

INDICE

INTRODUZIONE

Eugenio Ciacco | Ospedale Bambino Gesù, Roma

pag. 3

L'IMPATTO SOCIALE E GLI ASPETTI CLINICI DELL'HIV

Giuliano Rizzardini | Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano

pag. 5

ASPETTI CLINICI DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO

Andrea Antinori | INMI "Lazzaro Spallanzani" I.R.C.C.S, Roma

pag. 15

L'IMPATTO SOCIALE E GLI ASPETTI CLINICI DELL'HBV

Massimo Puoti | Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Gloria Taliani | Università La Sapienza, Roma

pag. 29

L'ASPETTO PSICOLOGICO NEL PAZIENTE NELLA TERAPIA DELL'HIV E DELL'HBV

Carmen Mellado | Università degli Studi di Milano

pag. 35

TRATTARE O NON TRATTARE: LE PREVISIONI DI IMPATTO SANITARIO DELL'HIV E DELL'EPATITE B CRONICA NEI PROSSIMI ANNI

Giorgio L. Colombo | Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Farmacia

e S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

pag. 43

LE LINEE GUIDA PER IL CORRETTO UTILIZZO DEI FARMACI NEL TRATTAMENTO DELL'HIV E DELL'HBV

Silvia Murachelli | INMI "Lazzaro Spallanzani" I.R.C.C.S, Roma

pag. 51

TAVOLA ROTONDA

pag. 61

INTRODUZIONE

Eugenio Ciacco | Ospedale Bambino Gesù, Roma

La Società Italiana Farmacia Ospedaliera e la Commissione Igiene e Sanità del Senato hanno da poco aperto un tavolo di discussione relativo al problema dell'HIV e dei farmaci considerati ad alto costo. In particolare la Commissione ha focalizzato alcuni quesiti inerenti la gestione dei farmaci necessari alla terapia HIV, e la gestione del paziente HIV positivo nell'ambito del presidio ospedaliero, quali fossero le proposte da formulare in prima istanza, la possibilità di migliorare il rapporto costo efficacia del sistema, e quale sia il costo del trattamento farmacologico.

SIFO ha inoltre partecipato, con l'Istituto Superiore Sanità, alla stesura del Piano Nazionale delle linee guida, proponendo tra l'altro di considerare tra i punti di eccellenza di una Azienda Ospedaliera l'allestimento del kit di profilassi da parte del Servizio Farmaceutico.

A seguito di questo incontro ne seguiranno altri, ai quali è importante possano pervenire le considerazioni di tutti i soggetti coinvolti nel processo della terapia antivirale, sia in termini di dati, sia in termini di osservazioni per implementare le strategie operative del prossimo futuro.

L'IMPATTO SOCIALE E GLI ASPETTI CLINICI DELL'HIV

Giuliano Rizzardini | Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano

IL QUADRO

Le stime dell'ultimo report prodotto dal centro operativo AIDS diretto da Gianni Rezza, in cui rispetto ai report precedenti vengono sorvegliate anche le nuove diagnosi di infezioni da HIV, mostrano come la situazione sia ancora a macchia di leopardo, in quanto

non tutte le regioni hanno imputato i dati contestualmente ed in maniera precisa (**Figura 1.1**).

Nell'andamento delle nuove diagnosi di infezioni da HIV si nota come, soprattutto a partire dal 1996, anno in cui si è cominciato ad utilizzare la terapia antiretrovirale, la curva tendenzialmente si appiattisce (**Figura 2.1**). Per ogni tre soggetti sieropositivi, uno è però

FIGURA 1.1 • NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV NEL 2008: 6,7* CASI PER 100.000 RESIDENTI

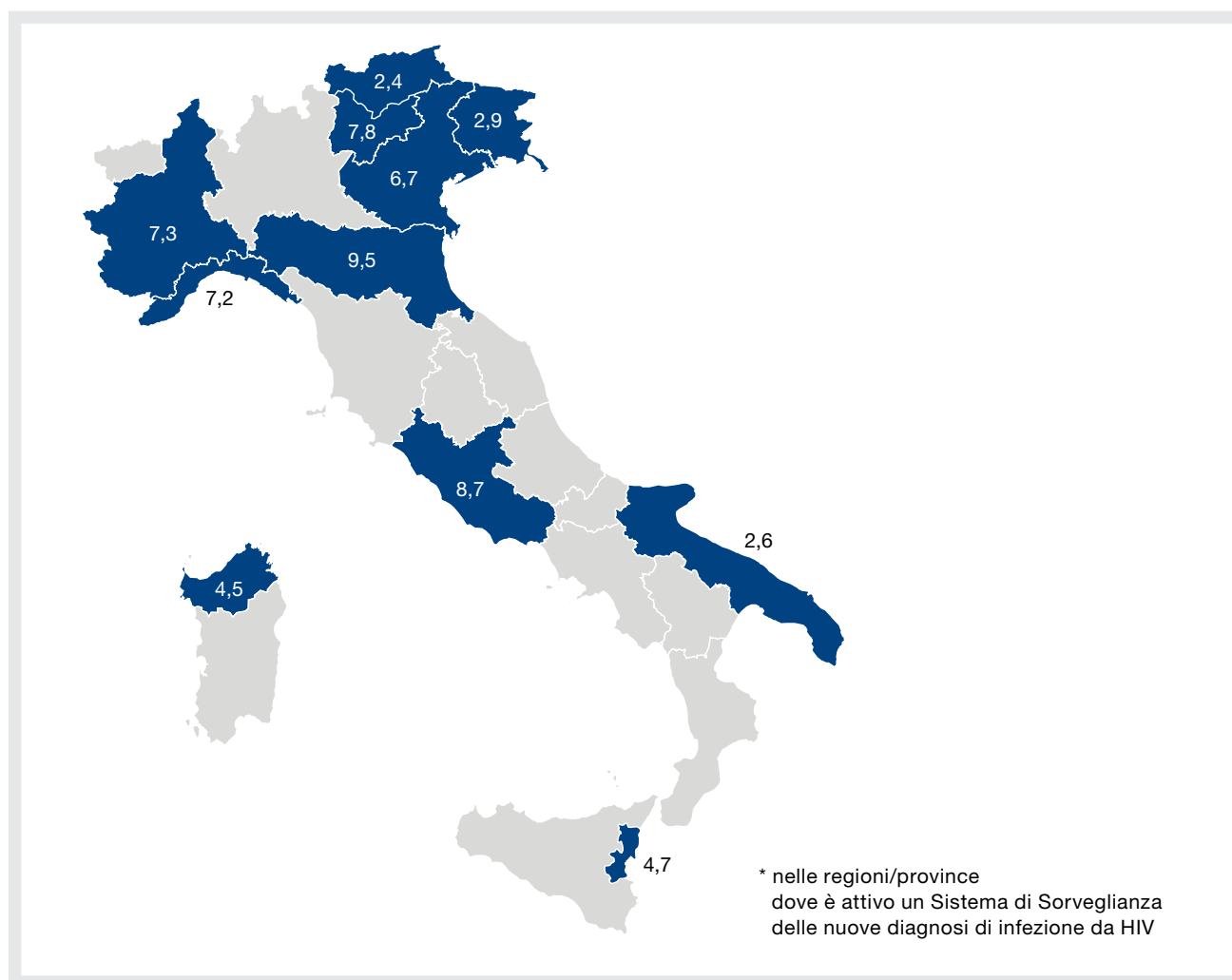


FIGURA 2.1 • ANDAMENTO DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV, PER GENERE

(PIEMONTE, LIGURIA, FRIULI VENEZIA GIULIA, VENETO, PUGLIA, EMILIA ROMAGNA, LAZIO, BOLZANO, TRENTO, SASSARI, CATANIA)

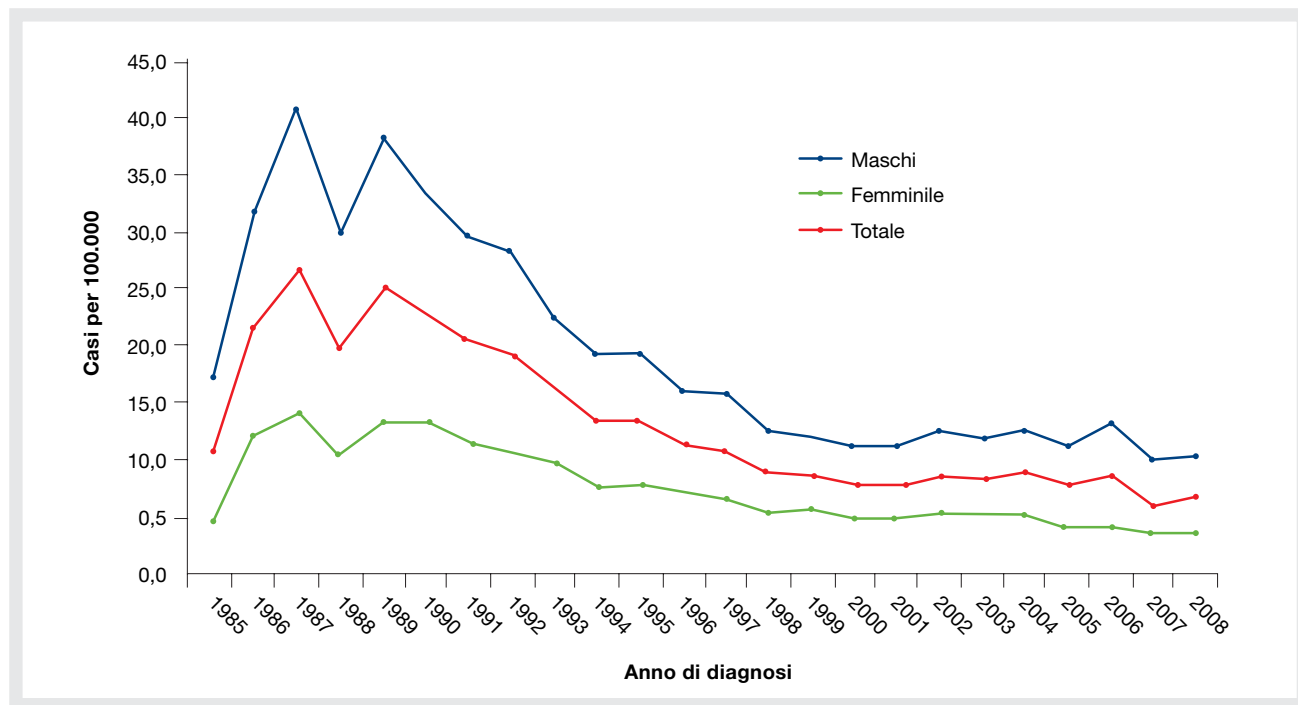
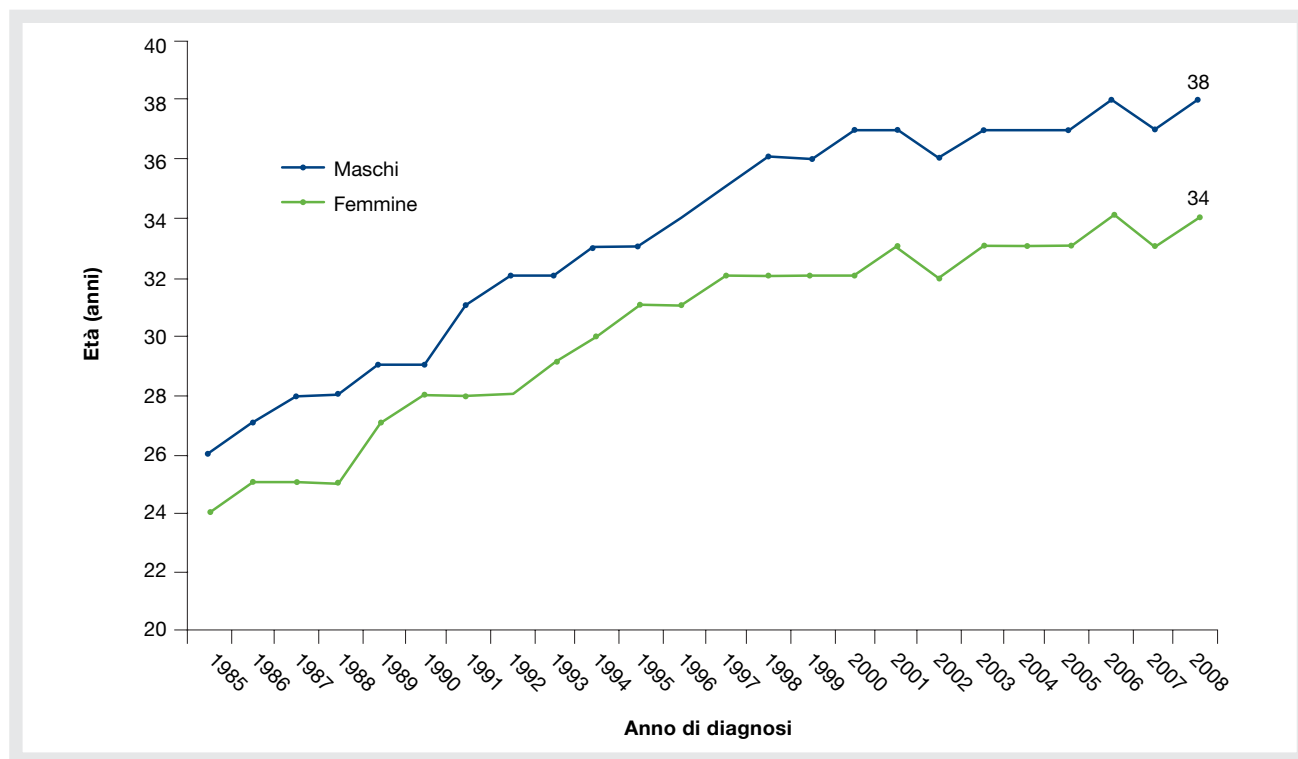


FIGURA 3.1 • ETÀ MEDIANA DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV, PER GENERE

(PIEMONTE, LIGURIA, FRIULI VENEZIA GIULIA, VENETO, PUGLIA, EMILIA ROMAGNA, LAZIO, BOLZANO, TRENTO, SASSARI, CATANIA)



inconsapevole del fatto di essere sieropositivo, ed è proprio questo che favorisce la trasmissione dell'infezione.

L'altro fenomeno significativo riscontrato riguarda l'età media dei nuovi casi, che è via via in aumento: i maschi hanno oggi una età media di 38 anni (di 34 anni nel 2008, 24/26 anni nel 1985) (**Figura 3.1**).

Anche le modalità di trasmissione del virus nelle popolazioni cosiddette a rischio sono diverse; mentre negli anni 80/90 erano soprattutto tossicodipendenti, allo stato attuale la trasmissione avviene prevalentemente per via eterosessuale (**Figura 4.1**).

L'altro fenomeno che si sta manifestando in Italia è che stanno aumentando i pazienti stranieri infettati dall'HIV, anche se la proporzione italiani/stranieri è ancora a favore degli italiani. (**Figura 5.1**)

Per quanto riguarda la sorveglianza AIDS, il totale dei casi di AIDS conclamato dall'inizio dell'epidemia corrisponde a sessantaduemila soggetti; più della metà sono già morti all'inizio della epidemia, la percentuale

delle donne è del 27% e i casi riconducibili alla trasmissione madre - figlio sono 716.

Secondo il nuovo report i nuovi casi di AIDS nel 95 erano circa 5500 all'anno, adesso sono diventati 1200. La principale modalità di trasmissione era l'uso iniettivo di droga, mentre oggi è diventata quella sessuale, etero o omosessuale. L'età media della diagnosi era 35 anni, è diventata 43 anni, la percentuale di stranieri è passata da 4,7% al 24%. Nei casi notificati per anno, (**Figura 6.1**) si nota un picco verso la prima metà degli anni Novanta.

Tuttavia un fenomeno più preoccupante riguarda i soggetti che scoprono di essere HIV positivi al momento della diagnosi di AIDS, in una percentuale che oggi si attesta intorno al 50% (**Figura 7.1**).

La **Figura 8.1** riassume quanto sopra detto.

I COSTI

L'innovazione farmacologica è il più importante fattore nella riduzione della mortalità; ognuno degli 436 nuovi

FIGURA 4.1 • DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE HIV PER MODALITÀ DI TRASMISSIONE
(PIEMONTE, LIGURIA, FRIULI VENEZIA-GIULIA, VENETO, EMILIA ROMAGNA, LAZIO, PUGLIA, BOLZANO, TRENTO, SASSARI E CATANIA)

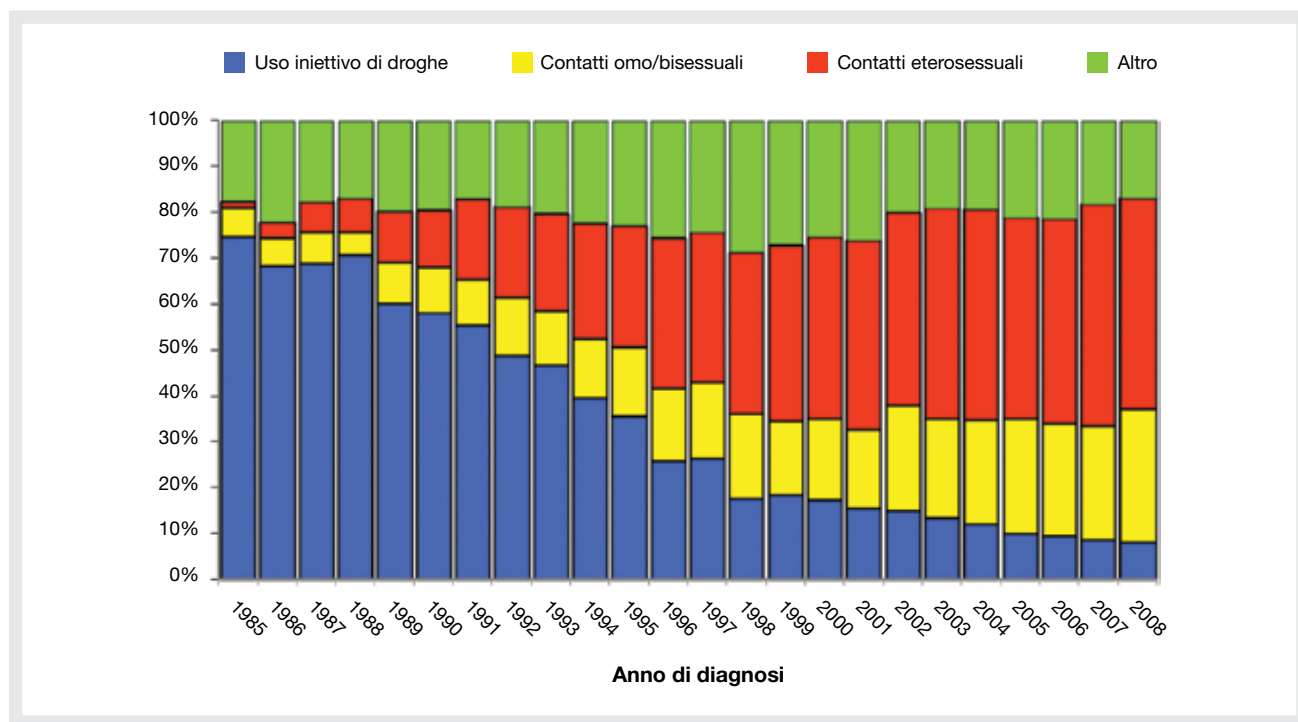
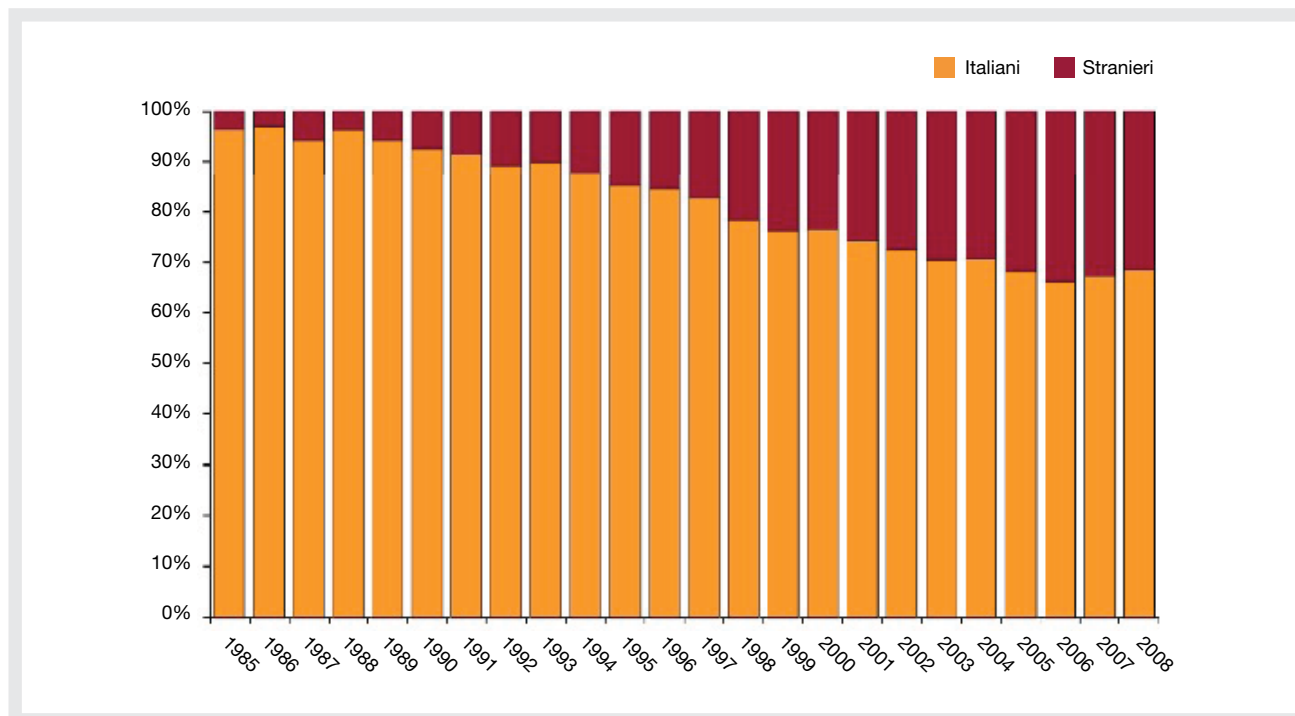


FIGURA 5.1 • NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV PER NAZIONALITÀ

(PIEMONTE, LIGURIA, FRIULI VENEZIA-GIULIA, VENETO, EMILIA ROMAGNA, LAZIO, PUGLIA, BOLZANO, TRENTO, SASSARI E CATANIA)



farmaci introdotti dal 1970 fino al 1980/81 ha aggiunto 11mila anni aggregati di vita nella popolazione (**Figura 9.1**); l'aumento della longevità è dovuto quindi, per il 40% dei casi, ai nuovi farmaci introdotti. Per ogni 18 dollari spesi per i nuovi farmaci si ottiene contestualmente sia la riduzione della ospedalizzazione e degli altri farmaci aggregati per un risparmio di 129 dollari, con un saldo netto di 111 dollari.

All'interno delle principali classi terapeutiche gli antivirali HIV rappresentano l'8% del mercato ospedaliero (**Figura 10.1**).

Secondo dati di letteratura, il costo dell'HIV di nuova diagnosi nel 2002 è circa 36 miliardi di dollari negli Stati Uniti, l'80% dei quali legato alla perdita di produttività.

L'introduzione della terapia antiretrovirale complessa (HAART) ha cambiato la storia della malattia HIV facendola diventare una malattia cronica (**Figura 11.1**). Sostanzialmente oggi, grazie a questa terapia, l'aspettativa di vita dei pazienti HIV positivi si avvicina sempre di più a quella della popolazione generale.

Si può inoltre affermare che questo intervento è di maggior impatto in termini di costo efficacia rispetto ad altri quali ad esempio la chemioterapia per il cancro del polmone, oppure della terapia adiuvante per il tumore della mammella (**Figura 12.1**).

Per quanto riguarda il consumo dei farmaci antiretrovirali, in Italia il numero di cicli mensili di terapia erogati nel 2009 è stato in linea con il 2008 (-1,2%), mentre la spesa ex factory per farmaci antiretrovirali nel 2009 è stata pari a circa 580.000.000€ contro i 522.000.000€ del 2008 (+10,8%), secondo i dati IMS. Le combinazioni fisse hanno registrato un incremento nella spesa del 21,9%, mentre gli inibitori dell'integrasi hanno registrato un incremento di spesa del +221,5%. In sostanza l'aumento complessivo della spesa per farmaci antiretrovirali è legato ad una variazione del mix di vendita, con uno spostamento verso i farmaci di nuova generazione.

In Lombardia i soggetti con infezione da HIV, compresi quelli con malattia conclamata, che hanno ricevuto

FIGURA 6.1 • CASI DI AIDS PER ANNO DI DIAGNOSI, E CORRETTI PER RITARDO DI NOTIFICA

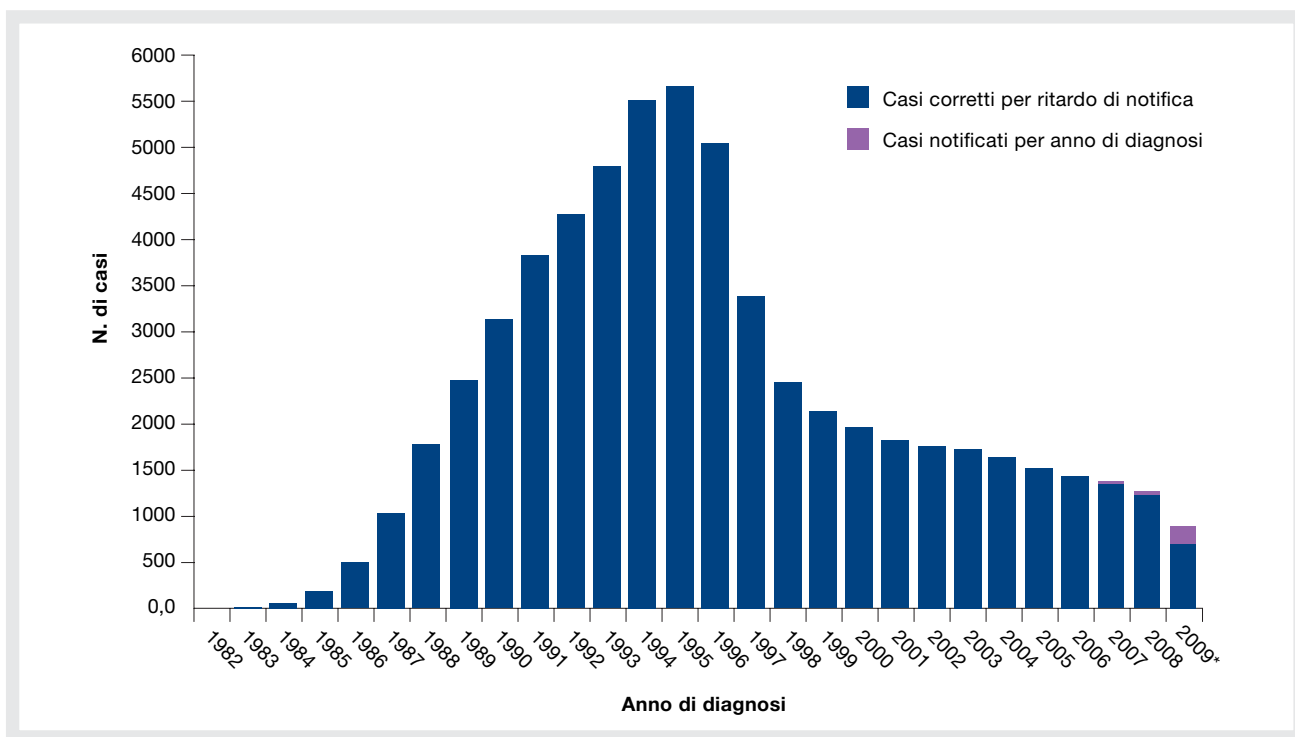


FIGURA 7.1 • PERSONE CHE SCOPRONO DI ESSERE HIV POSITIVE ALLA DIAGNOSI DI AIDS

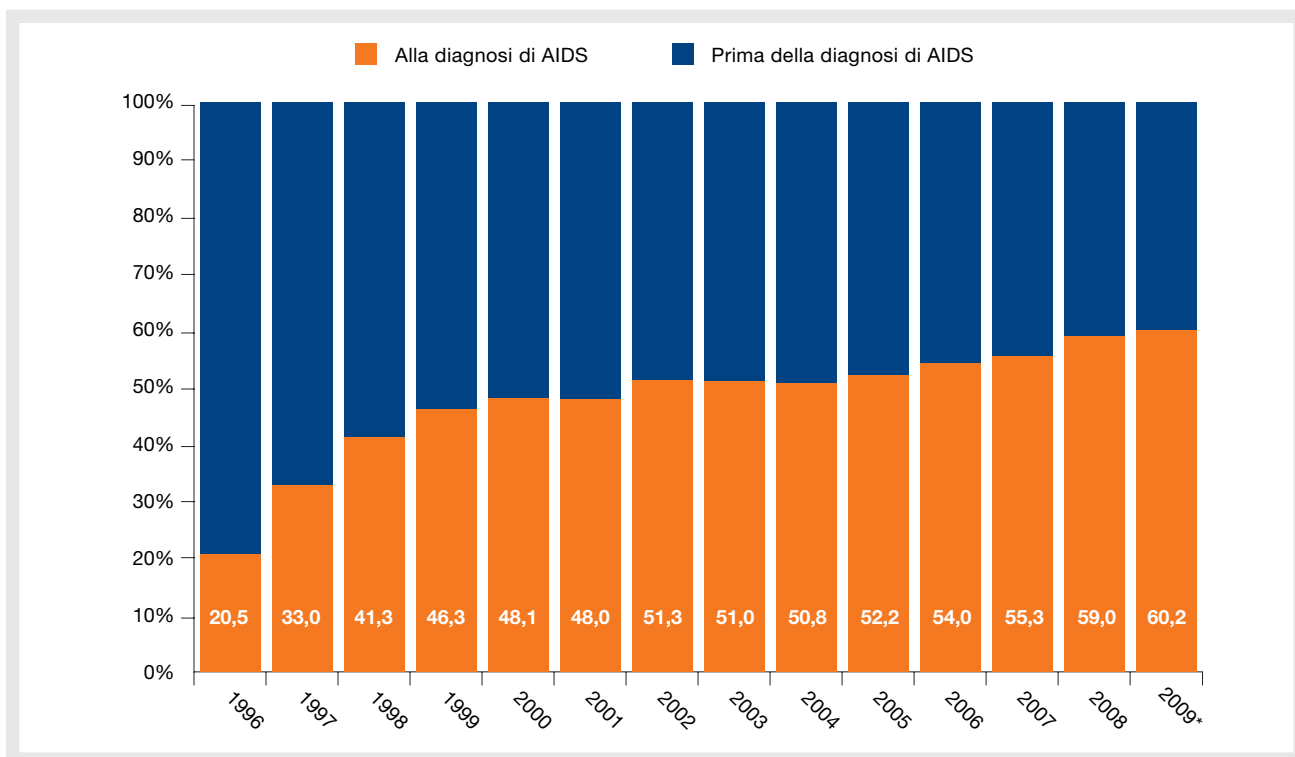


FIGURA 8.1 • HIV IN ITALIA: STIME E CONFRONTO 1988-2008



FIGURA 9.1 • NEW MEDICINES INCREASE LONGEVITY THEY ACCOUNT FOR 40% OF INCREASE IN LIFE EXPECTANCY

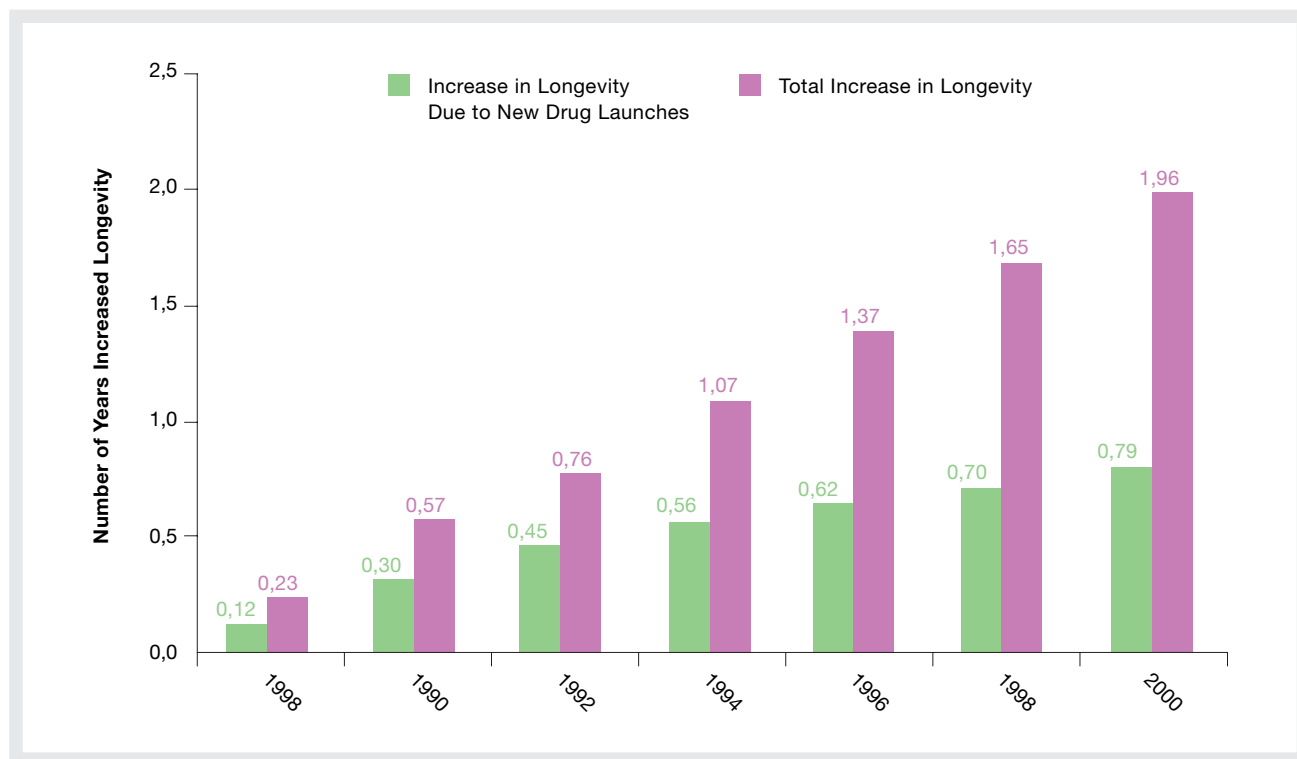


FIGURA 10.1 • LE PRINCIPALI CLASSI TERAPEUTICHE PER FATTURATO NEL MERCATO OSPEDALIERO

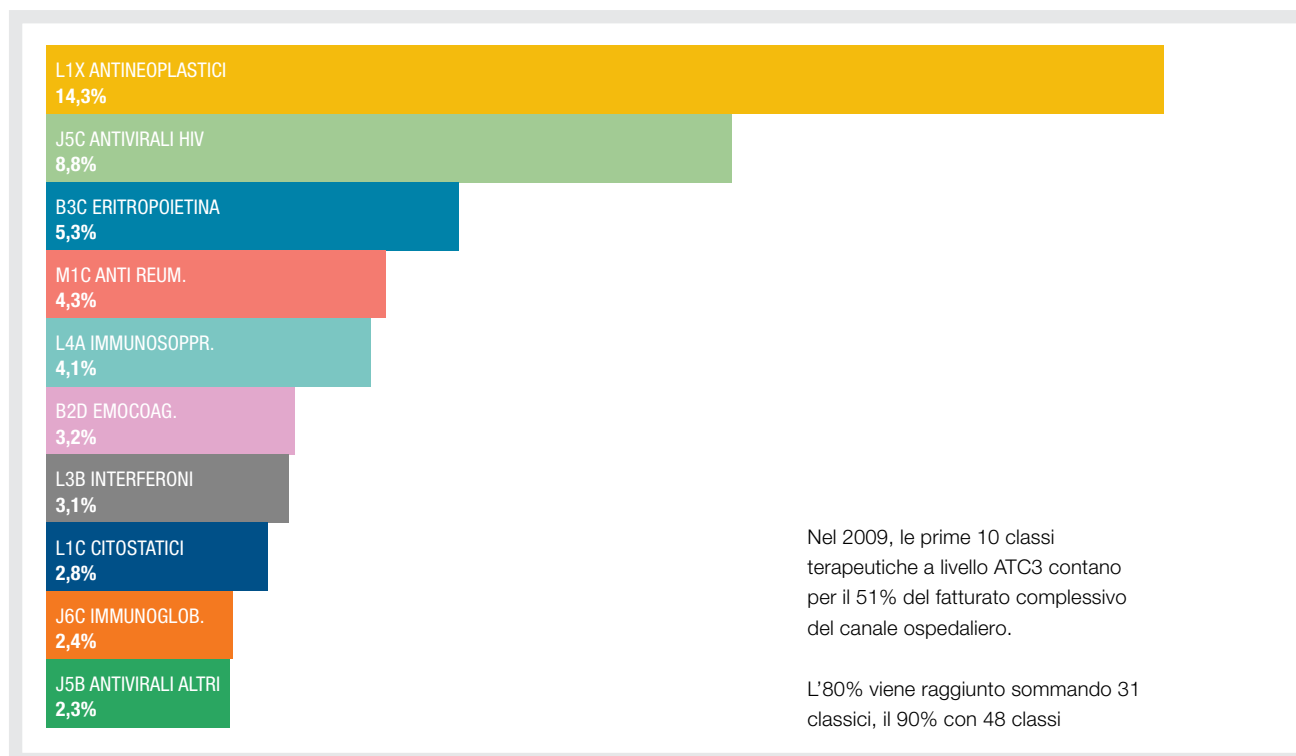
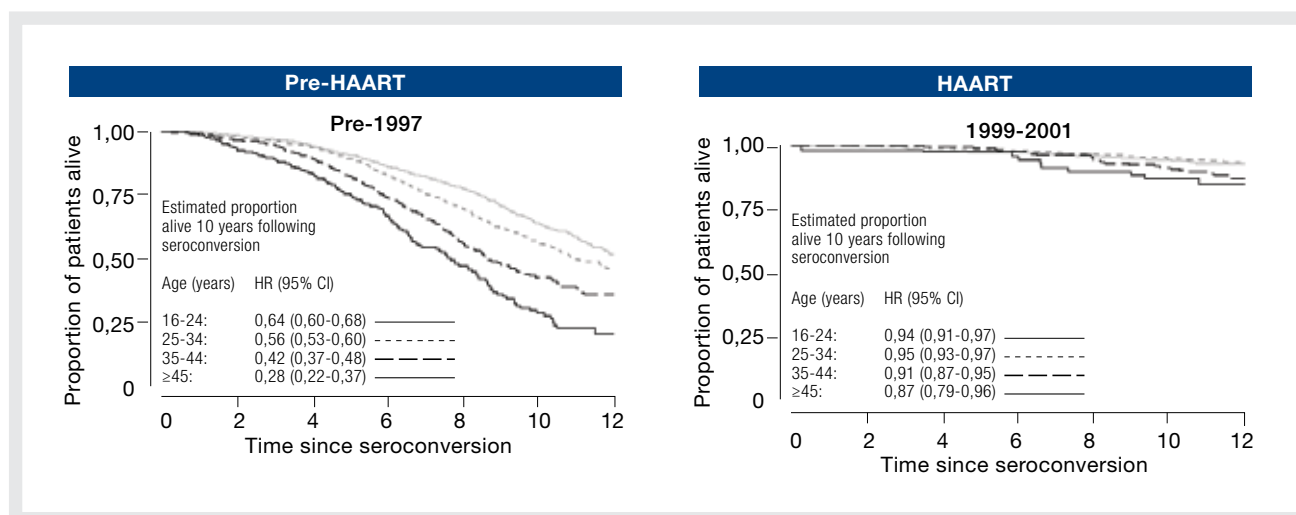


FIGURA 11.1 • THE INTRODUCTION OF HAART HAS CHANGED THE MANAGEMENT OF HIV INTO A CHRONIC DISEASE



prestazioni specifiche nel periodo 2000-2007 e viventi al 31.8.2008, sono circa 39.000 (**Figura 13.1**). Nell'analisi della distribuzione della spesa, il File F relativo ai farmaci antiretrovirali rappresenta sicuramente il

capitolo di spesa più alto (**Figura 14.1**), mentre l'incremento della spesa ogni anno aumenta circa del 10%, a fronte anche di un aumento nel numero dei casi trattati (**Figura 15.1**).

FIGURA 12.1 • PER-PERSON SURVIVAL GAINS WITH TREATMENT IN PATIENTS WITH AIDS COMPARED WITH GAINS ASSOCIATED WITH INTERVENTIONS FOR OTHER COMMON DISEASES IN THE UNITED STATES

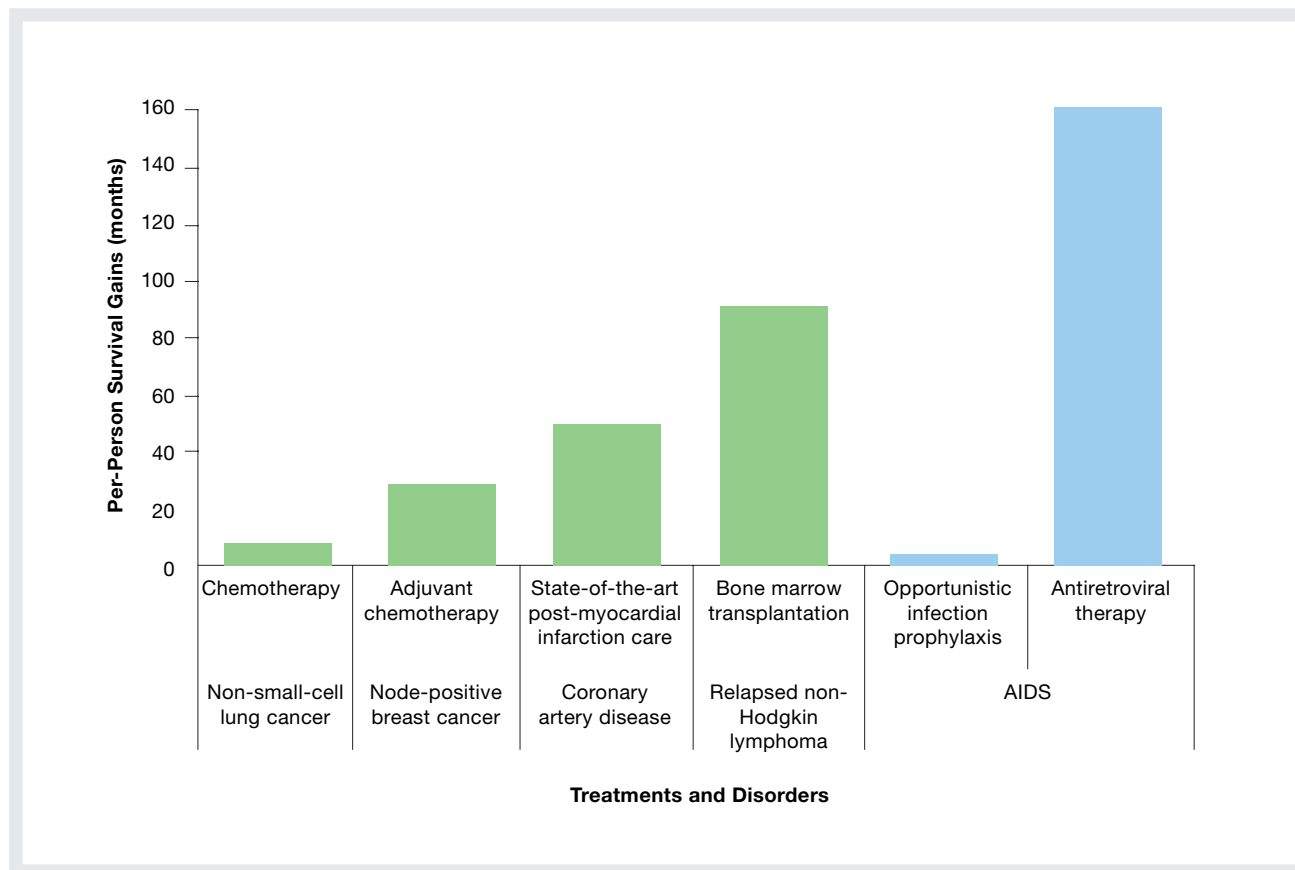
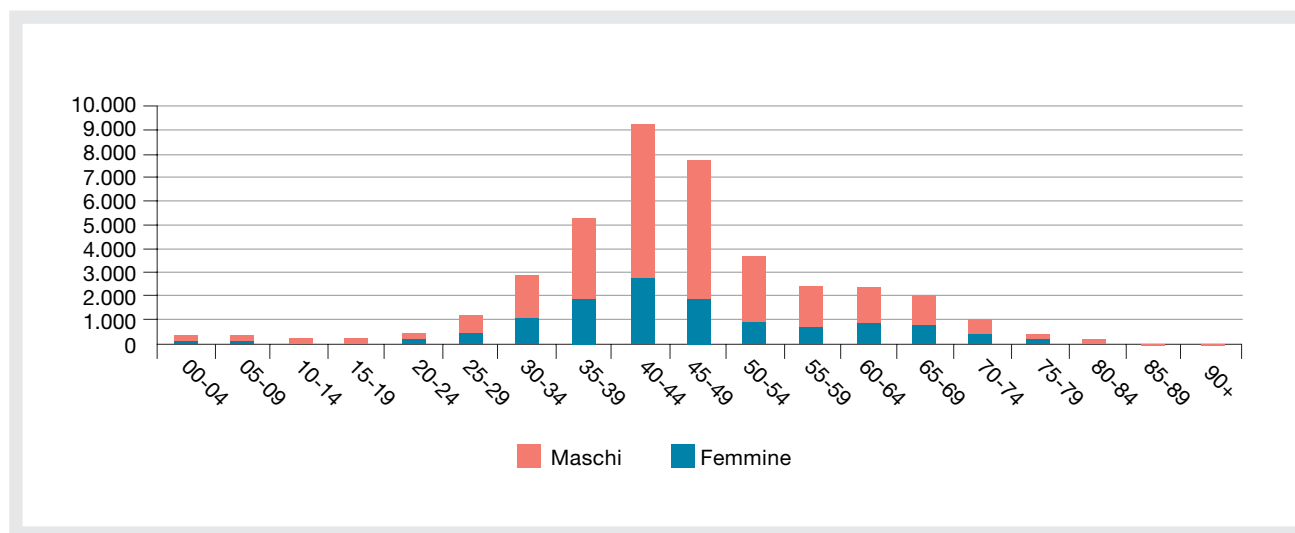


FIGURA 13.1 • INFEZIONE DA HIV IN LOMBARDIA: SOGGETTI IN TERAPIA O SOTTOPOSTI A CONTROLLI PERIODICI
 I SOGGETTI, CON INFEZIONE DA HIV, COMPRESI QUELLI CON MALATTIA CONCLAMATA, CHE NEL PERIODO 2000-2007 HANNO RICEVUTO PRESTAZIONI SPECIFICHE E VIVENTI AL 31.8.2008, SONO CIRCA 39.000.



QUALI SOLUZIONI?

Secondo un lavoro recente, la proposta di una terapia intermittente ridurrebbe del 40% i costi della HAART senza avere un contestuale aumento dei costi per gli eventi avversi o le consultazioni. Tuttavia l'applicazione di questa strategia non ha fornito elementi soddisfacenti, in quanto i pazienti cui si interrompe la

terapia hanno più problemi clinici e nel lungo periodo costano di più.

Un'altra soluzione emergente ricalca lo schema di trattamento oncologico, una terapia di induzione con tanti farmaci e il suo mantenimento. Anche in questo caso i risultati preliminari non sono però particolarmente significativi.

Nell'approccio delle cosiddette valutazioni economiche

FIGURA 14.1

Anno	Numero	Spesa				Totale
		Ambulatoriale	Ricoveri	Farmaci	File F	
2004	24.525	32.457.948	53.295.276	31.963.598	107.185.600	224.902.421
2005	25.485	32.511.243	54.596.768	28.767.044	117.847.133	233.722.189
2006	26.661	34.937.897	57.056.691	31.546.103	132.406.172	255.946.864
2007	27.788	38.528.387	54.143.304	25.829.284	137.215.086	255.716.061
2004	Pro_Capite	1.323	2.173	1.303	4.370	9.170
2005	Pro_Capite	1.276	2.142	1.129	4.624	9.171
2006	Pro_Capite	1.310	2.140	1.183	4.966	9.600
2007	Pro_Capite	1.387	1.948	930	4.938	9.202

FIGURA 15.1 • REGIONE LOMBARDIA INCREMENTO PAZIENTI IN TRATTAMENTO 2004-2009

Anno	N	% vs anno prec	% vs 2004
2004	17955	-	-
2005	18544	+ 3,3	+ 3,3
2006	19849	+ 7,0	+ 10,5
2007	20917	+ 5,4	+ 16,5
2008	21721	+ 3,8	+ 21,0
2009	23721	+ 9,2	+ 32, 1

FIGURA 16.1 • VARIAZIONE DEGLI STATI DI SALUTE

HS	CD4	VL	2006 I S		2006 II S		2007 I S		2007 II S	
			N	%	N	%	N	%	N	%
1	<200	≥50	31	15.50	10	5.00	8	4.00	6	3.00
2		<50	5	2.50	17	8.50	15	7.50	10	5.00
3	200-349	≥50	21	10.50	13	6.50	15	7.50	9	4.50
4		<50	21	10.50	29	14.50	26	13.00	32	16.00
5	350-499	≥50	23	11.50	15	7.50	12	6.00	10	5.00
6		<50	25	12.50	32	16.00	29	14.50	34	17.00
7	≥500	≥50	20	10.00	16	8.00	15	7.50	14	7.00
8		<50	54	27.00	68	34.00	80	40.00	85	42.50

FIGURA 17.1 • VARIAZIONE DEGLI STATI DI SALUTE

HS	CD4	VL	2006 I S		2006 II S		2007 I S		2007 II S	
			N	%	N	%	N	%	N	%
1	<200	≥50	31	15.50	10	5.00	8	4.00	6	3.00
2										
3	200-349	≥50	21	10.50	13	6.50	15	7.50	9	4.50
4										
5	350-499	≥50	23	11.50	15	7.50	12	6.00	10	5.00
6										
7	≥500	≥50	20	10.00	16	8.00	15	7.50	14	7.00
8										

complete gli studi emergenti sostanzialmente si basano su delle rivalutazioni di dati di un singolo ospedale e corrono il rischio di essere considerate valide in termini generali quando lo sono solo in termini contestuali.

Nel caso della regione Lombardia si è voluto valutare il costo della cura del paziente HIV positivo dal punto di vista del finanziatore (regione).

Nello studio condotto da Paolo Bonfanti insieme ai colleghi dell'Università Carlo Cattaneo (LIUC) lo scopo è stato appunto quello di valutare il costo per la cura del paziente HIV-positivo dal punto di vista del finanziatore, cioè di Regione Lombardia. È stata fatta inoltre

una valutazione della relazione esistente tra le diverse componenti di costo (Ricoveri, File F, Farmaceutica, Gestione ambulatoriale) e di come la variazione degli stati di salute modifichi i costi. Nello studio sono stati suddivisi i pazienti per stato di salute, rispetto a due parametri uno riferito alla carica virale e l'altro costituito dai CD4 (**Figure 16.1 e 17.1**). Il messaggio sintetico di queste osservazioni è il seguente: è preferibile intercettare gli ammalati prima e trattarli prima, perché trattando e trattando bene, si ottengono vantaggi anche dal punto economico. ■

ASPETTI CLINICI DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO

Andrea Antinori | INMI "Lazzaro Spallanzani" I.R.C.C.S, Roma

La malattia dell'HIV è oggi essenzialmente una malattia cronica, lunga, caratterizzata da una fase precoce di invasione, seguita da una fase storicamente definita di "latenza clinica", che attualmente rappresenta però la fase in cui di fatto si stabilisce quel concetto di *chronical inflammation* che viene indicato come uno dei driver potenziali della patologia, in quanto da origine ad una malattia sistemica molto complessa. In seguito c'è la fase più avanzata, che un tempo gli epidemiologi definirono AIDS, utilizzando un termine finalizzato alla sorveglianza dell'emergenza di una malattia nuova, della quale non si capiva e non si sapeva che fosse

una malattia virale. Oggi sappiamo che quello che è la condizione avanzata di malattia non necessariamente è legato alle infezioni, ma può essere legato a una serie di manifestazioni che vanno dai quadri neurologici, dal danno endoteriale al rischio cardiovascolare, il danno renale ossia tutta una serie di aspetti di malattia molto più complessi. **(Figura 1.2)**

Se un paziente con diagnosi di AIDS alla fine degli anni Ottanta aveva una media di sopravvivenza più o meno di un anno, attualmente un paziente diagnosticato sieropositivo e che viene trattato in condizioni

FIGURA 1.2 • NATURAL HISTORY OF HIV DISEASE WITHOUT THERAPY

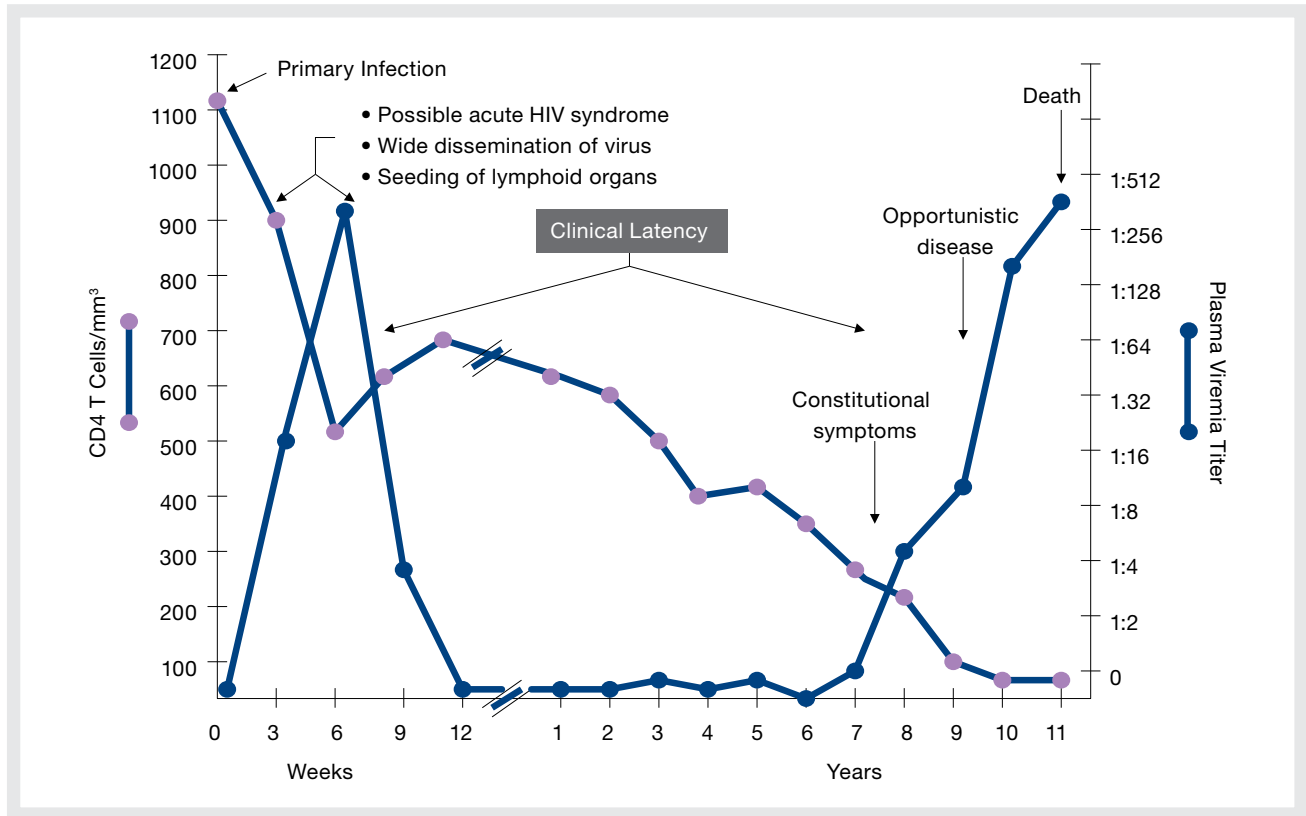


FIGURA 2.2 • DECLINING MORTALITY AS EARLY EFFECT OF FIRST ERA HAART IMPACT

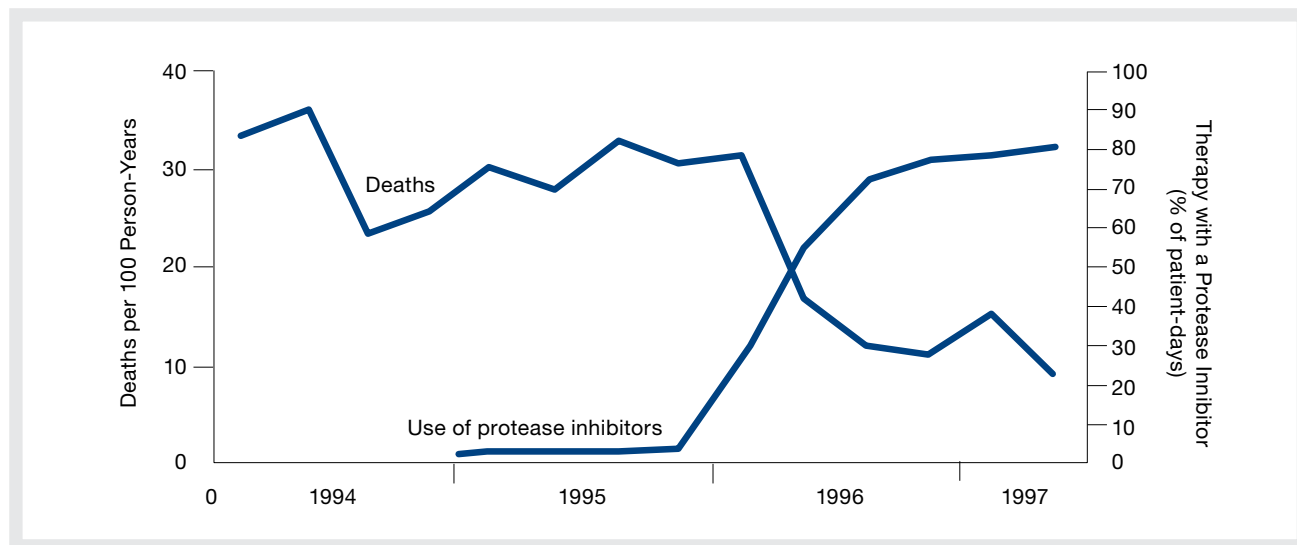


FIGURA 3.2 • EVOLVING GUIDELINES THROUGH 11-YEAR CHANGING FACE OF THERAPY

Recommended Antiretroviral Agents for Treatment of Established HIV Infection															
Preferred	Strong evidence of clinical benefit and/or sustained suppression of plasma viral load (2,42,43). One choice each from column A and column B. Drugs are listed in random, not priority, order: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Column A</td> <td style="width: 50%;">Column B</td> </tr> <tr> <td>Indinavir (AI)</td> <td>ZDV + ddl (AI)</td> </tr> <tr> <td>Nelfinavir (AI)</td> <td>d4T + ddI (AI)</td> </tr> <tr> <td>Ritonavir (AI)</td> <td>ZDV + ddC (AI)</td> </tr> <tr> <td>Saquinavir - SGC* (AI)</td> <td>ZDV + 3TC # (AI)</td> </tr> <tr> <td>Ritonavir + Saquinavir SGC or HGC ** (BI)</td> <td>d4T + 3TC # (AI)</td> </tr> <tr> <td>Efavirenz (AI)</td> <td></td> </tr> </table>	Column A	Column B	Indinavir (AI)	ZDV + ddl (AI)	Nelfinavir (AI)	d4T + ddI (AI)	Ritonavir (AI)	ZDV + ddC (AI)	Saquinavir - SGC* (AI)	ZDV + 3TC # (AI)	Ritonavir + Saquinavir SGC or HGC ** (BI)	d4T + 3TC # (AI)	Efavirenz (AI)	
Column A	Column B														
Indinavir (AI)	ZDV + ddl (AI)														
Nelfinavir (AI)	d4T + ddI (AI)														
Ritonavir (AI)	ZDV + ddC (AI)														
Saquinavir - SGC* (AI)	ZDV + 3TC # (AI)														
Ritonavir + Saquinavir SGC or HGC ** (BI)	d4T + 3TC # (AI)														
Efavirenz (AI)															
Alternative	Less likely to provide sustained virus suppression, or data inadequate (44,45). Nevirapine or delavirdine + 2 NRTIs (Column B, above) *** (BI)														
Not generally Recommended	Strong evidence of clinical benefit but initial virus suppression is not sustained in most patients (46-49) 2 NRTIs (Column B, above) [†] (CI)														
Not Recommended	Evidence against use, virologically undesirable, or overlapping toxicities. All monotherapies ** (DI) d4T + ZDV (DI) ddC + ddl *** (DII) ddC + d4T *** (DII) ddC + 3TC (DII)														

* Virologic data clinical with saquinavir-SGC (Fortovase) are limited in comparison with other protease inhibitors.

** Use of ritonavir mg b,i,d, with saquinavir-SGC (Fortovase) mg b,i,d, results in similar drug exposure and antiretroviral activity as when using mg b,i,d, of saquinavir-HGC (Invirase) in combination with ritonavir. However, this combination with Fortovase has not been extensively studied, and gastrointestinal toxicity may be greater when using Fortovase.

*** The combination of any of the 3 available NNRTIs + 2 NRTIs can suppress viremia to undetectable levels in the majority of patients remaining on treatment for >28 weeks. An efavirenz containing regimen has been shown to compare favorably to a PI-containing regimen with regard to suppression of viremia through 36 weeks; such head-to-head comparative trials have not been performed with nevirapine or delavirdine. Of note, use of efavirenz, nevirapine or delavirdine may result in resistance that precludes efficacy of any other member of this drug class.

High-level resistance to 3TC develops within 2-4 weeks in partially suppressive regimens; optional use is in 3-drug antiretroviral combinations that reduce viral load to undetectable levels.

† Use saquinavir-HGC (Invirase) is generally not recommended, except in combination with ritonavir.

** Zidovudine mono therapy may be considered for prophylactic use in pregnant women with low viral load and high CD4⁺T cell counts to prevent perinatal transmission, as discussed under "Considerations in the Pregnant Women".

*** This combination of NRTIs is not recommended based on lack of clinical data using the combination and/or overlapping toxicities.

di buona riserva immunologica con una età relativamente giovane, ha una attesa di vita potenziale che può arrivare oltre 50 anni. In questo lasso di tempo è stato possibile capire che dietro l'AIDS c'è un'altra malattia, una malattia che tempo fa non aveva neanche il tempo di manifestarsi, perché quando c'era l'AIDS i pazienti morivano tutti molto presto. Oggi invece, con il prolungamento della sopravvivenza, siamo di fronte ad una malattia diversa, fatta di diverse morbilità, di associazioni di problemi che sono completamente differenti su cui la terapia ha un impatto molto forte. **(Figura 2.2)**

Il lavoro della svolta, alla fine degli anni 90, ha in qualche misura cambiato un po' la faccia della malattia, ci dice che non tutte le terapie potenti sono fatte di inibitori di proteasi; questo significa che l'approccio alla malattia è cambiato in maniera radicale, soprattutto nelle prime linee. **(Figura 3.2)**

Questo lavoro della coorte del Royal Free di Londra, evidenzia che, indipendentemente dalle caratteristiche delle popolazioni infettate, esiste un significativo incremento della risposta antivirale nel corso del

tempo, cioè le terapie degli ultimi dieci anni hanno garantito una sempre maggiore efficacia virologica, e contestualmente una sempre maggiore riduzione dei fallimenti. **(Figura 4.2)**

Si rileva infatti una riduzione della tendenza del secondo fallimento virologico, quello che apre la porta al multi fallimento e alla multi resistenza, che è costante nel corso del tempo, tra la metà degli anni Novanta e fino al 2005, ossia una riduzione progressiva legata alla maggiore efficacia delle terapie e quindi alla maggior generazione di resistenza, che poi è il driver principale della genesi del fallimento. I nostri pazienti oggi falliscono molto meno e quindi riescono a mantenere le terapie in modo più persistente e molto più lungo. Questo aspetto è utile sia in termini clinici sia in termini di costi, perché un paziente fallito costa mediamente di più in quanto necessita di interventi più complessi, perché le terapie di seconda, terza, quarta linea sono mediamente più costose, perché ci si trova a dover utilizzare più farmaci o procedure costose, perché i controlli possono essere più frequenti e perché i pazienti sono più instabili; tutto questo genera chiaramente un costo maggiore.

FIGURA 4.2 • INCIDENCE OF SECOND VIROLOGICAL FAILURE DECLINING OVER TIME

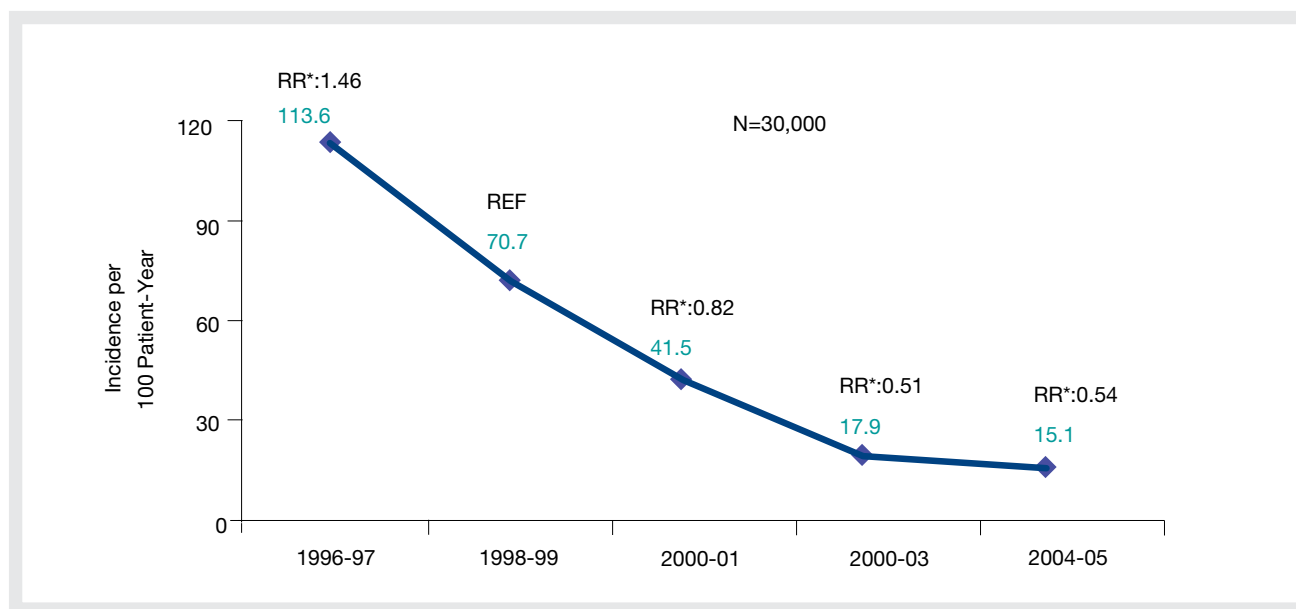


FIGURA 5.2 • RISK OF DEATH: NA-ACCORD STUDY

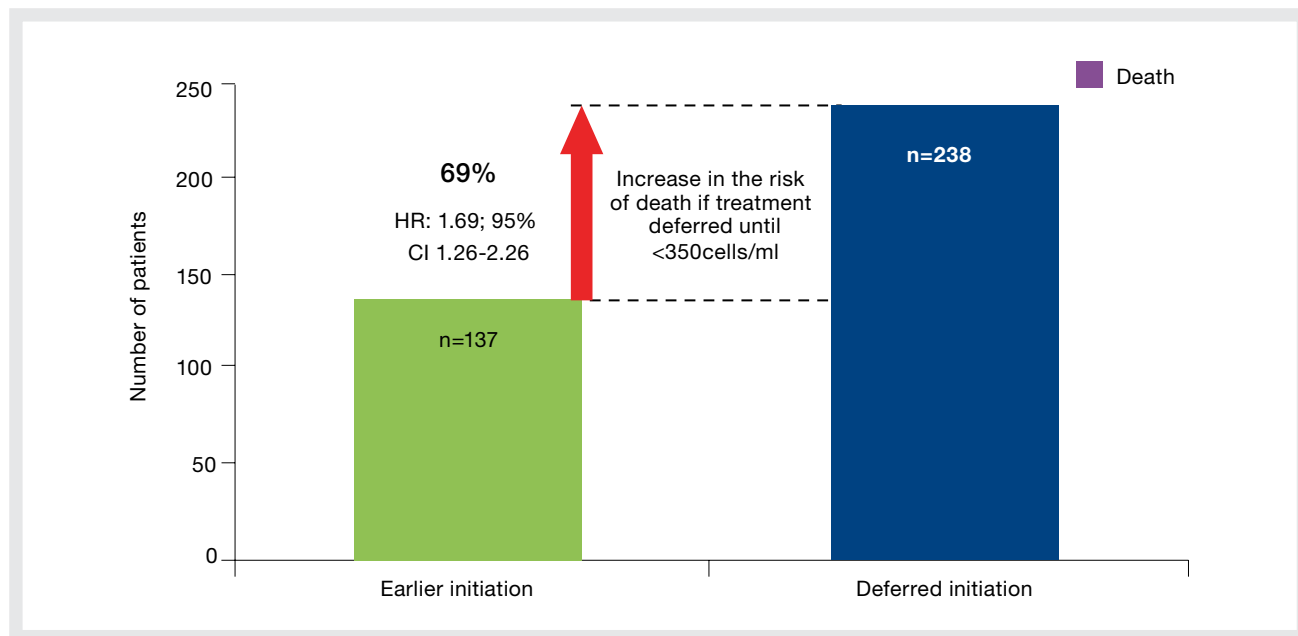
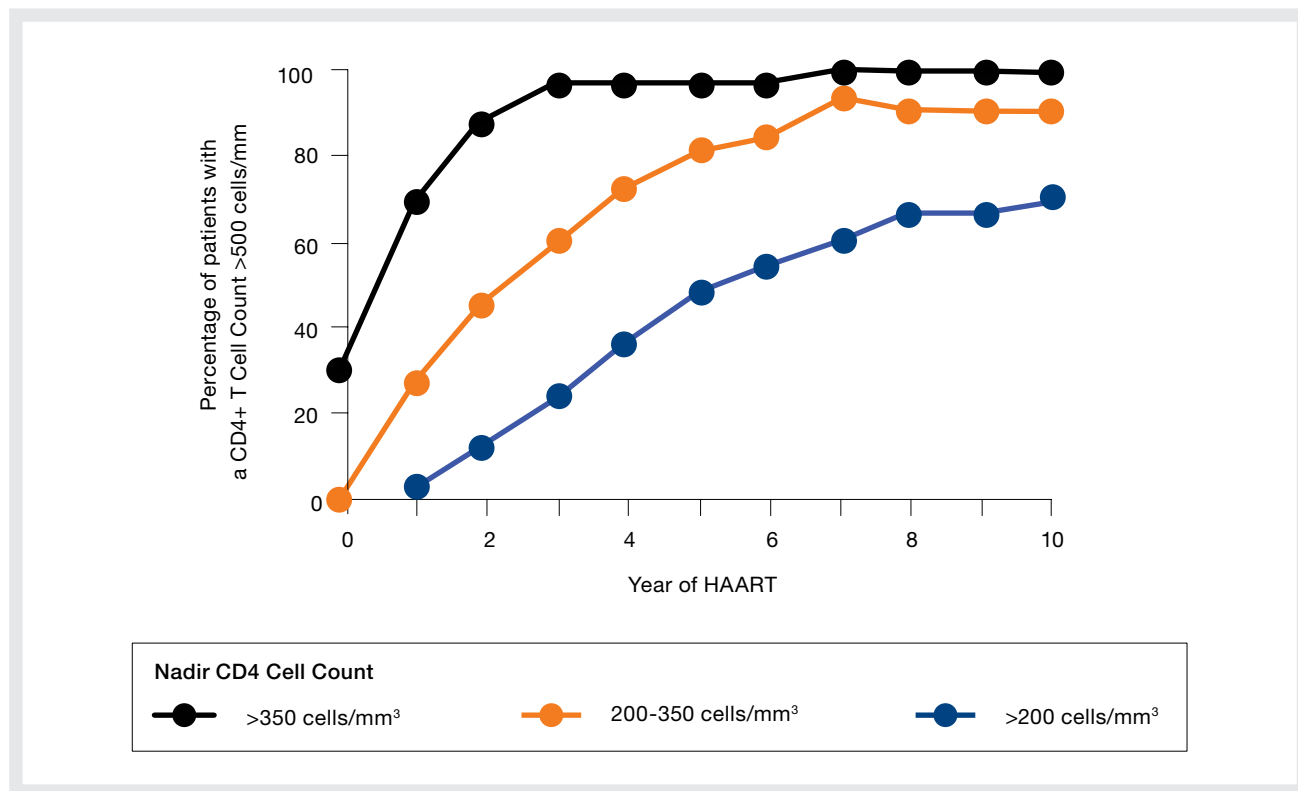


FIGURA 6.2 • PERCENTAGE OF PATIENTS WITH A CD4+ CELL COUNT IN THE NORMAL RANGE OVER 10 YEARS, BY CD4+ CELL COUNT BEFORE INITIATION OF THERAPY



Quindi avere tutti i pazienti in prima linea di terapia a meno di 50 copie è sicuramente più conveniente da un punto di vista economico.

Dal punto di vista clinico questo nuovo approccio si gioca su tre passaggi: l'anticipo del trattamento, la scelta e il mantenimento della prima linea.

Oggi una delle potenziali strategie elettive consiste nel semplificare, o comunque modificare il regime di trattamento, anche in assenza di un fallimento virologico in cui il trattamento deve essere obbligatoriamente modificato. Lo switch, o semplificazione, è quella modifica del trattamento a cui non corrisponde un fallimento virologico, ma che viene attuata per altri motivi: per ridurre la tossicità, per aumentare la convenienza e l'aderenza dello schema, per aumentare la persistenza del successo virologico, per ridurre i costi.

Nel corso dell'ultimo anno si è verificato un piccolo terremoto generato soprattutto dal documento HHS uscito a dicembre del 2009, le linee guida aggiornate ogni anno dal Department of Health Human Service degli Stati Uniti. In questa versione 2009 il documento sceglie una linea molto diversa da quella che era stata la tendenza nel passato.

Secondo gli approcci precedenti, negli ultimi 10 anni fino circa 3 anni fa, vi era una tendenza progressiva – sulla base di una serie di studi di coorte - all'abbassamento del livello di CD4 a cui era considerato ottimale l'inizio del trattamento.

Il documento di HHS nel 2009, recependo alcuni studi fondamentali dice invece essenzialmente questo: "iniziare la terapia comunque in tutti i soggetti che hanno meno di 500CD4". Si ritorna quindi a quanto proposto a metà degli anni Novanta, quando furono messe a punto le prime terapie potenti, e si discute sulla possibilità di offrire o di trattare comunque il paziente anche al di sopra dei 500 CD4, soprattutto se ci sono una serie di condizioni cliniche in cui la terapia si può iniziare o si deve iniziare a prescindere indipendentemente dal livello di CD4.

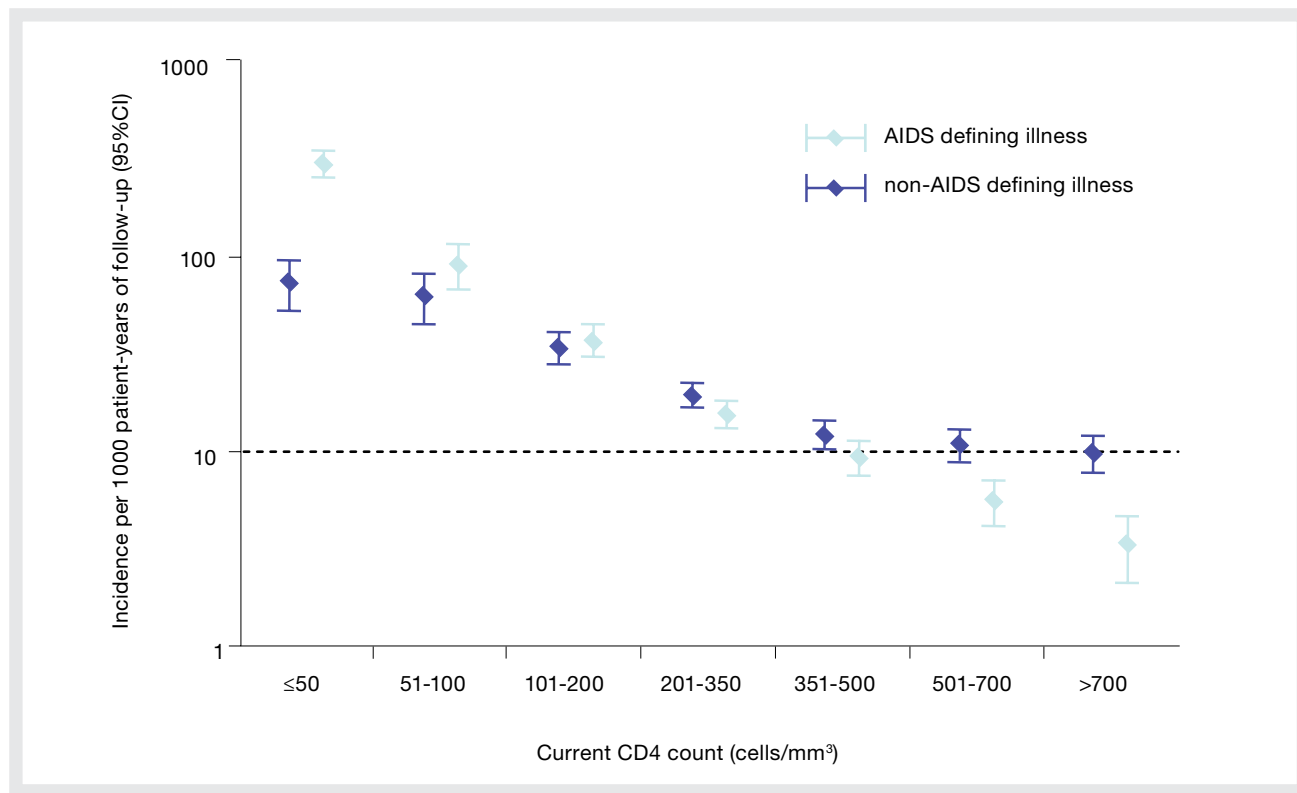
Il documento della IAS nella sua versione americana sposta forse ancora più avanti questo parametro, in quanto propone il trattamento per tutti sotto i 500 e considera il trattamento per quasi tutti al di sopra dei 500 a meno che noi siano degli elite controller. Gli elite controller sono quei soggetti che riescono a controllare l'infezione mantenendo una viremia non rilevabile anche in presenza o assenza di terapia, sono cioè controllori naturali della terapia e quindi una popolazione molto residuale.

Quindi se escludiamo gli elite controller, i soggetti che hanno livelli di CD4 stabili, bassi livelli di carica virale in assenza di trattamento, ossia una piccola frazione, il trattamento deve essere considerato in tutti i soggetti anche sopra i 500. La scuola americana di fatto ha quindi spostato completamente l'orizzonte proponendo una logica di trattamento per tutti, alla luce di una serie di benefit che sono clinici ma sono anche di tipo epidemiologico.

L'Europa ha assunto in questo senso una posizione un po' più conservativa sull'inizio del trattamento. Il documento EACS, che è il documento per la società europea clinica sull'AIDS, non accetta l'idea di iniziare il trattamento sopra i 500CD4 e l'inizio del trattamento viene preso in considerazione al di sotto dei 500 e sopra i 350 CD4 solo in presenza di alcune condizioni particolari, ossia soggetti in cui il rischio di progressione clinica sia più elevato e solo essenzialmente in età avanzata, la presenza di una co-infezione con virus C, la presenza di uno slop, cioè con un declino di CD4 abbastanza rapido, superiore alle 150 cellule l'anno e a una presenza di elevati livelli di cariche virali al di sopra delle centomila copie, o in caso di epatite B da trattare (co-trattamento).

A luglio del 2009 sono uscite le linee guida italiane, frutto della collaborazione di oltre 70 colleghi specialisti di varie discipline, in primo luogo infettivologi ma anche, virologi, immunologi e rappresentanti dell'associazione dei pazienti, quindi un panel complesso e molto articolato.

FIGURA 7.2 • INCIDENCE OF AIDS-DEFINING & NON-AIDS DEFINING ILLNESS AND CURRENT CD4 COUNT IN EUROSIDA STUDY



Questo documento concorda in alcuni punti sulla proposta americana relativa all'inizio del trattamento, in particolare per quanto riguarda il livello sotto i 500. Al di sopra dei 500, invece, il documento europeo adotta una proposta più cauta.

In questo senso lo studio chiave che ha fatto spostare la raccomandazione del DHHS a trattare tutti sotto i 500 e anche a proporre un trattamento sopra i 500 del 50% del panel è lo studio di coorte NA. **(Figura 5.2)**

Si tratta di una coorte Nord Americana, quindi abbastanza ristretta geograficamente rispetto alle grandi coorti Europee, ma molto bene costruita dal punto di vista dei dati, soprattutto per quanto concerne il controllo delle cause delle morti.

Il lavoro è stato pubblicato a metà del 2009 sul New England, e riporta un incremento molto forte del rischio di morte, non di semplice di progressione clinica, scendendo dall'inizio di terapia sotto i 350 rispetto a chi inizia la terapia al di sopra dei 350 CD4. Lo

studio era infatti strutturato su due coorti diverse in cui, con metodo osservazionale, venivano confrontati i risultati di un inizio terapia immediato o sotto un determinato livello di CD4: nella coorte in cui si misurava l'effetto dello scendere sotto i 500 rispetto a iniziare sopra i 500, l'incremento del rischio di morte era quasi di 2 volte superiore. Sulla base di questo studio i clinici americani hanno ritenuto di non aver bisogno d'altro, spostando la teoria del recupero iniziale dell'inizio più precoce del trattamento.

Tuttavia esistono altri fattori da valutare; uno di questi, ad esempio, è il recupero immunologico; chi inizia in una fascia di livelli più bassi di CD4 in qualche modo non riesce ad arrivare agli stessi risultati che possiamo osservare iniziando con la terapia precocemente.

Il recupero immunologico non è un fattore da sottovalutare, come si evidenzia ad esempio nel caso delle cosiddette malattie non AIDS definenti, ossia gli eventi

FIGURA 8.2 • START STUDY: STRATEGIC TIMING OF ANTIRETROVIRAL TREATMENT

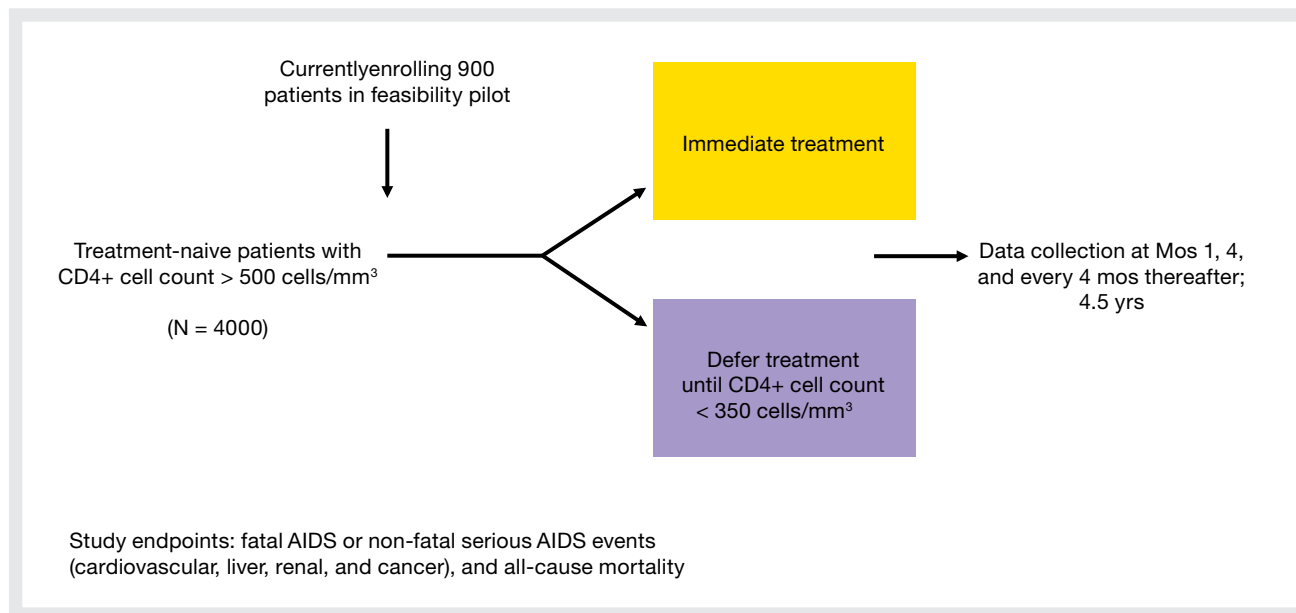


FIGURA 9.2 • COSTO-EFFICACIA DELL'INIZIO PRECOCE DELLA TERAPIA ARV

Parametro dello studio	Mauskopf et al. 2005 ¹	
Modello costo-efficacia	Markov	
Prospettiva	Non riportata	
Orizzonte temporale	25 anni	
Riferimento di costo anno	2001	
Costi diretti inclusi	Farmaci, monitoraggio della malattia, trattamento	
Costi indiretti inclusi	Non riportati	
Trattamento precoce (CD4 cellule/mm ³)	200–350	≥350
Trattamento ritardato (CD4 cellule/mm ³)	<200	200–350
Costo per QALY; trattamento precoce vs ritardato (totale)	\$25,806	\$31,266

di comorbilità che, non essendo inclusi nella definizione di caso di AIDS dei CDC ultima versione 1993, mai più emendata e ancora in uso, vengono così identificati “a rovescio” (**Figure 6.2 e 7.2**). Anche in questo caso le condizioni di CD4 anche intermedio espongono comunque ad un incremento del rischio di questi eventi; pertanto, anche a livelli di recupero incompleto, ossia al di sotto delle 5/700 cellule, il rischio di alcune manifestazioni morbose rimane mediamente abbastanza elevato. Il paziente non andrà incontro ad infezione opportunistica grave come la pneumocistosi o la

tocsoplasmosi cerebrale, o il linfoma primitivo del cervello, ma potrebbe comunque incorrere in altri eventi quali il carcinoma del polmone, il cui rischio è nella nostra popolazione di pazienti anche in trattamento circa 2 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale, o il carcinoma dell’ano retto soprattutto nella popolazione omosessuale di sesso maschile, o altre manifestazioni meno usuali.

Queste è la clinica dell’HIV oggi, dominata da epatopatie, da pazienti co-infetti, tumori, manifestazioni

FIGURA 10.2 • ESTIMATED LATE DIAGNOSIS OF HIV INFECTION BY PREVENTION GROUP AMONG ADULTS AGED ≥15 YEARS, UK 2008 STUDY

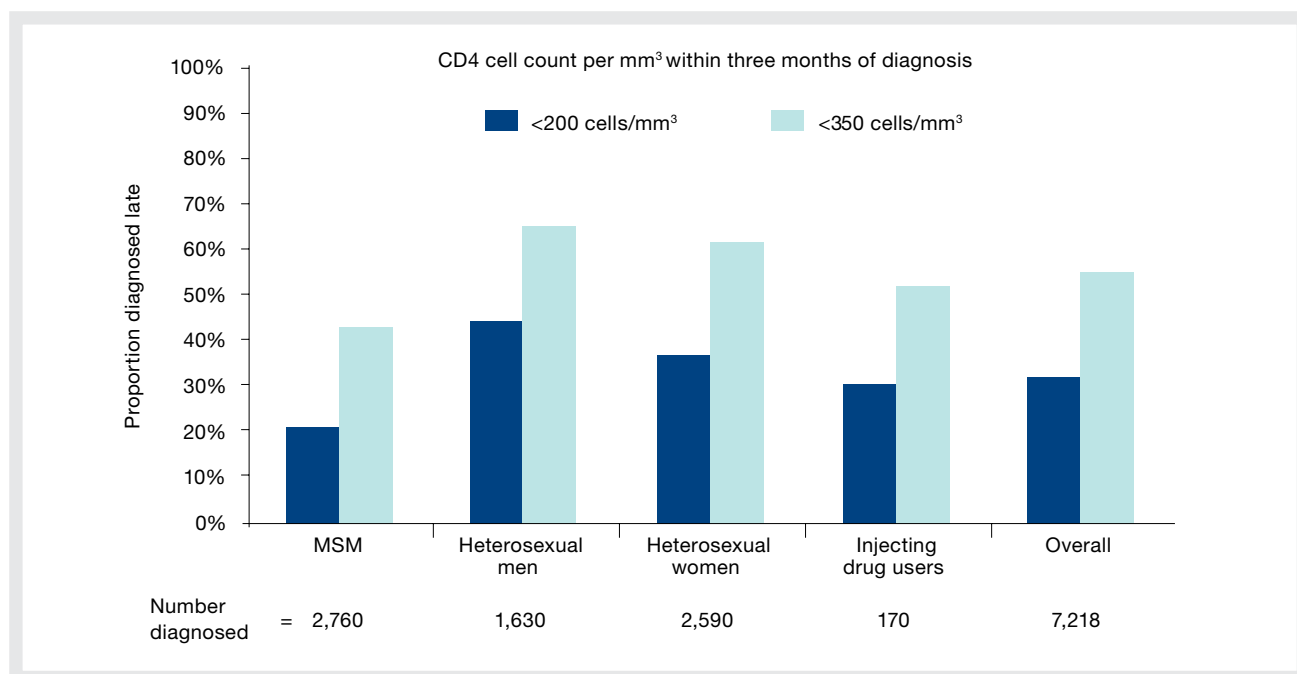
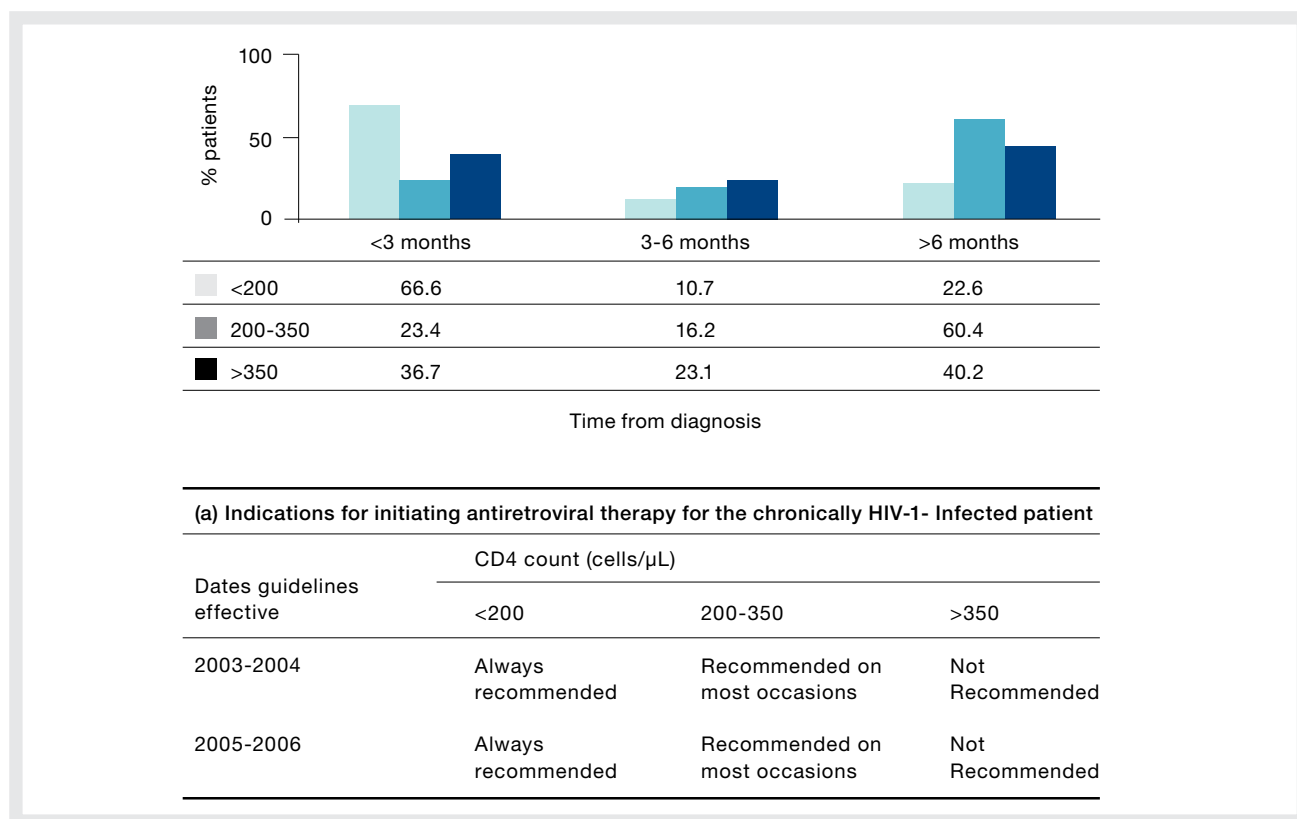


FIGURA 11.2 • TIME FROM DIAGNOSIS TO STARTING TREATMENT, BY PRETREATMENT CD4 COUNT (CELLS/ML)



d'organo, e in misura inferiore dalle infezioni opportunistiche, a meno che il paziente non si presenti alla prima osservazione molto tardivamente; in questo caso ha lo stesso quadro di venti anni fa.

Un altro elemento importante arriva dalla pubblicazione del 2010 del gruppo British Columbia, poi pubblicato su Lancet, che ha segnato una vera e propria svolta, in quanto sostiene che la terapia non serve solo per prevenire la morbilità della malattia, ma anche per ridurre il rischio di trasmissione, ossia serve anche per ridurre il trend dell'epidemia. La terapia data a tutti, o comunque data ad una grossa fetta della popolazione, serve anche per ridurre il numero di nuove infezioni. Questa osservazione, oltre ad essere un evento in termini di sanità pubblica, comporta chiaramente anche un risparmio di risorse.

In Europa l'approccio del trattamento immediato per tutti non ha avuto un riscontro particolarmente convinto; le perplessità in proposito sono state alla base dello studio randomizzato "Start". Questo studio vuole valutare l'eventuale differenza in termini di eventi AIDS o morte in chi comincia prima il trattamento sotto una soglia di 350 CD4. Le premesse dello studio hanno messo un po' in crisi gli americani che, avendo due documenti nazionali in cui si sostiene la necessità di trattare tutti sotto i 500 e di trattare e di provare a offrire il trattamento anche sopra i 500 CD4, si trovano di fronte ad un lavoro in cui il paziente non può incominciare il trattamento se non quando scende sotto i 350 (**Figura 8.2**).

Ci si chiede a questo punto se il trattare prima abbia un senso dal punto di vista economico. (**Figura 9.2**). Lo studio di costo efficacia in **Figura 9.2** presentato lo scorso congresso dell'EACS di Colonia, riporta un incremento dei costi intorno all'1-2%, rispetto all'allargamento dei criteri di inclusione del trattamento, perché non sono poi tanti i pazienti che aspettano di iniziare il trattamento in quella fascia di CD4, perché purtroppo molti dei pazienti che dovrebbero iniziare precocemente arrivano tardi all'infezione.

Il problema della presentazione tardiva, che dipende da una serie di questioni, non ultima la scarsità di offerta del test, viene identificato da recenti contributi europei, ad un livello di 350. Questo limite sembra essere più confacente per definire un paziente tardivo, sia perché un paziente a meno di 350 viene messo in terapia subito e quindi non ha un criterio d'ingresso equivoco all'interno del trattamento, sia perché il rischio di morte nei soggetti con meno di 350 CD4 è significativamente più elevato.

Nel caso dei dati provenienti dal sistema di sorveglianza inglese (**Figura 10.2**), che prende in considerazione circa ottomila casi l'anno, il 50% si presenta con meno 350 CD4, ossia una malattia conclamata. Se ne deduce che il fenomeno della presentazione tardiva è un fenomeno impressionante in termini di numeri, è un fenomeno che genera ritardo diagnostico, difficoltà terapeutiche, aumento delle morbilità, aumento delle complicanze, riduzione delle sopravvivenza, aumento del rischio di morte, aumento dei costi.

Nella **Figura 11.2** emerge chiaramente che sia pazienti che hanno CD4 iniziale maggiore di 500, sia pazienti che hanno un CD4 iniziale inferiore a 400, quando scendono a 200 CD4 presentano ancora un 40% di popolazione non trattata. Ciò significa che oltre al ritardo diagnostico, cioè al paziente che si presenta tardi perché scopre tardi di essere positivo, c'è un ritardo di accesso alle cure che è generato da fattori che sono diversi; in primo luogo il medico che non lo mette in trattamento, in secondo luogo il paziente che non vuole essere trattato. Ma tra questi scenari, nel contesto italiano, assume una maggior rilevanza il fenomeno del medico che non mette in trattamento il paziente perché è convinto che quella soglia sia ancora quella buona.

All'interno della selezione dei regimi di trattamento, secondo le linee guida DHHS, ci sono dei coefficienti di spesa molto diversi (**Figura 12.2**).

Le linee guida Italiane riaffermano, come tutte le al-

FIGURA 12.2 • DHHS GUIDELINES 2009: MONTHLY COSTS IN EUROS OF MAIN FIRST-LINE PREFERRED OR ALTERNATIVE REGIMENS

Preferred	Alternative
EFV+TDF/FTC = € 653	LPV/r+TDF/FTC = € 815
ATV/r+TDF/FTC = € 814 (ATV/r+ABV/3TC = € 749)	SQV/r+TDF/FTC = € 746
DRV/r+TDF/FTC = € 919	NVP+ZDV/3TC** = € 503
RAL+TDF/FTC = € 1.188	
LPV/r+ZDV/3TC* = € 691	

* Only for pregnant women

** Except in patients with moderate–severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C) or women with pre ARV CD4 >250 cells/mm³

FIGURA 13.2 • WEIGHING THE OPTIONS: TDF/FTC VS ABC/3TC

Regimen	Advantages	Disadvantages
ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> High level of efficacy in clinical trials with EFV or boosted PIs Similar efficacy to TDF/FTC in HEAT regardless of BL HIV-1 RNA HSR can be safely avoided with HLA-B*5701 assay 	<ul style="list-style-type: none"> Preferred option only in IAS-USA guidelines Potential for HSR reaction to ABC Inferior response in pts with BL HIV-1 RNA > 100,000 c/mL in ACTG 5202 Association with risk of MI in some studies
TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> High level of efficacy in clinical trials with EFV or boosted PIs Coformulated with EFV as QD regimen Preferred option in DHHS and IAS-USA guidelines 	<ul style="list-style-type: none"> Caution in pts with renal insufficiency Long-term nephrotoxicity and tubular toxicity not fully understood Should not be coadministered with other nephrotoxic drugs Bone toxicity

TDF/FTC = € 439 ABV/3TC = € 398 ZDV/3TC = € 314

FIGURA 14.2 • PROIEZIONE DEL RISPARMIO PER SWITCH DA PI/R A (EFV/TDF/FTC)

HAART	Costo/mese HAART	Costo Previsto (EFV+TDF+FTC)	Risparmio	Risparmio %
LPV/r+Truvada	815.30	653.32	161.98	19.86
LPV/r+Kivexa	773.63	653.32	120.31	15.55
ATV/r+Truvada	814.32	653.32	161.00	19.77
ATV/r+Kivexa	773.65	653.32	120.33	15.55
ATV+Kivexa	927.99	653.32	274.67	29.59
fAMP/r+Truvada	805.09	653.32	151.77	18.85
MEDIA	818.33		165.01	

Applicabilità (PI/b con HIV-RNA<50)	Risparmio Medio/mese
40% dei ca. 1408 pz (632 LPV/r; 513 ATV/r; 153 FAMP/r). Gli altri esclusi per:	83.905,54
• 47% in ≥2° linea	
• 5% probabili discontinuation per SNC (De Jesus)	
• 10% donne a rischio gravidanza e disturbi psi.	
• 5% con primary NNRTI-mut	

FIGURA 15.2 • SWITCHMRK -1 AND -2: VIROLOGIC OUTCOMES AT WK 24, NC = F

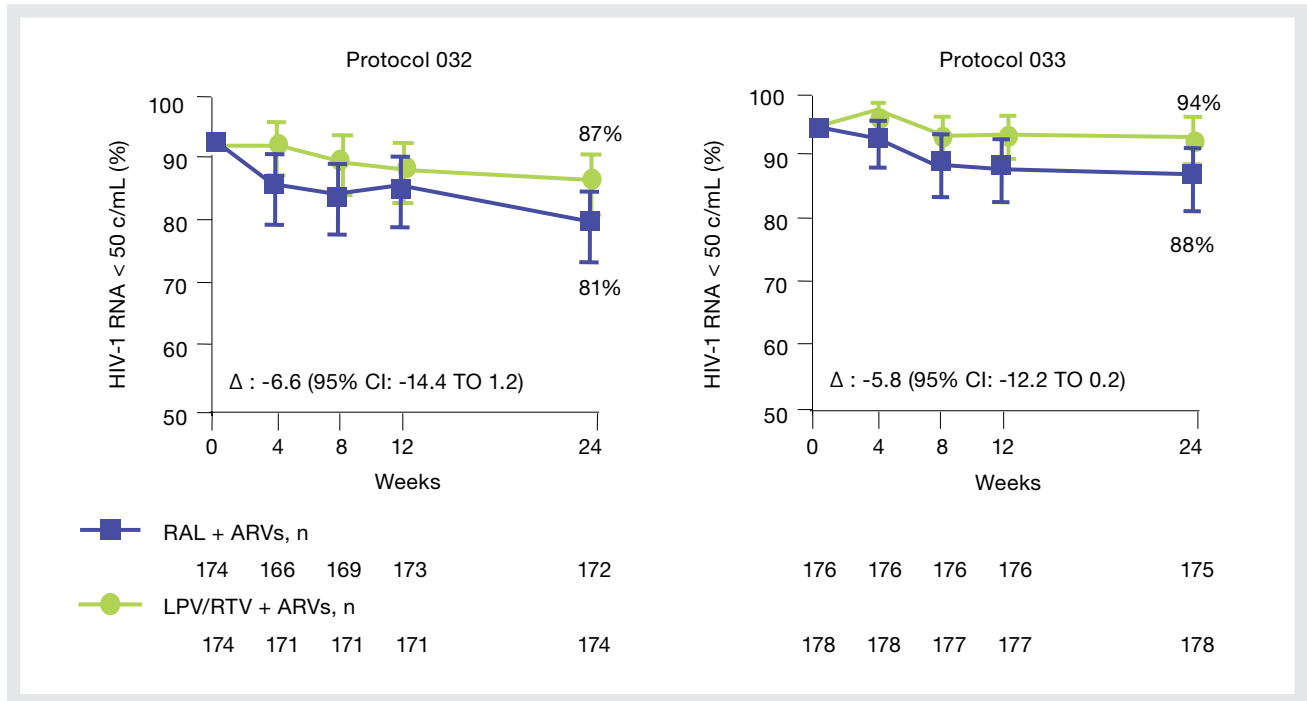


FIGURA 16.2 • PROPORTION HIV RNA <50C/ML BY ADHERENCE LEVEL IN PATIENTS TREATED WITH FDC OF EFV/TDF/FTC AND PI/R REGIMENS

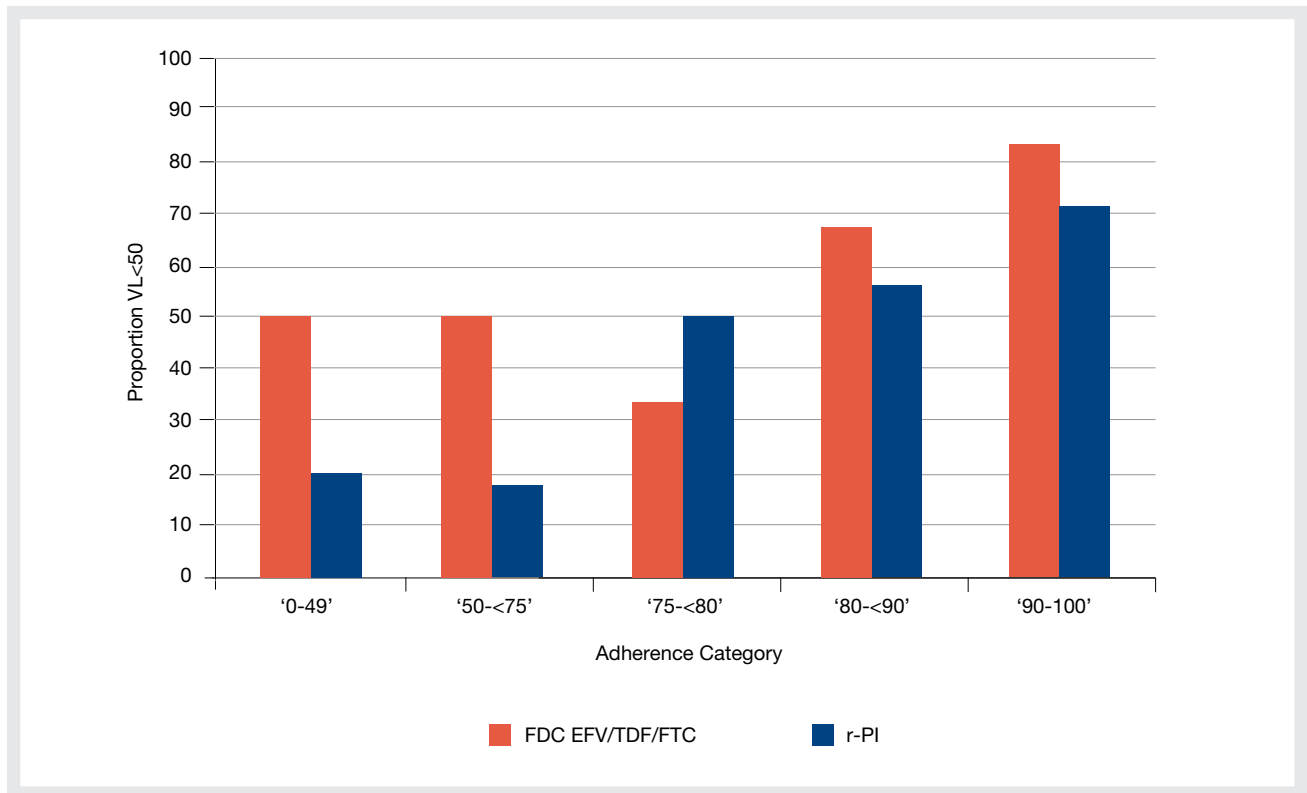
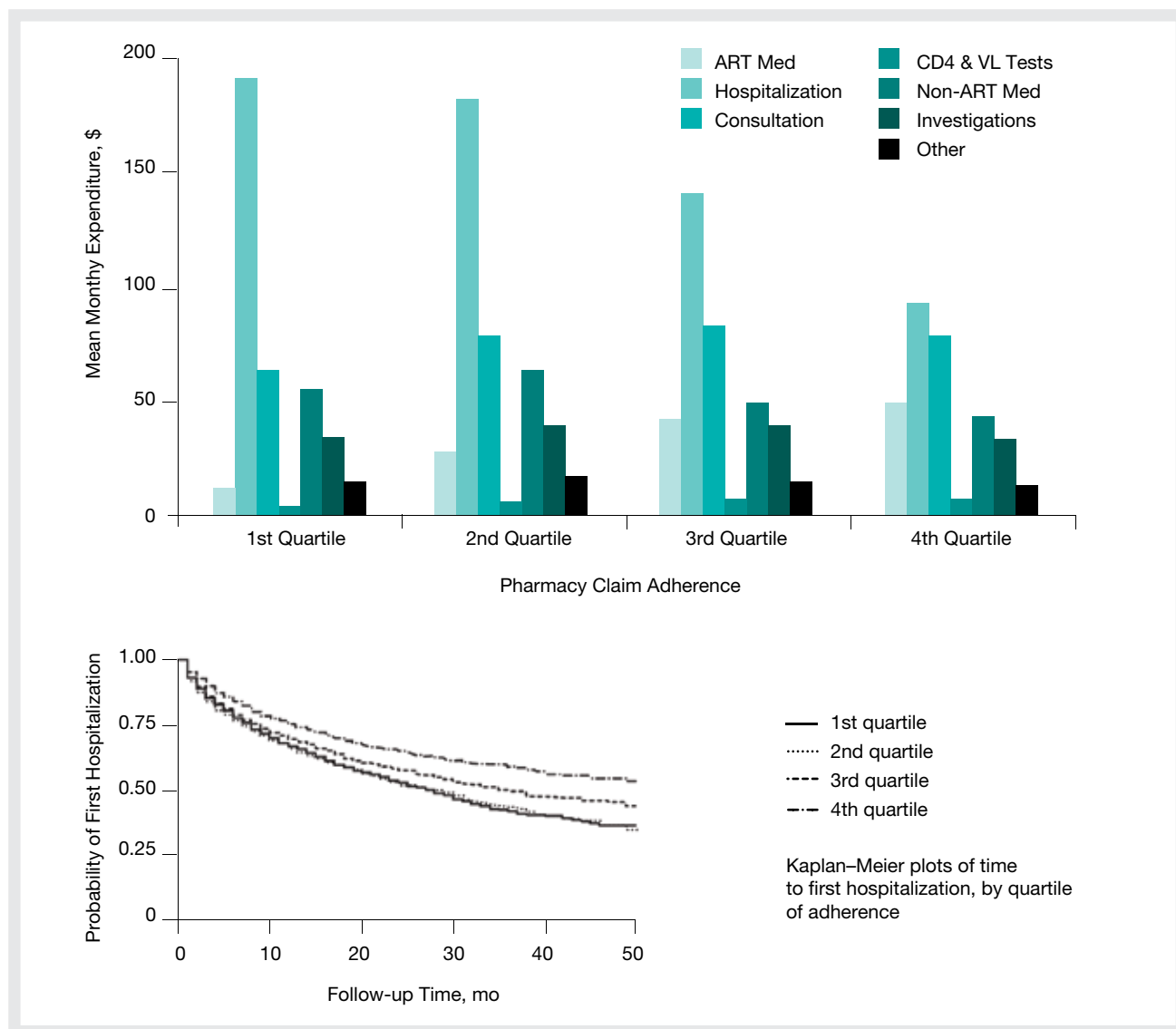


FIGURA 17.2 • COSTS, BY PHARMACY CLAIM ADHERENCE QUARTILE OF ART



tre, di non iniziare un trattamento senza un backbone nucleosidico.

Nelle scelte la combinazione di Tenofovir Emtricitabina è quella che fornisce maggiori evidenze, rispetto ad esempio a Combivir che, pur costando meno, solleva una serie di problemi rispetto invece a regimi che risparmiano gli analoghi timidinici, ossia quella componente della classe degli analoghi nucleosidici legata in primo luogo all’AZT. I dati dimostrano infatti come in questo caso ci siano vantaggi di efficacia e soprattutto di tossicità e tollerabilità nel breve, medio e lungo periodo.

Le differenze di efficacia sono nell’ordine di 2 volte e mezzo, per esempio con alcuni backbone, quale è Abacavir, che è un backbone più nuovo dell’AZT; è chiaro che queste terapie comunque devono essere considerate nell’approccio alla prima linea.

Diverso è il discorso per quanto riguarda farmaci con un grado di raccomandazione inferiore come Raltegravir che ha un solo studio registrativo e non è quasi mai stato utilizzato in prima linea nella pratica clinica.

Questo è uno studio pubblicato nel 2008 da ACTG,

l'organismo istituzionale a cui NICE ha deputato la funzione di sviluppare trial indipendenti, istituzionali su questa patologia (**Figura 13.2**).

La combinazione di Lopinavir con 2 analoghi nucleosidici rispetto a Efavirenz o analoghi nucleosidici ha dato risultati di insufficiente risposta virologica rispetto alle combinazioni basate su Efavirenz, con uno svantaggio anche in termini di costi.

Anche nel confronto tra Efavirenz e Atazanavir, che è il farmaco inibitore delle proteasi più recente che si usa in prima linea, c'è una sostanziale equivalenza. Ne consegue che non tutti i farmaci della stessa classe sono uguali, anche se i costi possono essere sovrapponibili perché hanno performance differenti.

Un ulteriore elemento nella considerazione dei driver principali di incremento dei costi negli ultimi anni è costituito dagli switch: risparmiare tossicità non è solo etico su un piano clinico, ma è anche conveniente sul piano economico perché risparmia complicanze.

In **Figura 14.2** sono riportati i dati relativi ai risparmi previsti per switch da PI a regimi contenenti NN, ossia il passaggio da un inibitore di proteasi con cui si è iniziata la terapia di prima linea a una terapia con un non nucleosidico, rappresenta un forte elemento di risparmio della spesa.

Un altro aspetto da considerare è la questione dell'aderenza, storicamente uno dei maggiori problemi di qualsiasi terapia cronica. Attualmente l'aderenza è migliorata moltissimo in relazione ai cambiamenti occorsi nei regimi di trattamento (**Figura 15.2**), come emerge dai dati del gruppo di Bangsberg a San Francisco su quello che è il vantaggio di aderenza con formulazioni fix combination. (**Figura 16.2**)

Anche l'aderenza ha quindi un vantaggio sui costi, (**Figura 17.2**) come evidenziano i dati del lavoro del gruppo sudafricano dove emerge che l'aderenza al trattamento è in grado di controllare altre componenti della spesa tra cui l'ospedalizzazione. ■

L'IMPATTO SOCIALE E GLI ASPETTI CLINICI DELL'HBV

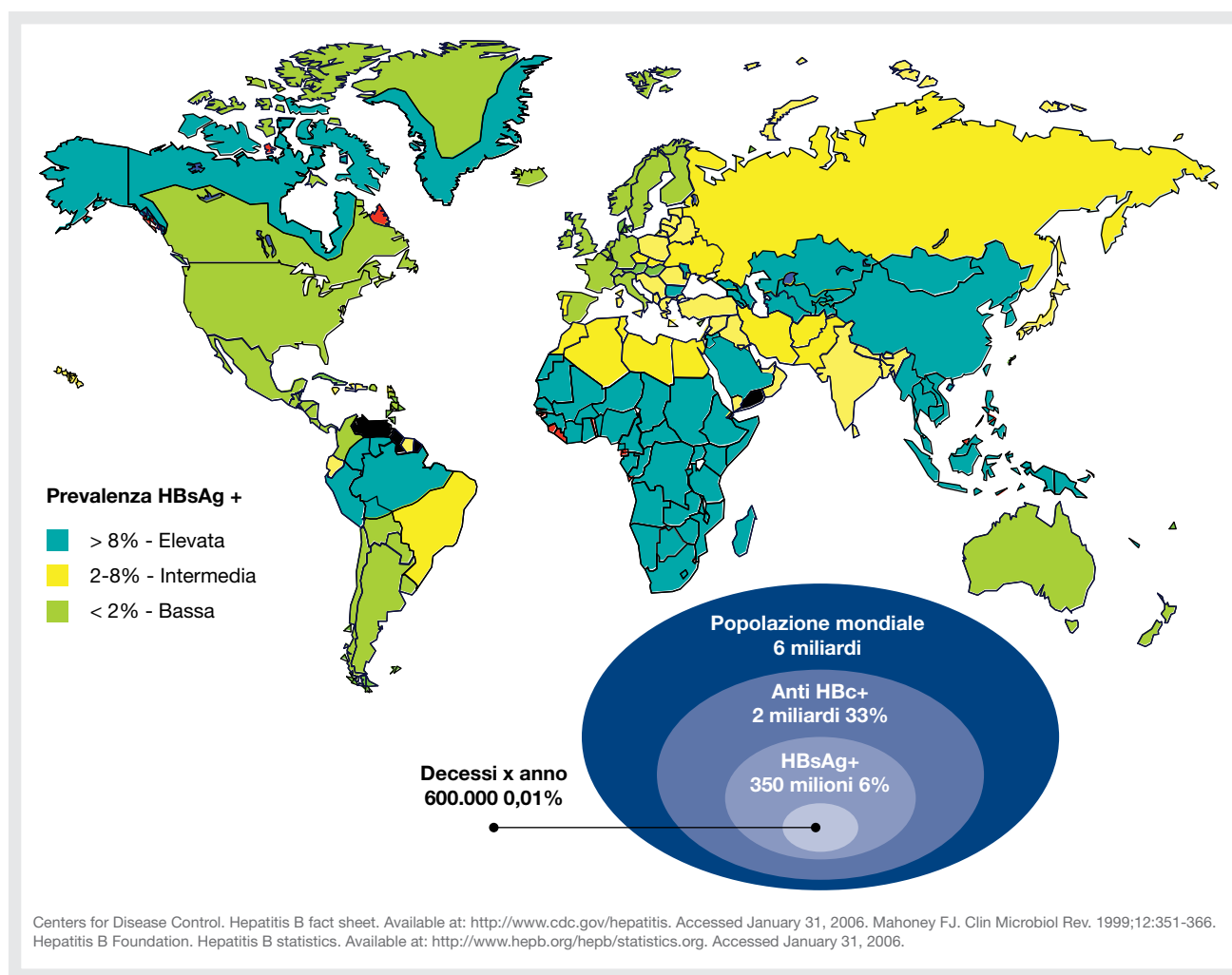
Massimo Puoti | Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Gloria Taliani | Università La Sapienza, Roma

Il problema della sostenibilità per l'Epatite B è un problema di enorme rilevanza. In primo luogo perché le malattie di fegato sono malattie neglette nel piano sanitario, in quanto non c'è mai stata una focalizzazione importante del sistema sanitario sul problema delle malattie epatiche.

Secondo i dati di mortalità per epatopatia in tutto il mondo e la prevalenza di Epatite B nella popolazione mondiale di 6 miliardi di persone, 2 miliardi di persone hanno avuto un contatto con il virus dell'Epatite B. Di questi 350 milioni di soggetti presentano un'infezione cronica.

FIGURA 1.3 • PREVALENZA DELL' EPATITE CRONICA B



E di questi ogni anno muoiono 600 mila persone, pari allo 0,01 %.

Per quanto riguarda la distribuzione di questa malattia, le zone di alta endemia di questa malattia (**Figura 1.3**) sono in parte simili a quelle dell'HIV e sono soprattutto extra europee, mentre l'Italia è un paese a bassa endemia.

A partire dall'introduzione del vaccino i tassi di prevalenza della malattia si sono significativamente modificati. (**Figura 2.3**). Tuttavia, nonostante la prevenzione sicuramente abbia ottenuto un risultato di fondamentale importanza, oggi si muore ancora di Epatite B. In Italia ogni anno muoiono sedicimila duecento persone per cirrosi o cancro del fegato, una persona ogni 32 minuti. Ciò che colpisce, in particolare, è che il 61% di questi decessi avviene in persone sotto i 75 anni.

Il tasso standardizzato di decessi è 28,4 per centomila; 10% per epatocarcinoma e 18% per cirrosi scompensata. È il 3% della mortalità totale italiana ed

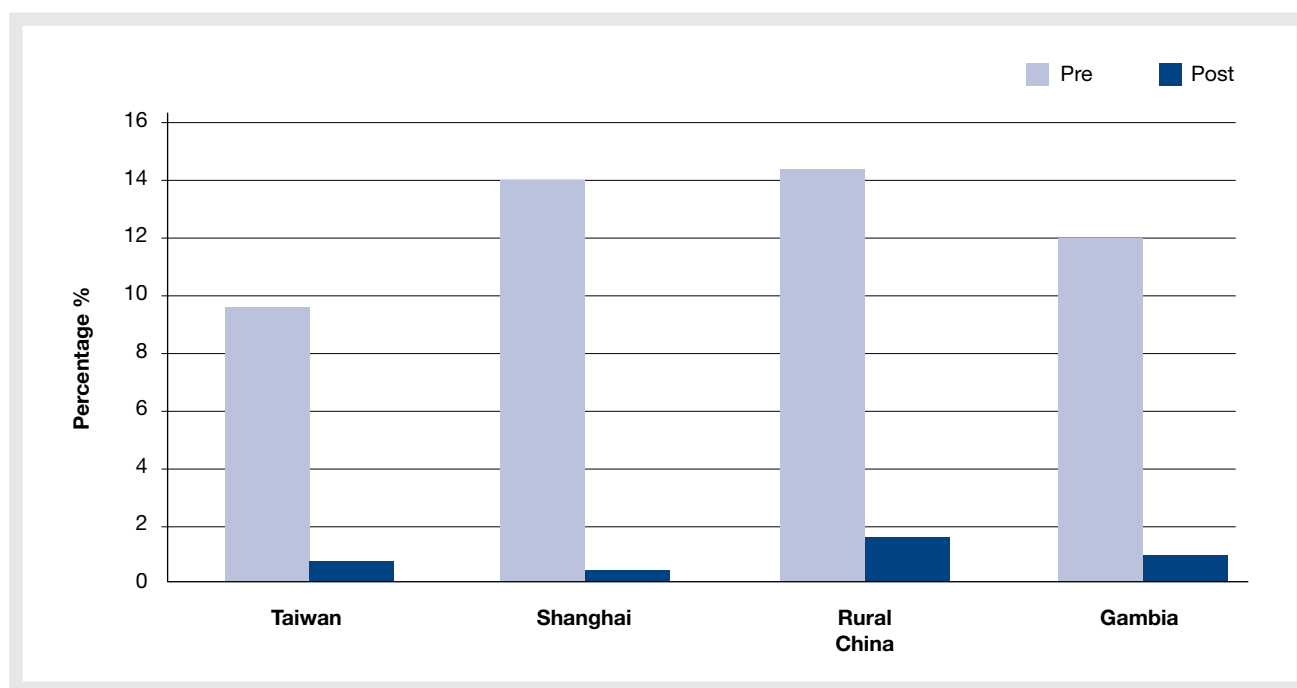
è la nona causa di morte, la quarta causa tra i 65 e i 74 anni con una piccola distanza da quelle che sono le cause cerebro vascolari, superiore a diabete, ipertensione, iperosclerosi, patologie per le quali esistono importanti programmi di diagnosi, di screening, di prevenzione, di cura delle reti.

In Italia a queste morti vanno aggiunte una serie di morti del fegato, 1059 trapianti del fegato che vengono eseguiti ogni anno. (**Figura 3.3**)

Vi è inoltre da considerare un importantissimo peso a carico del sistema sanitario nazionale; le dimissioni della degenza ordinaria con diagnosi di malattia epatica sono state 170mila, con un milione e ottocentomila circa giorni di ricovero pari al 2,6% del totale. Dai dati emerge che la degenza media è più alta di quella per altre patologie, mentre invece in day hospital ci sono state 95 mila diagnosi di dimissioni contro i 121mila accessi.

Nel corso degli anni la situazione dei decessi avvenuti in conseguenza della malattia epatica si è modificata

FIGURA 2.3 • HEPATITIS B CARRIER PREVALENCE BEFORE AND AFTER IMMUNISATION



in modo significativo. Tra il 1979 e il 1989, su cinquemila pazienti ricoverati in centri epatologici italiani, il 31% di quelli che avevano una malattia epatica aveva l'epatite B. Allo stato attuale sono solo il 9%.

Per quanto riguarda i tassi di epatocarcinoma, circa il 16% degli epatocarcinomi in Italia sono dovuti al virus dell'Epatite B. L'Epatite B contribuisce infatti al dato totale di trapianti per circa il 30%. (Figura 4.3). Secondo i dati emergenti da uno studio osservazionale, sponsorizzato da un'associazione italiana studio fegato e dal CNT Centro Nazionale Trapianti,

si evince che di tutti i trapianti eseguiti tra il gennaio 2007 e il dicembre 2008 in Italia, circa il 30% sono dovuti all'Epatite B, la maggior parte dei casi per epatocarcinoma.

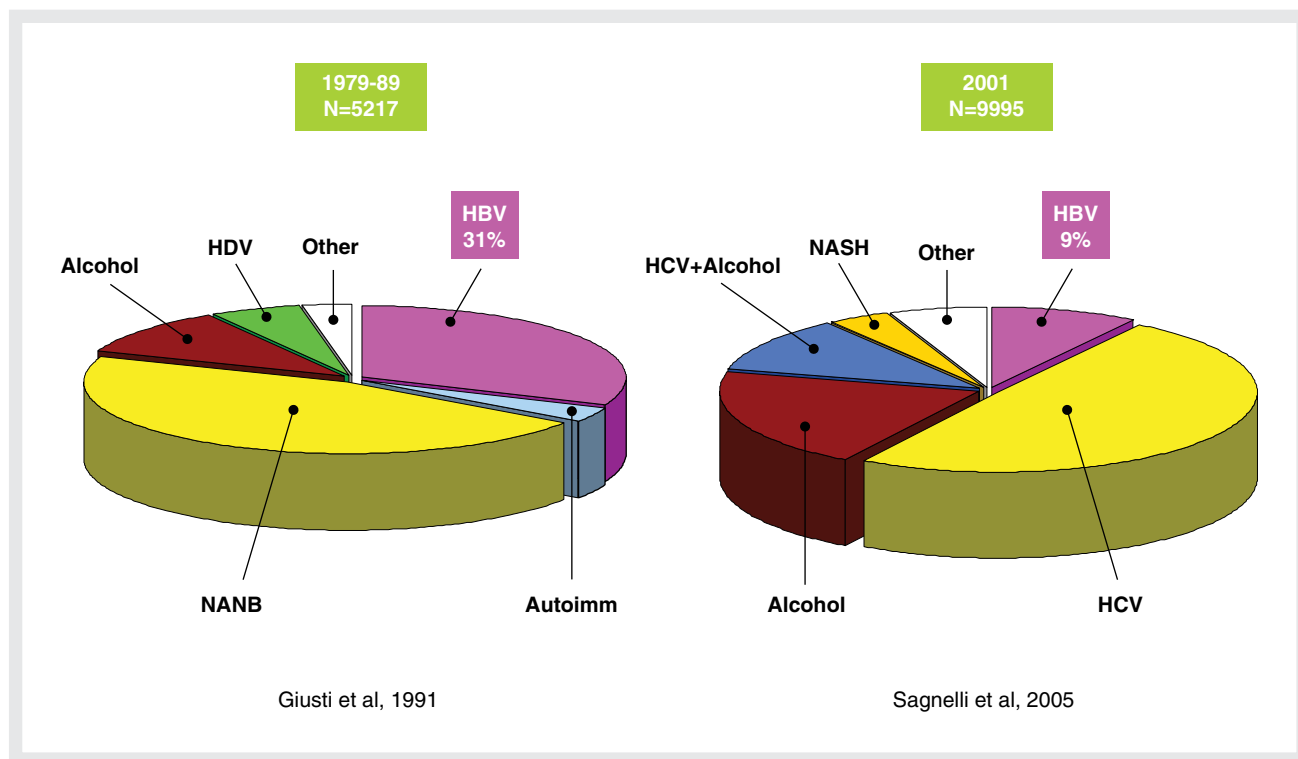
Perché oggi, come vedrete nella fase della terapia, la cirrosi scompensata grazie ai nostri nuovi farmaci può essere molto spesso contenuta, portata fuori dall'ospedale e i pazienti vengono trapiantati soprattutto per epatocarcinoma.

Le epatiti virali croniche sono la causa principale, anche se non esclusiva, di cirrosi e cancro del fegato

FIGURA 3.3 • MORTALITY RATE IN ITALY – 2002 ACCORDING TO CAUSES IN ELDERLY

Age Class	Neoplasia	Circulatory	Cerebrovasc	Liver	Diabetes	Hypertesion	Atherosclerosis
65-69	614,585	388,83	83,413	78,335	45,442	29,01	2,782
70-74	896,287	753,402	182,892	104,616	82,607	59,071	5,147
75-79	1231,947	1551,087	437,229	128,274	144,902	131,582	17,454

FIGURA 4.3 • RELATIVE PREVALENCE OF ETIOLOGIC FACTORS IN CHRONIC LIVER DISEASE IN ITALY



e l'Epatite virale B costituisce la seconda eziologia virale di cirrosi e cancro del fegato in Italia.

È possibile identificare dei trends epidemiologici: in Italia ci sono 600.000 portatori cronici del virus dell'Epatite B e un milione e 600.000 casi di Epatite C e che ogni anno si registrano, nonostante le misure di prevenzione, mille nuovi casi di Epatite B.

Mentre nelle fasce di età dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino, obbligatorio per legge dal 1991, si registra praticamente un azzeramento dell'infezione, il tasso di nuove infezioni è invece rimasto costante nelle fasce d'età non coperte dalla vaccinazione.

Quindi la vaccinazione ha funzionato molto bene nel contesto della vaccinazione obbligatoria mentre invece al di fuori del contesto degli operatori sanitari la vaccinazione target alle popolazioni a rischio non ha funzionato. I fattori prevalenti di rischio di epatite B sono l'uso di droga per endovena, il fatto di avere un familiare portatore cronico di HBsAg positivo, un'esposizione sessuale non protetta.

Secondo i dati del rapporto di tossicodipendenza del 2010, nella popolazione Italiana almeno l'1% ha usato una volta nella vita eroina, il 4,8% cocaina, il 2,8% anfetamina e ecstasy e altro. Sostanzialmente però i tossicodipendenti abituali sono sicuramente una minoranza: 0,16% per eroina, 0,4% per la cocaina, 0,1% per gli stimolanti, e il trend sta diminuendo, stando ai dati della Presidenza del Consiglio.

Tuttavia, nei SERT solo il 9% degli utenti viene vaccinato e solo il 36% viene testato per i marcatori di Epatite B. Esiste quindi un problema di ridotto screening e ridotta vaccinazione. Nei soggetti testati sono positivi il 36%.

Un'altra popolazione target è quella dei detenuti. Dei circa 64mila detenuti in Italia, di cui 31mila condannati, il 32% dei condannati e il 44% dei detenuti è straniero. Bisogna inoltre considerare che il turnover annuale si attesta intorno ai 45mila soggetti. Secondo uno studio di Sergio Babudieri del 2002 (periodo in cui la popolazione di detenuti extracomunitari o emigranti era

sicuramente molto più bassa di quella attuale), nelle carceri italiane il 6-7% è HBsAg positivo, e presenta quindi una prevalenza nettamente più alta rispetto a quella della popolazione generale.

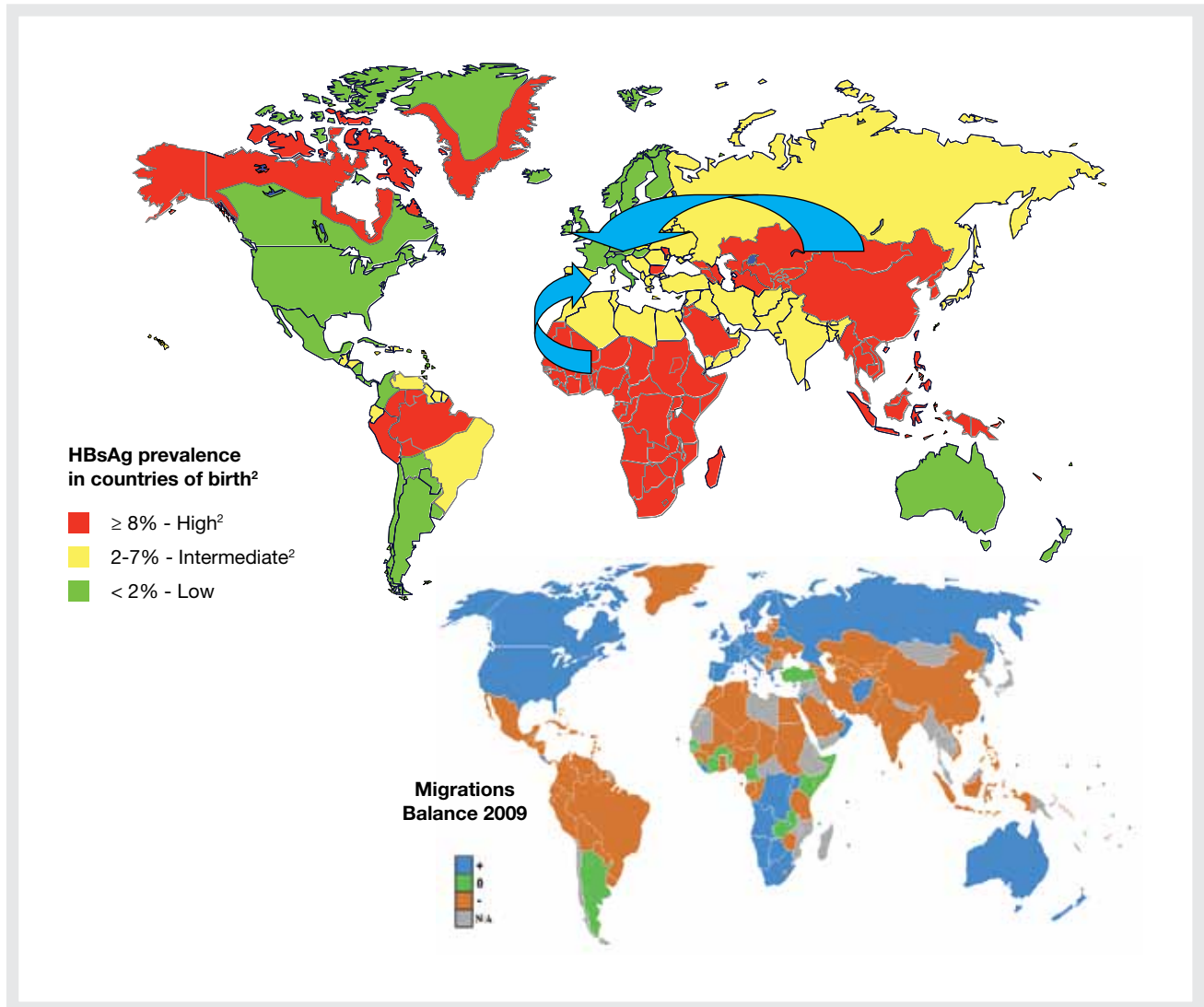
Il problema degli immigrati rappresenta sicuramente un aspetto di grande rilevanza per quel che riguarda l'epatite B. Nel mondo si muovono 214milioni di persone e i movimenti avvengono in particolare da alcune aree (**Figura 5.3**); in particolare i dati evidenziano che le aree da cui proviene la maggior parte degli immigrati sono le aree con la maggior parte di prevalenza delle infezioni da virus B. In questa situazione bisogna inoltre tener conto del fatto che nei migranti sono incluse diverse categorie, dai turisti, agli immigrati, agli studenti, ai bambini adottati.

Un altro aspetto da considerare riguarda i cosiddetti "sex workers" nati all'estero, perché comporta problemi di screening, di vaccinazione e di gestione anche dei contatti e delle malattie sessualmente trasmesse.

In uno studio effettuato presso l'ASL di Brescia sono stati testati 4.761 soggetti che si sono rivolti in un ambulatorio di primo livello specificatamente rivolto alle popolazioni immigrate, un ambulatorio transculturale in cui c'era la possibilità di avere una serie di supporti per la gestione di persone che avevano una cultura diversa, non parlavano italiano; di questi soggetti il 9% è risultato HBsAg positivo.

Un dato interessante è che il 50% di questi non ha nessun marcatore e quindi dovrebbe essere in qualche modo vaccinato, in vista del rientro nel Paese d'origine. Dei 437 HBsAg positivi la maggior parte veniva dall'Africa, un altro 38% veniva dall'Europa orientale. (**Figura 6.3**) La percentuale per nazionalità è 12% con provenienza Africa, 4% America latina, 8% Asia e 10% Europa orientale. Mentre gli altri dati sono sovrapponibili ai dati OMS, i dati sull'Europa orientale sono abbastanza diversi, e forniscono un quadro, almeno negli immigrati che sono stati testati in questo studio, che ha delle percentuali sicuramente più elevate di quelle dei paesi d'origine.

FIGURA 5.3 • HBV E IMMIGRAZIONE

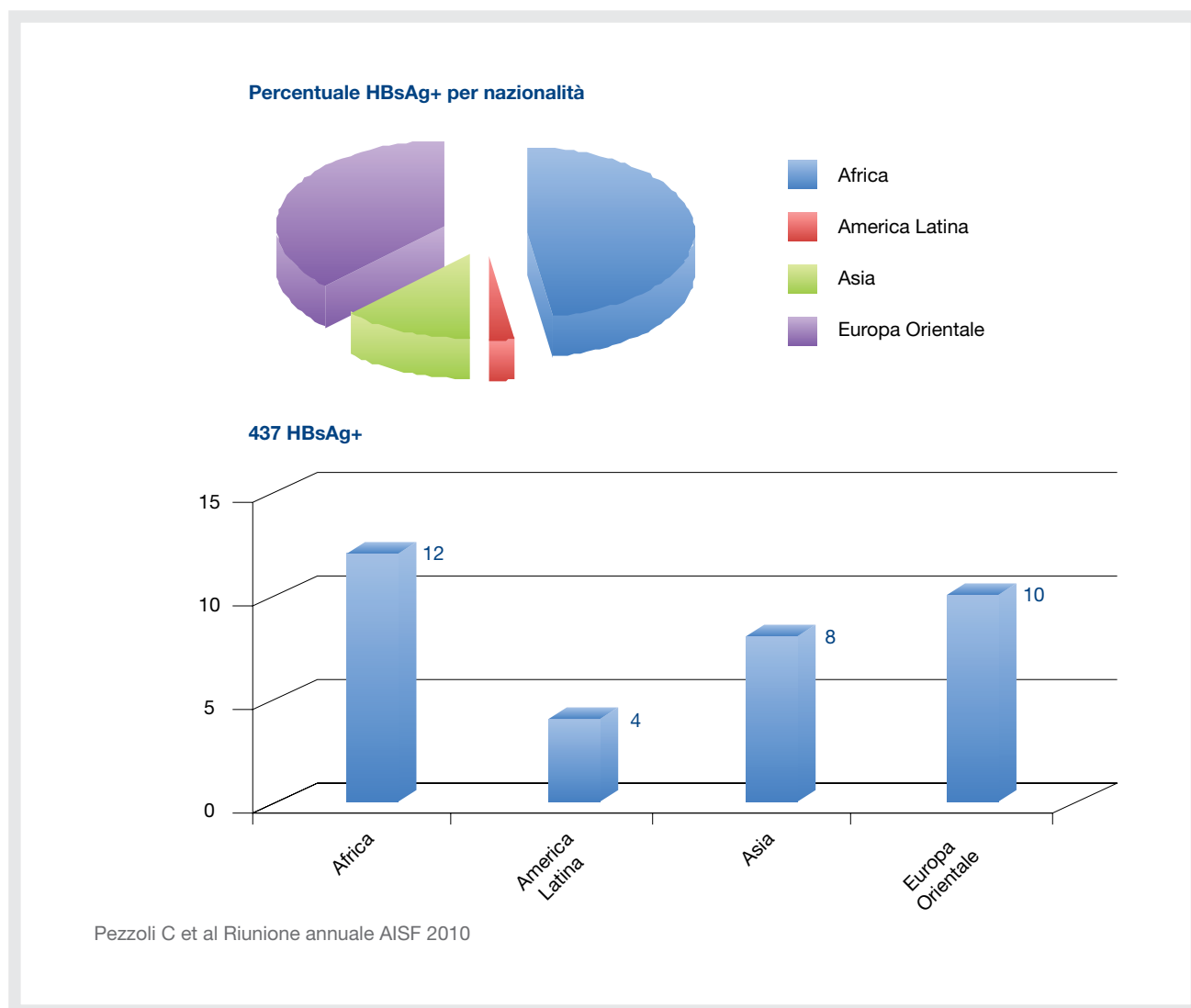


Dai dati del più recente rapporto Caritas, in Italia ci sono circa 4milioni di immigrati, di cui 856.891 provenienti da aree ad alta prevalenza. Ci si può dunque aspettare una prevalenza dell'8,15%; il 2,7% viene dalle aree a prevalenza intermedia. Si può quindi dedurre che in questi 4milioni di immigrati vi sia un numero di portatori di HBsAg che va da 125mila 327mila, da aggiungere ai 600mila italiani e che costituiscono nella popolazione totale negli assistiti dal sistema di assistenza nazionale.

In questo contesto sarebbe necessario, per una cor-

retta politica preventiva, offrire a tutti gli immigrati una prevenzione per l'epatite B e probabilmente, a seconda del paese di provenienza, alcuni di loro dovrebbero essere sottoposti ai test per l'HBsAg anticore, antiS e vaccinati nel caso in cui siano suscettibili, come ampiamente sostenuto in letteratura. In seconda battuta sarebbe necessaria una valutazione e l'eventuale trattamento dei soggetti non infetti. Lo screening assume dunque un'importanza fondamentale, in quanto l'identificazione di un soggetto con epatite B consente di vaccinare i contatti a ri-

FIGURA 6.3 • REATTIVITÀ PER HBsAg E PAESE DI NASCITA IN 4768 IMMIGRATI NELL'ASL DI BRESCIA



schio, e quindi evitare quei nuovi casi di epatite in questa popolazione, perché si possono far adottare a queste persone delle misure comportamentali sia per ridurre la trasmissione, sia per ridurre la progressione di malattia.

È utile ricordare anche, a questo proposito, che la terapia in questo caso ha anche un valore preventivo, nel senso che il soggetto trattato con una viremia negativa trasmette molto di meno o forse non trasmette.

Quindi promuovendo una diagnosi precoce le persone a rischio possono trarre vantaggi da una terapia appropriata e da misure preventive finalizzate a ridurre la progressione della malattia. Si può inoltre limitare la diffusione dell'infezione, implementare su specifici obiettivi dei registri di notifica sulle nuove diagnosi e mortalità da epatiti, incentivare e promuovere la ricerca e la formazione continua e sostenere ovviamente anche le associazioni di volontariato che forniscono supporto ai pazienti e ai familiari. ■

L'ASPETTO PSICOLOGICO NEL PAZIENTE NELLA TERAPIA DELL'HIV E DELL'HBV

Carmen Mellado | Università degli Studi di Milano

Le attuali conoscenze relative all'impatto della terapia antivirale nell'evoluzione della malattia suggeriscono alcune riflessioni.

La prima è che la quantità di HBV, DNA circolante nel soggetto con infezione cronica da HBV, rappresenta un fattore predittivo dell'evoluzione della sua malattia. Conoscere e quindi sapere quanti virus circolano nel paziente che noi abbiamo identificato è fondamentale ai fini della valutazione prognostica, perché implica un rischio di progressione verso la malattia evoluta che è la cirrosi, la quale poi a sua volta prelude alle complicazioni, come ad esempio alla comparsa dell'epatocarcinoma. Questa valutazione è sostanzialmente quella che cambia la storia naturale del nostro paziente, che ne modifica in maniera strutturale e sostanziale il rischio di progressione e quindi di mortalità.

Nello studio rappresentato in precedenza il taglio era a 10^4 copie per ml, nel paziente in cui si valutava la progressione verso la cirrosi. Lo stesso concetto, su un taglio un po' più elevato, vale anche per il rischio di comparsa di epatocarcinoma.

Si acquisisce quindi un'informazione molto rilevante, ossia che nel paziente HBV positivo il nostro obiettivo terapeutico è quello di controllare l'attività replicativa fino a farla andare al di sotto del limite che potenzialmente dovrebbe essere molto basso, di non dimostrabilità. Noi possiamo tuttavia tenerla entro un livello che discrimina il paziente che è a rischio di progressione, rispetto al paziente che invece avrà una progressione molto meno probabile.

Pertanto il nostro target è quello di controllare in maniera durevole l'attività replicativa per un periodo di tempo, esattamente come avviene nel presupposto terapeutico dell'HIV. Noi dobbiamo avere un controllo stabile, durevole, permanente dell'attività replicativa, avendo

dei presupposti che cominciano a dimostrarsi nel tempo, ma che noi abbiamo desunto per ragionamento inverso ribaltando i rischi di progressione. Se infatti abbiamo visto che la progressione è legata all'entità dell'attività replicativa, possiamo desumere che, controllando l'attività replicativa, si possa ottenere un controllo della malattia, quindi dello stato necro infiammatorio della progressione della fibrosi. Abbiamo così la riduzione del rischio di evoluzione di cirrosi, la riduzione del rischio di scompenso, la riduzione della mortalità, e della comparsa dell'epatocarcinoma.

Questi dati vanno in qualche modo sostanziati e dobbiamo partire dalla storia della malattia dell'HBV, che è una storia complessa, perché riconosce alcune fasi di progressione e alcune fasi di equilibrio nel rapporto tra il virus e l'ospite, che identifica dei momenti diversi di rischio di progressione.

Nella prima fase, che è quella caratterizzata dalla positività dell'antigene E con alti livelli di attività replicativa, i valori di transaminasi sono sostanzialmente di poco alterati; il paziente, nonostante questa intensa produzione di particelle virali, ha un relativo stato di equilibrio con il suo virus, e quindi il danno di fegato, che è rappresentato dalla risposta immune che l'organismo produce nel confronti della presenza del virus, è tutto sommato contenuto.

Un'altra fase si apre quando il virus viene riconosciuto e il tentativo di replicazione comincia. L'attività replicativa può essere controllata dalla risposta immunologica dell'ospite. Naturalmente il controllo passa attraverso un'intensa citonecrosi, quindi un'intensa ed estesa distruzione del parenchima epatico, e quindi del tessuto del fegato. Questo danno che noi vediamo nella fase in cui il paziente passa dalla positività per HBsAg alla

positività per anti HBe è da considerarsi il dato di inizio della sua storia naturale.

Quello che succede in questo momento segnerà infatti in maniera sostanziale il decorso successivo.

A questa fase di siero conversione può seguire una relativa lunga fase di tregua tra il virus e l'ospite, con un'attività replicativa abbastanza contenuta, non sempre trascurabile, ma spesso al di sotto delle 2000 unità internazionali.

Il danno di fegato si stabilizza sui livelli conseguiti durante la fase in cui il virus e il sistema immune combattono, e si mantiene sostanzialmente inalterato o di poco modificato nel tempo fino a ricomincia una nuova fase di guerra, questa volta caratterizzata dall'assenza dell'antigene e dalla presenza di virus in fase oscillante, dal momento che in alcuni momenti il controllo immunitario prende il sopravvento, mentre in altri momenti è il virus a farlo.

I nostri comportamenti operativi sono quindi molto condizionati dal profilo sierologico, virologico del paziente e dalle scelte che da questo profilo conseguono.

Il tempo in cui avviene quel passaggio dalla fase di copertura, in cui il virus quasi elude il controllo immunitario, alla fase in cui il sistema immune lo riconosce e tenta di liberarsene è estremamente importante. Tanto più è precoce il riconoscimento del danno, tanto meno progredisce la malattia e il nostro paziente avrà vantaggio dal nostro intervento terapeutico.

Gli obiettivi della terapia consistono nell'evitare o ridurre la comparsa di complicazioni legate alla malattia, nel prolungare l'attesa di vita, e quindi la sopravvivenza del paziente, ma soprattutto di prolungarne la sopravvivenza libera dalla malattia che progredisce, migliorare la sua qualità della vita e ridurre l'infettività come impatto generale. Gli endpoint si interfacciano con questi obiettivi, ma li rappresentano in maniera surrogata: ad esempio abbiamo degli endpoint clinici, neurologici, in cui la siero conversione HBe è un endpoint. Il passaggio dalla condizione di positività da HBsAg a positività per anti HBe, quindi la fase di conversione, rappresenta

un marcatore surrogato e apprendibile di spegnimento dell'attività della malattia; quindi ottenere una siero conversione stabile ad HBe può rappresentare un mezzo per valutare l'efficacia del nostro intervento terapeutico, così come la soppressione dell'HBV DNA, quindi la soppressione dell'attività replicativa (considerando che l'HBV DNA correla in maniera lineare la progressione), è un adeguato ed accettabile endpoint clinico.

Come possiamo ottenere questi risultati? Fondamentalmente esistono due modalità di approccio terapeutico: la prima è quella con l'interferone, che può essere utilizzato sia nel paziente HBe positivo sia nel paziente anti E positivo, con l'obiettivo nel primo caso di produrre la sieroconversione HBe, nel secondo caso di ottenere una stabile soppressione dell'attività replicativa. In realtà l'interferone rappresenta la prima scelta per i pazienti HBe positivi per una serie di ragioni che poi analizzeremo in seguito, mentre l'impiego degli analoghi costituisce un'alternativa terapeutica adeguata nei confronti HBe positivi, ancora una volta con l'obiettivo di ottenere una sieroconversione, ma questa volta associata ad una non dimostrabile attività circolante, applicativa del virus, mentre nel caso dei pazienti ATE positivi l'obiettivo è ancora quello di controllare efficacemente e persistentemente la replica.

In tutti i casi l'obiettivo principale è quello di mantenere il paziente libero da attività replicativa e libero dalla comparsa di mutanti resistenti ai farmaci che impieghiamo durante la terapia. Questo scopo deve essere quindi modulato sulla base della scelta adeguata del tempo, del tipo di terapia che dobbiamo impiegare, l'implementazione dell'aderenza del paziente al trattamento, un'adeguata modalità di monitoraggio che ci permetta di intervenire in ogni circostanza per correggere l'eventuale fallimento terapeutico, e un adattamento della terapia all'esigenza del singolo paziente. Le probabilità che ciascun paziente ha di evolvere verso una malattia progredita, e quindi di evolvere verso le forme più evolute del danno di fegato sono legate fondamentalmente alla presenza del virus nella sua forma replicativa attiva, mentre sono pressochè trascurabili nei pazienti che

sono controllati nella loro attività di replica. E la scelta del momento in cui iniziare il trattamento deve tenere presente anche dei fattori di rischio di progressione: un'età avanzata, il sesso maschile, il paziente con una cirrosi alla prima diagnosi e livelli elevati di HBV DNA.

Nonostante i costi e l'impatto sulla tollerabilità del farmaco, la prima scelta nel paziente HBsAg positivo è rappresentata ancora una volta dall'impiego dell'Interferone, perchè fornisce la sicurezza di ottenere, in un periodo di tempo di limitata estensione, un controllo stabile della malattia, la riduzione dell'HBV DNA a livelli più controllati, e la non progressione del danno, fino a che la malattia viene efficacemente controllata.

L'impiego della terapia interferonica in prima battuta presenta dei limiti legati soprattutto alla tipologia dell'infezione che noi stiamo trattando. Nella nostra realtà epidemiologica prevalgono i genotipi PD; questo certamente non è un elemento che induca all'utilizzo dell'Interferone perchè sappiamo che ci sono genotipi con minore probabilità di risposta. Tuttavia anche nel genotipo D che è quello prevalente nella nostra realtà epidemiologica abbiamo delle modalità di verifica della probabilità di risposta, per cui possiamo avere pazienti con bassa carica virale in partenza e con valori maggiori di almeno due volte il limite superiore alla norma di transaminasi, il 15% delle probabilità di risposta stabile al trattamento, che arriva al 54% nei genotipi, ossia coloro che rispondono meglio alla terapia. Vale comunque la pena di tentare il trattamento interferonico in questo contesto epidemiologico.

E in termini di probabilità di siero conversione nel paziente HBe positivo, l'Interferone ci consegna quel passaggio che nella storia naturale corrisponde allo spegnimento durevole della malattia.

Gli altri farmaci, ossia gli analoghi utilizzati per OSS, hanno un tasso di siero conversione ad HBe, ma non nella stessa misura dell'Interferone. Quando si ottiene la soppressione stabile del paziente, è una soppressio-

ne che comunque negli anni si mantiene e anzi tende anche a migliorare.

Nell'epatite cronica HBe positiva si possono quindi utilizzare sia l'interferone sia gli analoghi per un periodo di tempo finito, fino a conseguire e a stabilizzare la siero conversione da HBe ad anti HBe, sebbene nel paziente trattato con interferone pegilato questo obiettivo sia più stabile e tendenzialmente più promettente nel tempo di quanto non sia con gli analoghi.

Nei pazienti HBe negativi, ossia in quei pazienti che rappresentano la fase terminale della storia naturale di malattia, in cui la riattivazione e la fase di stabilizzazione dell'equilibrio virus ospite possono essere oscillanti, ancora una volta la terapia interferonica può essere raccomandata sempre tenendo conto del fatto che i pazienti con genotipo D non sono i favoriti, e che negli anni nella terapia con l'interferone la perdita dell'HBS (che è il gold standard, ossia il nostro vero obiettivo di controllo della malattia) è maggiore, e la prevenzione dello scompenso -ma non dell'epatocarcinoma- è possibile con il controllo della malattia stabile, con una durata di terapia che è finita ma prolungata rispetto al paziente anti HBe positivo (almeno 48 settimane per ottenere un risultato sufficientemente stabile).

Da queste considerazioni emerge che il mondo del paziente con infezione cronica HBV è complicato: esistono delle fasi immunologiche e virologiche ben distinte, nelle quali l'entità del danno non è uniforme e soprattutto la probabilità di progressione non è altrettanto imponente in tutti i casi. In questa prospettiva, tenuto conto del fatto che la terapia ha un costo elevato, è necessario operare delle scelte. In base alle linee guida internazionali, al di là di alcune differenze, le indicazioni emergenti suggeriscono di porre a 20mila unità internazionali il limite di scelta, e questo per evitare di sovra-trattare il soggetto che ha un livello di replicazione che non garantisce uno stato di malattia, che è compatibile ancora con un certo grado di intolleranza immunologica e che non giustifica l'avvio terapeutico. Questo

anche perchè è presumibile che nel paziente HBe positivo con una quantità di virus circolante relativamente contenuta, il danno non stia progredendo in maniera tale da giustificare l'impatto terapeutico, perchè le sue transaminasi non saranno ad un livello tale da garantire una migliore probabilità di risposta. Nel paziente HBe positivo invece, in cui la fluttuazione dell'attività replicativa implica un'attenzione, una sorveglianza più efficace da parte del sistema immune, è necessario essere meno tolleranti nei confronti di una replica anche a basso titolo, e ci si sposta su tassi di un logaritmo inferiore 2mila unità internazionali per ml.

Le linee guida europee sono ancora più moderate nella scelta del paziente, per cui 2mila unità internazionali al di là del profilo immunologico del paziente, sono già sufficienti per iniziare il trattamento. In tutti i casi le transaminasi devono essere alterate, ossia il paziente viene trattato se il suo danno di fegato è documentato da una citonecrosi evidente.

La scelta sul piano del danno istologico non sempre viene riconosciuta fondamentale, perchè l'approccio diagnostico non è più costantemente invasivo, quindi non sempre si ha la certezza che il paziente abbia una evoluzione di tipo fibrotico dimostrabile e avanzata. Tuttavia, in ogni caso, le linee guida concordano tutte sul fatto che una fibrosi almeno di S2 su un grado da zero fino a sette punti di progressione deve essere garantita per rendere utile e necessario l'avvio del trattamento. La differenza significativa si riscontra nel tipo di trattamento al quale avviare il paziente, in particolare nella scelta tra i possibili analoghi. In questo l'Entecavir e il Tenofovir sono farmaci di provata documentata efficacia equivalente. Tenofovir non ha dato dimostrazione di comparsa di resistenza nei pazienti trattati a 3/4 anni, l'Entecavir ha dato una stabile resistenza di 1,2% a 5 anni per cui sono farmaci considerati equivalenti in termini di efficacia e di potenza.

L'esperienza nell'uso di questi farmaci consente di definire oggi un quadro stabilizzato di impegno economico, ma anche di risultati terapeutici. L'impiego dei

due farmaci di ultima generazione, Tenofovir e Entecavir, consente di avere oggi un margine di sicurezza nel trattamento nel medio e lungo periodo sia nel paziente HBe positivo sia nel paziente HBe negativo, in quanto la mortalità legata alla somministrazione del farmaco è una mortalità legata soprattutto alla comparsa di neoplasia, e la discontinuazione per effetti collaterali è assolutamente contenuta nei limiti di una tossicità non preoccupante.

La frequenza con cui vengono eseguiti i controlli, che rappresenta ancora un capitolo di costo, è nel primo anno più ravvicinata nel caso del Tenofovir, mentre è sostanzialmente misurata ogni tre mesi per gli altri farmaci. Tuttavia in seguito si ripropone in tutti i casi una frequenza trimestrale, con una riduzione di dosaggio nei pazienti che hanno un danno di funzione renale.

Nel caso del paziente cirrotico con o senza ipertensione portale, quindi a prescindere dalla progressione della sua fibrosi e dell'impegno di tipo clinico, la sopravvivenza è legata fondamentalmente allo stato di presentazione clinica del paziente. In questo caso gli obiettivi sono fondamentalmente la regressione del danno cirrotico, la riduzione del tasso di scompenso, possibilmente la riduzione dell'incidenza dei casi di epatocarcinoma, la prevenzione di necessità di raggiungere lo stato finale, e quindi il trapianto di fegato e soprattutto di ridurre la mortalità HBV correlata alla malattia di fegato, e lo scompenso nel caso di controllo con Lamivudina Adefovir, in pazienti resistenti alla Lamivudina.

All'interno di questo trattamento il ruolo della psichiatria appare oggi di estrema importanza, in prima battuta per il ruolo decisivo che nella terapia svolge il fattore della compliance.

Secondo uno studio, nel 2020 la depressione sarà la seconda causa di disabilità dopo le patologie cardiovascolari. È utile a questo proposito ricordare che molte

malattie organiche sono uno stress, soprattutto alcune malattie con una prognosi infausta, possono procurare, secondariamente in base ad un fattore cronico per cui si forma una cascata infiammatoria, tutta una serie di disturbi, tra cui alterazioni delle difese immunitarie e depressione. In generale il paziente depresso non si cura. Lo stress porta ad un predominio del simpatico sul parasimpatico che agendo sulla attività cardiaca crea problemi sulla frequenza cardiaca, sulla gittata cardiaca e sulla pressione arteriosa, provocando tachicardia, sincope, aritmia e morte improvvisa.

Prima dell'avvento della triplice terapia il paziente sieropositivo aveva una percentuale di depressione superiore a quella si poteva riscontrare nei pazienti che avevano una malattia in prognosi infausta come per esempio dal cancro. Con l'introduzione della triplice terapia il numero dei depressi sieropositivi è calato, anche se questi pazienti in trattamento vanno incontro alla sindrome metabolica; la sindrome metabolica è quella che può portare il paziente ad avere un infarto, l'infarto provoca depressione, ma la depressione provoca l'infarto. La conseguenza di questa intricata situazione è che il rischio di morte è altissimo.

I primi soggetti cui prestare attenzione sono i bambini sieropositivi. La comunicazione del loro stato di malattia è un passaggio delicato, perché questa malattia viene vissuta con molta più vergogna rispetto ad altre. L'essere sieropositivi perché un genitore ha trasmesso la malattia è difficile da accettare da parte di questi ragazzi, che hanno bisogno di essere seguiti molto intensamente. Un disturbo generale dell'adolescenza, quale può essere la dismorfobia, che è la preoccupazione intensa che alcune parti del proprio corpo non siano perfette, in questi ragazzi diventa un problema significativo, soprattutto quando realizzano che determinate alterazioni del proprio aspetto fisico sono da riportare alla terapia che stanno conducendo. In molti casi il paziente addirittura interrompe il trattamento; alcuni pazienti, pur stando malissimo interrompono la cura perchè sono ingrassati.

In questa prospettiva il ruolo dei gruppi psicoeducazionali è importante soprattutto per migliorare l'aderenza al trattamento ed avere un supporto psicologico che si deve prolungare nel tempo.

La patologia depressiva si associa ad un aumento del rischio di un primo episodio coronarico o di recidivi nei pazienti con pregressa patologia coronaria; è dunque un fattore di rischio molto alto, equivalente al rischio del fumo di sigarette. La depressione maggiore è responsabile di un incremento di mortalità nella cardiopatia ischemica per non compliance, ridotta variabilità della frequenza cardiaca per alterazione dell'equilibrio fra tono simpatico e parasimpatico (con predominio del simpatico sul parasimpatico), incremento dell'attivazione piastrinica (iperaggregazione), iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. La depressione è pertanto fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di patologia coronarica e si associa all'aggregazione piastrinica e alterazione della HRV.

I pazienti con IMA che sviluppano depressione rischiano la morte improvvisa entro i primi 6 mesi dall'evento coronarico in una percentuale del 3,5% rispetto ai non depressi.

La variabilità della frequenza cardiaca HRV è espressione della modulazione del sistema nervoso autonomo sul ritmo sinusale, come adattamento agli stimoli.

La somministrazione di antidepressivi comporta un effetto antiaggregante, un incremento dell'HRV e normalizza l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. In questi pazienti i decessi sono dovuti alla aritmia; in particolare il rischio è del 350% rispetto al 75% nei soggetti normali. Tuttavia né la pressione arteriosa né la frequenza cardiaca possono dare previsioni future sui decessi, mentre la variazione standard della frequenza cardiaca è fattore predittivo.

Vi è inoltre da considerare il disturbo dell'adattamento, che si verifica contestualmente alla comunicazione della diagnosi di depressione al paziente o allo stress sul decorso della malattia. Spesso questo disturbo si

accompagna con ansia intensa somatizzata, e questi sintomi somatizzati si possono confondere invece con la malattia (sudorazione, stanchezza, disturbi gastrointestinali).

La depressione è quindi frequentemente in comorbidità con le patologie organiche. Molte malattie organiche di per sé sono infatti un stress, dalla diagnosi alla prosecuzione della malattia e alcune malattie costituiscono fattore di rischio biologico per la depressione (diabete, IMA, ictus, epatite, infezione HIV, malattie oncologiche). Nonostante l'elevata prevalenza di depressione in comorbidità con altre malattie somatiche non viene riconosciuta e quindi non trattata.

I problemi diagnostici spesso dipendono dal sovrapporsi fra sintomi depressivi e organici, dalle caratteristiche atipiche della depressione in alcuni soggetti (alesitimici, anziani, extracomunitari), o dall'uso concomitante di farmaci con azione depressogena.

Il suicidio è un altro problema che si può presentare nei pazienti sieropositivi. Secondo dati americani, un soggetto malato di AIDS ha un rischio di morire per suicidio, da 7 a 36 volte superiore rispetto alla popolazione generale, mentre il rischio di suicidio nei pazienti oncologici è stimato da 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale.

Il rischio dopo la diagnosi di sieropositività è maggiore entro i primi 6 mesi; in questa prospettiva assumono significativa importanza il counselling e la fase post-test. In particolare il disturbo dell'adattamento o una Depressione Maggiore sono fattori di rischio suicidario significativo; con le terapie antidepressive c'è una remissione superiore all'80%.

Inoltre la terapia può favorire l'insorgenza del diabete. La prevalenza dei disturbi ansiosi depressivi in casi di diabete mellito va dal 32 al 36%, e la presenza di depressione crea un peggioramento del quadro diabetico, perchè aumenta le complicanze diabetiche, diminuisce la compliance verso le terapie e diminuiscono i controlli della glicemia.

Per tutti questi motivi è importante valutare tempesti-

vamente l'insorgenza del disturbo dell'umore in un paziente sieropositivo trattato.

La depressione e la risposta immunitaria sono altri aspetti della terapia da valutare; la depressione può infatti peggiorare la risposta immunitaria in un soggetto con l'infezione HIV. Nei depressi senza malattie fisiche si riscontrano linfopenia, riduzione del numero e attività dei natural killer e riduzione della risposta linfoproliferativa ai mitogeni. I natural killer nell'infezione HIV diminuiscono poi precocemente nel numero e nelle attività. Come rispondono i NK alla terapia antiretrovirale? Con due farmaci la risposta è molto buona, perché diminuisce la caduta dei NK, mentre la terapia con tre farmaci è quasi perfetta perché annulla le differenze immunitarie tra depressi e non depressi.

È difficile la diagnosi delle persone in HIV perchè può essere ostacolata dal fatto che alcuni sintomi, come inappetenza, calo ponderale, astenia, insonnia possono essere dovuti anche a disturbi o a malattia HIV correlati, oppure ad effetti collaterali della malattia antiretrovirale.

Un altro elemento causante stress è la cascata infiammatoria, ossia l'aumento del cortisolo dell'ipofisi, che passa il segnale sui reni, così che i reni liberano cortisolo in modo cronico. A questo punto aumenta il Tnf alfa, aumento delle Interleuchine L1-L6, diminuzione dei NK e aumento del catabolismo del Triptofano con diminuzione della produzione di 5-HT.

I sintomi della depressione sono molteplici: senso di colpa, anedonia, perdita dell'attività sessuale, perdita di speranza, pensieri di morte, disturbi dell'appetito con l'aumento o diminuzione dell'appetito, disturbi del sonno, con insonnia o ipersonnia, perdita di concentrazione e memoria. In particolare si parla di Episodio Depressivo Maggiore quando si riscontrano per due settimane almeno 5 dei seguenti sintomi:

1. Riduzione dell'interesse e del piacere nell'eseguire le attività quotidiane
2. Deflessione del tono dell'umore

3. Perdita di peso non dovuto a diete o perdita significativa dell'appetito
4. Insonnia o ipersonnia
5. Agitazione o rallentamento psicomotorio
6. Astenia o perdita di energia
7. Sentimenti di incapacità o inadeguatezza
8. Diminuzione della concentrazione o indecisione
9. Ricorrenti pensieri di morte, ideazione suicidaria.

I cosiddetti sintomi depressivi residui riguardano invece quattro ambiti specifici:

1. Umore (umore depresso ed anedonia, labilità emotiva, bassa autostima, distacco emotivo)
2. Cognitivi (concentrazione, attenzione, memoria, minor capacità decisionale e ridotta capacità di pianificazione)
3. Somatici (astenia, affaticabilità)
4. Comportamentali (parziale evitamento e ridotta funzionalità sociale, intesa come qualità delle relazioni, interessi ed hobby, socievolezza, soddisfazione del proprio lavoro, dipendenza, rigidità, diffidenza, ostilità)

I sintomi più frequenti rilevati in letteratura riportati da pazienti depressi nelle cliniche mediche riguardano: astenia (86%), insonnia (79%), nausea/vomito (50%), lombalgia (36%), e in generale il dolore cronico.

Le possibili spiegazioni di questa comorbilità riguardano il fatto che le malattie organiche possono essere indotte o aggravate dalla depressione e che la depressione è una reazione psicologica della malattia organica o una conseguenza sul piano biologico.

Nell'epatite cronica i disturbi sono molto simili; sia lo stress sia la depressione sono risultati associati ad alterazioni delle risposte immunitarie.

La terapia con interferone può causare in alcuni pazienti umore depresso (22,4%) o disturbi d'ansia (15%). Queste percentuali sono più frequenti in pazienti di oltre 50 anni e di sesso maschile, dove inoltre si è trovata una diminuzione delle cellule CD4, con diminuzione dell'attività NK.

Ci sono dati convincenti che indicano come lo stress

psicologico sia associato all'incremento del numero e della gravità degli episodi infettivi in individui altrimenti sani, anche se non è ancora ben conosciuto il meccanismo di come lo stress agisca sul sistema immunitario. Le alterazioni del sistema immunitario non sembrano correlarsi specificamente con la depressione ma sembrano comparire in sottogruppi di pazienti più anziani, più gravemente depressi e di sesso maschile.

L'interferone alfa esogeno agisce sulla rete delle citochine provocando la diminuzione della serotonina nelle cellule e inducendo il catabolismo del triptofano; questo può portare ad un aumento della depressione. Per questo motivo è importante che prima di iniziare una cura con Interferone si valuti la presenza di depressione, facendo una accurata anamnesi che escluda progressi episodi di depressione onde evitare una slatenizzazione.

Si sospettano depressione maggiore o altri disturbi dell'umore, come la distimia, nei casi in cui i pazienti presentano due o più manifestazioni dolorose inspiegabili, che in generale sono: cefalea, lombalgia, dolori addominali. In questi casi il paziente può essere affetto da DDM con manifestazioni somatiche.

Tuttavia bisogna tenere conto del fatto che l'interferone è una terapia impegnativa, cui si associano sintomi quali simil influenzali (malessere, nausea, facile affaticabilità, mialgia, febbre) che scompaiono, in genere, dopo la prima settimana di terapia. La terapia può anche dare: dispnea, faringite prurito, rash cutaneo, insonnia e anoressia. In associazione con Ribavirina si può riscontrare anemia, e un rischio significativo di comparsa di depressione o di aggravamento di patologia psichiatrica sottostante.

Bisogna ricordare inoltre che le infezioni virali portano ad un affaticamento prolungato: alcuni sintomi sono infatti sovrapponibili alla malattia depressiva.

L'epatite virale è una sindrome descritta come predisponente versus la sindrome di affaticamento cronico con particolari sintomi depressivi durante la convalescenza. Attualmente la correlazione non è ancora

stabilità e saranno ancora necessari studi prospettici a larga scala per stabilire se l'epatite predisponga alla depressione.

Rimane tuttora da capire se gli eventi stressanti o la depressione possano essere rilevanti nella progressione o nell'esito di malattie gravi che coinvolgano il sistema immunitario. Il sistema immunitario e il sistema nervoso centrale presentano infatti una rete di comunicazioni bidirezionale con la condivisione di molti trasmettitori, ormoni e peptici.

I disturbi psichiatrici come la depressione maggiore e gli eventi stressanti hanno un potenziale effetto verso la funzione immunitaria. Inoltre i mediatori del sistema immunitario, come le citokine ed i processi immunitari (infettivi, paraneoplastico ed autoimmuni) possono interessare il sistema nervoso e quello endocrino e quindi avere un ruolo nella fisiopatologia dei disturbi psichiatrici.

Le citokine (fattori immunitari solubili) influenzano le funzioni endocrine, la neurotrasmissione ed il comportamento. Lo stress produce diminuzione dell'attività delle cellule NK, del numero di cellule T, della risposta mitogena e della produzione di Interferone. È dimostrato che la somministrazione di varie citochine è correlato allo sviluppo di numerosi sintomi comportamentali, compresa la riflessione del tono dell'umore.

Tale sindrome, chiamata Comportamento di Malattia, è indotta dall'incremento dei livelli di citokine proinfiammatorie, incluse le IL-1, IL-6, il Fattore di Necrosi Tumorale e anche la IL-2 e l'Interferone alfa\beta.

La sindrome ha i seguenti sintomi: astenia, malessere, svogliatezza, ipersonnia, anoressia, iperalgesia, ridotta concentrazione e isolamento sociale.

Questa sindrome si manifesta tipicamente durante gli stati infettivi, ma può presentarsi in una varietà di situazioni cliniche, compresa ogni condizione medica che si accompagni ad un processo infiammatorio significativo ed al rilascio di citochine proinfiammatorie, ma anche quando vengono somministrate citochine per via esogena per il trattamento di malattie neoplasiche o virali. La IL-6 (citochina proinfiammatoria) ha effetti neuroen-

docrini come la stimolazione del rilascio degli ormoni CRH e ACTH dell'asse HPA. Inoltre lo stress stimola l'aumento di IL-6. L'induzione di citochine proinfiammatorie da parte dello stress può contribuire ad alcune conseguenze comportamentali dello stress che presentano anche caratteristiche simili alla depressione. Nei pazienti con depressione maggiore ci sono elevate concentrazioni della IL-6 e un aumento delle proteine di fase acuta. La fase di risposta acuta può contribuire alla diminuzione della disponibilità di L-Triptofano e di conseguenza ad una diminuzione della serotonina a livello cerebrale.

La terapia della depressione è importante; gli SSRI sono antidepressivi efficaci in pazienti con IMA senza gli effetti avversi dei triciclici, il fattore piastrinico 4 e le betatromboglobuline producono anomalie piastriniche che diventano molto adesive, e queste anomalie piastriniche sono aumentate nei pazienti con depressione e migliorano con la somministrazione di Paroxetina (accentuata attività piastrinica nella DM).

L'antidepressivo ideale per un paziente affetto da malattia virale deve avere un'efficacia associata ad un'alta tollerabilità, deve essere sicuro a dosi terapeutiche, e a dosaggi a quelli superiori da quelli indicati, in monosomministrazioni. Bisogna inoltre assicurarsi che la molecola non rilasci metaboliti attivi, che abbiano emivita breve, una scarsa capacità di legame alle proteine plasmatiche, una cinetica di tipo lineare, un legame scarso o assente con gli isoenzimi del CYP450.

I limiti degli SSRI sono gli effetti collaterali gastro-intestinali (diarrea con Sertralina e vomito con Fluoxetina) che possono far interrompere la terapia, gli effetti collaterali sul sanguinamento (Più frequenti con Fluoxetina). Sono dose-dipendenti, e presentano iponatremia quando associati con Fluoxetina. Nel caso del Citalopram, si è verificato che negli anziani può determinare lieve riduzione della frequenza cardiaca (4-8 battiti/minuto). ■

TRATTARE O NON TRATTARE: LE PREVISIONI DI IMPATTO SANITARIO DELL'HIV E DELL'EPATITE B CRONICA NEI PROSSIMI ANNI

Giorgio L. Colombo | Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Farmacia
e S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

La valutazione economica in sanità si definisce come la tecnica che si occupa di valutare sotto il profilo economico un intervento sanitario (ad esempio terapia farmacologica vs. intervento chirurgico ecc). Può essere anche definita come un insieme di strumenti che determinano il valore economico di distinti programmi sanitari in termini di risorse assorbite e di risultati generati. La farmacoeconomia è un settore della valutazione economica dei programmi sanitari, ed è caratterizzata dal fatto che almeno uno degli interventi considerati nel processo di valutazione è di natura farmacologica. Scopo della ricerca farmacoeconomica è pertanto quello di individuare, misurare, confrontare i costi (le risorse consumate) e le diverse implicazioni dei prodotti e dei servizi farmaceutici alternativi (Drummond M.F. et al. 1993).

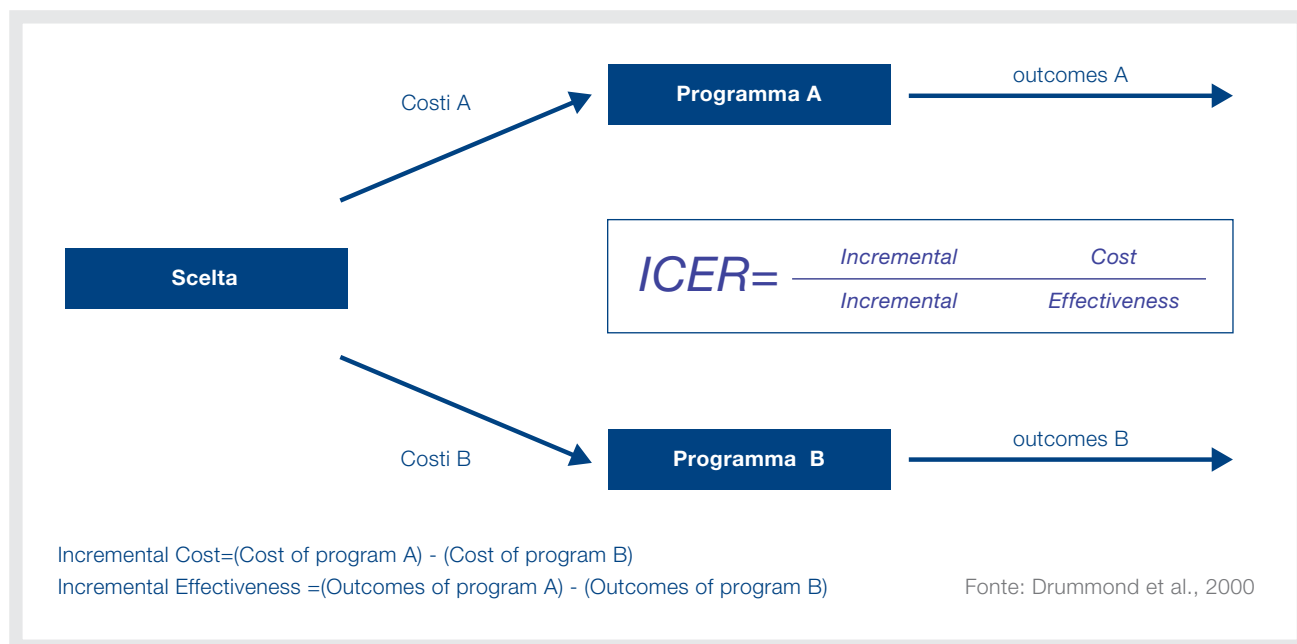
Lo studio di farmacoeconomia utilizza i dati provenienti da farmacologia clinica, pratica clinica ed epidemiologia; sulla base di questi fattori cerca di acquisire elementi e sviluppare strumenti funzionali ai processi decisionali inerenti, tempi e modalità di intervento, in maniera tale da identificare le caratteristiche più vantaggiose per l'individuo, per il sistema sanitario o per la società nel suo complesso. La valutazione economica dei farmaci, data la loro efficienza clinica, cerca di mettere in evidenza anche l'efficienza economica. La farmacoeconomia permette infatti di integrare, alla valutazione del rapporto Rischio/Beneficio (espresso dai tradizionali parametri clinici di tollerabilità ed efficacia), la valutazione Costo/Conseguenza (beneficio, utilità ed efficacia),

espressa dai nuovi parametri sia clinici sia economici, di qualità della vita e di costo, indicatori della utilità e della convenienza del farmaco (**Figura 1.4**).

Una corretta valutazione economica del trattamento dell'HBV e dell'HIV non si limita, però, a giudicare solo il costo dei trattamenti, ma valuta contemporaneamente i benefici e il consumo delle risorse necessarie per ottenerli. Per la valutazione dei benefici – ovvero della salute prodotta dal trattamento – si utilizzano in genere in letteratura i QALY (*Quality Adjusted Life Years*) che rappresentano il numero di anni di vita, pesati per la qualità, ottenibili con un determinato trattamento. Tanto più alto è il QALY, tanto più efficace è un trattamento. In questo modo è possibile determinare il costo incrementale per anno di vita guadagnato (ponderato per QALY) che prende il nome di Incremental Cost-effectiveness Ratio (ICER); questo rappresenta l'entità delle risorse aggiuntive necessarie per ottenere un beneficio addizionale. Gli ICER sono calcolati come la differenza dei costi, diviso la differenza degli effetti tra il farmaco impiegato e l'assenza di trattamento. L'ICER è lo strumento usualmente impiegato in farmaco-economia per confrontare le diverse terapie disponibili.

Nell'analisi farmacoeconomica dell'HBV e dell'HIV per valutare l'impatto di costo-efficacia nel tempo spesso ritroviamo modelli di simulazione di Markov, come quelli mostrati nelle **Figure 2.4** e **3.4** seguenti. Ma che cosa significa fare una valutazione economica tramite

FIGURA 1.4 • VALUTAZIONE ECONOMICA: ANALISI COMPARATIVA TRA ALTERNATIVE



dei modelli di simulazione? HBV e HIV sono patologie croniche che presentano un orizzonte temporale molto lungo di valutazione (20-30 anni), all'interno delle quali vengono identificati differenti stati di salute; a questi stati di salute sono associati costi e qualità di vita (QALYs). In queste malattie è infatti possibile simulare la progressione della malattia e le modifiche che intercorrono in conseguenza della risposta ai trattamenti adottati. Il modello in genere adottato per studiare l'evoluzione clinica ed economica dell'HBV e dell'HIV osserva l'evoluzione della patologia in maniera continua e dinamica utilizzando delle probabilità annuali di transizione nei vari stati di salute (epatite cronica, cirrosi, scompenso, sviluppo di epatocarcinoma, trapianto di fegato e morte oppure stratificati per CD4 nel caso dell' HIV) applicando gli scenari possibili che sono il non trattamento o l'uso dei farmaci disponibili.

Nel modelli proposti, i pazienti che mantengono la risposta al trattamento rimangono nello stato di salute assegnato o al contrario, in caso di perdita o mancata risposta al trattamento, progrediscono verso stati di salute successivi che presentano costi maggiori e peg-

giore qualità di vita. I tassi di transizione sono derivati dai dati della letteratura clinica e sia i costi sia i benefici dei diversi trattamenti sono stimati in accordo al tempo per cui i pazienti rimangono in ciascuno stato di salute. Le probabilità di accadimento possono essere individuati non solo dai dati di letteratura ma anche da banche dati assistiti oppure direttamente dai Centri che trattano questi pazienti.

I risultati di queste tipologie di analisi vengono sintetizzate nelle tabelle seguenti (Tabelle 1.4, 2.4, 3.4 e 4.4). In **Tabella 2.4** è possibile osservare come nel caso dell'HBV, il costo medio annuale del trattamento antivirale per ogni paziente con epatite cronica B o cirrosi varia tra 2.573 a 7.639 €, rispetto ai soggetti non trattati. Dall'analisi emerge che Tenofovir ha la maggiore efficacia e i costi più bassi rispetto agli altri antivirali. L'ICER per QALY di tenofovir è di 31.291€ rispetto a entecavir 46.498€, telbivudina 62.642€ e adefovir 83,475€ (**Tabella 1.4**). La combinazione ottimale di costi ed efficacia rende tenofovir la strategia con il migliore ICER. Anche la stima a 5 e 10 anni dimostra che tenofovir da solo, o dopo 1 anno di trattamento con interferone

FIGURA 2.4 • HBV: STRUTTURA DEL MODELLO

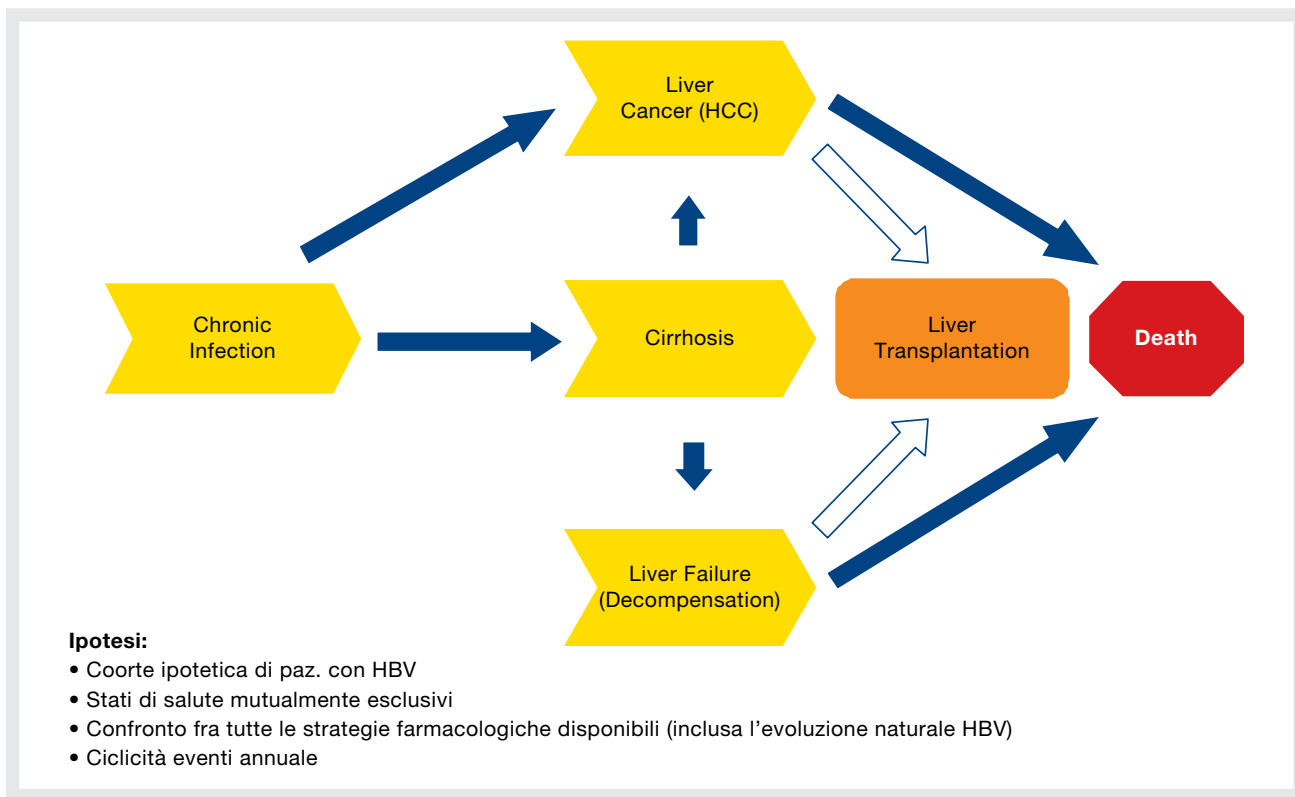


FIGURA 3.4 • HIV: STRUTTURA DEL MODELLO DI SIMULAZIONE

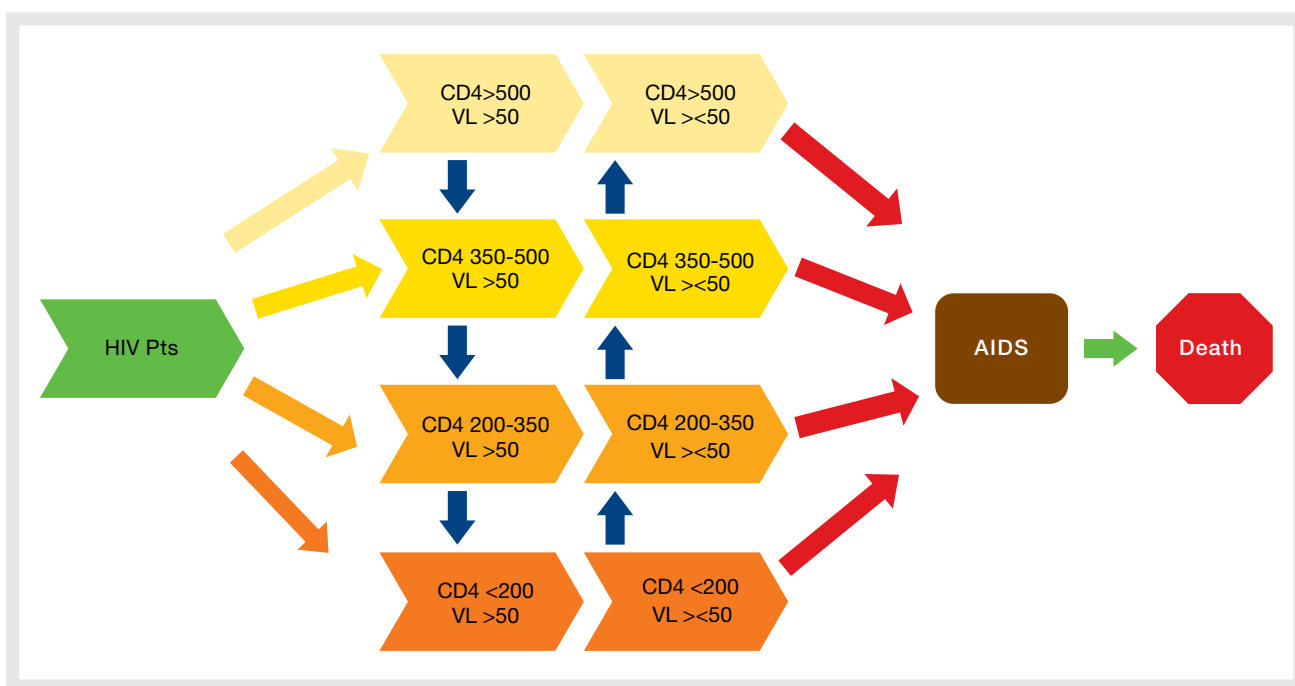


TABELLA 1.4 • HBV RESULTS: COSTS, QALYS AND INCREMENTAL COST-EFFECTIVENESS RATIO (ICER) OF THE BASE CASE SCENARIO (10-YEAR HORIZON)

Treatment	Mean annual cost per patient (€)	Mean annual QALY per patient	Mean cost per QALY (€)	Delta cost (€)	Delta QALY	ICER per QALY (€) 12 months
	a	b	a/b	Δa	Δb	Δa/Δb
Natural history of disease	2.573	0,815	3.159			
Tenofovir	5.116	0,896	5.711	2.543	0,081	31.291
Peg-Interferon (1st year) → Tenofovir	5.276	0,897	5.883	2.703	0,082	32.863
Peg-Interferon (1st year) → Entecavir	6.206	0,897	6.922	3.633	0,082	44.243
Lamivudine (→add-on Tenofovir)	4.737	0,862	5.495	2.164	0,048	45.513
Entecavir	6.302	0,895	7.043	3.729	0,080	46.498
Telbivudine	6.970	0,885	7.878	4.397	0,070	62.642
Adefovir	7.679	0,876	8.769	5.106	0,061	83.475

TABELLA 2.4 • HIV: INPUT DATA E COSTI DI TRATTAMENTO

REGIME TERAPEUTICO NAIVE	Cpr/die	Forza & Evidenza G.L.Italiane		Costo Terapia die	Costo Terapia Mese	Costo Terapia Anno	Costo Terapia 365 giorni
ATRIPLA	1	A1		€ 19,80	€ 593,93	€ 7.127,16	€ 7.226,15
TRUVADA + SUSTIVA	2	A1	A1	€ 19,80	€ 593,93	€ 7.127,16	€ 7.226,15
TRUVADA + VIRAMUNE	3	A1	B1	€ 18,95	€ 568,36	€ 6.820,30	€ 6.915,03
TRUVADA + REYATAZ(300mg) + NORVIR (100mg)	3	A1	A1	€ 26,27	€ 788,24	€ 9.458,86	€ 9.590,23
TRUVADA + PREZISTA(2*400mg) + NORVIR (100mg)	4	A1	B1	€ 28,34	€ 850,20	€ 10.202,43	€ 10.344,13
TRUVADA + ISENTRESS	3	A1	B1	€ 39,22	€ 1.176,67	€ 14.120,07	€ 14.316,18
TRUVADA + KALETRA	5	A1	B1	€ 24,59	€ 737,76	€ 8.853,07	€ 8.976,03
VIREAD + EPIVIR + SUSTIVA	3	B1	A1	€ 21,15	€ 634,44	€ 7.613,33	€ 7.719,07
VIREAD + EPIVIR + VIRAMUNE	4	B1	B1	€ 18,65	€ 559,51	€ 6.714,13	€ 6.807,38
VIREAD + EPIVIR + REYATAZ (300mg) + NORVIR (100mg)	4	B1	A1	€ 25,98	€ 779,39	€ 9.352,69	€ 9.482,59
VIREAD + EPIVIR + PREZISTA 2*400mg + NORVIR (100mg)	5	B1	B1	€ 28,05	€ 841,36	€ 10.096,26	€ 10.236,49
VIREAD + EPIVIR + ISENTRESS	4	B1	B1	€ 38,93	€ 1.167,82	€ 14.013,90	€ 14.208,54
VIREAD + EPIVIR + KALETRA	6	B1	B1	€ 24,30	€ 728,91	€ 8.746,90	€ 8.868,39
KIVEXA + SUSTIVA	2	B1	A1	€ 16,00	€ 480,15	€ 5.761,76	€ 5.841,78
KIVEXA + VIRAMUNE	3	B1	B1	€ 17,59	€ 527,76	€ 6.333,12	€ 6.421,08
KIVEXA + REYATAZ (300mg) + NORVIR (100mg)	3	B1	A1	€ 24,92	€ 747,64	€ 8.971,68	€ 9.096,28
KIVEXA + PREZISTA (2*400mg) + NORVIR (100mg)	4	B1	B1	€ 26,99	€ 809,60	€ 9.715,25	€ 9.850,19
KIVEXA + ISENTRESS	3	B1	B1	€ 37,87	€ 1.136,07	€ 13.632,89	€ 13.822,23
KIVEXA + KALETRA	5	B1	B1	€ 23,24	€ 697,16	€ 8.365,89	€ 8.482,08

peghilato nei pazienti HBsAg-positivi, contribuisce a ridurre i costi di gestione della malattia nel tempo.

Anche per l’HIV possiamo fare sviluppare tipologie di lavori simili; i pazienti con HIV possono essere suddivisi

per stati di salute in funzione del valore del CD4; questi sono dei valori predittivi della gravità del paziente, dei costi e della qualità di vita (Tabella 3.4). L’aggiunta alle terapie tradizionali di nuovi regimi antiretrovirali, come Atripla®, potrebbe rappresentare un supporto per il

medico nella scelta della migliore terapia possibile da somministrare nel trattamento dell'HIV. Dato che Atripla® non è l'unica alternativa terapeutica disponibile, si è ritenuto necessario condurre un confronto rispetto ad altri regimi antiretrovirali, considerando nell'analisi in oggetto quelli consigliati dalle linee guida italiane, seppur con diversi gradi di raccomandazione. Tale confronto non si è però limitato a considerare il solo versante dell'efficacia clinica, ma ha anche valutato i costi di trattamento. Nello specifico è stata condotta, utilizzando la prospettiva del SSN, un'analisi di costo-efficacia incrementale di ciascun regime rispetto al percorso del paziente non trattato. Tali confronti sono stati effettuati tramite l'utilizzo di un modello decisionale di tipo markoviano all'interno di un orizzonte temporale di dieci anni. Il modello ha stimato come outcomes i QALY e come costi quelli diretti sanitari (farmaci, visite, ospedalizzazioni, esami ecc.); questi ultimi sono stati valorizzati facendo riferimento ai prezzi e alle tariffe in vigore nel 2010.

Nell'analisi del modello sull'HIV emerge un costo medio annuo e gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs) per un paziente affetto da HIV trattato con ciascuno dei regimi antiretrovirali di prima linea. La stima, prodotta dal modello di simulazione, dei QALY associati a un paziente trattato con Atripla (0.904 QALY/anno) è risultata maggiore rispetto a quella ottenuta con gli altri regimi comparatori. Seguono TDF/FTC + RAL (0.882 QALY/anno) e TDF/FTC + DRV/r (0.872 QALY/anno). **(Tabella 4.4).**

La **Tabella 4.4** riporta il costo medio di trattamento per un paziente affetto da HIV in base al regime antiretrovirale di prima linea ricevuto. Il regime TDF/FTC + LPV/r, con €9.863, evidenzia un minore costo medio di trattamento seguito da TDF/FTC+EFV (single tablet regimen) e TDF/FTC+EFV con €10.269 e TDF+3TC + EFV €10.503. Considerando i costi e gli outcomes sopra riportati, TDF/FTC+EFV (single tablet regimen) è risultata la scelta terapeutica più costo-efficace seguita da

TABELLA 3.4 • HIV: INPUT DATA, COSTI PER GRAVITÀ

Costo annuo per paziente per ogni gruppo	AIDS	CD4+ <200	201<CD4+<500	CD4+ > 501
	GruppoA	GruppoB	GruppoC	GruppoD
Ricovero e cura	€ 2.059,34	€ 646,23	€ 195,69	€ 36,05
Ricoveri	€ 1.777,88	€ 564,69	€ 163,93	€ 33,07
Test di laboratorio	€ 124,50	€ 53,46	€ 16,14	€ 2,76
Procedure diagnostiche	€ 156,97	€ 28,08	€ 15,62	€ 0,23
Day-hospital	€ 5.311,33	€ 2.164,73	€ 1.941,16	€ 1.580,98
Accessi	€ 5.263,46	€ 2.143,52	€ 1.928,19	€ 1.573,37
Consulenze*	€ 47,87	€ 21,21	€ 12,97	€ 7,60
Visite specialistiche	€ 263,48	€ 291,68	€ 267,45	€ 250,26
Test di laboratorio in regime ambulatoriale	€82128	€796,73	€785,66	€71993
Procedure diagnostiche in regime ambulatoriale	€ 115,09	€ 67,04	€ 17,63	€ 23,48
Costo trattamento				
Costo totale	€ 8.570,52	€ 3.966,41	€ 3.207,59	€ 2.610,70
			€ 2.909,15	
Consulenze di specialisti ospedalieri non infettivologi			€ 3.587,00	

Gruppo A: Pazienti con almeno una diagnosi di AIDS conclamata prima dell'arruolamento;

Gruppo B: Pazienti senza diagnosi di AIDS conclamata, con un livello di linfociti CD4+ <200 c/mm3;

Gruppo C: Pazienti senza diagnosi di AIDS conclamata, con un livello di linfociti CD4+ compreso fra 200 e 500 c/mm3;

Gruppo D: Pazienti senza diagnosi di AIDS conclamata, con un livello di linfociti CD4+ >500 c/mm3.

TABELLA 4.4 • RISULTATI HIV: INPUT DATA, BASE CASE SCENARIO

		C	E	C/E	ΔC	ΔE	ΔC/ΔE
	Treatment	Mean cost per patient	Mean QALYs per patient	Mean cost per QALYs	Delta cost	Delta QALYs	ICER QALYs
	Non trattati	€ 4.137	0,615	€ 6.725			
ATRIPLA	TDF/FTC+EFV	€ 10.269	0,904	€ 11.356	€ 6.132	0,289	€ 21.209
TRUVADA + SUSTIVA	TDF/FTC+EFV	€ 10.269	0,857	€ 11.980	€ 6.132	0,242	€ 25.331
TRUVADA+REYATAZ(300mg)+NORVIR (100mg)	TDF/FTC+ATV/r	€ 11.691	0,866	€ 13.506	€ 7.554	0,250	€ 30.158
TRUVADA + VIRAMUNE	TDF/FTC + NVP	€ 9.863	0,844	€ 11.691	€ 5.727	0,229	€ 25.056
TRUVADA + PREZISTA(2*400mg) + NORVIR (100mg)	TDF/FTC + DRV/r	€ 12.290	0,872	€ 14.094	€ 8.153	0,257	€ 31.743
TRUVADA + KALETRA	TDF/FTC + LPV/r	€ 11.217	0,856	€ 13.101	€ 7.081	0,241	€ 29.368
TRUVADA+ISENTRESS	TDF/FTC + RAL	€ 15.469	0,882	€ 17.536	€ 11.333	0,267	€ 42.434
VIREAD + EPIVIR + SUSTIVA	TDF+3TC + EFV	€ 10.503	0,860	€ 12.214	€ 6.366	0,245	€ 26.007
KIVEXA + KALETRA	ABC/3TC + LPV/r	€ 10.741	0,836	€ 12.852	€ 6.604	0,221	€ 29.930

TDF/FTC + NVP €21.209 seguita da TDF/FTC + NVP, TDF/FTC+EFV e TDF+3TC + EFV che si attestano tra i €25.000 e i €26.000. Anche in questo caso, dai risultati prodotti dal modello di simulazione Atripla® sembrerebbe essere la strategia di trattamento più costo-efficace nel confronto con gli altri regimi.

Da queste recente analisi appena pubblicate o in via di pubblicazione per lo scenario italiano, emerge un rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) per le diverse terapie nell'HIV e dell'epatite cronica B entro valori ritenuti accettabili dai principali sistemi sanitari dei paesi avanzati. In particolare, Tenofovir e Atripla presentano costi annui di trattamento inferiori e con un migliore rapporto di costo efficacia rispetto a tutte le altre strategie. L'utilizzo di Tenofovir nell'HBV rappresenta un investimento di risorse ottimale e compreso entro i parametri nazionali ed internazionali di convenienza farmacoeconomica nei diversi stati di malattia.

In letteratura sono riportati diversi livelli di soglia di accettabilità dei rapporti di costo-efficacia per differenti Paesi. In Italia non è espressamente indicato dall'autorità pubblica un valore di riferimento, come avviene per il NICE di £. 30,000, ossia €. 34000 euro per anno di vita salvato (NICE, 2010) e come invece suggerito negli Stati Uniti intorno ad un valore di 50.000 US \$ sempre per anno di vita salvato (Jönsson B. 2004). Alcuni ri-

cercatori italiani hanno stimato una cifra vicina a quella che potrebbe essere una soglia accettabile per l'Italia all'interno di un intervallo tra 12.000 e 60.000 euro per anno di vita salvato (Messori et al 2003). Occorre infine ricordare le recenti linee guida dell'Associazione Italiana di Economia Sanitaria che hanno suggerito di adottare un valore di soglia intorno a 25.000 e 40.000 euro per anno di vita salvato (AIES, 2009).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il problema prioritario dei moderni sistemi sanitari è quello della generale scarsità di risorse disponibili a fronte della complessiva e crescente domanda di salute. In questo contesto, appare fondamentale disporre di strumenti per confrontare, secondo criteri di efficacia e convenienza, progetti e tecnologie sanitarie; questo per identificare una scala di priorità in base alla quale indirizzare l'uso delle risorse pubbliche.

In una situazione globale di risorse limitate, le valutazioni farmaco-economiche sono un prezioso contributo per gli amministratori sanitari che devono prendere le decisioni più appropriate in materia di assegnazione delle risorse, ma anche per i clinici che quotidianamente si trovano a gestire i pazienti affetti da questa patologia. I medici avvertono sempre più la necessità di utilizza-

re in modo quanto più razionale possibile gli strumenti terapeutici disponibili, non solo per spendere meno ma soprattutto per “spendere meglio” con l'intento di aumentare l'efficienza del sistema e ottenere più salute a parità di risorse utilizzate. I maggiori costi di gestione dell'HBV e dell'HIV sono principalmente determinati dall'insorgenza di complicanze che, ancora oggi, hanno elevata morbilità e mortalità. Da anni, però, abbiamo la possibilità di modificare in maniera rilevante la storia naturale della patologia con l'impiego di trattamenti che consentono risposte virologiche sostenute e aumentano le probabilità di sopravvivenza a lungo termine.

In Italia, il costo della terapia annua per l'epatite B è stimato intorno ai 5000-7000 euro per paziente trattato mentre l'HIV è stimato tra i 10000 e 15000 sempre per paziente trattato; questa spesa può tuttavia risultare come un guadagno se si considera la netta riduzione di morbilità e mortalità associate al trattamento. La terapia antivirale infatti ha completamente modificato la storia naturale dell'epatite cronica e cirrosi da HBV ed è quindi atteso in futuro un significativo decremento dei casi con complicanze tipiche della fase evolutiva della cirrosi che oggi determinano ad esempio i costi sanitari e sociali più rilevanti per questa patologia.

Tuttavia l'attività di valutazione economica in Italia è ancora molto limitata, rispetto a quanto avviene negli altri paesi europei; emerge in maniera sempre più evidente

la necessità di portare questi modelli dalle nostre aule accademiche, dai nostri studi professionali, alle strutture del sistema sanitario nazionale, questo per cercare un aggancio tra i risultati di questi modelli e la pratica clinica corrente. L'approfondimento del dato clinico a verifica della sua solidità sul campo rappresenta infatti un'esigenza primaria della ricerca farmaco-economica; è importante tradurre il dato clinico che proviene da studi internazionali nella pratica clinica corrente componendo delle valutazioni economiche in cui siano rappresentati i modelli legati al trattamento dell'HIV e HBV, questo per capire che cosa succede in termini di budget ed di conseguenze nel lungo periodo in termini di salute.

Oggi è possibile migliorare lo standard di salute dei pazienti con HIV seguendo le indicazioni delle società scientifiche accanto alle valutazioni farmacoeconomiche che identificano la migliore strategia, non solo in termini di efficacia ma anche di sostenibilità della spesa. Ottimizzare sempre di più il rapporto costo-efficacia, ci consentirà di utilizzare le migliori risorse potenzialmente al prezzo minore, di incrementare la percentuale di soggetti in trattamento prima che sviluppino una cirrosi, ma soprattutto di abbassare i tassi di mortalità HBV e HIV-correlati. È opportuno infine continuare ad investire in ricerca valutativa affinché questi strumenti diventino un riferimento costante nelle scelte dei medici e dei responsabili delle politiche sanitarie. ■

LE LINEE GUIDA PER IL CORRETTO UTILIZZO DEI FARMACI NEL TRATTAMENTO DELL'HIV E DELL'HBV

Silvia Murachelli | INMI "Lazzaro Spallanzani" I.R.C.C.S, Roma

HIV

In tutte le linee guida è presente il livello di forza della raccomandazione, che può essere di grado A,B, o C, a seconda se sia fortemente o moderatamente raccomandato o opzionale. È inoltre presente il livello di evidenza, I, II e III quando i dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati, i dati sono ricavati da ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte, c'è una raccomandazione basata su rassegne casistiche o sul consenso di esperti.

A questo proposito c'è da sottolineare che i dati che emergono da studi osservazionali di coorte tradizionalmente vengono giustificati con un rango inferiore rispetto agli studi randomizzati e controllati, quando però, nella pratica clinica, dagli studi osservazionali di coorte si possono trarre informazioni che dai primi non si traggono.

Le linee guida sono strutturate in varie sezioni: indicazioni generali, comorbidità e poi popolazioni, condizioni e situazioni cui porre particolare attenzione. Nelle indicazioni generali, viene trattata la valutazione del paziente, la diagnostica, quando iniziare, come iniziare, le gestioni dei fallimenti, aderenza e monitoraggio farmacologico. Nelle linee guida viene attribuita una significativa importanza al paziente, inteso non tanto come soggetto passivo che riceve la terapia, ma come soggetto attivo che deve essere coinvolto nelle scelte. Si enfatizza infatti la comunicazione medico-paziente: «È dunque fondamentale va-

lutare i livelli di ricettività del singolo, che dipendono da variabili di tipo sociale cognitivo emotivo capace di condizionare la comprensione o la distorsione dei messaggi informativi stessi. Si sottolinea come una competenza formativa dipenda sempre dall'abilità del dire, ma soprattutto dalla capacità di ascoltare e di capire».

Ciò significa che per curare bene un'infezione da HIV è necessario non solo conoscere la patologia, ma è altrettanto importante conoscere il paziente.

Nella fase della diagnostica viro-immunologica, si dosa in prima istanza la viremia, cioè la concentrazione di HIV-RNA nel plasma, che è un marcatore sia prognostico (predice il rischio di progressione clinica dell'infezione), sia di efficacia (valuta l'entità della risposta terapeutica), perché il fine della terapia antiretrovirale è arrivare alla non rilevabilità, cioè avere una viremia < 50 copie/mL.

Si pratica poi il test di resistenza anche prima di iniziare la terapia anti retrovirale, perché anche nel paziente naive esiste una percentuale di circa il 10% di farmaco resistenza.

Si determina poi il tropismo virale, perché esistono virus cosiddetti CCR5 tropici che utilizzano un recettore CCR5 per penetrare all'interno della cellula ospite e vengono detti virus a tropismo R5, e ci sono invece virus a tropismo X4 che utilizzano un altro recettore CXCR per penetrare all'interno della cellula ospite. Questo aspetto è importante perché esiste un farmaco, finora uno singolo, che agisce proprio impedendo l'ingresso dei virus a tropismo R5.

Si effettua poi la conta linfocitaria, che è indispensabile, perché oltre ad essere un marcatore prognostico è importante per determinare l'indicazione all'inizio della terapia anti retrovirale.

L'infezione acuta di solito non è nemmeno rilevata, perché decorre in una maniera sintomatica. Come in tante malattie virali, se i sintomi ci sono sono molto blandi, spesso simil influenzali, che in tanti casi non portano nemmeno all'osservazione medica. Quindi si tratta solo in casi rari in cui l'infezione acuta decorre con sintomatologia grave soprattutto neurologica. In questi casi invece il trattamento è fortemente raccomandato.

Per quanto riguarda l'inizio della terapia ci sono indicazioni guidate dalla conta linfocitaria dei CD4 di vari livelli minori di 200, 200/350, 350/500 e superiori a 500.

Le linee guida americane tendono ad anticipare l'inizio della terapia rispetto a quelle europee e alle italiane; ci sono tuttavia delle indicazioni guidate invece da condizioni conclamate che sono indipendenti dalla conta dei CD4, quali AIDS conclamato, patologie renali, neoplasie, disturbi neo-comportamentali, epatite e elevato rischio di trasmissione secondaria da HIV.

Per quanto riguarda i farmaci, il primo è stato registrato nel 1988, Zidovudina, ma la mono terapia era destinata a fallimenti a breve termine per l'insorgere di resistenze. Nel 1996 è stato reso disponibile il primo inibitore delle proteasi e si è cominciato quindi a parlare di terapia antiretrovirale attualmente attiva. Attualmente si dispone di 22 principi attivi diversi che agiscono sul virus con 6 differenti meccanismi di azione che si riflettono sulla classificazione ATC.

I farmaci sono suddivisi in farmaci di prima scelta alternativa accettabile (prima scelta è uno standard off care, oppure un farmaco che con uno studio randomizzato ha dimostrato almeno una inferiorità in un confronto diretto con uno standard off care), deve avere caratteristiche di compattezza, convenienza, intendendosi per compattezza e convenienza il nu-

mero di somministrazioni giornaliere, e avere un profilo di tossicità favorevole, nonché avere dimostrazione di esteso impiego clinico.

Per iniziare la terapia bisogna tenere conto, oltre che del numero di linfociti T4 e della viremia, di tutta un'altra serie di fattori quali le comorbidità, gli effetti avversi, le interazioni, la gravidanza, la resistenza, l'aderenza, l'accettabilità e poi anche la presenza di un particolare allele, HLB5701, che è legato a reazioni da ipersensibilità se utilizzato insieme ad Abacavir.

Nella terapia viene considerato il cosiddetto backbone, ossia l'associazione di due inibitori nucleotidici, che è un punto fisso della terapia antiretrovirale nel paziente naive.

A questo backbone si deve aggiungere un terzo farmaco che può essere o un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa come l'Efavirenz, o un inibitore delle proteasi come Atazanavir, Nevirapina, Darunavir, Lopinavir o un inibitore dell'integrasi come il Raltegravir, che è uno dei farmaci più recenti.

Solitamente gli inibitori delle proteasi vengono utilizzati in associazione con un altro inibitore delle proteasi quale Ritonavir, che inizialmente è stato proposto in terapia come tale, però aveva una bassa potenza ed era efficace solo per dosaggi estremamente elevati che comportavano anche pesanti effetti avversi. Tuttavia Ritonavir inibisce il metabolismo epatico degli inibitori delle proteasi, per cui associato in dosi basse all'inibitore delle proteasi non esplica di per sé nessun effetto antiretrovirale, ma potenzia l'effetto degli inibitori delle proteasi.

Attualmente questa è la prima scelta, ma queste linee guida si evolvono continuamente, ad esempio le DHHS vengono pubblicate con una revisione annuale.

Le linee guida hanno anche una sezione in cui illustrano come non iniziare, perché ci sono anche associazioni di farmaci che portano conseguenza o una

ridotta efficacia virologica o un incremento della tossicità.

Si tende a ricorrere a strategie di semplificazione, laddove <per semplificazione terapeutica si intende ogni modifica di almeno un farmaco del regime atta a migliorare la qualità della vita agendo sulla tollerabilità, il numero di compresse/somministrazioni, le interazioni farmacologiche. La semplificazione, migliorando l'aderenza, è finalizzata anche a ridurre il rischio di fallimento della terapia. La riduzione della tossicità a medio-lungo termine rappresenta una delle possibili indicazioni della semplificazione del regime terapeutico>.

Queste strategie di semplificazione possono essere messe in atto solo quando si è raggiunta la completa soppressione della replicazione virale quindi con una viremia che si deve mantenere stabilmente inferiore alle 50 copie.

Purtroppo non tutte le terapie hanno un buon esito, col tempo si può arrivare al fallimento; nelle linee guida possono essere distinti con fallimenti clinici dovuti all'insorgenza di malattie HIV correlate, di fallimenti immunologici quando il recupero dei CD4 non avviene come auspicato, o fallimenti virologici quando c'è una ripresa della viremia.

Per quanto riguarda le strategie, in prima istanza è necessario indagare sull'aderenza della terapia, perchè la mancata aderenza alla terapia è una dei principali motivi di fallimento virologico; altri possono essere riconducibili alle interazioni farmaco-cinetiche. In caso di fallimento, come si è detto, è altamente consigliabile un test di resistenza e la determinazione del tropismo virale. Le strategie riguardano il cambiamento della terapia: se il primo regime aveva associato al backbone di due inibitori nucleosidici un inibitore non nucleosidico si manterrà o si cambierà il backbone e si assocerà invece un inibitore delle proteasi. Se invece nel primo regime si è associato già un inibitore delle proteasi si potrà optare per un secondo regime, sempre con l'inibitore delle prote-

asi, ma basandosi sui risultati del test di resistenza e così via.

Ci possono poi essere fallimenti successivi che diventano sempre più complessi da trattare; ci si basa ovviamente sui test di resistenza, e si utilizzano quelli che sono i farmaci attivi sperando che siano disponibili almeno due farmaci attivi. La disponibilità di nuovi farmaci appartenenti a nuove classi rende possibile la costruzione di regimi terapeutici "di nuova concezione" per i pazienti plurifalliti.

L'interruzione terapeutica si verifica nel caso dell'infezione acuta, che solitamente non si tratta, o almeno si tratta solo se ci sono dei sintomi gravi. Una volta risolti è l'unico caso in cui si può considerare di interrompere la terapia; tuttavia, sia nel paziente stabilizzato, sia nel paziente con viremia non rilevabile, sia nel paziente con CD4 superiori almeno alle 400 cellule, è altamente sconsigliato sospendere la terapia.

L'aderenza è indispensabile per il successo della terapia, ed è definita come la capacità di assumere i farmaci prescritti esattamente secondo le prescrizioni. Ci sono diversi modi per rilevare l'aderenza: generalmente si fa riferimento alla aderenza autoriportata dal paziente. Altri metodi possono essere la regolarità dell'approvvigionamento, i sistemi di conta delle pillole e i sistemi di monitoraggio plasmatico dei farmaci. Nel discorso della regolarità dell'approvvigionamento assumono un ruolo importante i farmacisti, che riescono a monitorare in modo più diretto il ritiro dei farmaci.

Per migliorare l'aderenza si può comunque ricorrere a coformulazioni, tenendo sempre conto del fatto che deve essere sempre mantenuto prioritario, nell'ambito medico-paziente, un approccio individualizzato per capire quali siano le esigenze del paziente.

Si può ricorrere anche al monitoraggio farmacologico, che non si utilizza di routine, ma ci sono delle

situazioni in cui è opportuno ricorrervi sia per valutare l'aderenza, sia per i fallimenti, sia quando si sospettano delle variabilità farmaco-cinetiche individuali in gravidanza, o quando ci sono delle possibili interazioni farmacologiche, e soprattutto quando c'è una stretta correlazione tra effetto terapeutico e tossico, cioè per i farmaci che hanno ristretto margine terapeutico. Esiste una sindrome da ipersensibilità da Abacavir che è presente nel 5/8% dei pazienti ed è dovuta alla presenza dell'allele HLAB 5701, pertanto viene fortemente raccomandata l'esecuzione di questo test prima di iniziare una terapia antiretrovirale contenente Abacavir, perchè questi sintomi di ipersensibilità danno reazioni anche molto gravi.

Le linee guida descrivono anche tutte le principali coinfezioni che si presentano. Il discorso della coinfezioni determina anche l'inizio della terapia, perchè solitamente, con situazioni in CD4 compresi tra i 350 e 500 cellule, non si inizia la terapia; tuttavia in queste situazioni, in caso di virus ed epatiti, si è visto che la progressione dell'epatite aumenta a forme croniche di epato-cirrosi, per cui si sono indicazioni, ad iniziare il trattamento della terapia antiretrovirale quando c'è una coinfezione da HCV. In caso invece di epatie cronica B, c'è l'opportunità di iniziare una terapia con farmaci con inibitori nucleosidici che hanno attività sia nei confronti del virus HIV sia del virus HBV. Ci sono farmaci che è meglio evitare in caso di infezione da virus epatici: i farmaci antiretrovirali vengono metabolizzati a livello epatico, ed è chiaro che una compromissione epatica dovuta a epatiti croniche rende più difficile la scelta della terapia antiretrovirale. Bisogna allora trovare una terapia che abbia il minor numero di effetti avversi, per esempio sarebbe meglio evitare Didanosina e Stavudina, perchè associati a incremento di acidosi lattica; la Zidovudina è di per sè un farmaco anemizzante, la Ribavirina che si utilizza per l'epatite C è un farmaco anebizzante e quindi, se è possibile, bisogna evitare l'associazione. Tenofovir, Lamivudina, Emtricitabina sono attivi sia nell'infezione HIV sia nell'infezione HBV, tuttavia Tenofovir e

Lamivudina hanno l'indicazione per l'epatite B, mentre Emtricitabina, anche se ha dimostrato attività nel virus delle epatiti B, non ha l'indicazione. Anche per quello che riguarda gli inibitori della proteasi ve ne sono solo alcuni che sono stati associati ad un incremento di rischio di flares-epatiti, dove per flares si intendono delle riacutizzazioni delle epatite con innalzamento delle transaminasi.

La malattia tubercolare si associa facilmente all'infezione da HIV se non trattata. Si tratta di una terapia delicata perchè riporta a situazioni in cui bisogna curare una patologia cronica con infezione da HIV associando la terapia dell'infezione tubercolare, ossia associazioni di più farmaci e per un tempo abbastanza lungo.

Aumentando il numero di farmaci aumentano la possibilità di reazione avversa e di effetti avversi, i problemi con l'aderenza e i problemi con le interazioni farmacologiche.

Uno dei farmaci cardine della terapia anti tubercolare è la Rifampicina, un induttore enzimatico, che dà interazioni clinicamente significative con gli inibitori delle proteasi. In questi casi viene preferito un analogo della Rifampicina che è la Rifabutina, che ha una minore alterazione a livello farmaco genetico.

Le infezioni opportunistiche si riscontrano o in soggetti già trattati in fallimento virologico, o in soggetti che sono ignari della loro condizione di sieropositività; capita anzi frequentemente che la diagnosi di infezione da HIV venga posta proprio in seguito a quella di infezione opportunistica. In presenza di infezione opportunistica l'inizio della terapia è raccomandato soprattutto per infezioni per le quali non esistono terapie specifiche efficaci. Esistono poi comorbosità infettive non associate all'HIV, che hanno comunque una genesi multi fattoriale in cui non è chiaro in che misura siano dovute al virus in quanto tale, alla terapia in quanto tale o all'età, perchè aumentando l'aspettativa di vita, aumenta l'età dei pazienti trattati. Per esempio le patologie cardiovascolari aumentano

comunque con l'avanzare dell'età indipendentemente dalle infezioni, come pure la familiarità, come pure gli stili di vita, perchè il fumo di sigaretta è comunque un fattore di rischio cardio-vascolare indipendente dall'infezione da HIV, e comunque condizionano la scelta e la modificazione dei farmaci retrovirali.

Nel caso di malattia cardiovascolare, ad esempio, bisogna dare la preferenza a farmaci con minore impatto metabolico, soprattutto a farmaci che hanno minore effetto sul colesterolo e lipoproteine; in caso di malattia epatica bisogna tenere presente che gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa sono i farmaci con maggior potenziale patotossico, nelle malattie dell'osso c'è una scarsa influenza farmacologica, bisogna puntare su attività fisica, calcio, vitamina D, mentre nella malattia renale è indicata la sospensione del Tenofovir perchè è un farmaco con tossicità renale diretta. Ancora, nel caso dei disturbi neuro-cognitivi bisognerebbe dare la preferenza a farmaci con elevata penetrazione nel sistema nervoso centrale come la Zidovudina, la Nevirapina e l'Indinavir Ritonavir.

In caso di infezione da HIV esistono tumori HIV associati o non associati, che hanno un decorso peggiore rispetto alla stessa patologia in paziente non infetto da HIV. In questi casi bisogna evitare la Zidovudina per la mielotossicità, la Stavudina e la Didanosina vanno evitate perchè presentano una neuro-tossicità periferica che può aggravare la situazione.

Vi sono poi le popolazioni cui porre particolari attenzioni quali ad esempio il paziente anziano. Nel paziente anziano l'infezione decorre in modo più rapido, e quindi c'è indicazione ad un inizio precoce della terapia antiretrovirale. Nel paziente donna bisogna porre attenzione al discorso contraccezione-gravidanza; per esempio la contraccezione orale di per sé non è sufficiente. Bisogna ricorrere anche ad altri tipi di contraccezione. Per quanto riguarda la gravidanza, che per ovvi motivi etici viene tassativamente esclusa dalla sperimentazione, è necessario fare ricorso

ai dati emergenti dagli studi osservazionali, in cui si può rilevare quali farmaci possono essere utilizzati con una certa sicurezza. Per gli immigrati bisognerà tenere conto delle differenze generiche, problemi di comunicazione e aderenza; nella tossicodipendenza, oltre all'aderenza, sarà necessario porre attenzione alle interazioni con le sostanze di abuso, e con i trattamenti sostitutivi.

Nelle linee guida è prevista anche una sezione sui trapianti e le profilassi post-esposizione. Nell'esposizione sia occupazionale che non occupazionale la terapia deve iniziare entro 48 ore e durare 4 settimane. I regimi consigliati sono: inibitore delle proteasi più 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. Per quanto riguarda i trapianti, tenuto conto che l'aspettativa di vita del paziente con infezione da HIV è sempre più lunga, non ci sono diciamo motivi per non sottoporli a trapianti d'organo. I pazienti devono rispondere sia ai criteri standard per qualsiasi trapianto, sia a criteri di HIV correlati. In questo caso emerge il problema farmacologico che è poi la terapia soprattutto immuno-soppressiva ed è indispensabile soprattutto monitorare i livelli dei farmaci immuno-soppressivi con monitoraggio plasmatico costante.

HBV

In **Figura 1.5** è rappresentato schematicamente un virus delle epatite B in cui si evidenziano le proteine che fungono da antigeni, o di superficie HBsAg o del core HBcAg e HBeAg che sono poi importanti per la diagnosi e per il follow-up dell'infezione. Nella **Figura 2.5** si vedono tutte i possibili stadi ed evoluzioni dell'infezione da epatite B, e come si comportano i marcatori sierologici nei vari stadi della malattia. La vaccinazione, essendo oggi obbligatoria, dovrebbe rendere, nell'arco di poco tempo, questi discorsi totalmente inutili. In caso di vaccinazione l'unico marcatore positivo è l'anticorpo antigene di superficie, che è stato il primo ad essere conosciuto

FIGURA 1.5

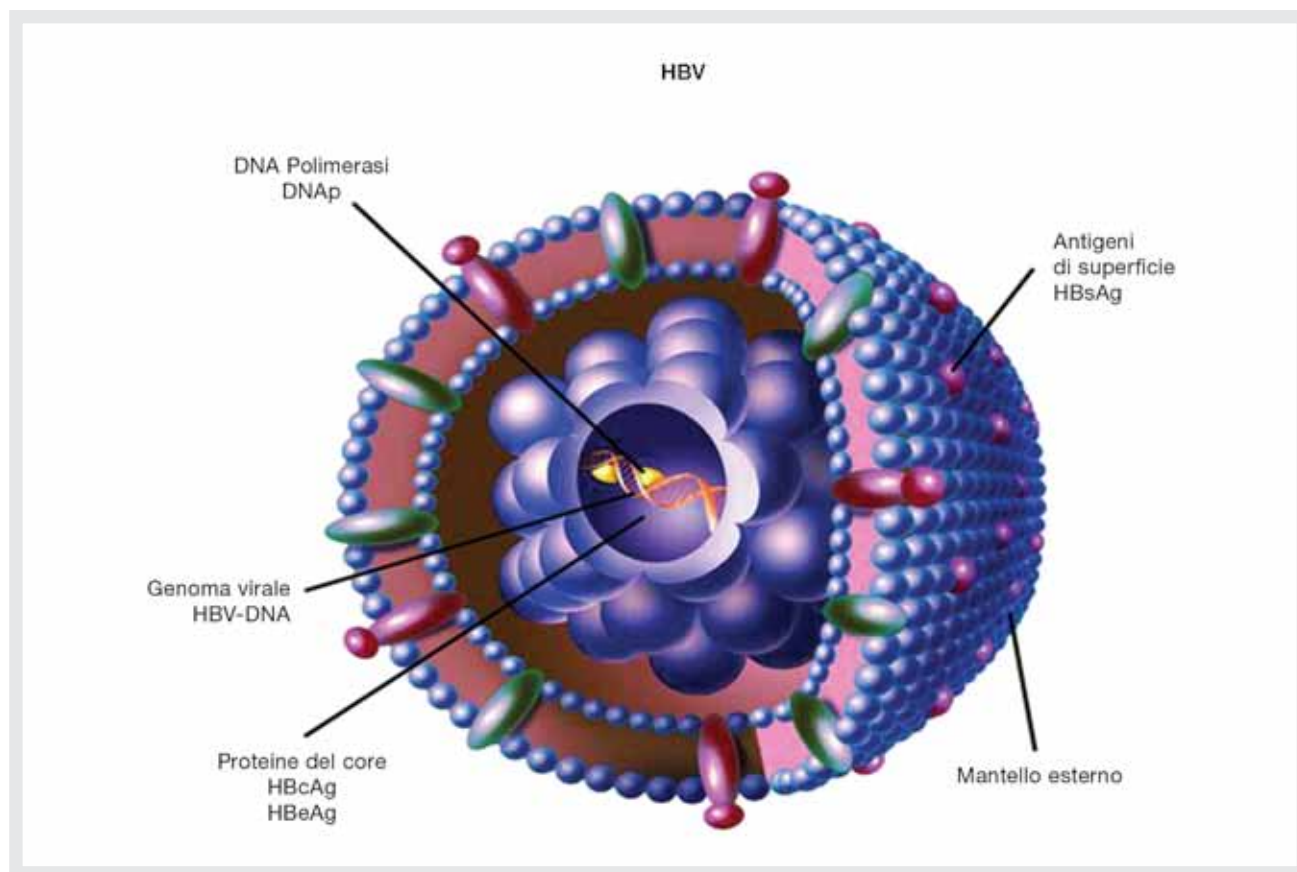


FIGURA 2.5

	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc	Anti-HBs	HBV DNA
periodo di incubazione	+	+	-	-	-	-	+
epatite acuta	+	+	-	+	+	-	+
guarigione	-	-	+/-	-	+	+	-
portatore cronico	+	-	+	-	+	-	-
epatite cronica	+	+	-	+/-	+	-	+
epatite cronica da mutante pre-core	+	-	+	+/-	+	-	+
vaccinazione	-	-	-	-	-	+	-

e inizialmente veniva denominato antigene-australia perchè è stato isolato per la prima volta nel siero di un paziente australiano. L'epatite acuta molto spesso decorre in modo totalmente asintomatico ed evolve fortunatamente, in una elevata percentuale di casi, in una guarigione totale in cui si ha sempre la presenza dell'anticorpo anti-antigene di superficie, mentre

a volte può essere o meno presente l'anticorpo anti-HBe. Un certo numero di pazienti diventa portatore cronico, in questo caso si assisterà ad una positività dell'antigene di superficie HBe e non ci saranno segni di replicazione virale, cioè i livelli di viremia HBV saranno non rilevabili. Da un punto di vista patologico gli stadi importanti sono quelli di epatite cronica e

di epatite cronica da mutante pre-core, che si differenziano perchè in entrambi i casi si ha presenza dell'antigene di superficie e presenza di una viremia rilevabile, ma in un caso si ha positività di antigene HBV, e in un caso positività per l'anticorpo HBe.

Per determinare se è necessario iniziare la terapia anti-virale, si tiene conto di quanto osservato in **Figura 1.5**, dei livelli serici di ALT alanina- amino -transferasi e dello stato istologico o clinico delle epatopatia. In questo caso si verificano diversi casi: assenza di danno epatico, epatopatia lieve, moderata, severa e, andando dal meno grave al più grave, cirrosi, cirrosi scompensata, epato-carcinoma. Quando si arriva agli stadi terminali della malattia l'unica soluzione possibile è essere messi in lista d'attesa per un trapianto e sperare di rientrare nei criteri di trapiantabilità.

Non è necessario sempre iniziare una terapia anti-epatite B, tuttavia esistono alcuni casi in cui l'epatite va trattata. È necessario innanzitutto considerare la finalità, ossia migliorare la qualità della vita, evitare la progressione della malattia, con le complicazioni relative, anche in termini di costi, sopprimere la replicazione virale con diminuzione del danno istologico (che si ottiene nei pazienti non cirrotici, ma in misura minore comunque anche nei pazienti cirrotici).

In prima ipotesi, se il paziente è positivo per l'antigene HBe si tratta se l'antigene è positivo da almeno 6 mesi, se la carica virale è superiore a 20mila unità, se le transaminasi sono almeno due volte la norma, se la fibrosi ha uno score di Ishak ≥ 2 . Si devono verificare contestualmente tutte questi quattro eventi: ci devono essere evidenze sierologiche, evidenze di danno epatico e fibrosi. Questa condizione si tratta con farmaco di prima scelta, ossia l'Interferone Peg Alfa 2 A. La durata massima della terapia è di 48 settimane.

Per quel che riguarda invece gli analoghi nucleosidici ci sono due possibilità: un trattamento di durata non definita fino a 6 o meglio 12 mesi dopo la siero conversione, cioè il passaggio da positività dell'antigene HBe a positività dell'anticorpo antigene HBe. Non è

detto però che questo evento si verifichi. Se la siero conversione non avviene, il trattamento con analoghi nucleosidici non ha una durata definita. Nel secondo caso il paziente ha negatività all'antigene anti HBe ed ha positività all'anticorpo anti HBe; questa è una situazione che tende ad una progressione più rapida. Il trattamento è sempre con il peghilato Interferone Alfa 2A o analoghi nucleosidici, sempre per un massimo di 48 settimane. Gli inibitori nucleosidici hanno un trattamento di durata definita anche se non si può stabilire a priori.

Nello stadio più avanzato, quello della cirrosi, si tratta sempre con peg interferone Alfa 2A o analogo nucleosidico, mentre si può trattare in caso di fallimento con una combinazione di nucleosidico e nucleotidico. In **Figura 3.5** è evidenziata la situazione di un paziente con un'infezione da HBV coinfecto da HCV. Si inizia con una terapia di peg interferone più Ribavirina, che è la terapia standard dell'epatite C; si valuta successivamente a 24 settimane, e a questo punto si possono avere 4 ipotesi diverse, la migliore è che si ha una risposta sia all'virus dell'epatite B sia dell'epatite C. In questi casi si avvia un trattamento standard per la durata di 48 settimane. Se si ha una risposta per HBV e non per HCV si mantiene la terapia con l'interferone che è attivo anche nei confronti del virus dell'epatite B e si sospende la Ribavirina che non ha nessuna attività nei confronti del virus dell'epatite B. Se si ha una risposta al virus dell'epatite C e non a quello dell'epatite B si continua con il peg interferone e la Ribavirina secondo quella che è la terapia standard delle epatite C e si aggiunge un analogo nucleosidico. Se non si ha risposta nell'HBV e nell'HCV si sospendono l'interferone e la Ribavirina e invece si inseriscono gli analoghi nucleosidici.

Nel caso di situazione del paziente coinfecto da HIV (**Figura 4.5**), se non ci sono segni di replicazione del virus HBV, si deve sottoporre il paziente a stretta sorveglianza, ma non si inizia la terapia. La terapia si inizia solo in caso di portatore attivo con viremia HBV superiore alle 2000 copie, e in questo caso si posso-

FIGURA 3.5

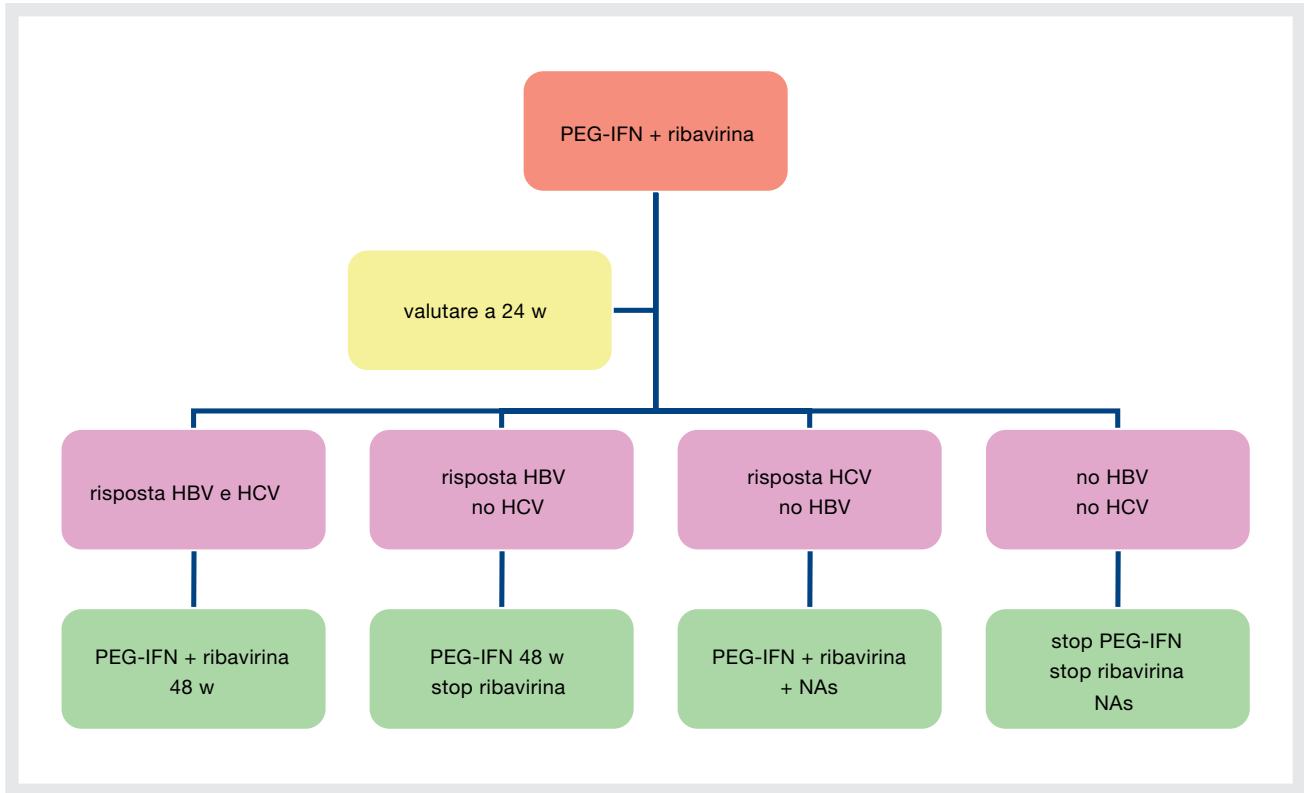
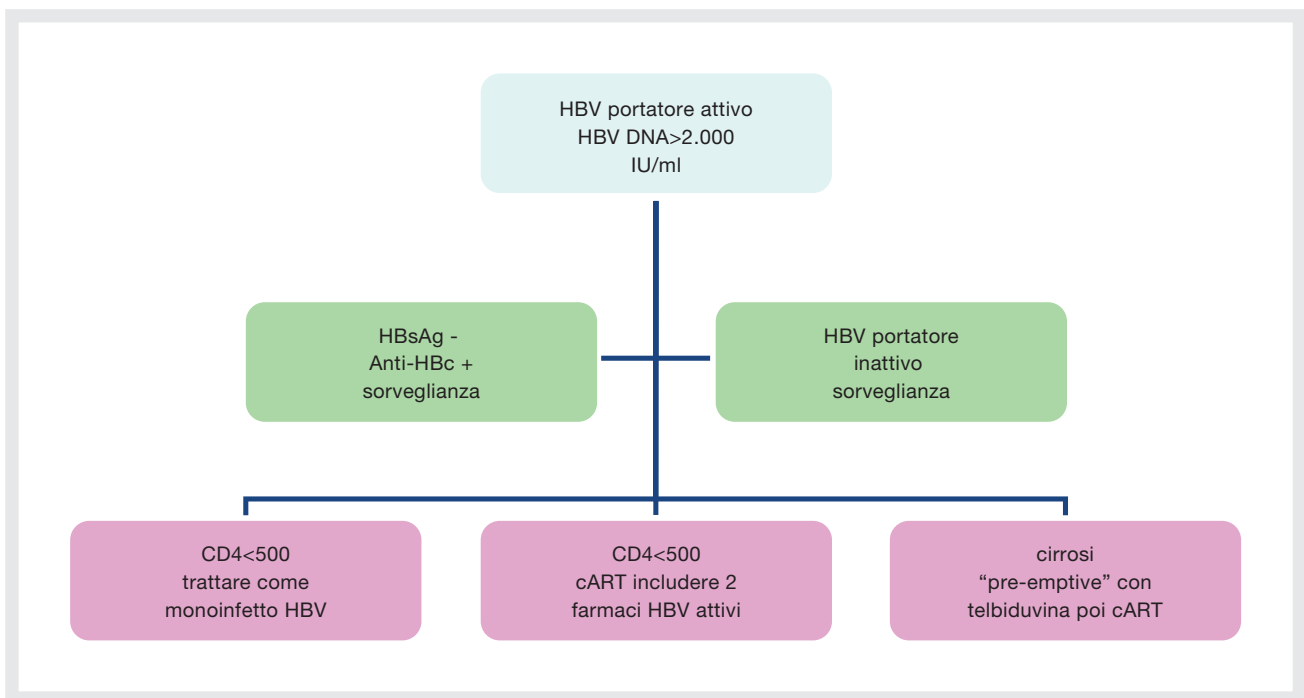


FIGURA 4.5



no verificare tre ipotesi: in caso di CD4 > 500 si tratta come paziente mono infetto da epatite B. Nel caso di CD4 < 500 invece si ricade in quei casi di indicazione a quella classe di pazienti con CD4 comunque compresi tra 350 e 500, che in presenza di una coinfezione da HIV portano all'indicazione a trattare.

In questo caso si deve anzi iniziare una terapia che comprenda degli analoghi nucleosidici che hanno attività sia nei confronti del virus HIV sia nei confronti del virus da HBV. In caso di cirrosi è consigliabile iniziare prima una terapia con Telbivudina e successivamente la terapia antiretrovirale; si sceglie la Telbivudina perchè è un farmaco ad elevata potenza che determina discesa della viremia HBV in tempi molto rapidi.

Negli endpoint terapeutici, il minimo è rappresentato dall'abbassamento della carica virale, in modo da renderla non rilevabile. In questo caso il valore soglia con gli attuali metodi diagnostici è 15 unità per millilitro se è possibile la siero conversione e se, ancora meglio, sono possibili la siero conversione e la perdita dell'antigene di superficie. Questi obiettivi terapeutici si raggiungono quando si ottiene la siero conversione nel paziente HBeAg positivo in circa il 30% dei pazienti trattati con l'Interferone; per quanto riguarda la viremia le percentuali di successo sono nettamente superiori con l'utilizzo di tre approcci terapeutici che sono il Tenofovir (74%), l'Entecavir (60%) e Telbivudina, che sono farmaci considera-

ti con potenza maggiore rispetto alla Lamivudina e all'Adefovir.

Per quanto concerne il paziente HBeAg negativo, anche in questo caso la triade Tenofovir, Entecavir e Telbivudina fornisce risultati migliori in termini di abbassamento della carica virale.

I farmaci che attualmente hanno l'indicazione ufficiale al trattamento dell'epatite B, sono gli analoghi nucleosidici, Lamivudina, Entecavir, Telbivudina e nucleotidici, Tenofovir e l'Adefovir; tra gli interferoni solo l'Interferone Alfa 2A, in quanto l'Interferone Alfa 2B non ha l'indicazione.

Questi farmaci si differenziano per tasso di resistenza, in altre parole la barriera genetica come emerge in **Figura 5.5**; la barriera genetica è più alta in Tenofovir ed Entecavir.

Un'altra caratteristica di questi farmaci è la potenza. Dal punto di vista della potenza Telbivudina, Entecavir e Tenofovir hanno sia rapidità di azione, sia potenza di azione comparabile. L'Interferone è un farmaco efficace solo per determinare la siero conversione, però è gravato da effetti collaterali e controindicazioni.

La somministrazione per i farmaci orali è una mono somministrazione giornaliera per tutti; per l'Entecavir esistono due dosaggi diversi: 0,5 milligrammi e 1 milligrammo. L'Interferone si utilizza in due dosaggi diversi: nel dosaggio standard 180 micro-grammi mono sommini-

FIGURA 5.5

Composto	Nome commerciale	Dosaggio	Caratteristiche
Lamivudina (LAM)	Zeffix®	1 cp da 100 mg al dì	Alto tasso di resistenze (20% / anno) Non più indicata come monoterapia in prima linea
Adefovir (ADV)	Hepsera®	1 cp da 10 mg al dì	Tasso intermedio di resistenze (30% a 5 anni) Azione lenta, bassa potenza
Telbivudina (LdT)	Sebivo®	1 cp da 600 mg al dì	Tasso intermedio di resistenze (22% a 2 anni) Azione rapida e potente
Entecavir (ETV)	Baraclude®	1 cp da 0,5/1 mg al dì	Alta barriera genetica (resistenza 1.2% a 5 anni) Azione rapida e potente
Tenofovir (TDF)	Viread®	1 cp da 245 mg al dì	Alta barriera genetica (resistenza 0% a 2 anni) Azione rapida e potente
Peginterferone a 2a	Pegasys®	fiala da 180 mcg settimanale per 48 settimane	Azione antivirale e modulazione della risposta immune Effetti collaterali e controindicazioni

strazione settimanale. Esiste anche un dosaggio da 135 milligrammi che però viene usato solo in caso di insufficienza renale.

Dal punto di vista della tollerabilità il peg Interferone è il farmaco che ha maggior probabilità di effetti avversi e di non essere tollerato dal paziente: neutropenia, piastrinopenia, sintomi influenzali e anche sintomi neurologici, depressione, modificazione del tono dell'umore, alterazioni tiroidee. L'Adefovir presenta tossicità renale, il Tenofovir tossicità renale che può arrivare fino alla sindrome di Fanconi, la Telbivudina tossicità muscolare con elevazione CPK. Lamivudina e Entecavir sono i farmaci meglio tolleranti con una minore incidenza di effetti avversi.

I criteri di risposta alla terapia con analoghi nucleosidici possono essere diversi: non risposta primaria, risposta virologica, risposta virologica parziale, breakthrough virologico, resistenza.

Nei pazienti trattati con Lamivudina, Adefovir o Telbivudina e risposta virologica parziale dopo 24 settimane di trattamento è consigliabile passare ad un farmaco più potente (Entecavir o Tenofovir) o aggiungere un farmaco più potente con diverso profilo di resistenza. Nei pazienti trattati con Entecavir o Tenofovir e risposta virologica parziale dopo 48 settimane di trattamento è consigliabile aggiungere l'altro farmaco per prevenire resistenze a lungo termine

Per quanto riguarda il breakthrough virologico, che

praticamente è definito come aumento dell'HBV DNA maggiore di un logaritmo rispetto al nadir di riduzione, è dovuto alla selezione di varianti virali resistenti, ma è raro nei pazienti trattati in prima linea con NUCs di terza generazione

In caso di resistenza HBV va instaurata al più presto una appropriata terapia di salvataggio con il farmaco con maggior attività antivirale e minore capacità di selezionare virus multi-resistenti. L'unica strategia efficace è l'aggiunta di un secondo farmaco non cross-resistente, anche se la tollerabilità a lungo termine di alcune combinazioni di NUCs non è conosciuta.

Nella terapia dell'epatite B il successo terapeutico a lungo termine dipende non solo dalla potenza e dal profilo di resistenza dei diversi farmaci, ma anche dal profilo di tollerabilità del farmaco e dall'aderenza al trattamento

Il paziente deve essere costantemente monitorato, sia in assenza di terapia per valutare la progressione della terapia epatica, sia durante la terapia per valutare la risposta e per cercare di identificare precocemente sviluppo di complicanze, lo stato HBeAg e anti-HBe, l'identificazione di mutanti resistenti, gli eventi avversi legati al trattamento, la compliance al trattamento.

È importante anche il monitoraggio dopo la terapia perchè purtroppo, anche una volta che si sono raggiunti gli end-point della terapia, c'è sempre la possibilità del cosiddetto flare e di una riacutizzazione della malattia. ■

TAVOLA ROTONDA

Ezio degli Esposti | Policlinico Umberto I, Roma

Come si arriva a produrre un cosiddetto percorso diagnostico terapeutico assistenziale?

Già nel 1988 un lavoro di Relman, past editor del New England Journal of Medicine, sosteneva che nella gestione sanitaria è possibile distinguere tre ere:

- Era della espansione (1951-64): caratterizzata da una crescita dei finanziamenti al sistema salute, incremento del numero di medici e degli altri operatori sanitari, costruzione di nuovi ospedali, introduzione di nuove tecnologie, sviluppo della medicina specialistica, pianificazione di programmi pubblici di assistenza sanitaria;
- Era del contenimento dei costi (1965-88): caratterizzata azioni finalizzate al controllo della spesa sanitaria. In questa fase gli aspetti più rilevanti sono:
 - introduzione di sistemi di remunerazione a tariffa,
 - gestione della sanità secondo logica di azienda;
- Era della misurazione e della valutazione (1988-....): caratterizzata non da un cieco contenimento della spesa, ma dal raggiungimento di risultati di salute predefiniti compatibili con le risorse disponibili.
- Secondo questo schema dovremmo essere giunti ormai all'era della misurazione della valutazione.

Guardando ai dati prodotti dall'ISTAT sulla contabilità nazionale, si nota come nel corso del tempo la spesa sanitaria sia sempre stata soggetta ad incremento; in particolare, però, questo incremento riguarda la spesa sanitaria ospedaliera, in cui sono inclusi i farmaci cosiddetti file F.

In una prospettiva di contenimento della spesa è necessario pensare ad un audit clinico costante, costruito in modo funzionale allo scopo, ossia tenendo conto di elementi quali il governo clinico, la valutazione di esiti e dell'efficacia epidemiologica. La costruzione dei modelli economici non può prescindere dalla ricerca clinica.

Lo strumento che lega questi due aspetti è l'HTA.

In Italia, ad oggi, nessun azienda sanitaria la applica ancora in maniera sistematica, mentre invece sarebbe opportuno per sottolineare il fatto che se la verità probabilistica è unica, l'ottica di applicazione dipende dalla realtà locale, ossia la clinical governance. Mettere in atto uno strumento di governance significa mettere in moto un sistema che ha capacità di migliorarsi continuamente, attraverso un'analisi di struttura, processo ed esito, riuscire a vedere la gestione "longitudinale" del paziente in un contesto unico, su cui intervengono discipline diverse, farmacisti e medici, ma anche ingegneri ed economisti.

Ed infine è necessario considerare l'outcome research, ossia il tentativo di vedere come è possibile migliorare degli esiti in termini di effectiveness su un tipo di popolazione; basti pensare a come, negli ultimi vent'anni, sia cambiato il profilo del paziente con HIV, da una situazione che sembrava essere senza nessuna possibilità di trattamento ad una patologia cronica di lungo trattamento.

Nella programmazione di un percorso di questo genere interviene però, come si è detto, il problema legato alla variabilità dell'intervento, che rende necessaria un'analisi di appropriatezza e di qualità, ossia di struttura, processo ed esito.

Come si può dunque produrre un cosiddetto percorso diagnostico terapeutico assistenziale?

I Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono piani interdisciplinari di cura creati per rispondere a bisogni complessi di salute del cittadino. Sono altresì strumenti di gestione clinica usati da chi eroga prestazioni sanitarie per definire la migliore sequenza di azioni, nel tempo ottimale, degli interventi efficaci rivolti a pazienti con particolari patologie.

Lo scopo dei PDTA è di centrare l'assistenza sui bisogni complessi di salute del cittadino, promuovere

la continuità assistenziale, favorire l'integrazione fra gli operatori, ridurre la variabilità clinica, diffondere la medicina basata sulle prove (EBM), utilizzare in modo congruo le risorse.

Servono in particolar modo una fase di programmazione (che include definizione del budget disponibile, definizione di chi, quanti e come trattare, definizione di appropriati PDTA) e una fase di applicazione (metodologia di implementazione, metodologia di audit, metodologia di feed-back informativo).

Se non si ottengono gli esiti attesi, il processo e la struttura andrebbero rimessi in discussione. In questa prospettiva l'audit clinico è un elemento fondamentale. In un percorso inteso come un'integrazione di realtà multidisciplinari in cui passa il soggetto in cura, è necessario evidenziare esattamente il passaggio in cui realizzare il cambiamento, o si rischia di cambiare senza ottenere una reale modifica in termini di risultati.

Nel PDTA di un paziente con Epatite B, si possono ad esempio evidenziare i seguenti punti:

1. Obiettivi
2. Sedi aziendali ed orari di attività
3. Ruolo del Medico di medicina generale
4. Compiti del team specialistico ospedaliero
5. Modalità di accesso per tipologia di prestazione (prima visita, controllo programmato, visita urgente)
6. Linee guida per la prevenzione primaria e secondaria (con raccomandazioni per persone affette da HBV per evitare la trasmissione ad altri)
7. Tappe del percorso sanitario
8. Follow-up del paziente dopo la prima diagnosi
9. Terapia
10. Ricovero in ospedale
11. Comunicazione specialista ospedaliero – MMG
12. Indicatori
13. Attivazione del percorso
14. Analisi dei costi
15. Linee guida e documenti di riferimento

Utilizzando uno schema di questo tipo, l'analisi disaggregata per paziente o per tipologia di pazienti ci consente di mettere in relazione le risorse utilizzate con gli esiti dei risultati ottenuti.

Il problema generale riguarda il rapporto tra i tre ordini di spesa: farmaceutica territoriale, assistenza ospedaliera e assistenza disabilità, e le popolazioni con cui trattare, con o senza fattori di rischio, perché l'obiettivo dovrebbe essere l'abbattimento delle barriere e la creazione di un circolo virtuoso in modo da potenziare il cosiddetto "rientro di risorse", laddove le risorse non utilizzate in un determinato percorso vengono reintegrate ad un altro livello del processo.

Enrica Arduini | Policlinico Umberto I, Roma

Dal punto di vista del farmacista gli strumenti di audit e valutazione dell'appropriatezza sono estremamente importanti perché consentono di sviluppare una visione di team in collaborazione con i clinici nell'implementazione dei percorsi terapeutici e quindi di una più efficiente gestione delle risorse, in particolare di fronte ad utilizzi di urgenza rispetto a quello d'elezione.

Il problema della fornitura del farmaco è infatti da non sottovalutare, perché a fronte di ottime analisi di technology assessment, ci si può trovare anche di fronte alla mancata disponibilità del farmaco necessario per la terapia.

La realtà del Policlinico nella gestione del farmaco anti-retrovirale o del farmaco per l'epatite rappresenta una situazione complessa, in quanto esistono sette centri per la distribuzione degli antiretrovirali e quattro per la distribuzione dei farmaci per l'epatite. Non è quindi facile riuscire a gestire il discorso dell'appropriatezza e della sostenibilità economica quando c'è questa molteplicità di richiesta che arriva al farmacista.

In questo caso si è attivato un monitoraggio per paziente attraverso un percorso condiviso, in cui il paziente è stato seguito mano a mano, sempre nell'ottica di appropriatezza della prescrizione, con massima atten-

zione sulla valutazione della corrispondenza, in termini di efficacia della pratica clinica, che è ben diversa da quella riportata dagli studi sperimentali perché è quella che si riesce a verificare nel tempo. Molta importanza ha sempre avuto anche il discorso della sicurezza, come quello dell'adesione alla terapia, la compliance da parte del paziente, attivando un contatto diretto col paziente stesso.

Quest'ultimo punto è stato estremamente importante, in particolare al momento della consegna della terapia, perché crea un clima di fiducia tale da rendere possibile anche una sorta di follow-up integrato con quello del clinico, con verifiche utilissime dal punto di vista dell'appropriatezza, della prescrizione e della sostenibilità economica, perché attiva un discorso di monitoraggio degli esiti terapeutici per il paziente in modo da poter anche dare una giustificazione alle risorse allocate.

Massimo Medaglia

Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano

Le esperienze regionali sono diverse in rapporto al contesto.

In questo senso in Regione Lombardia si verifica una separazione tra la struttura che eroga la prestazione (AO pubblica o privata) e la struttura che paga e verifica la prestazione (ASL), secondo la legge 31/97.

L'ospedale eroga le prestazioni, quindi nel caso specifico degli antiretrovirali, non solo prescrive, ma dispensa i medicinali, mentre l'ASL ha funzione di monitoraggio. Quindi è un sistema organizzativo differente rispetto a molte altre regioni, per cui anche i percorsi professionali dei farmacisti in Lombardia si stanno parzialmente differenziando.

Secondo i dati della Regione Lombardia, a fronte di un notevole incremento, pari a circa il 32% del numero di pazienti in trattamento con antiretrovirali negli ultimi 5 anni, la spesa farmaceutica è stata di 175 milioni di euro nel 2009 (calcolato sul costo medio di una terapia di 12 mesi per paziente).

Da circa vent'anni la Regione Lombardia ha attivato il cosiddetto file F, che include la rendicontazione dei farmaci distribuiti al di fuori del ricovero. Il file F però è a budget, ossia ha un tetto di spesa. Ogni anno in Regione viene stabilito se è possibile un incremento di spesa relativo al file F e in quale misura. Di conseguenza la richiesta che si attiva nei confronti del farmacista ospedaliero è che vi sia un controllo sull'appropriatezza della richiesta di rimborso su questi medicinali. In particolare, nel DG Sanità 16.11.2004, a proposito del "Ruolo del Servizio Farmaceutico Ospedaliero nella verifica di appropriatezza d'uso del File F", i compiti del farmacista a questo proposito vengono così sintetizzati:

1. Aderenza a indicazioni ministeriali e regionali sull'uso dei farmaci a carico del SSN
2. Interpretazione e valutazione dei dati prodotti
3. Fornire alla DS gli elementi utili al governo del file F, in relazione anche al budget assegnato.

Come regole di sistema in Regione Lombardia vengono controllati il 100% dei file F oncologici e il 100% del file F oculistici, in cui si deve rilevare il 100% dell'appropriatezza, pena il calo del punteggio per eventuali successivi incrementi.

Per quanto riguarda gli antiretrovirali o altri classi in cui si pensa che l'appropriatezza sia comunque limitata ci sono dei controlli a campione.

In questo senso l'appropriatezza riguarda non solo l'aspetto clinico, ma anche quello gestionale, al fine di evitare di lasciare inutilizzate risorse che andrebbero altrimenti sprecate.

In questa prospettiva il ruolo dell'ASL città di Milano consiste nel governare e controllare la spesa di tutti gli ospedali che sono legati a Milano, quindi non solo la spesa del file F dell'ospedale Sacco, ma anche del San Carlo, anche del San Raffaele, etc. Si è quindi istituito un tavolo tecnico fra l'ASL di Milano e tutti gli erogatori di Milano sul tema dell'HIV.

In prima battuta si è stabilito di curare tutti i pazienti, con una terapia di 2 mesi (3 mesi in casi documentati), di 1 mese di terapia per nuove terapie (naive o so-

stituzioni/integrazioni) e di dispensare il trattamento al paziente non prima di 10 giorni dall'esaurimento delle sue scorte del farmaco, in modo da valutare al meglio l'efficacia della terapia e limitare al massimo eventuali sprechi di scorte.

Il secondo aspetto è quello dell'appropriatezza clinica, in cui assume un ruolo fondamentale il confronto tra clinici e farmacisti, per creare un sistema in grado di valutare costantemente sia il numero di pazienti in trattamento, sia i costi relativi. Si è così riscontrato che nel 2008 210 pazienti su 243 arruolati, pari all'86%, erano assolutamente conformi alle linee guida entro le indicazioni terapeutiche autorizzate a livello nazionale.

Un altro esempio, rappresentato da un piccolo studio del 2008, riguarda un gruppo di 51 pazienti, seguiti presso la prima divisione del Sacco, in cui le combinazioni farmacologiche più prescritte risultavano essere: in un primo gruppo (A) 2NRTI+PI/r, pari al 64,7% del campione. In un secondo gruppo (B) 2NRTI+NNRTI, pari al 19,6%, per un totale di 94% prescrizioni aderenti a LG europee (8% offlabel). Nel gruppo in cui era presente anche l'inibitore delle proteasi, sicuramente caratterizzato da pazienti più complessi, solo il 36% manteneva la terapia per 12 mesi, mentre il 30% in questa testimonianza interrompeva il trattamento, il 10% faceva uno switch, ossia passava a un PI senza il booster, il 17% ha un altro PI e il 6% invece ha un regime NRTI.

Il gruppo A aveva un costo mensile con un range che andava da 689 a 998 euro; la media era di 819 euro e i pazienti che andavano incontro a switch complessivamente determinavano un incremento di costo del 20%. Per quanto riguarda il gruppo B il costo medio era di 645 euro al mese, con una differenza media a paziente di 174 euro al mese, pari al 27% in più di un gruppo rispetto all'altro.

In conclusione possiamo dire che, nonostante la scarsa significatività statistica (gruppo B 10 pz) nel gruppo B, in cui non si è verificato alcuno switch a 12 mesi, si sono rilevati costi minori rispetto al gruppo A. Certo sarà necessario ampliare lo studio comprendendo la

valutazione clinica dei pazienti (HIV1-RNA, conta CD4, condizioni concomitanti); tuttavia è risultato evidente che un'elevata aderenza alle linee guida europee comporta appropriatezza dell'utilizzo delle risorse.

Stefano Milani

AOUC Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Nel nostro contesto, l'ospedale Careggi, la prima iniziativa rivolta al contenimento dei costi delle terapie è stata promossa direttamente dalla direzione generale. È partita nel 2005 in collaborazione con l'Istituto Sant'Anna, al fine di individuare, nel percorso assistenziale di pazienti con epatite cronica, i punti di forza e le criticità, eventuali azioni di miglioramento, per eventualmente ridisegnare i processi di lavoro, i risultati attesi, a livello di outcome (efficacia rispetto al bisogno di salute) e di output (efficienza del processo di lavoro). In generale l'obiettivo era una valutazione sull'assorbimento delle risorse all'interno delle varie unità operative, obiettivo che comunque, nonostante gli sforzi impiegati, non è stato raggiunto.

Lo scenario complesso del percorso analizzato propone infatti un'eterogeneità di elementi da rendere molto difficile una reale quantificazione delle risorse impiegate nei vari settori. Le varie unità operative che si occupano della gestione dei pazienti con Epatite B, che afferiscono sia da altri reparti (pazienti quindi ricoverati in regimi di consulenza eventualmente affidati poi alle strutture per la gestione della malattia specifica una volta che si è risolta l'eventuale cormobilità che ha giustificato il ricovero in altri reparti), sia pazienti che afferiscono direttamente dall'esterno. Esistono almeno 5 percorsi possibili; ogni unità fino a ora si è sempre gestita il proprio percorso utilizzando risorse anche diverse. Esistono per esempio strumentazioni che sono rapidamente accessibili ad una unità mentre non lo sono per altre, esiste un approccio a tecniche diagnostiche – come ad esempio una biopsia epatica - che vengono gestite con modalità completamente

diverse da un reparto all'altro, qualche volta in regime di ricovero, qualche volta in regime di day hospital. Si presenta quindi un'eterogeneità non soltanto dal punto di vista dell'utilizzo del personale, che poi pesa anche in termini di risorse, ma anche in termini di ricorso a presidi diagnostici.

L'evento unificante emergente di tutto questo percorso sembra essere la farmacia; la distribuzione del farmaco per i pazienti che vengono dimessi è gestita infatti dalla cosiddetta farmacia di continuità dell'azienda sanitaria Firenze, che dispensa il farmaco e tiene traccia ovviamente dei piani terapeutici di tutti i pazienti che sono transitati attraverso l'azienda.

Ovviamente il medico di medicina generale è coinvolto in questo processo ed è il mediatore della gestione cronica di questo paziente cui poi afferisce il monitoraggio, il controllo, la verifica ovviamente dell'efficacia degli effetti collaterali della terapia. Tuttavia, se da un lato questa frammentazione per certi versi può favorire una certa flessibilità di accesso da parte del paziente ai servizi, dall'altro può creare dei problemi nel momento in cui si verificano i passaggi da una struttura all'altra, soprattutto perché ogni struttura ha un suo database e spesso i dati non sono integrabili con quelli di altre.

A fronte di questa difficoltà si è pensato di ottimizzare la raccolta di informazioni, basilari per riorganizzare qualsiasi tipo di attività, partendo autonomamente con un'iniziativa dipartimentale che coinvolgesse direttamente i singoli operatori che condividono lo stesso dipartimento. Questo allo scopo di identificare quello che poteva essere un percorso terapeutico ideale al quale prospetticamente avrebbero dovuto uniformarsi i vari singoli percorsi nelle diverse unità operative, anche allo scopo di verificare eventuali differenze, a cosa potevano essere attribuibili e allo scopo eventualmente di mettere in comune delle risorse, che potevano essere accessibili ad una unità operativa e non all'altra.

Inoltre si è cercato di monitorare la prescrizione farmaceutica cercando di capire quali fossero le variabili che

la diversificavano nei vari reparti a seconda del tipo di casistica con la quale ci si confrontava. Questo percorso è stato costruito non tanto come una linea guida da implementare, quanto come una raccomandazione all'interno della quale si potessero identificare delle indicazioni organizzative per un miglioramento, ma soprattutto all'interno della quale si potesse ottenere una traccia dei costi.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico è infatti il risultato di un lavoro svolto da un gruppo di clinici specialisti dell'AOUC rappresentanti delle varie strutture che si occupano della gestione dei pazienti HBV e da farmacisti responsabili della distribuzione del farmaco ai pazienti afferenti all'AOUC.

Per l'elaborazione si è fatto riferimento alle più recenti linee guida: AISF –SIMIT 2008, EASL 2009, AASLD 2009.

È importante infatti mantenere uno stretto rapporto con le linee guida aggiornate, non solo per verificare l'aderenza del percorso assistenziale, ma anche per capire che cosa succede quando ci si discosta da quelli che sono i parametri espliciti che sono stati accettati all'inizio.

Al momento il percorso in atto presso la nostra Azienda è un percorso ancora non concluso; di fatto si è arrivati alla elaborazione di un documento ancora non definitivo che è stato presentato alla prima riflessione alla procura generale.

Ci si è resi conto che, al di là di quelle che posso essere le linee guida, la gestione dei pazienti all'atto pratico non era esattamente sovrapponibile. I dati confluiscono pertanto in una scheda di monitoraggio della terapia antivirale, una scheda paziente che presenta una serie di formazioni per certi versi minime, ma tutto sommato abbastanza significative, che riguardano sia pazienti in primo trattamento, sia pazienti con regresso trattamento, perché una delle maggiori problematiche è rappresentata dalle variazioni terapeutiche. La scheda include quindi: il monitoraggio della spesa farmaceutica, le indicazioni per un miglioramento ed aggiornamento del PDT, un'analisi costo ed efficacia nella popolazione di pazienti trattati nell'AOUC.

Per quanto concerne le variazioni terapeutiche, la scheda raccoglie dati quali il punto di partenza della terapia poi successivamente modificata, lo stato virologico, i vari markers presenti e soprattutto effetti avversi ed aderenza. Questa scheda è fondamentalmente destinata alla farmacia che, interagendo con i pazienti e vedendo confluire tutti questi elementi, rappresenta il punto di partenza della collaborazione con il gruppo di lavoro.

Questa iniziativa è attualmente limitata ad dipartimento all'interno di un grande ospedale, ma ci auguriamo che – come negli intenti della direzione sanitaria – possa procedere ed ampliarsi nel tempo.

Micaela Spatarella | Azienda Ospedaliera Cotugno, Napoli

Per parlare di un PDT è utile ricordare i concetti di organizzazione e di appropriatezza, che poi in questo ambito confluiscono.

L'organizzazione, secondo la definizione di Airoidi, è una struttura che può essere identificata e definita come la configurazione di organi aziendali, con compiti e responsabilità assegnati. Può essere scomposta e indagata secondo un livello macro organizzativo, che scompone gli obiettivi generali a cascata in obiettivi particolari, e un livello micro organizzativo. Può essere indagata quindi in varie dimensioni, verticale, orizzontale e temporale, ossia in una prospettiva di multidimensionalità, che sia in grado di descrivere la complessità del sistema nel quale noi andiamo ad operare. Il pensiero organizzativo nelle organizzazioni più semplici e più flessibili, che sono in grado di allinearsi con i cambiamenti, tendono a mettere in primo piano le componenti più soft del sistema rispetto alle componenti più rigide.

Un sistema più flessibile è in grado quindi di adattarsi meglio agli scenari, in particolar modo ai cambiamenti più significativi che sono rappresentati dai cambiamenti istituzionali, sociali, economici e tecnologici.

I cambiamenti organizzativi determinano poi una necessità di intervenire sulla riprogettazione dell'assetto.

In questo contesto l'appropriatezza è un tema centrale che risuona e continua a risuonare in politica sanitaria. Si riafferma in tutte le riforme sanitarie degli ultimi decenni e in particolare in Regione Campania, questo concetto ritorna nel decreto che il commissario ha dato a fine 2009 e posto come obiettivo per il piano di rientro.

La ricerca di appropriatezza non è finalizzata a tagli della spesa nè a risparmi, ma piuttosto ad un miglior uso delle risorse. In questo senso un intervento può essere definito appropriato se viene indagato secondo due prospettive, quella professionale (che presuppone il trasferimento delle prove scientifiche nella pratica clinica), e quello organizzativo. L'intervento è appropriato se viene erogato in condizione tale da consumare un'adeguata quantità di risorse.

Nell'ambito dei numerosi cambiamenti occorsi nell'indirizzo infettivologico per quanto riguarda la gestione della patologia dell'HIV, è emerso un percorso molto complesso che deve essere gestito a garanzia della soddisfazione dei bisogni di salute, della qualità di assistenza, dell'equità di accesso per i pazienti ai servizi e della quantità di risorse che deve essere utilizzate per soddisfare questo bisogno di salute.

I numerosi farmaci utilizzati in questo percorso hanno un impatto economico considerevole.

L'inizio dell'esperienza della distribuzione dei farmaci al Cotugno risale al 1996, quando l'allora direttore generale inviò una circolare indirizzata al farmacista, ai capi dipartimento, ai direttori del unità operativa di AIDS e ai caposala.

All'epoca il farmaco veniva dato dalla farmacia al caposala, tramite ricette personalizzate.

Nel 1998 è iniziata la distribuzione diretta dalla farmacia interna, poi è stato attivato un ambulatorio che era aperto inizialmente 3 volte la settimana, ma in seguito si è trasformato in un'apertura giornaliera. La vecchia ricetta che veniva utilizzata era una ricetta dov'erano previsti tutti i farmaci, il medico inseriva la quantità e veniva poi consegnata, in questo caso, direttamente al paziente.

Nel gennaio 2010 c'è stato un grosso cambiamento perché abbiamo avuto il trasferimento e l'assegnazione di un dirigente farmacista che ha implementato un nuovo percorso di riorganizzazione. Quindi questo servizio è stato analizzato nelle sue parti per trovare un modo per riorganizzarlo in maniera più appropriata.

L'appropriatezza organizzativa, l'ottimizzazione delle scorte, una corretta gestione del magazzino sono conseguenti ad una corretta gestione del paziente. È stato quindi necessario individuare sia le modalità di approccio al paziente sia le modalità di interazione e partecipazione con il clinico, in quanto è di fondamentale importanza che il paziente abbia una informazione che sia la stessa da parte del clinico e da parte del farmacista.

Per quanto riguarda la Regione Campania, l'esigenza di abbassare le scorte deve essere correlata con il tempo di riordino della Società Regionale per la centralizzazione degli acquisti. Il collegamento tra il sistema informativo dell'Azienda e il sistema gestionale della centralizzazione ha inizialmente incontrato diversi problemi. I tempi di riordino si sono allungati, i dati non rientravano in maniera giusta, le linee tante volte cadevano per cui è stato necessario operare ricalcoli diverse volte.

Per quanto riguarda invece la parte dell'interazione e collaborazione con i prescrittori sono state organizzate con la direzione sanitaria, periodiche riunioni per affrontare tutte le problematiche che ci si trovava quotidianamente a risolvere.

In Campania esiste il decreto di Giunta Regionale 737, che regola la modalità di prescrizione ed erogazione di questi farmaci, quindi i farmaci vengono erogati tutti dal centro prescrittore.

I problemi emergevano però in relazione ai pazienti fuori regione, per cui è stata fatta richiesta di deroga in regione e si è ottenuto il consenso ad una riorganizzazione del percorso terapeutico che tenesse conto di questo aspetto. L'Azienda ha quindi stabilito che per il paziente

fuori regione si potesse erogare un trattamento tale da coprire fino a 3 mesi di terapia, come nel caso dei marittimi o dei lavoratori che hanno lavori saltuari.

L'appropriatezza riguarda anche altri aspetti, quali le risorse umane e in particolare il personale del front office, da cui deriva la percezione della qualità del servizio per i pazienti. Vi sono poi le risorse strutturali, un locale dedicato e facilmente accessibile.

Nel caso dell'Azienda Cotugno, per il front office sono impiegate due persone con diverse competenze che potessero però integrarsi, ossia un infermiere e un ausiliario per il magazzino, supervisionati dal farmacista. Di grande importanza sono poi i software, per avere la disponibilità di dati da condividere, in particolare per la gestione dei dati sensibili che devono essere corretti e attendibili. In questo senso l'Azienda ha implementato un sistema che consentisse l'impiego di una scheda informatizzata per paziente.

Questa gestione già dopo alcuni mesi ha permesso, sia un flusso di informazioni più immediato, sia un controllo ad intervalli di prescrizione, con la possibilità di verifiche contestuali dei cambi di prescrizione.

Si è sostanzialmente passati da una visione cumulativa a una visione personalizzata, da cui ci aspettiamo la formulazione di budget più calibrati sul paziente.

Attualmente questo protocollo diagnostico/terapeutico è in corso di pubblicazione, e sarà reso pubblico nella giornata mondiale dell'AIDS il primo dicembre. Prima di allora si modificherà ulteriormente soprattutto per quanto riguarda l'appropriatezza prescrittiva.

Inoltre è stato predisposto, in collaborazione con l'università, un questionario di Customer Satisfaction, che ha fornito anche risultati estremamente positivi in termini di miglioramento della qualità percepita dal paziente. ■

