			ASA, acetaminofene
Antimicrobatterici	rifampicina, rifabutina	rifabutina	rifampicina	Rifampicina	clavitronecina, etambutolo, azitromicina
Antidepressivi		bupropione			fluoxetina, desipramina
Antistaminici	astemizolo, terfenadina	astemizolo, terfenadina	astemizolo, terfenadina	astemizolo, terfenadina	loratadina
Benzodiazepine		alprazolam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, mklazolam, triazolam, zolpidem	mklazolam, triazolam	mklazolam, triazolam	temazepam, lorazepam
Cardiovascolari		amlodiarone, bupridil, enalapride, flecainide, propafenone, quinidina			
Derivati ergotamici		ergotamina, diidroergotamina		ergotamina, diidroergotamina	
Gastrointestinali	cisapride	cisapride	cisapride	cisapride	
Neurolettici		clozapina, pimozide			

Si suggerisce di usare molta cautela (modificando eventualmente il dosaggio) con i seguenti farmaci: etliostradiolo (le concentrazioni diminuiscono nell'uso con ritonavir e nelfinavir (per cui si raccomandano mezzi contraccettivi alternativi); desipramina (innalzamento della concentrazione nell'uso contemporaneo con ritonavir; levallina (nell'assunzione con ritonavir si consiglia di aumentare il dosaggio); i livelli di rifabutina sono aumentati con tutti gli inibitori della proteasi (1/2 dosaggio con indinavir o nelfinavir, 1/4 del dosaggio con ritonavir); la concentrazione del saquinavir può essere ridotta dalla rifampicina (10%) e dalla rifabutina (40%).

ALLEGATO 13 - Dosaggi dei principali farmaci antiretrovirali in età pediatrica-

Farmaco	Dosaggio	Note
<u>A. Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici (NRTI)</u>		
<i>Zidovudina (ZDV)</i>	160 mg/m ² x 3 200 mg/m ² x 3 (paziente neurologico) 2 mg/kg x 4 (neonato) 1.5 mg/kg x 4 (premature) 200 mg x3 o 300 mgx2 (adolescente)	
<i>Didanosina (ddI)</i>	90 mg/m ² x 2 o 180 mg/m ² m ² x 1 50 mg/m ² x2 (neonato) 125 mg x 2 (adolescente)	somministrare a stomaco vuoto
<i>Zalcitabina (ddC)</i>	0.01 mg/kg x 3 0.75 mg x2 (adolescente)	somministrare a stomaco vuoto
<i>Stavudina (d4T)</i>	1 mg/kg x 2 30 mg x 2 (se peso: 30-60 kg) 40 mg x 2v (> 60 kg)	
<i>Lamivudina (3TC)</i>	4 mg/kg x 2v 2 mg/kg x 2v (neonato) 150 mg x 2v (adolescente)	
<u>B. Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI)</u>		
<i>Delavirdina</i>	(dose pediatrica ancora non definita) 400 mg x 3 (adolescente)	
<i>Nevirapina</i>	120-200 mg/m ² x 2 5 mg/kg x 1v x 14 gg, poi 120 mg/m ² x 2 (neonato) 200 mg x2 (adolescente)	iniziare con 120 mg/m ² x1 x 14gg
<u>C. Inibitori delle proteasi (IP)</u>		
<i>Saquinavir</i>	300 mg/m ² x 3 (?) 600 mg/m ² x 3 (adolescente)	somministrare a stomaco pieno
<i>Ritonavir</i>	400 mg/m ² x 2 600 mg x 2 (adolescente)	iniziare con 250 mg/m ² x 2 x 5 gg
<i>Indinavir</i>	500 mg/m ² x 3 800 mg x 3 (adolescente)	a) somministrare a stomaco vuoto b) idratare per ridurre i rischi di nefrolitiasi
<i>Nelfinavir</i>	30 mg/kg (fino a 1250 mg) x 3 10 mg/kg x 3 (neonato) 750 mg x 3 (adolescente)	somministrare ai pasti