

Dal sito di Medici Senza Frontiere (MSF)

Che cos'è l'AIDS

La **Sindrome di immunodeficienza acquisita** (AIDS o SIDA) è dovuta al *Virus dell'immunodeficienza umana* (*HIV*), un Retro-Virus (classe di Virus il cui codice genetico è composto da RNA) trasmesso per via **sessuale** , **ematica** e **materno-infantile** e che ha tendenza a dar luogo a un'infezione progressiva di tipo cronico.

L'HIV, che infetta le cellule del sistema immunitario, è dotato di un'estrema variabilità ed è quindi presente in natura con una moltitudine di varianti diverse. In base alle sue caratteristiche sierologiche e biologiche, è stato distinto in HIV-1 e HIV-2, classificati a loro volta in numerosi sottotipi genetici, per i quali si è tentato di ricostruire la relativa distribuzione e diffusione geografica.

Clinica ed evoluzione dell'infezione da HIV

L'infezione da HIV viene distinta in 3 fasi : infezione primaria, fase di latenza clinica e sindrome di immunodeficienza. L' **infezione primaria** ha caratteristiche assimilabili ad altre infezioni virali, con periodo di incubazione abbastanza lungo, una sintomatologia indifferenziata e una fase di presenza del virus nel sangue (viremia) che declina con lo sviluppo di una risposta immunitaria specifica, comunque scarsamente efficiente. La **fase di latenza clinica** presenta degli aspetti ancora oscuri e la sua durata (in media 10 anni) è legata all'entità della moltiplicazione del virus nel sangue ed è caratterizzata da un lento declino dei linfociti T CD4+ (cellule del sangue dotate della proteina di membrana CD4, che l'HIV colonizza e sembra prediligere come ambiente per riprodursi) e da un progressivo aumento della replicazione virale. La **fase di immunodeficienza** (AIDS propriamente detta) si verifica quando il numero e la funzionalità dei linfociti T CD4+ scende al di sotto di un livello compatibile con il mantenimento di un efficace controllo da parte dell'immunità cellulo-mediata, ed pertanto è contrassegnata dalla comparsa di infezioni e neoplasie opportunistiche .

L'esito naturale della malattia associata all'infezione è invariabilmente fatale.

Dati epidemiologici

Alla fine del 2004 (*Fonti UNAIDS-WHO*), sono state stimate **40 milioni** (36 – 44 milioni) di persone conviventi con infezione da HIV, di cui **26 milioni in Africa sub-sahariana** . I nuovi casi d'infezione nel 2003 sono stati **5 milioni** (4,3 – 6,4 milioni) e i decessi a causa dell'AIDS **3 milioni** (2,5 – 3,5) milioni. L'Africa sub-sahariana detiene il primato anche per i nuovi casi (3 milioni) e per i decessi (2,3 milioni) .

Strategie integrate di prevenzione

Secondo il **"2004 Report on the global AIDS epidemic" dell'UNAIDS** gli elementi essenziali di una prevenzione integrata dell'infezione da HIV partono ancora e comunque dall'informazione circa l'esistenza della stessa e delle sue modalità di trasmissione (educazione e sensibilizzazione all'AIDS). Acquisiti tali dati, diventa possibile introdurre dei **programmi di cambiamento dei comportamenti** , mirati in particolare ai giovani e ai gruppi a rischio d'esposizione al virus (sex-workers, personale sanitario), come pure alle persone che vivono con l'HIV. La **promozione dei preservativi maschili e femminili** costituisce la principale opzione di protezione, secondo alcune scuole di pensiero accanto all'astinenza, la fedeltà coniugale e il limitato numero di partner sessuali. L' **esecuzione di test volontari** deve essere accompagnata da un efficace **counseling** pre- e post-test . Su un piano strettamente sanitario di capitale importanza sono la **prevenzione e il trattamento delle malattie sessualmente trasmesse** (le cui lesioni infiammatorie rappresentano una facile porta d'ingresso per il virus), la **prevenzione primaria presso le donne in gravidanza** e la **prevenzione della trasmissione madre-bambino** , le **misure di protezione per la sicurezza del sangue** (trasfusioni), i **programmi di riduzione del rischio in favore dei consumatori di droghe iniettabili** . Sul piano sociale e culturale la riduzione della vulnerabilità passa attraverso l' **educazione comunitaria** e la **modifica delle leggi e delle politiche per lottare contro la stigmatizzazione e la discriminazione**.

Non è un caso che i progressi scientifici e sociali nella prevenzione e nella lotta all'infezione da HIV, merito per le rispettive competenze degli sforzi dei tecnici e dei politici, siano stati resi possibili grazie alla tensione e alla spinta alimentata dall'associazionismo organizzato delle **persone "siero-positivo"**, in grado di far sentire la propria voce a tutti i livelli istituzionali e divenuti ineludibili interlocutori degli operatori "ufficiali" della ricerca e della politica. A ogni latitudine è ormai impossibile impostare le strategie di prevenzione senza il diretto coinvolgimento di questi attori di prima fila.

Diagnosi e Monitoring di laboratorio per l'infezione da HIV

La diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV si basa sia sulla determinazione degli anticorpi specifici sia sull'evidenziazione della presenza del virus o di sue componenti. La **diagnosi sierologica** è impiegata per **indagini di screening** su larga scala e presenta livelli di sensibilità e specificità in continuo miglioramento. Ciononostante, risultati falsi positivi possono essere ottenuti con ciascuna metodica. Pertanto la messa a punto dei **saggi di conferma** che garantiscano la specificità della reazione rimane una priorità irrinunciabile, soprattutto prima di comunicare al paziente un risultato di positività. La **diagnosi virologica** consiste nell'isolamento del virus o nella ricerca di componenti virali e risulta essenziale in circostanze particolari, in particolare la determinazione quantitativa della **carica virale** nel plasma si è dimostrata attendibile nel monitoraggio della progressione dell'infezione e della risposta al trattamento antiretrovirale.

Attualmente il management clinico dei pazienti affetti da HIV è guidato principalmente dal monitoraggio della carica virale e, secondariamente, dalla **conta del numero di cellule T CD4+**. E' necessario però notare come le procedure commerciali esistenti, ottimizzate per il sottotipo B dell'HIV, quello finora più diffuso in Europa ed USA, sottovalutino o manchino delle caratteristiche necessarie per rilevare altri sottotipi di HIV, che già prevalenti in altre aree geografiche si stanno diffondendo a tutto il globo.

Trattamento

La disponibilità dei farmaci permette di suddividere il primo ventennio di storia della pandemia da HIV in una prima fase caratterizzata dall'assoluta assenza di ogni molecola direttamente attiva, quando cure e terapie si limitavano al tentativo di presa in carico delle infezioni opportunistiche e delle neoplasie che invadevano l'organismo del paziente immunodepresso; l'epoca della monoterapia (zidovudina o AZT); l'era attuale, iniziata progressivamente con la crescente disponibilità di farmaci e quindi della possibilità di applicare terapie di combinazione.

L'obiettivo più realistico del trattamento è la **"cronicizzazione" della malattia**, in quanto, allo stato attuale delle conoscenze, una volta che l'integrazione del virus nell'organismo umano sia avvenuta, non esistono strumenti che permettano di eliminare l'ospite.

L'efficacia della **terapia antiretrovirale** (il suo successo terapeutico) consiste pertanto nel mantenere la concentrazione virale nel plasma al di sotto di una soglia critica, modificando favorevolmente la storia clinica della malattia da renderla compatibile con un'aspettativa di sopravvivenza simile a quella delle persone non infette e con una qualità di vita accettabile, pur gravata dall'esigenza di controlli periodici e da un'assunzione continuativa di farmaci. Ciò comporta tuttavia anche la "cronicizzazione" della terapia e quindi l'esposizione dei pazienti a una problematica "tossicità cronica" dei farmaci e all'insorgenza di resistenze.

Le 3 classi di **farmaci antiretrovirali** attualmente in uso clinico sono classificati in : -Inibitori nucleosidici della Trascrittasi inversa - **NRTI** -Inibitori non nucleosidici della Trascrittasi inversa - **NNRTI** -Inibitori della Proteasi - **PI** Ad essi sta per aggiungersi una nuova classe di Inibitori della fase di adesione e fusione del virus alla membrana delle cellule bersaglio.

Il successo terapeutico è strettamente connesso all'aderenza al trattamento, perché la **tripla terapia** (associazione di 3 farmaci di differente classe = **HAART**, **highly active anti-retroviral therapy**) grazie all'effetto sinergico limita la selezione e la comparsa di ceppi virali resistenti. Viceversa esiste una strettissima connessione tra mancata aderenza alla terapia e sviluppo di resistenza ai farmaci.

L'uso strategico dei farmaci è un problema eticamente ineludibile ma tecnicamente difficile. I problemi che da sempre sono alla base delle **"linee guida"** (quando e come iniziare, come continuare, quando cambiare, come gestire i fallimenti) richiedono risposte sempre più complesse, inoltre le persone con infezione da HIV costituiscono una popolazione profondamente eterogenea per età, sesso, abitudini di vita, grado di

consapevolezza del problema clinico, capacità di accettazione dei trattamenti. Sembra pertanto ragionevole affermare che è difficilmente individuabile un'associazione ottimale e valida "per tutte le stagioni", mentre un atteggiamento flessibile in funzione del mutare delle variabili e delle nuove possibilità terapeutiche è destinato a imporsi nei prossimi anni.

Problemi legati all'accesso ai farmaci

Se la HAART ha dunque modificato la storia clinica delle persone portatrici d'infezione da HIV laddove è stata introdotta su larga scala, cioè nell'Occidente industrializzato, la sua mancata introduzione in altri contesti, più poveri e popolosi, mantiene quei pazienti allo stadio "preistorico" della lotta alla pandemia : nella completa assenza di trattamenti specifici.

Il WHO calcola in **6 milioni** il numero di persone che necessiterebbero attualmente di terapia antiretrovirale (non a caso nel 2003 ha lanciato il piano "**3 by 5**" , 3 milioni di nuovi trattamenti per la fine del 2005, nella prospettiva di dimezzare la domanda), ma solo 500.000 ne avrebbero opportunità d'accesso. La quasi totalità degli aventi bisogno si trova in Africa, mentre la quasi totalità degli aventi accesso vive nei Paesi industrializzati.

La principale ragione dello scarto è rappresentata dal costo dei farmaci : a fine 2000 il prezzo annuale per il trattamento di una persona si aggirava intorno a 10.000 \$, cifra che poteva essere sostenuta soltanto da un Sistema sanitario nazionale, per cui le realtà sociali più fragili ed esposte erano escluse da ogni opportunità di beneficio. Con la comparsa sul mercato dei Paesi più poveri di **farmaci ARV generici** , i prezzi, in ragionevole regime di concorrenza, hanno subito un drammatico crollo, fino ad attestarsi a metà 2003 su 730 \$ per i farmaci "di marca" (prodotti dalle multinazionali farmaceutiche) e intorno a 200 \$ per i generici di fabbricazione indiana, brasiliana e thailandese che hanno ottenuto la **pre-qualificazione** da parte del WHO. Attualmente i progetti sponsorizzati da grandi Fondazioni filantropiche come la Clinton e la Gates, riescono a contrattare forniture a prezzi anche inferiori.

Condizioni necessarie perché la distribuzione degli ARV sia garantita nei Paesi poveri : - che i donatori (Banca Mondiale e collegati, Global Fund, Organizzazioni governative) non continuino a vincolare i finanziamenti all'acquisto di farmaci "di marca", ma piuttosto **tengano fede agli impegni di spesa** presi pubblicamente - che le modalità di trattamento siano semplificate, attraverso la commercializzazione di combinazioni a dose fissa, **FDCs** (nella stessa pillola sono presenti tutte le molecole attive della triterapia, col vantaggio di diminuire il numero di pillole da assumere quotidianamente)

Ancora irrisolte sembrano invece in termini di disponibilità due grandi questioni : - la produzione e la commercializzazione delle **formulazioni pediatriche** - la disponibilità e l'accesso alla **seconda linea** della terapia ARV, nel caso di fallimento dei trattamenti HAART a causa dell'emergenza di resistenze farmacologiche.

Secondo l'UNAIDS nel 2004 vivevano con l'HIV 2,2 milioni di bambini <15 anni, dei quali solo 6.200 in Europa Occidentale e 11.000 in America settentrionale, ma ben **1 milione e 900.000** in Africa ! Probabilmente i piccoli pazienti occidentali non rappresentano un interessante mercato, per cui per trattare tutti gli altri si procede alla polverizzazione e alla frammentazione delle compresse per adulti, con tutti i prevedibili interrogativi sul giusto dosaggio.

In presenza di forme resistenti, quindi della necessità di ricorrere ai farmaci di "seconda linea", il costo di trattamento diviene proibitivo per il singolo paziente (fino a 5.000 \$ a persona), riproponendo le medesime insormontabili difficoltà patite con la prima linea prima del regime di concorrenza coi generici

Cosa fa MSF

Il trattamento delle persone affette da HIV/AIDS con i farmaci antiretrovirali ha dimostrato di essere efficace anche per i pazienti in uno stadio avanzato della malattia che vivono nei Paesi in via di sviluppo. La semplificazione delle terapie – e in particolare l'uso di combinazioni in dose fissa ha permesso a MSF di espandere rapidamente il numero di pazienti trattati. Nel 2002 MSF raggiungeva 1.500 pazienti in 10 Paesi, oggi è arrivata a trattarne 23.000 in 27 Paesi.

Gli studi sulla sicurezza e l'efficacia delle terapie condotti su 12.058 adulti (età media 34 anni, 55,6% donne) seguiti in 31 progetti di MSF hanno evidenziato un'incoraggiante risposta clinica e immunologia. Nonostante molti dei pazienti abbiano iniziato il trattamento quando erano già in uno stadio avanzato della malattia, la probabilità di sopravvivenza a 24 mesi dall'inizio della terapia sono dell'85,3% e la percentuale di pazienti che hanno abbandonato le terapie si è limitata al 12,1%. Tra i pazienti di MSF è stato osservato anche un continuo incremento dei CD4. I pazienti hanno anche mostrato significativi aumenti di peso corporeo da 3 a 5 chili. Il test che permette di misurare la "carica virale" non è disponibile nella maggior parte dei contesti dove MSF lavora e dunque non è eseguito di routine.

L'uso delle combinazioni in dose fissa, l'eliminazione della necessità di eseguire la conta dei CD4 e l'esame della carica virale per stabilire chi può iniziare il trattamento, il decentramento delle responsabilità dai medici agli infermieri e agli operatori sociali: sono questi gli ingredienti che hanno permesso a MSF di espandere così rapidamente il numero di pazienti in terapia. Oggi il 76% dei nuovi pazienti che iniziano la terapia nei progetti di MSF ricevono una combinazione in dose fissa (FDC) di 3 principi attivi (d4t/3tc/NVP, il regime di prima linea raccomandato dall'OMS) prodotta da un'industria di generici indiana. Questo regime consente di trattare i pazienti con due sole pillole al giorno: un elemento essenziale per facilitare l'aderenza alle terapie ed limitare così l'insorgere di resistenze.

Un'altra grande preoccupazione dei medici di MSF è legata all'avvicinarsi della **scadenza del 2005**, anno in cui alcuni Paesi poveri si dovranno adeguare alle regole dell'Organizzazione mondiale del commercio in materia di brevetti sui farmaci. Tra questi Paesi ci sono anche l'India, il Brasile e la Thailandia, dove oggi si producono le copie generiche ed economiche dei farmaci anti-Aids. Inoltre, MSF ha criticato il fatto che importanti iniziative internazionali per facilitare l'accesso ai farmaci sono state fin qui, sotto-finanziate, ostacolate dalla mancanza di volontà politica di combattere davvero l'epidemia e rallentate da inerzie burocratiche.

I Governi possono e devono fare più. Medici Senza Frontiere e altre organizzazioni hanno dimostrato che è possibile curare l'Aids nei Paesi più poveri. Il fatto che solo il 7% di coloro che hanno urgentemente bisogno dei farmaci li stiano ricevendo è semplicemente una tragedia.

A fine 2004 è stata elaborata la Dichiarazione **"Free by 5"**, in cui economisti ed esperti di sanità pubblica, tra cui MSF, insistono sulla necessità d'instaurare universalmente l'accesso gratuito alle cure per i pazienti HIV+, nel rispetto dei diritti dell'uomo e di ragionevoli considerazioni d'ordine economico e sanitario.