

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

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

***** solo Spallanzani

§§ non funzionalmente attivati

§§§ le funzioni sono svolte dal Ispettorato Sanitario Regionale e dalla Commissione Regionale AIDS



Ministero della Sanità

DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE

NUCLEO S.A.R.

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

PIANO ANALITICO DI LAVORO

ASSESSORATO ALLA SANITA' DELLA REGIONE.....

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

.....

.....

.....

.....

.....

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

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

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

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

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

♦ area della tossicodipendenza:

() programmi "da strada"

() facilitazioni all'accesso ai SERT

() altro:.....

♦ area della prostituzione:

.....

♦ area carceraria:

.....

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

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

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

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

10. Indicare la collocazione dei laboratori di virologia.

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

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

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

.....

.....

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

.....
.....

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

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

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

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

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

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

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

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

.....

.....

.....

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

☐ Coordinamento delle attività di formazione

☐ Coordinamento delle attività di informazione

☐ Coordinamento delle attività di prevenzione

☐ Verifica della qualità dell'assistenza

☐ Gestione dei flussi informativi

☐ Altro:.....

ALLEGARE DOCUMENTAZIONE

ALLEGATO 2.

MINISTERO DELLA SANITA'									
DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE									
Concessione mutui in applicazione dell'art. 21.12.93				Legge 135/90	A.I.D.S.	Agglorn. del C.I.P.E.		10/10/96	
REGIONI	IMPORTI PARSINISI IN L. 12.93	TOTALE AMMORTIZZAZIONI ED ACCANTONAMENTI COMPLESSIVI AI CONCESSORI	RIPARTO C.I.P.E. IVA COMPRESA A DISPOSIZIONE DELLA REGIONE IN TOTALE	RIPARTO C.I.P.E. IVA COMPRESA GIÀ ERGATE ALLE REGIONI PER LABORATORI	RIPARTO C.I.P.E. IVA COMPRESA A DISPOSIZIONE DELLA REGIONE PER EDILIZIA	DI CUI GIÀ ERGATE IN ANTICIPAZIONE PER EDILIZIA D.D. del 10.11.93	MUTUI AUTORIZZATI DA TESORO E C.I.P.E. PER EDILIZIA D.D. del 10.11.93	MUTUI RICHIEDI AL TESORO	DIFFERENZA DA ANNUARE
	a	b	c	d	e=c-d	f	g	h	i=e-f-g-h
FRIULI V.G.	30.036.837.451	2.120.224.103	27.916.613.347	3.801.641.497	24.114.971.850	6.814.731.008	17.300.240.620		222
LIGURIA	71.365.280.482	5.419.598.402	65.945.682.081	5.474.918.086	60.470.763.995	17.113.099.834	28.765.487.627	14.248.676.514	343.500.000
LOMBARDIA	406.605.681.524	30.080.634.763	376.525.046.761	42.618.787.429	333.906.259.331	113.098.200.679	33.458.903.278	146.026.189.824	41.322.965.550
PIEMONTE	186.342.247.099	7.770.129.816	178.572.117.282	13.920.224.721	164.651.892.562	282.228.374	60.801.910.029		103.567.754.159
P.A. BOLZANO	13.102.008.385	558.348.895	12.543.659.489	1.271.103.858	11.272.555.632	0	11.272.555.632		(0)
P.A. TRENTO	17.500.688.860	957.894.268	16.542.794.592	1.411.965.970	15.130.828.623	1.464.829.962	2.866.847.673		10.749.150.988
V. AOSTA	582.782.478	47.688.399	535.094.079	329.279.562	205.814.517	0	0		205.814.517
EMILIA ROMAG.	138.363.159.883	9.342.939.425	129.020.220.460	13.339.442.233	115.680.778.227	31.513.715.137	84.167.063.099		(9)
LAZIO	202.629.949.677	8.007.184.139	194.622.765.538	21.568.985.328	173.053.780.211	12.697.735.418	53.843.816.661	29.810.000.000	76.702.228.132
TOSCANA	142.524.199.068	8.978.798.412	133.545.400.656	11.600.000.000	121.945.400.657	33.255.908.060	88.689.492.598		0
UMBRIA	31.585.767.336	2.232.780.050	29.352.987.286	2.955.028.694	26.397.958.592	8.763.689.479	0	17.634.269.113	0
VENETO	178.293.056.858	11.815.905.879	166.477.150.979	33.614.758.269	132.832.392.711	41.570.822.577	0	91.261.570.134	(0)
ABRUZZO	30.441.603.082	1.866.615.559	28.574.987.523	4.080.569.073	24.494.418.451	6.102.186.971	0	17.809.456.041	582.775.439
BASILICATA	12.712.405.381	517.610.180	12.194.795.201	2.730.398.940	9.464.396.261	964.644.122	8.499.752.138	0	0
CALABRIA	67.819.523.651	4.055.254.607	63.764.269.044	6.150.835.216	57.613.433.828	12.390.638.975	0	40.168.710.368	5.054.084.485
CAMPANIA	211.293.067.461	11.219.065.754	200.074.001.707	20.507.214.612	179.566.787.094	20.374.745.064	0	78.319.694.387	80.872.347.643
MARCHE	33.182.218.608	1.678.590.714	31.503.627.894	4.816.549.989	26.687.077.905	4.997.041.209	21.064.284.455		625.752.241
MOLISE	6.101.994.242	456.127.441	5.645.866.801	1.427.568.981	4.218.297.820	1.432.313.868	0	2.783.983.952	0
PUGLIA	92.896.124.376	5.612.133.824	87.283.990.552	11.790.747.892	75.493.242.660	17.380.052.952	34.310.814.601		23.802.375.107
SARDEGNA	58.539.936.021	4.215.509.034	54.324.426.988	3.714.994.751	50.609.432.237	15.961.387.814	33.022.630.734		1.625.413.689
SICILIA	166.901.258.624	5.156.474.471	161.743.784.153	14.952.664.481	146.791.119.672	4.604.840.915	0		142.186.278.757
ITALIA	2.098.818.790.548	122.109.508.133	1.976.709.282.415	222.107.679.580	1.754.601.602.836	350.782.812.418	478.063.799.145	438.064.550.353	407.690.440.920



ALLEGATO 2

Ministero della Sanità

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

DOCUMENTO N.108

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

Roma, 14 maggio 1998

Sommario:

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

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

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

1.1 Infezione da HIV dell'adulto.

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

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

1.2. Caratteristiche dell'infezione da HIV nel bambino

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

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

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

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

2. LA SPERIMENTAZIONE DELLE TERAPIE ANTIRETROVIRALI

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

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

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

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

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

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

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

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