

AZIENDA SANITARIA LOCALE DELLA PROVINCIA DI LODI

AZIENDA OSPEDALIERA DELLA PROVINCIA DI LODI

M.M.G.

**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO
PER LA GESTIONE INTEGRATA DEI
PAZIENTI HIV POSITIVI E CON
AIDS CONCLAMATO, USO
APPROPRIATO DELLE RISORSE**

22/9/2008

Il presente documento è stato prodotto dal Dipartimento Cure Primarie dell'ASL della Provincia di Lodi attraverso un tavolo di lavoro che ha visto la partecipazione di Specialisti Ospedalieri, Medici di Medicina Generale, Farmacisti dell'ASL e della Azienda Ospedaliera sulla base delle linee di indirizzo Nazionali ed Internazionali.

Questa proposta si configura come un insieme di indicazioni operative ed organizzative finalizzate a coordinare e razionalizzare

- gli interventi sanitari territoriali di base
- gli interventi sanitari specialistici ambulatoriali ed ospedalieri nei confronti dei pazienti HIV positivi

E' rivolto prioritariamente a:

- Medici di Medicina Generale dell'ASL della Provincia di Lodi
- Specialisti Ospedalieri dell'Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi

La scelta di definire un Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente HIV positivo scaturisce dall'importanza che tale patologia oggi riveste in termini epidemiologici, economici e di impatto sulla qualità della vita. Infatti è previsto che nei prossimi anni essa eserciterà su tutti i sistemi sanitari del mondo occidentale una pressione notevolissima ed in progressivo aumento.

Sulla base di queste premesse è scaturita l'esigenza di delineare il **Percorso Diagnostico Terapeutico dei pazienti HIV POSITIVI e con AIDS CONCLAMATA** per perseguire i seguenti obiettivi strategici:

- mantenimento e miglioramento della salute dei pazienti
- miglioramento continuo della qualità dell'assistenza
- miglioramento dell'accessibilità dei pazienti ai servizi sanitari
- integrazione/interazione tra Specialisti Ospedalieri e MMG
- razionalizzazione dell'utilizzo delle risorse impiegate

INTRODUZIONE

I Retrovirus sono causa di condizioni di immunodeficienza acquisita, linfomi e neuropatie. Nella famiglia dei Retrovirus si distinguono tre sottofamiglie: una di esse, la famiglia dei Lentivirus, è caratterizzata dal tropismo cellulare per i linfociti T ed è associata alla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) ha la particolarità di procurare manifestazioni cliniche costituite da infezioni opportuniste e da alcune forme di tumori maligni, secondari ad una grave compromissione della risposta immunitaria cellulomediata.

Il virus venne inizialmente denominato LAV (lymphadenopathy virus) e HTLVIII (human immunodeficiency virus III). Successivamente gli è stato attribuito l'attuale denominazione HIV (human immunodeficiency virus).

L'HIV si presenta con due sierotipi HIV1 ed HIV2. L'infezione da HIV 1 si presenta come una infezione persistente che accompagna il paziente nel corso degli anni ed è caratterizzata da una alta replicazione virale. Le principali cellule ospiti del virus HIV sono i linfociti CD4 e i monociti/macrofagi. Queste cellule fondamentali per il funzionamento del sistema immunitario vanno incontro ad una deplezione che causa una immunodeficienza con conseguenze fatali. Il meccanismo di ingresso dei virus si basa sul legame con recettori specifici, quindi avviene un processo di fusione seguito dal rilascio dell'RNA virale nel citoplasma, la sua trascrizione in DNA ad opera della transcriptasi inversa e la integrazione del DNA provirale nel genoma della cellula infettata. La membrana virale che forma l'involucro esterno è costituita da glicoproteine, all'interno della membrana è alloggiato il capsido composto da proteine e da enzimi necessari per la replicazione (integrasi e proteasi).

L'infezione da HIV nelle prime settimane di contagio è una sindrome clinica acuta caratterizzata da una sintomatologia che può spaziare dalle forme similinfluenzali alla meningoencefalite.

Dal punto di vista virologico sono presenti in circolo milioni di copie del virus che si disseminano agli organi linfoidi prima dello sviluppo della risposta immunitaria. Il crollo della viremia non si traduce nell'eliminazione del virus anzi è sintomatico del passaggio dalla fase acuta a quella cronica.

Il progressivo peggioramento del deficit dell'immunità cellulomediata è accompagnata nelle fasi finali da infezioni opportuniste, dalla tubercolosi polmonare ed extrapolmonare, da sepsi recidivanti da salmonella, broncopolmoniti ricorrenti di origine batterica. Anche le neoplasie indotte dalle anomalie immunitarie secondarie all'infezione da HIV sono tipici degli stadi avanzati dell'infezione (Sarcoma di Kaposi, linfoma cerebrale 1^o, sarcomi immunoblastici e neoplasie invasive della cervice uterina).

La diagnosi di infezione da HIV viene effettuata grazie alla ricerca degli anticorpi specifici (test HIV seguito da test di conferma) che sono rilevabili da una settimana a tre mesi dalla comparsa dei sintomi.

Il primo caso di AIDS venne identificato in Italia nel 1982 e da allora si è assistito ad un crescendo del numero di segnalazioni fino a raggiungere la quota di 59.106 casi al 31/12/2007.

Alla stessa data risultavano complessivamente deceduti 35.000 soggetti con una maggiore incidenza in alcune Regioni tra cui Lazio, Lombardia, Emilia Romagna e Toscana.

Il tasso di letalità della malattia, prima dell'introduzione delle terapie antiretrovirali era superiore al 90% e tale si è mantenuto fino all'anno 2000 per poi ridursi progressivamente fino all'attuale 10%. Si stima che ogni anno si presentino 2000 nuovi casi di individui infetti in Lombardia.

Un recentissimo studio epidemiologico svolto dalla regione Lombardia sull'infezione da HIV (studio **Data Base Master** condotto nel 2008 dalla Commissione Regionale per la Lotta all'AIDS e Malattie Sessualmente trasmesse) indica che i soggetti che afferiscono ai Centri Specialistici sono in gran parte di sesso maschile. L'età dei sieropositivi tende a modificarsi spostandosi verso le fasce di media età per poi stabilizzarsi verosimilmente non solo per uno spostamento di età del contagio ma anche della diagnosi. 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 1986 la mediana era di 29 anni per i maschi e di 26 per le femmine, nel 2006 le mediane sono salite rispettivamente a 43 e 39 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

Per quanto riguarda le modalità di contagio vi è un aumento significativo della via sessuale che costituisce ora il 40% delle modalità. Questo aumento è più marcato nei maschi che nelle femmine anche per un aumento dei casi tra gli omosessuali.

Le limitazioni insite nella durata d'azione e di tollerabilità delle terapie antiretrovirali di combinazione (HAART) e la persistenza di casi di malattia da HIV rilevata tardivamente, rendono oltremodo problematica l'effettuazione di stime affidabili del profilo epidemico dell'infezione da HIV a medio-lungo termine anche nei paesi sviluppati, considerando soprattutto che il serbatoio di infezione sembra attestarsi in Italia intorno alle 150.000 unità e sia costituito nella stragrande maggioranza dei casi da individui in età riproduttiva.

Su queste basi, si ipotizza che si verifichino ancora 5.000-8.000 nuovi casi di infezione per anno: per questo insieme di motivi le campagne di informazione e di educazione sanitaria rivestono ancora oggi un ruolo preminente nel ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione da HIV.

Tra i fenomeni di recente rilievo in Italia, anche l'immigrazione di soggetti provenienti da aree geografiche ad elevata endemia, o che assumono comportamenti a rischio per la trasmissione dell'infezione da HIV dopo il loro arrivo in Italia (a seguito della loro precaria situazione socio-economica e sanitaria), costituiscono importanti emergenze sanitarie.

QUADRO EPIDEMIOLOGICO DEI PAZIENTI HIV POSITIVI NELLA ASL DELLA PROVINCIA DI LODI

Il numero degli assistiti residenti presso la ASL della Provincia di Lodi con patologia HIV positivo e AIDS è indicato nella TAB. 1 sottoriportata; il dato rileva un incremento dei casi dell'ultimo anno pari al 7 %, dato questo in linea con quello nazionale che vede un aumento dei casi attorno all'8% annuo

Nel 2007 i 687 pazienti rilevati sono suddivisi per sesso in maschi 69,5% e femmine 30,5 % mentre nel 2006 erano pari a 617 di cui 70,5 % di sesso maschile e 29,5 % di sesso femminile. La distribuzione per fascia di età evidenzia come tra il 35 e i 49 anni si concentra il 67 % del totale degli assistiti con tale patologia, con un picco tra i 40-44 anni di età (il 31%). (fig. 1).

Tali dati concordano con le più recenti rilevazioni nazionali.

TAB. 1

Pazienti con Patologia	Anno 2005	Anno 2006	Anno 2007
HIV positivo e AIDS Conclamato	622	642	687
di cui deceduti	6	15	9

Le patologie concomitanti più diffuse sono a carico dell'apparato gastroenterico essenzialmente a causa della presenza di coinfezioni con i virus dell'epatite B e C che, inoltre, accentuano il rischio di epatotossicità del regime terapeutico in atto. Un fattore di co-morbilità è inoltre rappresentato dalla tossicità a medio e lungo termine delle terapie antiretrovirali (es. sindrome lipodistrofica, alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico).

La patologia in oggetto costituisce lo 0,29 % rispetto agli assistiti in carico alla ASL di Lodi nel 2007 e comporta una spesa pari al 2,19 % della spesa complessiva (5.284.753). La voce di spesa più ingente è rappresentata dalla dispensazione di farmaci ed è pari a 3.859.179 € che da sola costituisce il 73% della spesa per patologia, seguita dalla spesa per prestazioni ambulatoriali (764.348 €) e per ricoveri (661.226) €.

In fig. 3 viene analizzata la spesa per farmaci in relazione al tipo di prescrittore (MMG o Specialista) e alla modalità di dispensazione (distribuzione attraverso le farmacie territoriali o in erogazione diretta attraverso strutture sanitarie-File F).

La somministrazione diretta di farmaci a pazienti non ricoverati - File F è stata istituita con la circolare 17/SAN del 3.4.1997 e comporta la distribuzione di varie categorie di farmaci, principalmente per la prosecuzione a domicilio della terapia, da parte di strutture sanitarie di ricovero e cura pubbliche e private accreditate a cui afferisce l'assistito. L'erogazione è seguita dall'invio di un flusso informativo ben codificato alla Direzione Generale Sanità, a seguito del quale le ASL in cui risiedono gli assistiti rimborsano le strutture erogatrici dopo opportune verifiche relative all'appropriatezza e alla completezza dei dati.

I farmaci antiretrovirali in quanto farmaci innovativi, e ad alto costo sono erogati quasi esclusivamente con questa modalità in tipologia 1 (farmaci in fascia H).

Il 55% dei pazienti residenti presso la ASL di Lodi con patologia AIDS/HIV afferisce all'Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi per ricevere terapie antiretrovirali per un importo pari a 1.472.608 € (fig.4), la spesa annua per paziente è stata pari a 5.860 € nel 2006 e 6.295 € nel 2007 mentre il valore medio per la Regione Lombardia è pari a 5.960 € nel 2006 e 6.682 € nel 2007.

La prescrizione sul territorio riguarda invece principalmente farmaci biotecnologici (eritropoetine ed interferoni). Sono categorie di farmaci che richiederanno sempre maggiore attenzione da parte dei prescrittori sia per le recenti normative che sostituiscono le note 12, 32 e 32 bis (G.U. n.45 del 22 febbraio 2008) sia per l'imminente ingresso in commercio di nuovi farmaci biologici e di biosimilari.

L'attenzione alle possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci e con alimenti, soprattutto se in presenza di co-terapie, è una problematica di rilievo che verrà analizzata in dettaglio e che richiede un coinvolgimento multidisciplinare.

Fig 1 distribuzione per fascia di età

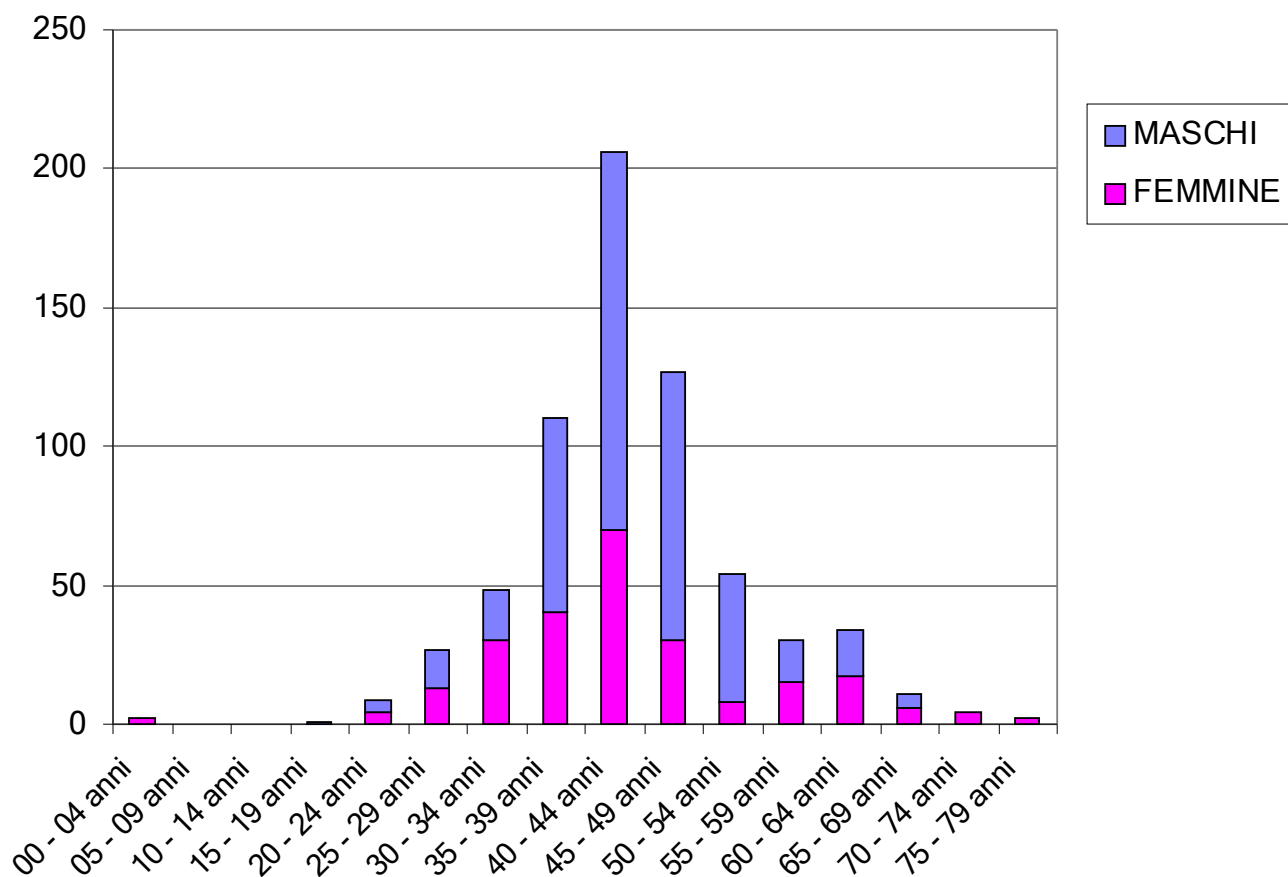


Fig.2 Numero di pazienti con patologie concomitanti presenti in soggetti con HIV/AIDS

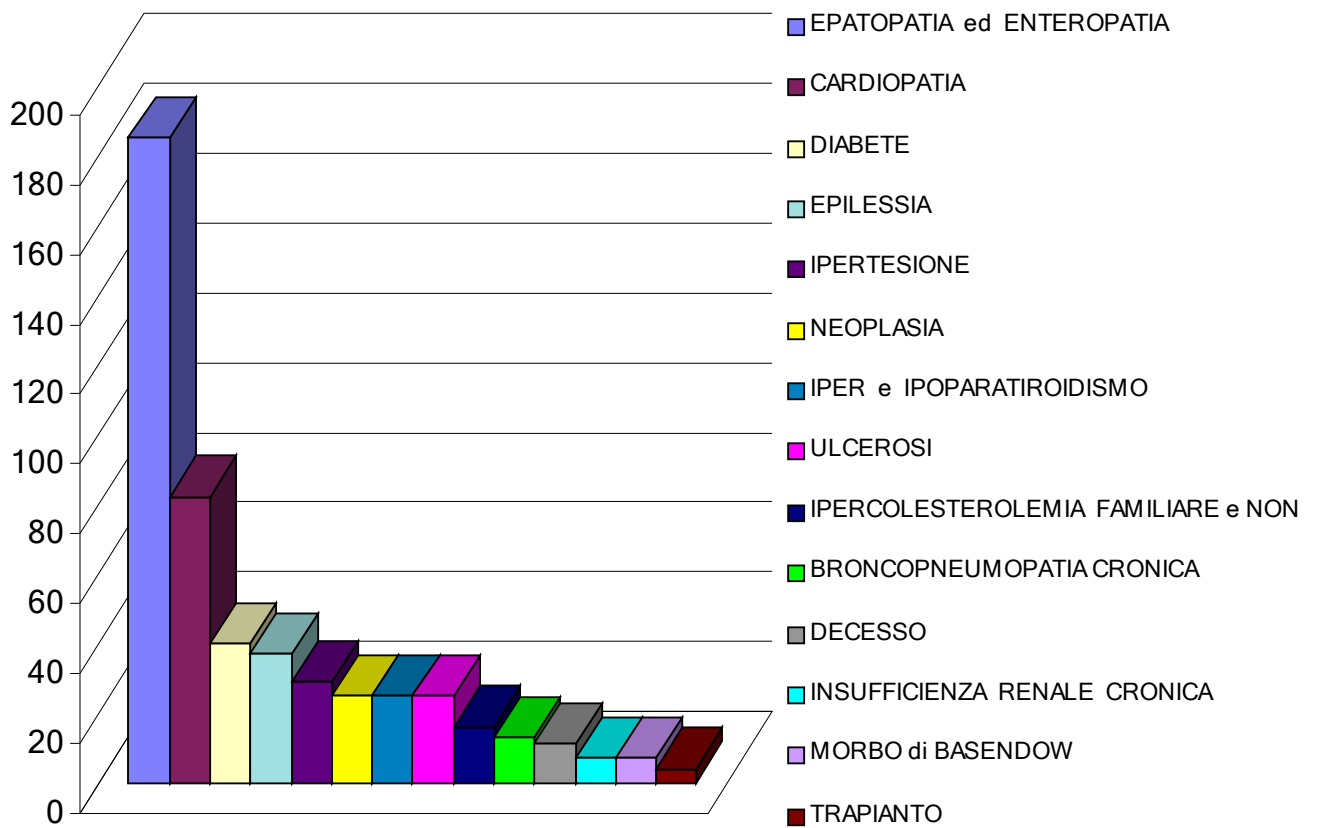


Fig.3 Distribuzione della spesa per farmaci erogata in ospedale (file F) o sul territorio (MMG Specialisti Ospedalieri)

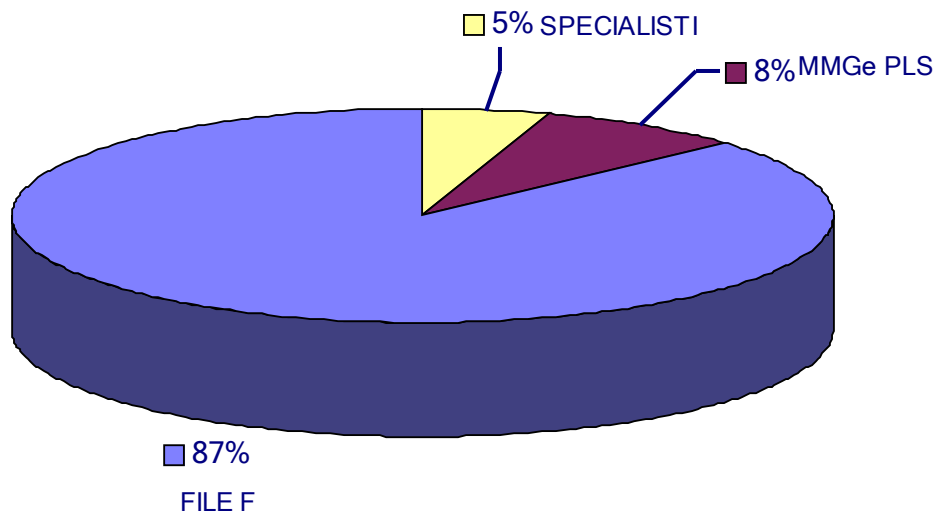


Fig 4. Aziende Ospedaliere che erogano terapie antiretrovirali a residenti ASL LODI

DESCRIZIONE STRUTTURA EROGATRICE	Importo	N. Assistiti	% Assistiti
A.O. LODI	1.472.608	229	55,2
SAN MATTEO - PAVIA	488.962	66	15,9
A.S.L. DELLA CITTA' DI MILANO	371.380	52	12,5
A.O. SACCO - MILANO	163.738	21	5,06
FONDAZIONE: P.O. MAGGIORE	56.266	13	3,13
A.O. MELEGNANO	46.942	8	1,92
A.O. NIGUARDA - MILANO	42.008	6	1,44
A.O. CREMONA	39.798	5	1,2
A.O. S. PAOLO - MILANO	23.548	5	1,2
A.O. BUSTO ARSIZIO	5.093	3	0,58
A.O. S. GERARDO - MONZA	13.600	3	0,58
A.S.L. MILANO 2	2.187	2	0,48
ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	55	2	0,48
TOTALE	2.726.186	415	100

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

Il soggetto affetto da infezione-malattia da HIV o chi desidera sottoporsi a screening nell'ambito del Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS per sospetta infezione da HIV (Legge 135/90 esenzione B 01) nella nostra realtà territoriale può scegliere tra due percorsi:

- 1) rivolgersi all'Ambulatorio dell'U.O. di Malattie Infettive posto al II° Piano dell'Ospedale ex Fissiraga di Lodi (stanza n. 18) il lunedì e il venerdì (telefono 0371-372722)

vengono effettuati i prelievi:

- dalle ore 7.30 alle ore 8.45 su diretta prescrizione del medico specialista infettivologo presente o su richiesta del medico curante

vengono effettuate le visite specialistiche:

- dalle ore 8.45 fino ad esaurimento delle prenotazioni o delle richieste In particolare si effettuano valutazioni specialistiche del paziente HIV, il counselling, lo screening dell'infezione da HIV, il follow up clinico e terapeutico dei pazienti HIV positivi con consegna al paziente dei trattamenti antiretrovirali dopo compilazione del file F.

Gli esami emato-immuno-virologici vengono direttamente convogliati verso lo stesso ambulatorio per la valutazione medica ed il successivo incontro con il paziente.

Gli esiti relativi al test HIV vengono consegnati solo all'interessato.

- 2) rivolgersi all'Ambulatorio dedicato dell'U.O di Malattie Infettive posto al piano terra dell'Ospedale Delmati di S. Angelo Lodigiano (telefono 0371-251331)

vengono effettuati i prelievi:

- dalle ore 7.30 alle ore 8.45 dal lunedì al giovedì su diretta prescrizione del medico specialista infettivologo presente o su segnalazione del medico curante

vengono effettuate le visite specialistiche:

- lunedì, martedì, giovedì dalle ore 9.00 fino ad esaurimento delle prenotazioni o delle richieste
- il mercoledì dalle ore 14 alle ore 15
- il sabato (necessariamente su prenotazione) dalle ore 11 alle ore 12

Nei giorni sopraindicati vengono eseguite visite mediche, il counselling, lo screening dell'infezione da HIV, il follow up clinico e terapeutico dei pazienti HIV positivi con consegna al paziente dei trattamenti antiretrovirali dopo compilazione del file F.

Gli esami emato-immuno-virologici vengono direttamente convogliati verso lo stesso ambulatorio per la valutazione medica ed il successivo incontro con il paziente.

Gli esiti relativi al test HIV vengono consegnati solo all'interessato.

Per eseguire il test, nella maggior parte dei servizi, non serve ricetta medica; è gratuito e può essere richiesto in anonimato.

Le persone straniere, anche se prive di permesso di soggiorno, possono effettuare il test alle stesse condizioni del cittadino italiano.

SINTOMI CORRELATI ALL'INFEZIONE DA HIV E CLASSIFICAZIONE QUANDO PROPORRE IL TEST

L'infezione da HIV può essere distinta nei seguenti stadi:

- 1) L'infezione primaria (detta anche infezione acuta da HIV) e la sierconversione
- 2) Periodo di latenza cronica accompagnato a volte da linfadenopatia generalizzata persistente (stadio A)
- 3) Fase sintomatica con infezioni opportuniste recidivanti di carattere minore (stadio B)
- 4) Fase avanzata con infezioni opportuniste di grado maggiore e presenza di tumori AIDS correlati (stadio C)

INFEZIONE PRIMARIA

Risulta accompagnata da sintomi solo nel 50-70% dei casi. Tra l'esposizione a rischio e la comparsa dei sintomi vi può essere un intervallo di circa 2-6 settimane.

Il quadro clinico è contraddistinto da una sindrome simile alla mononucleosi con febbre (96%), linfadenopatia (74%), faringite (70%), rash cutaneo (70%), malessere generale (68%), artromialgie (54%), ulcere orali (37%), cefalea (32%), diarrea (32%), nausea ed emesi (27%), epatosplenomegalia (14%), candida orale (12%). Nell'8% dei casi insorge un quadro di meningoencefalite o di neuropatia periferica.

PERIODO DI LATENZA CRONICA

Durante tale periodo i valori della carica virale tendono a stabilizzarsi e a rimanere costanti anche in assenza di terapia. I pazienti non presentano all'esame obiettivo segni particolari se non una linfadenopatia persistente che interessa almeno due siti non vicini ed extrainguinali.

Tale fase viene indicata nella classificazione CDC di Atlanta come stadio A.

FASE SINTOMATICA

Tra le manifestazioni più frequenti deve essere segnalata la dermatite seborroica, la follicolite eosinofila, la psoriasi. Si segnalano inoltre herpes zoster recidivanti multimetamerici, candidosi delle mucose recidivante, displasia della cervice uterina, trombocitopenia, infezione da listeria, leucoplachia orale villosa, malattia infiammatoria pelvica, neuropatia periferica.

Tale fase viene indicata nella classificazione CDC di Atlanta come stadio B.

FASE AVANZATA - AIDS

La comparsa di patologie opportuniste o di neoplasie AIDS correlate indica il passaggio allo stadio di malattia conclamato. In genere i CD4+ sono <200 cellule/mmc.

Le patologie indicative di caso di AIDS sono:

- candidosi esofagea, tracheale, bronchiale o polmonare
- carcinoma invasivo della cervice
- infezione da citomegalovirus con localizzazioni d'organo (esclusi fegato, milza e linfonodi)
- coccidioidomicosi extrapolmonare
- criptococcosi extrapolmonare
- criptosporidiosi con diarrea di durata maggiore di 1 mese
- demenza associata ad HIV
- herpes simplex mucocutaneo cronico per >1 mese o bronchite-esofagite-polmonite
- isosporiasi con diarrea di durata >1 mese
- istoplasmosi extrapolmonare
- leucoencefalopatia multifocale progressiva
- linfoma cerebrale primitivo
- linfoma non Hodgkin ad elevato grado di malignità (immunoblastico, Burkitt like)
- malattia disseminata da Mycobacterium avium-complex o Mycob. Kansasi
- nocardiosi

- polmonite batterica ricorrente (almeno due episodi distinti nell'arco di 12 mesi)
- polmonite da Pneumocystis jirovecii
- sarcoma da Kaposi
- sepsi da Salmonella spp (non tifoidea)
- toxoplasmosi cerebrale
- tubercolosi polmonare ed extrapolmonare
- wasting syndrome

Inoltre lo screening per l'infezione da HIV può essere proposto nelle seguenti soluzioni:

Attività comportamentali

- Condizione di omosessualità
- Tossicodipendenza attuale o pregressa
- Tossicodipendenza associata a prostituzione
- Rapporti sessuali promiscui sia etero che omosessuali

Condizioni cliniche

- Pazienti con malattie a trasmissione sessuale
- Epatite virale
- Tubercolosi
- Sintomi clinici suggestivi per infezione da HIV

Altro

- Pazienti provenienti da area geografica con alta prevalenza di infezione da HIV

SET MINIMO DI ESAMI / INTERVENTI PREVENTIVI DA RIPETERE OGNI ANNO:

Il gruppo di lavoro ha evidenziato alcuni esami ed interventi di prevenzione cui dovrebbero essere sempre sottoposti i pazienti HIV positivi, in quanto sono considerati indicatori di compliance da parte del paziente in terapia (esami ematochimici) ma anche delle capacità di presa in carico da parte dei MMG e/o degli Specialisti Ospedalieri.

Glicemia (2 volte / anno)

Colesterolo totale (2 volte / anno)

Colesterolo HDL - LDL (2 volte / anno)

Trigliceridi (2 volte / anno)

Pap test

Vaccinazione antinfluenzale

LA TERAPIA:

A partire dall'identificazione del Retrovirus responsabile dell'AIDS, avvenuta nel 1983 ad opera di Robert Gallo e di Luc Montagnier, della sequenziazione del suo genoma e della specificazione del ciclo replicativo virale e dell'evidenziazione della diversità di evoluzione dell'infezione da un paziente all'altro (progressione rapida stimata nel 10-20 per cento dei casi, progressione lenta nel 5-15 per cento dei soggetti e non-progressione a lungo termine nell'1 per cento dei casi circa), l'introduzione di farmaci antiretrovirali nella pratica clinica si è fondata sulla progressiva disponibilità di molecole efficaci sul ciclo replicativo virale e sull'effettuazione di studi controllati, divenuti via via sempre più complessi da quando la necessità di confrontare terapie di associazione propone centinaia e centinaia di potenziali combinazioni, ottenibili dai circa 20 composti antiretrovirali al momento disponibili, ciascuno dotato di uno specifico meccanismo di azione, di differenti meccanismi di resistenza e di diversi interazioni ed eventi avversi ad essi correlati.

Superata l'epoca della mono e della bi-terapia con i soli farmaci disponibili fino al 1995 (ossia gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), si è attraversato un triennio (1996-1998) contraddistinto da grande entusiasmo per l'HAART basata sugli inibitori delle proteasi, fondato largamente nella speranza di poter controllare l'infezione da HIV agendo nel modo più precoce e più potente possibile. Il periodo attuale è invece improntato su un atteggiamento più "conservativo" nei confronti dell'inizio del trattamento e dello sfruttamento di tutte le armi farmacologiche a disposizione, vista la constatata impossibilità di eliminare l'infezione a livello dei cosiddetti "santuari" (reservoir del virus difficilmente sterilizzabili dai farmaci oggi disponibili), l'inevitabile emergere di ceppi resistenti, spesso portatori di mutazioni che conferiscono insensibilità crociata estesa ad intere classi di farmaci antiretrovirali e alle problematiche correlate alle difficoltà di aderenza da parte dei pazienti a regimi farmacologici complessi, nonché alla presa di coscienza del ruolo giocato dai fenomeni di tossicità a lungo termine che colpiscono i pazienti a lungo infetti e trattati con farmaci anti-HIV (per esempio la cosiddetta sindrome lipodistrofica, alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, osteopenia).

I soggetti affetti da infezione-malattia da HIV necessitano infatti di un trattamento la cui durata coincide verosimilmente con la durata di vita del paziente. La gestione clinica e terapeutica delle persone con infezione da HIV è resa difficoltosa dalla complessa somministrazione contemporanea di numerosi farmaci dotati, come già accennato, di una tossicità non indifferente.

Si deve infatti ricordare che :

- non è al momento possibile eradicare l'infezione ma solo controllarla
- occorre considerare il trattamento dell'infezione da HIV come un trattamento a lungo termine
- il paziente a volte aderisce con difficoltà a schemi terapeutici complessi
- è difficile ottenere una risposta ottimale nella totalità dei pazienti trattati, poiché spesso ci si confronta con fallimenti terapeutici che portano ad un accumulo di resistenze
- l'associazione di farmaci antiretrovirali **schematicamente** applicata **non** è da perseguire poiché le interazioni farmacologiche tra molecole, la tossicità che gra-

va a vari livelli, lo stato di gravidanza, la gestione della confezione con i virus epatitici, la tubercolosi e le patologie spesso concomitanti (gravi infezioni opportuniste, diarree, trattamenti cardiologici, trattamenti per neoplasie) costringono il curante a studiare e costruire un percorso terapeutico "intelligente" che garantisca al paziente benessere clinico e una buona qualità della vita

- nei casi di plurifallimenti è a volte difficile interpretare in modo corretto le indicazioni che i test di resistenza geno-fenotipica forniscono per singoli farmaci antivirali poiché le mutazioni sono spesso tante e tali da inficiare combinazioni terapeutiche anche a quattro farmaci.

CLASSI DI FARMACI DISPONIBILI:

INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA. Sigla NRTI

I farmaci appartenenti a questa classe sono stati i primi ad essere utilizzati nella terapia dell'infezione da HIV; il capostipite di questi infatti, la Zidovudina (AZT), è stata utilizzata fin dal 1987. Meccanismo d'azione :questi farmaci sono in grado di inibire il processo di replicazione del virus mediante il blocco della trascrizione dell'RNA virale in DNA provirale; agiscono sostituendosi alle basi azotate durante la trascrizione, in modo che il DNA provirale neoformato sia incompleto e quindi incapace di originare nuove particelle virali.

INIBITORI NUCLEOTIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA sigla:NtRTI

Questi farmaci agiscono nello stesso modo degli analoghi nucleosidici ma, a differenza di questi, richiedono una più semplice metabolizzazione intracellulare per poter agire (la forma attiva è quella di difosfato)

INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA sigla: NNRTI

Come i farmaci della classe degli N(t)RTI, sono inibitori della transcriptasi inversa, ma agiscono con un meccanismo diverso; si legano direttamente al sito attivo dell'enzima, bloccandone l'azione ed impedendo così che avvenga la formazione del DNA provirale. Questi farmaci hanno una buona biodisponibilità ed una lunga emivita, per cui possono essere somministrati solo una o due volte al giorno.

INIBITORI DELLA PROTEASI sigla: IP

Sono i farmaci che hanno radicalmente modificato l'impatto della terapia antiretrovirale, essendo caratterizzati da una potente attività di blocco della replicazione virale. Meccanismo d'azione:questi farmaci agiscono nell'ultima fase del ciclo replicativo dell'HIV, inibendo la proteasi virale

INIBITORE DELLE INTEGRASI sigla II

L'integrasi è un enzima necessario per la replicazione del virus in quanto consente l'integrazione sul suo DNA in quello delle cellule infettate.

L'integrazione è pertanto necessaria alla stabilità del menoma virale e a garantire una buona espressione genica. Capostipite di questa nuova classe di farmaci è il raltegravir che sarà registrato in Italia a breve.

INIBITORI DELLA FUSIONE sigla-IF

(inibitori di ingresso appartenenti alla sottoclasse inibitori della fusione)

Al momento esiste un solo farmaco(enfuvirtide) in grado di impedire che l'HIV entri nella cellula CD4 interferendo nella fusione del virus con il CD4

In allegato prontuario dei farmaci attualmente disponibili.

CAMBIO DI TERAPIA PER FALLIMENTO VIROLOGICO

Con l'immissione in commercio di nuovi farmaci e di nuove classi di farmaci attivi verso ceppi HIV resistenti a terapie precedenti, vi è la tendenza a considerare la negativizzazione della carica virale (ovvero HIV RNA quantitativo <50 copie/ml con metodica bDNA) **come l'obiettivo primario da raggiungere.**

E' da considerare anche il fallimento immunologico ovvero la condizione in cui i CD4+ aumentano in modo inadeguato dopo 1 anno di terapia (tra i 25 e i 50/mmc) oppure quando vi è un decremento degli stessi al di sotto del valore iniziale della terapia. La terza condizione che mi induce a parlare di fallimento terapeutico è la progressione clinica ovvero l'insorgenza di eventi clinici HIV correlati.

Nella gestione di un fallimento terapeutico prendiamo in considerazione anche altri fattori di non secondaria importanza.

L'aderenza,la tolleranza al regime terapeutico, le interazioni con farmaci in uso per altre patologie, fattori lavorativi (lontananza da casa ed assunzione di farmaci in monosomministrazione), psicosociali (problematiche psichiatriche, alcool, uso di metadone, dipendenza da farmaci)

Si raccomanda sempre di impostare un nuovo regime terapeutico seguendo delle indicazioni generali:

- valutare le condizioni di **aderenza** del paziente alla terapia poiché una aderenza inferiore al 95% porta comunque ad un fallimento terapeutico
- l'aumento della carica virale deve essere **confermato** da un controllo successivo a distanza di 4-8 settimane; se il dato si conferma deve essere **eseguito un test di resistenza genotipico**. Se non compaiono resistenze genotipiche rivalutare la aderenza del paziente e **dosare il TDM** (assetto metabolico, assorbimento dei farmaci in relazione con abitudini alimentari o utilizzo di altri farmaci).

Al contrario con la comparsa di resistenze adottare un nuovo regime terapeutico basandosi sulla storia del paziente, sulle sue abitudini e scegliere un trattamento farmacologico che garantisca una risposta virologica il più duratura possibile

- un nuovo regime dovrebbe avere almeno **un farmaco** appartenente ad una classe non usata precedentemente (esempio inibitore della fusione, inibitore dell'integrasi o inibitore dei corecettori CCR5)
- usare almeno **2 o 3 farmaci** nel nuovo regime che abbiano una attività residua riscontrabile al test di resistenza genotipica

- **procrastinare** il cambio di terapia se non si dispone di almeno 2 farmaci attivi tranne nel caso in cui il paziente abbia CD4<100 cell/mm³ oppure vi sia una alta possibilità di progressione clinica
- se le opzioni sono limitate utilizzare i farmaci in sperimentazione favorendo l'ingresso in trial clinici

CAMBIO DI TERAPIA PER TOSSICITÀ

Nel 58.3% dei pazienti occorre cambiare la terapia HAART per sopraggiunta tossicità. Infatti pur esistendo una condizione di intolleranza ai farmaci a breve termine dobbiamo tenere presente che essendo la terapia cronica spesso prevale la tossicità a lungo termine. Nel primo caso l'intolleranza ad un regime terapeutico è secondario a fenomeni di anemia (zidovudina), ipersensibilità con rash e febbre (abacavir, nevirapina) oppure disturbi neurologici (efavirenz)o gastrointestinali secondari ad IP boosterizzati con ritonavir.

Nella tossicità a lungo termine invece compare la lipodistrofia con modificazioni estetiche da stigmatizzare il paziente e rendere pertanto difficile l'approccio con chi lo circonda. La tossicità dei farmaci a lungo termine si traduce anche in una pesante tossicità metabolica contraddistinta da dislipidemia , iperglicemia, insulinoresistenza ed infine una maggiore incidenza di malattie cardiovascolari.

In genere in tal caso si modifica l'assetto terapeutico scegliendo tra i farmaci a disposizione quelli che possono garantire nel tempo un minor rischio di comparsa della temuta tossicità a breve/lungo termine.

CAMBIO DI TERAPIA PER PROBLEMI DI ADERENZA

La complessità dei regimi terapeutici di una volta ed il numero di compresse da assumere quotidianamente sono stati in passato motivo di insuccesso terapeutico. Negli ultimi anni si è ovviato introducendo terapie combinate ovvero coformulazioni che permettono un minor carico di pillole da assumere. La boosterizzazione degli inibitori delle proteasi ha contribuito a tale risultato.

Occorre comunque ricordare che una terapia semplice da assumere poiché composta da pochi farmaci non è sempre una terapia priva da rischi di fallimento perché considerata a bassa barriera genica ovvero bastano poche mutazioni per renderla inefficace e per non poter più utilizzare l'intera classe.

Per quanto riguarda il comportamento terapeutico nel paziente in fallimento terapeutico i riferimenti sono:

Le linee Guida Europee emesse in occasione del 11[^] th European AIDS Conference ottobre 2007

Le Linee Guida Italiane emesse dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS del Ministero della Salute

Le Linee Guida DHHS del 29 gennaio 2008

Le Linee Guida BHIVA in corso di stampa (ora disponibili solo on line)

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:

L'attenzione alle possibili interazioni farmacologiche è particolarmente rilevante in soggetti affetti da AIDS in ragione delle possibili co-morbilità, della elevata tossicità di alcuni farmaci antiretrovirale, della complessità delle terapia farmacologiche, che comportano talvolta un approccio multidisciplinare.

Nel caso delle terapia per pazienti affetti da HIV un elemento di estrema criticità è dovuto alla presenza di diverse fonti prescrittive (medico specialista per la prescrizione in ambito ospedaliero, MMG o specialista per la prescrizione di farmaci distribuiti con obbligo di ricetta, automedicazione o consiglio dell'omeopata),

Per interazione farmacologia si intende un fenomeno per cui gli effetti di un farmaco vengono modificati in presenza di un altro farmaco, di un prodotto a base di erbe, di alimenti o bevande, oppure di alcune sostanze chimiche presenti nell'ambiente.

L'interazione può avere effetti positivi o esitare in un effetto negativo per il paziente. Le interazioni farmacocinetiche influenzano i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione, mentre causano una modificazione degli effetti del farmaco all'interno del corpo quelle di tipo farmacodinamico.

Alcuni pazienti manifestano reazioni piuttosto gravi mentre sono in trattamento con farmaci interagenti, altri che assumono la stessa terapia non mostrano effetti. La probabilità che si verifichi una interazione aumenta con il numero di farmaci assunti, con l'età, con la ridotta funzionalità epatica e renale, con l'assunzione di farmaci con indice terapeutico ristretto, e in funzione della via di metabolizzazione.

Potenti inibitori e induttori degli enzimi del sistema del citocromo P450 (CYP450) responsabili del metabolismo dei farmaci possono spesso alterare la concentrazione di farmaci che fungono da substrati per questi enzimi, con possibili conseguenze negative.

Ad esempio la contemporanea somministrazione di lovastatina o sinvastatina con inibitori delle proteasi boosterizzati o non con il ritonavir è controindicata a causa di alcuni possibili eventi avversi di grado severo come miopatia e rabdomiolisi.

Gli antiretrovirali interagiscono con le seguenti categorie di farmaci: metadone, contraccettivi orali contenenti estrogeni, anti-epilettici, anti-depressivi, ipolipemizzanti, alcuni anti-antibatterici (claritromicina, fluconazolo, ketoconazolo) alcuni anti aritmici, terapie antitubercolari, antitumorali, immunosoppressori, inibitori delle fosfodiesterasi. Molte di queste interazioni sono gestibili con un monitoraggio dei livelli ematici, con un adeguamento del dosaggio, in ogni caso devono essere somministrati sotto stretta sorveglianza, ma per alcuni casi (es. rifampicina con IP assolutamente controindicata).

Si ricordano inoltre le interazioni di I.P. con l'erba di San Giovanni (iperico) che ne riduce la concentrazione serica e l'emivita e gli estratti di echinacea (prodotti di erboristeria).

Data l'enorme quantità di dati sulle interazioni, è impossibile per il medico ricordare tutte le coppie di farmaci che possono interagire tra loro. Al momento della prescrizione, è importante quindi tenere presenti i fattori che predispongono alle interazioni e i farmaci ad alto rischio di interazioni clinicamente significative.

In allegato al documento sono riportate alcune tabelle riassuntive elaborate dall'Uni-

versità di Liverpool relative alle interazioni inerenti la terapia con farmaci antiretrovirali suddivise per categorie farmacologiche (All. 2,3,4)

L'evoluzione della materia è tale per cui si ritiene opportuno segnalare siti eccellenti, altamente consigliati e sempre aggiornati in merito a tali problematiche come www.hiv-druginteraction.org; www.hivpharmacology.com; www.aidsinfo.nih.gov.

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA:

La terapia contro l'infezione da HIV, oltre che farmacologica, deve contemplare percorsi integrati sanitari multidisciplinari che medici infettivologi e pazienti sono chiamati a svolgere sotto l'attenta regia del medico stesso, nell'ottica di garantire il successo terapeutico a lungo termine.

La scelta della terapia antiretrovirale dovrebbe assicurare, in primo luogo, un bilancio favorevole tra efficacia e rischio di tossicità, nel breve, medio, e, soprattutto nel lungo termine.

L'obiettivo imprescindibile del successo - viroimmunologico deve essere perseguito mediante la personalizzazione e la contestualizzazione del percorso del singolo paziente.

A tal fine si è concordato di focalizzare il monitoraggio della prescrizione farmaceutica non sulla base di un percorso univoco e standardizzabile ma sulla analisi degli elementi che portano alla variazione dello schema terapeutico del singolo paziente (insorgenza di resistenze, tossicità farmacologica, presenza di patologie concomitanti, interazioni con farmaci, soprattutto se in presenza di co-terapie, problemi di aderenza, ecc.).

E' stata redatta una scheda che dovrà essere compilata dallo specialista e inviata al Servizio Farmaceutico Territoriale con cadenza mensile (scheda 1). Per agevolare il computo del costo terapia si è provveduto a rendere disponibile un prontuario terapeutico che riporta i farmaci disponibili presso il Servizio di Farmacia dell'Azienda Ospedaliera della ASL di Lodi raggruppati per categoria farmacologia omogenea, il loro costo, e i dosaggi consigliati e le DDD (all. 1).

Un protocollo concordato che permetta di tenere sotto controllo anche l'aspetto economico della terapia intrapresa e delle variazioni che si rendano necessarie, risulta molto importante per assicurare un buon uso delle risorse disponibili considerando che i costi sostenuti che la spesa per assistito con patologia dominante HIV sono pari a 7.923 euro all'anno (quarta voce di spesa pro capite in ASL dopo quella inerente i deceduti, trapiantati e dializzati) e la spesa per farmaci in File F costituisce il 57,5% della spesa totale per pazienti con HIV.

	MONITORAGGIO TERAPIE ANTIRETROVIRALI PAZIENTI ASL DELLA PROVINCIA DI LODI	
		

Cognome (o codice) _____ Nome _____
 Età _____
 Residenza _____
 Domicilio _____
 CD4+ _____ Stadio _____ HIV RNA _____

PAZIENTE NAIVE

TERAPIA PROPOSTA (sulla base delle linee guida condivise) _____
 COSTO /DIE (desunto dalla tabella allegata) _____
 NOTE _____

PAZIENTI EXPERIENCED

Motivo della variazione:

Fallimento terapeutico: Fallimento Virologico
 test di resistenza _____ data _____ esito _____

Fallimento Immunologico _____

Tossicità : Insorgenza di effetto avverso _____
 Interazione con altri farmaci _____

Problemi di aderenza: _____

Altro (es. gravidanza, patologie concomitanti): _____

Terapie precedenti: _____

ULTIMA TERAPIA: _____
 COSTO /DIE (desunto dalla tabella allegata) _____
TERAPIA PROPOSTA (in base al PDT concordato) _____
 COSTO /DIE (desunto dalla tabella allegata) _____
 NOTE _____

Data di compilazione _____ **Il medico prescrittore** _____

DEFINIZIONE DEI COMPITI:

SPECIALISTA OSPEDALIERO INFETTIVOLOGO

Allo Specialista ospedaliero è riservato il compito centrale della diagnosi e cura dei pazienti secondo le linee terapeutiche contenute nel PDT ed aggiornate rispetto alle linee guida nazionali ed internazionali. Lo Specialista rappresenta infatti il punto di riferimento per il paziente e per i MMG potendo effettuare azioni di consulenza sia nella fase iniziale diagnostica, che nel periodo di trattamento supportando il MMG nell'uso appropriato di farmaci che possano interferire con la terapia specifica. Lo Specialista inoltre interagisce direttamente col servizio farmaceutico dell'ASL per l'aggiornamento di protocolli terapeutici tali da assicurare appropriatezza nella cura e buon uso delle risorse economiche disponibili.

SERVIZIO DI FARMACIA OSPEDALIERA

E' deputato all'approvvigionamento e dispensazione dei farmaci previsti dal PDT ed alla loro rendicontazione attraverso il File F. Coordina attraverso la Commissione Farmaco Terapeutica Aziendale l'acquisto di nuovi farmaci posti in commercio. Collabora all'aggiornamento costante del PDT per quanto di competenza, verifica la congruità dei prezzi dei farmaci e la concedibilità, collabora con il Servizio Farmaceutico dell'ASL per la verifica, con le schede concordate delle variazioni terapeutiche nel rispetto delle linee guida consolidate ed i criteri di costo-efficacia.

MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Il MMG ha il delicato compito di valutare i casi con sospetta positività/infezione sulla base di anamnesi, sintomi e quadri clinici dubbi, indirizzando l'utente allo specialista ospedaliero o proponendo direttamente l'esecuzione dello screening. Il MMG, per i pazienti di cui conosce la positività, si avvale della consulenza dello Specialista ospedaliero per la gestione della terapia non specifica che si rendesse necessaria in caso di altre patologie concomitanti, onde evitare associazioni di farmaci che possano interagire con la terapia specifica. Svolgere una azione di sensibilizzazione sui pazienti noti migliorandone o mantenendone la compliance nell'effettuazione della terapia, degli esami di controllo e degli interventi di prevenzione e diagnosi precoce delle complicanze (antinfluenzale, pap-test).

AZIENDA SANITARIA LOCALE

Attraverso il Servizio Farmaceutico Aziendale e con la collaborazione del Dipartimento PAC ha il compito di mantenere aggiornato il PDT sulla base delle disposizioni regionali o nazionali in materia di farmaci, monitorare nel tempo l'andamento dei consumi sanitari dei pazienti HIV positivi, informare i MMG con reportistica inviata con cadenza regolare, formazione dei MMG attraverso l'organizzazione di incontri di aggiornamento con gli Specialisti Ospedalieri.

Il Servizio Farmaceutico Aziendale verificherà, attraverso le schede concordate, che le variazioni di terapia siano effettuate in base a linee guida consolidate, in base a criteri di costo efficacia, tenendo conto dei vari elementi che possono portare alla scelta di una determinata terapia antiretrovirale

Per la individuazione del percorso sanitario e degli strumenti di lavoro si è fatto riferimento principalmente ai seguenti documenti :

BIBLIOGRAFIA

- The antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Hiv treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2006; 368:451-458
- Department of Health and Human Services (DHHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV 1 infected Adult and Adolescents. January 29, 2008
- Treatment for Adult HIV Infection. 2008 Recommendations of the International AIDS Society USA Panel
- British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV infected adults with antiretroviral therapy - anno 2008
- European guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe Produced by the European AIDS Clinical Society 11th EACS Madrid Spain October 24-27, 2007
- Ministero della Salute -Commissione nazionale per la Lotta contro l'Aids. Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV . Indicazioni Principali per Soggetti Adolescenti o Adulti - edito 28 febbraio 2008
- Smart Study Group. CD4+guided interruption antiretroviral treatment *NEJM* 2006 355:2283-96
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV infected adults. *N Engl J Med.* 2005 Jan 6;352 (1) 48-62
- Mulligan K. Metabolic abnormalities in patients with HIV infection. *J Int Ass Physicians AIDS care (Chic Ill)* 2003 Apr-Jun;2 (2): 66-74
- Sax PE. Strategies for management and treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS *AIDS Care.* 2006 Feb; 18 (2): 149-57
- Dube MP et al Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America- Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trial Group. *Clinical Infect Dis.* 2003 Sep 1 ;37 (5) :613-627
- Glass TR et al, Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study *HIV Med* 2006 Sep; 7 (6) 404-10
- Machouf N, Thomas R., Nguyen VK., et al. Effects of drug resistance on viral load in patients failing antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2006; 78: 608-13
- Rockstroh JK., Mocroft A., Soriano V. et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV 1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis,* 2005 192:992-1002
- Geretti AM Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug naive persons. *Curr Opin Infect Dis* 2007, 20-22-32

- Conway B, The role of Adherence to Antiretroviral Therapy in the Management of HIV Infection. J Acquired Immune Defic Syndr 2007; 45:S14-S18
- Report on the global AIDS epidemic, UNAIDS 2007 5:114-119
- Centro Operativo AntiAids (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità Dati epidemiologici aggiornati al 31-12-2007
- Report Regione Lombardia Dati epidemiologici e consumo farmaci redatto dalla Simit marzo 2008
- Liverpool HIV Pharmacology Group University of Liverpool - HIV -Drug Interactions www.hiv-druginteractions.org
- TREATMENT GUIDELINES: Farmaci per l'infezione da HIV di The Medical Letter, vol.5 n.2, 2007;17-16
- Cruciol Souza JM Thomson. A pharmaceoepidemiological study of drug interactions. Clinics 2006 61:515-520
- Karen baxter Adverse Drug Reaction Bulletin: Interazioni Indesiderate tra Farmaci. n. 181, 2008; 725-728
- Jelin JM et al., eds Pharmacist's letter/prescriber's letter natural medicines comprehensive database www.naturaldatabase.com