

OPPORTUNITA' E FATTIBILITA' DI UN TRIAL (fase III) PER UN VACCINO PROFILATTICO ANTI HIV NEI TOSSICODIPENDENTI ITALIANI

Giovanni Serpelloni

Sezione Screening HIV- Gruppo C - ULSS 20 Verona

INTRODUZIONE

Superate le fasi I e II, e cioè la valutazione della sicurezza e della capacità immunogenica in popolazioni a basso ed alto rischio, i problemi che si presentano nel tentare di organizzare un trial per verificare l'efficacia profilattica del vaccino anti HIV nei tossicodipendenti, sono molti e di difficile soluzione. I principali problemi sono di natura sperimentale e biomedica ma non meno importanti sono quelli etici, sociali e non ultima la resistenza da parte delle persone tossicodipendenti a sottoporsi alla sperimentazione (1,2,3). Esistono inoltre problemi logistici collegati alle strutture e al personale da adibire alla sperimentazione. I principali studi sui tossicodipendenti italiani (4,5) hanno mostrato in questi anni una notevole diffusione dell'infezione da HIV nei TD, mettendo però in luce notevoli diversità nelle prevalenze di infezione, nei tassi di incidenza, e nei comportamenti a rischio tra aree geografiche.

Questo articolo vuole essere un contributo all'analisi dei problemi e alla discussione per la preparazione anche nel nostro paese, di una sperimentazione del vaccino anti HIV.

Le considerazioni qui riportate sono solo riflessioni dell'autore e non vogliono e non possono essere considerate rappresentative dell'opinione dei SerT italiani o della Direzione Generale del Ministero della Sanità a cui loro fanno capo.

STUDIO DI FATTIBILITÀ E TEMPI DI SVILUPPO

Prima di iniziare una sperimentazione è necessario effettuare uno studio di fattibilità che, attraverso la verifica di alcuni aspetti chiave, definisca la reale fattibilità della sperimentazione e i requisiti necessari per garantirne la buona riuscita.

Opportunità e fattibilità di un trial (fase III) per un vaccino profilattico anti HIV nei tossicodipendenti italiani

Molti sono gli aspetti da verificare: l'organizzazione necessaria (strutture per il reclutamento, monitoraggio e le indagini di laboratorio finanziamenti), la numerosità campionaria minima per la validità delle indagini statistiche, i tassi di incidenza minimi per rendere verificabile l'efficacia protettiva del vaccino, l'esistenza del profilo del candidato tipo e l'identificazione delle situazioni cliniche o comportamentali in grado di interferire con la risposta al vaccino o con il rischio HIV, la percorribilità politica ed amministrativa, ma soprattutto l'accettabilità del trial da parte del gruppo dei possibili partecipanti (nel nostro caso le persone tossicodipendenti) e degli operatori coinvolgibili.

Per quanto riguarda questo ultimo punto, prima di iniziare la sperimentazione, risulta indispensabile avere a disposizione una serie di informazioni sui possibili TD partecipanti allo studio, che possiamo schematicamente così riassumere:

1. Informazioni generali sul contesto "tossicodipendenza":

- Informazioni sulle regole, le credenze e la cultura del gruppo sociale TD che potrebbero in qualche modo interferire (positivamente o negativamente) con le necessità del trial;
- Ambienti di aggregazione e flussi afferenziali alle strutture sanitarie dei TD;
- Storia naturale della tossicodipendenza (età media di inizio, durata, cause di uscita, flussi annui, interferenza delle terapie, rischi connessi ecc.) e influenza sulle esigenze del trial;
- Patologie correlate alla tossicodipendenza (prevalenza ed incidenza) in grado di interferire con il vaccino anti HIV;
- Terapie e situazioni riabilitative varie in grado di interferire con il vaccino anti HIV.

2. Informazioni specifiche sull'accettabilità del trial:

- Fattori in grado di incentivare l'adesione e la permanenza nel trial;
- Fattori in grado di ostacolare l'adesione e la permanenza nel trial;
- Modalità (linguaggio, contenuti e operatori) per proporre l'adesione al trial;
- Le aspettative del singolo TD e del gruppo sul vaccino anti HIV;
- Grado espresso di accettazione del trial (sondaggio preliminare con intervista semistrutturata);
- Tipologia del TD che presenti il grado di accettazione più elevato e con caratteristiche comportamentali più favorevoli agli obiettivi del trial;
- Possibile utilità dei mediatori culturali e degli opinion leader e loro modalità di impiego per incentivare il reclutamento e sostenere la compliance;

3. Informazioni sui comportamenti a rischio:

- Frequenza e tipo di comportamenti a rischio e tassi di incidenza;
- Variabili in grado di influenzare i comportamenti a rischio dei TD e da monitorare durante il trial (percezione ed attitudine al rischio, livello di conoscenza sul

rischio HIV, atteggiamento psicologico, ecc.);

- Possibili conseguenze negative sui comportamenti preventivi derivanti dalla partecipazione al trial (calo dell'attenzione preventiva per sviluppo di "sindrome da invulnerabilità");
- Modalità accettate ed efficaci (linguaggio, contenuti e operatori) per l'intervento di educazione sanitaria da collegare alla somministrazione del vaccino/placebo.

4. *Informazioni sull'accettabilità del Trial da parte degli operatori dei SerT:*

- Non é scontato che una sperimentazione di questo tipo possa essere accettata senza problemi dagli operatori dei SerT, che a questo proposito potrebbero essere una notevole fonte di opposizione. Considerato che il maggior numero di TD sieronegativi si trova nei servizi, per rendere realmente praticabile tale sperimentazione sarà utile prevedere quindi un rilevamento dell'accettabilità e degli eventuali motivi di resistenza da parte degli operatori.

Risulta evidente che per realizzare questa fase di studio dell'accettabilità, sono necessari strumenti e metodi particolari e complessi. E' indispensabile uno studio etnografico approfondito ed un rilevamento sistematico delle variabili precedentemente enunciate, attraverso questionari specifici e interviste semistrutturate.

Per realizzare tutto questo é necessario un tempo di 12 - 24 mesi. Contemporaneamente a questi studi inoltre andrebbero eseguite le verifiche sui tassi di incidenza in modo da arrivare alla fase organizzativa (che può durare dai 6 ai 12 mesi) avendo già definito la numerosità campionaria. Risulta chiaro fin d'ora inoltre che una sperimentazione di questo tipo dovrà avere una dimensione nazionale, investendo quindi gran parte della rete assistenziale dei SerT. La fase di sperimentazione infine non dovrebbe durare meno di 5 anni.

Come si può comprendere quindi il tempo per avere a disposizione i risultati del trial, per avviare quindi la produzione di un vaccino realmente utilizzabile, può variare dagli 8 ai 10 anni.

NECESSITÀ, PRINCIPALI PROBLEMI E POSSIBILI SOLUZIONI

Nel tentativo di analizzare in modo sistematico i principali problemi da affrontare nell'organizzare un trial "doppio cieco" per il vaccino anti HIV con le persone TD in Italia, abbiamo pensato di elencare le necessità principali. Per ogni punto sono elencati i principali problemi (sperimentali, etici e di accettazione) che si potrebbero incontrare nei TD e nelle strutture sanitarie coinvolte e le eventuali possibili soluzioni. I problemi che restano aperti sono comunque molti in quanto risulta difficile formulare delle soluzioni esauritive con le scarse informazioni a nostra disposizione relativamente al gruppo dei TD.

N. 1: Le persone TD partecipanti

Necessità

La prima necessità è disporre di un numero adatto di pazienti, con la giusta proporzione fra maschi e femmine, con breve durata della storia tossicomane. E' inoltre indispensabile disporre di conoscenze sull'atteggiamento dei TD rispetto alla loro partecipazione ai trial vaccinali. Il paziente dovrebbe essere HIV negativo e non esposto all'infezione. Sembrano esistere individui a rischio sicuramente entrati in contatto con l'HIV che non si sono infettati (PCR negativa, Ab anti HIV negativi); ciò sarebbe dimostrato dalla presenza di linfociti immunocompetenti contro HIV in assenza di HIV. (5A Beretta A. Comunicazione personale). Queste persone potrebbero avere risposte al vaccino immunologicamente diverse dalle persone che non sono mai entrate in contatto con l'HIV. I pazienti dovrebbero inoltre restare "in cieco" per cinque anni onde evitare alterazioni comportamentali in base alla conoscenza del risultato del test.

Principali problemi

Il primo problema che si presenta è quello della presenza nella popolazione TD di circa l'80% di soggetti di sesso maschile e solo il 20% di soggetti di sesso femminile. I servizi per le TD (SerT), strutture presso cui si ritrova il più alto numero di TD, entrano in contatto con questi soggetti dopo un periodo di circa 3-5 anni di tossicodipendenza. Ciò rappresenta un fattore di disturbo per il trial in quanto la maggior probabilità di acquisizione dell'infezione nei TD si ha nei primi anni della storia tossicomane (4,5). Le persone HIV negative ma HIV immunocompetenti (pregresso contatto senza infezione) probabilmente dovrebbero essere escluse dal trial con notevole riduzione dell'efficienza del reclutamento che dovrebbe quindi essere ampliato. Infatti da alcuni dati preliminari la percentuale di soggetti TD HIV negativi ma HIV immuno competenti potrebbe oscillare tra il 30 e il 50% (Beretta A. comunicazione personale) con variabilità geografiche che probabilmente potrebbero ricalcare quelle della prevalenza dell'infezione.

Un ulteriore problema, legato alla possibilità che soggetti restino "in cieco" per cinque anni, è l'impossibilità di evitare l'esecuzione del test in altre sedi. Inoltre l'atteggiamento e il comportamento dei TD rispetto alla loro partecipazione ai trial è poco conosciuto.

Infine un problema di tipo etico è la scelta di fasce deboli della società (quale quella dei TD) per sperimentare un vaccino rispetto per esempio alla scelta di gruppi quali gli eterosessuali ad alta promiscuità.

Possibili soluzioni

Per risolvere i problemi enunciati è necessario ampliare il reclutamento di persone

TD. A tale scopo si possono attivare dei programmi di outreach e strutture di afferenza a bassa soglia (drop in center). Strutture cioè in grado di accogliere il tossicodipendente anche se non ha manifestato l'intenzione di sospendere l'utilizzo dell'eroina. Questi programmi e queste strutture non dovrebbero essere quindi orientate esclusivamente alla terapia risolutiva della TD, ma soprattutto alla riduzione dei danni da essa derivanti e ad agevolare il contatto precoce con i TD.

Una possibile soluzione per comprendere meglio le caratteristiche e le regole del gruppo sociale TD è quello di attivare delle indagini etnografiche, cioè indirizzate allo studio della cultura e dei modelli rituali e relazionali del gruppo dei TD (1,2,3).

N. 2: Consenso informato, capacità giuridica del paziente, adesione libera e volontaria al trial.

Principali problemi

Il principale problema è il fatto che il TD utilizza quotidianamente sostanze che alterano le capacità di comprensione e lo stato di coscienza; vi possono quindi essere perplessità rispetto all'assunzione di una decisione libera e volontaria.

Possibili soluzioni

Questo problema è di difficile soluzione essendo connesso con la natura stessa della TD e quindi con la presenza dei fattori di rischio, necessari per poter sperimentare l'efficacia del vaccino (1).

N. 3: L'informativa

Necessità

Fornire al singolo paziente e alla comunità delle persone TD una informativa completa sulle conseguenze fisiche, psicologiche e sociali, del vaccino. Alle associazioni o gruppi di persone TD andrà comunicato l'inizio e spiegata l'utilità del trial nel tentativo di un loro coinvolgimento attivo e diretto.

Principali problemi

Anche in questo caso l'alterazione dello stato di coscienza per uso di varie sostanze (eroina, alcool, cocaina, ecc.) o per la sindrome astinenziale, può rappresentare un problema. La difficoltà di comprensione e valutazione da parte del TD delle possibili conseguenze a lungo termine può rappresentare un ulteriore problema. Anche le reazioni di preoccupazione conseguenti ad una informativa troppo ansiogena, possono portare ad un rifiuto di partecipazione al trial.

Opportunità e fattibilità di un trial (fase III) per un vaccino profilattico anti HIV nei tossicodipendenti italiani

Possibili soluzioni

Per risolvere i problemi relativi alla compressione dei messaggi si può utilizzare un linguaggio in gergo accompagnato da immagini esplicative. I messaggi forniti dovrebbero essere completi ma calibrati in modo da evitare reazioni di rifiuto (6).

N. 4: Non creare “super aspettative” di successo del trial.

Principali problemi

Il problema principale è il possibile eccessivo senso di sicurezza che potrebbe portare la persona TD ad una riduzione dei comportamenti preventivi (7).

Possibili soluzioni

La possibile soluzione è l'espletamento di counselling personalizzato prima della somministrazione del vaccino. Ciò dovrebbe puntare soprattutto a mantenere la percezione e l'individualizzazione del rischio, scoraggiando quanto più possibile atteggiamenti di “invulnerabilità” e di onnipotenza. I mass-media, gli altri gruppi interessati dall'infezione ed i vari gruppi di opinione e politici dovrebbero effettuare una precisa opera di scoraggiamento delle super aspettative.

N. 5: La confidenzialità

Principali problemi

Non esisterebbe questo particolare problema in quanto nella normativa vigente per i TD che vengono presi in carico dal SerT è prevista la possibilità di conservare l'anonimato. Esistono tuttavia dei possibili problemi dovuti alla diffusione di notizie, anche involontaria, da parte di alcuni operatori che accidentalmente possono avere accesso ai dati.

Possibili soluzioni

Per superare questi problemi si può ridurre il numero di operatori con accesso ai dati (1), avendo cura di conservare i registri e gli archivi in posti sicuri e riservati. Utile è l'utilizzo di codici alfanumerici univoci al posto del nome e cognome.

N.6: Le strutture e l'organizzazione

Necessità

Sono necessarie varie: di afferenza, di counseling, in grado di svolgere la corretta stadiazione e il monitoraggio clinico immunologico, laboratori per l'esecuzione di PCR ed esami immunologici. Sono inoltre necessari dei precisi criteri che definiscano le modalità

di collaborazione tra queste strutture.

Principali problemi

Esistono in Italia circa 600 servizi distribuiti sul territorio nazionale, ben presenti soprattutto nelle zone ad alta densità di TD. All'interno di questi servizi ci sono circa 5.400 operatori di cui ben 1.400 sono medici. Nonostante ciò vi sono scarse capacità da parte dei servizi di espletare una corretta stadiazione e monitoraggio clinico-immunologico ed inoltre non sono molti i laboratori nei quali eseguire esami quali la PCR ed esami immunologici approfonditi. Va infine ricordata l'estrema variabilità delle prevalenze dell'infezione da HIV sul territorio italiano.

Possibili soluzioni

Questi problemi, di difficile soluzione, potrebbero essere affrontati grazie all'investimento e coinvolgimento dei servizi per le tossicodipendenze. A tal fine il Ministero della Sanità dovrebbe emanare delle direttive chiare relativamente al ruolo dei SerT in questi trial (8); considerando quindi la sperimentazione del vaccino anti HIV una priorità nella politica sanitaria delle tossicodipendenze.

I problemi legati alla qualificazione e preparazione del personale potrebbero essere superati creando delle unità operative funzionali, interne ai SerT, appositamente addestrate e dedicate al problema dell'infezione da HIV, della sua prevenzione e dell'attuazione del trial (vedi punto successivo).

La rete di strutture coinvolgibili dovrebbe essere creata utilizzando le risorse esistenti, evitando di creare nuovi servizi e soprattutto rispettando i flussi afferenziali naturali dei TD. A questo proposito si potrebbero utilizzare le seguenti strutture:

1. Reparti di Malattie Infettive per il monitoraggio clinico dei pazienti, che dovrebbe comunque avvenire presso i SerT per ridurre al minimo il drop-out.
2. SerT, con funzioni di reclutamento, counselling per la prevenzione dell'infezione, mantenimento della compliance e monitoraggio psicocomportamentale.
3. Settore Igiene Pubblica: per la somministrazione del vaccino e delle dosi booster.
4. Laboratori ad alta tecnologia (di solito inseriti in strutture universitarie) per l'esecuzione della PCR e degli esami per il monitoraggio immunologico.
5. Organizzazioni Non Governative per il reclutamento, i programmi di outreach e supporto alle attività dei SerT.

N. 7: Operatori

Necessità

Per aumentare l'efficienza dell'unità operativa e garantire che gli operatori abbiano

Opportunità e fattibilità di un trial (fase III) per un vaccino profilattico anti HIV nei tossicodipendenti italiani

una buona professionalità sono necessarie tre categorie di operatori: gli “sperimentatori” in cieco (per gli aspetti medici ed epidemiologici), gli “educatori” psicocomportamentali (per le attività di prevenzione) e i “controllori” del rispetto delle norme etiche, giuridiche e delle procedure operative (1,2).

Principali problemi

Esiste un evidente contrasto di obiettivi tra gli “sperimentatori”, che dovrebbero ridurre al minimo le interferenze con il comportamento a rischio, e gli “educatori” che dovrebbero ridurre al minimo il comportamento a rischio. Non è pensabile quindi che chi sperimenta il vaccino sia la stessa persona che deve in qualche modo fornire le informazioni di prevenzione alla persona TD, pena reciproche e non tollerabili interferenze. Un ulteriore problema sono le resistenze da parte degli operatori dei servizi per le tossicodipendenze verso il problema HIV in generale. Un altro importante problema è il rispetto delle funzioni degli operatori addetti alla riabilitazione e cura dei TD che non devono essere in alcun modo penalizzati od ostacolati nella loro funzione.

Possibili soluzioni

Le possibili soluzioni sono quelle di organizzare dei training di formazione su questi aspetti e di operare una scissione dei ruoli di sperimentatore, di educatore e di controllore(2,13) anche se operanti nella stessa struttura. Importante sarà quindi prevedere un comitato etico esterno (controllori) per verificare i due tipi di operatori e le loro attività, al fine di assicurare una costante applicazione delle norme di buona pratica clinica ma anche dei criteri sperimentali e del counseling per la riduzione del rischio.

N. 8: Criteri di inclusione, esclusione e di sospensione del trial vaccinale

Principali problemi

Difficile applicazione standardizzata dei criteri nei servizi per le tossicodipendenze e la necessità del rispetto delle norme etiche.

Possibili soluzioni

L'organizzazione di training di formazione anche per questo problema è risultato spesso efficace. La tutela delle procedure di inclusione potrebbe essere garantita dal comitato etico che dovrebbe essere in grado di valutare caso per caso l'inclusione dei pazienti nel trial (7).

N. 9: Il reclutamento efficace

Necessità

Per garantire la buona riuscita della sperimentazione bisogna assicurare un numero elevato di soggetti in entrata nel trial nel più breve tempo possibile. Il reclutamento inoltre dovrebbe rispettare i criteri di selezione precodificati ed essere esente da condizionamenti esterni.

Principali problemi

Il principale problema a questo proposito è la scarsa esperienza dei SerT nel condurre trial di questo tipo. Va comunque ricordato che la rete assistenziale dei SerT riesce ad accogliere circa 90.000 pazienti all'anno di cui il 65% ha una età compresa dai 20 ai 29 anni con una prevalenza media dell'infezione da HIV del 24%. Il tasso di sieroconversione può variare, a seconda delle varie zone d'Italia, tra il 0,1 e 7% annuo; la notevole oscillazione è un fattore in grado di condizionare fortemente la numerosità campionaria necessaria.

Possibili soluzioni

Per ottenere un buon reclutamento è importante investire nella conduzione del trial le organizzazioni non governative che si sono dimostrate efficaci soprattutto nel contattare TD con breve storia tossicomane e ad alto rischio. Andrà eseguita inoltre un'adeguata pubblicizzazione dell'iniziativa nei luoghi di aggregazione spontanea dei TD, ma soprattutto sarà indispensabile attivare programmi di outreach (8, 9,10,11,12). Il numero stimato di TD necessari allo studio, con un'incidenza del 4% anno, è di 2000 - 4000 persone. Per poter raggiungere questo numero, in base a quanto esposto al punto 1 e ad alcune valutazioni derivanti dai nostri dati preliminari di accettabilità, sarà probabilmente necessario contattare 40 - 80 mila persone.

N.10: Tempi di osservazione prolungati con un follow - up che può andare dai 2 ai 5 anni

Principali problemi

I problemi in questo caso sono l'alto drop out della popolazione tossicodipendente e tempi così prolungati da essere difficilmente compatibili con l'alto turnover sia dei pazienti (circa 10 - 20% /anno) che degli operatori dei SerT.

E' noto infatti che il TD ha una storia naturale della durata media di 6-8 anni con uscita dalla tossicodipendenza dovuta a morte (per AIDS, overdose, incidente ecc.) o cessazione dell'uso di eroina. Da alcuni studi eseguiti in precedenza si è osservato che il ricambio quasi totale (salvo una piccola frazione che cronicizza) dei TD presenti in una da-

Opportunità e fattibilità di un trial (fase III) per un vaccino profilattico anti HIV nei tossicodipendenti italiani

ta area avverrebbe in circa 5-10 anni. Vaccinare TD con avanzata storia tossicomane (e quindi con più alta probabilità di uscita dal compartimento) potrebbe portare ad un valore di drop-out tale da intralciare lo svolgimento del trial e quindi l'auspicabile uscita dalla tossicodipendenza del soggetto vaccinato e la conseguente cessazione del rischio HIV comprometterebbe la validità delle osservazioni.

Possibili soluzioni

Una possibile soluzione è l'aumento della numerosità campionaria. Resta invece un problema difficilmente risolvibile l'alto turnover degli operatori (14), e fortunatamente, irrisolvibile l'uscita dal trial per cessazione della tossicodipendenza. Questa frazione di pazienti potrebbe essere ridotta vaccinando pazienti molto giovani e all'inizio della storia tossicomane.

N. 11: Compliance e base motivazionale a partecipare e restare nel programma

Necessità

Per poter condurre studi di questo tipo è indispensabile assicurare una buona compliance; le cause di uscita dal trial possono essere molte: abbandono volontario, decesso per overdose o incidente, carcerazione, ecc. Risulta molto importante a questo proposito incentivare il singolo soggetto all'adesione al programma, soprattutto operando un'azione sul gruppo sociale dei TD che induca, mediante il coinvolgimento diretto delle persone TD, una cultura favorevole al trial. Solo se i TD sentiranno il "Progetto Vaccino" vicino ai loro interessi si potrà realmente ottenere una adesione ai programmi vaccinali.

Principali problemi

Salvo in qualche studio, peraltro non rappresentativo, la compliance nei TD è risultata sempre molto bassa soprattutto per tempi superiori agli 8 - 12 mesi. Un altro problema è il difficile richiamo delle persone TD che a volte è impossibile per i frequenti cambi di domicilio. Vi è la possibilità, attraverso particolari sistemi, di selezionare pazienti ad alta compliance, ma questo potrebbe portare a risultati non rappresentativi per la possibile selezione dei soggetti a basso rischio.

E' difficile comprendere quali possano essere per i TD gli incentivi per aderire al trial. Da un' analisi eseguita presso la Sezione Screening HIV a questo proposito risulta che gli incentivi principali sono la terapia metadone e l'incentivazione economica. Vi è comunque una notevole diffidenza verso i SerT che vengono spesso vissuti come strutture di controllo e di repressione o di cura radicale della tossicodipendenza con conseguente dif-

ficoltà ad accettare proposte quali l'adesione al trial vaccinale. Ulteriore informazione derivante dal nostro studio é la paura di effetti collaterali invalidanti e pericolosi per la vita derivanti dalla somministrazione del vaccino.

Possibili soluzioni

Per creare delle motivazioni ad entrare e continuare la sperimentazione qualche autore ha proposto un'incentivazione economica che é illegittima secondo il codice deontologico italiano. E' probabilmente possibile utilizzare con buon successo la terapia con metadone a mantenimento ma i problemi collegati alla riduzione del rischio e di cura della dipendenza possono essere influenzanti profondamente e forse difficilmente accettati. E' stato osservato che un buon rapporto con lo staff curante fa aumentare la compliance della persona TD. Inoltre la somministrazione orale del vaccino e ridotte dosi boosters possono portare ad un aumento della compliance (7,15,16,17).

Dalle nostre osservazioni é risultato che l'accettazione del trial é fortemente condizionata dall'atteggiamento dell'operatore che interpella il TD, dalla qualità e dalla modalità dell'informativa ma soprattutto dal rapporto empatico che egli é in grado di creare con la persona TD e infine dalla stabilità dello staff nel tempo.

N. 12: Sistemi di protezione dalle discriminazioni dei soggetti sieropositivi vaccino-indotti

Necessità

Alcuni autori hanno segnalato la necessità di fornire certificazioni ai soggetti sottoposti al vaccino onde evitare la possibile discriminazione in caso di test, che con i normali metodi di dosaggio evidenzerebbe la sieropositività.

Principali problemi

E' possibile che venga fatto un uso improprio di queste certificazioni con la possibilità di incentivare le falsificazioni attivando comportamenti negativi a tale proposito. Molto più grave é la possibilità di infezione anche dopo la vaccinazione e la sieroconversione vaccino-indotta. Il vaccino infatti non dà una copertura totale rispetto all'infezione da HIV e così la certificazione di sieropositività vaccino-indotta verrebbe interpretata come uno stato di "non infezione" anche in persone che hanno acquisito l'HIV perché il vaccino non é risultato efficace. Inoltre sia l'operatore che il paziente dovrebbero restare "in cieco" per tutta la durata del trial e quindi non si dovrebbero dare informazioni sullo stato sierologico se non per il riscontro di vera infezione.

Opportunità e fattibilità di un trial (fase III) per un vaccino profilattico anti HIV nei tossicodipendenti italiani

Possibili soluzioni

Fornire certificazioni solo in caso di effettiva necessità (cioè in caso di episodi di discriminazione), accompagnate dai risultati della PCR.

Inoltre si potrebbero usare vaccini che stimolerebbero prevalentemente la risposta cellulare senza creare sieroconversione anticorpale. Nella scelta del vaccino quindi potrebbe essere introdotto anche questo parametro di valutazione.

N. 13: Esami di laboratorio in grado di distinguere la sieropositività vaccino-indotta dalla vera infezione

Necessità

Sono necessari la PCR e una serie di altri esami per la corretta stadiazione immunologica.

Principali problemi

Esecuzione del test complessa e costo elevato (18), inoltre presso i SerT o laboratori connessi non vi è la possibilità di eseguire questo tipo di esami.

Possibili soluzioni.

Si potrebbero individuare laboratori ad alta tecnologia ai quali centralizzare l'invio del materiale organizzando solamente la fase di stoccaggio e trasporto. Comunque ad oggi non sarebbe possibile l'utilizzo sistematico e diffuso della PCR, considerato l'alto costo.

N. 14: Strumenti per lo studio del comportamento

Necessità

Sono necessari strumenti per valutare i livelli di conoscenza (riguardo all'infezione da HIV), la percezione del rischio, l'attitudine al rischio, e il grado di compliance delle persone che entrano nel trial. Sarà molto importante utilizzare questi strumenti anche durante il follow up dei pazienti per avere un preciso monitoraggio dei comportamenti a rischio e dei fattori in grado di modificarli, ma soprattutto nel rideterminare la base-line di selezione in entrata al trial.

Principali problemi

I principali problemi sono sia il lungo tempo necessario per la somministrazione degli strumenti standard che la complessità del linguaggio utilizzato e la scarsa affidabilità di ciò che viene riferito dai TD per quanto riguarda i comportamenti a rischio (dovuta

all'interferenza della variabile "desiderabilità sociale").

Possibili soluzioni

Per risolvere questi problemi si possono utilizzare dei questionari ad accesso rapido e a bassa soglia, già disponibili ed utilizzati presso la Sezione di Screening HIV e altre organizzazioni del settore.

N. 15: Tasso di incidenza compatibile con le esigenze del trial

Necessità

Per poter sperimentare l'efficacia di un vaccino è necessario che la persona TD abbia un reale rischio di infezione e che i tassi di incidenza siano abbastanza elevati da permettere la fattibilità del trial (per la valutazione dei risultati).

Principali problemi

Un problema a questo proposito è l'incidenza relativamente bassa di infezione da HIV nei TD italiani.

Possibili soluzioni

Nonostante la bassa incidenza si è visto che questa potrebbe essere sufficiente per poter espletare un trial in "doppio cieco" per la verifica della capacità protettiva del vaccino anti HIV (19) se viene adeguatamente aumentato il numero dei soggetti oppure prolungato il tempo di osservazione.

N. 16: Assenza di interferenze sul tempo di esposizione al rischio HIV

Necessità

Durante il follow-up non ci dovrebbero essere interferenze da parte di situazioni o terapie che possano far variare il rischio di contrarre l'infezione o la risposta immunitaria.

Principali problemi

Questo rappresenta il principale problema etico. In altre parole l'operatore non dovrebbe creare situazioni di interferenza per ridurre il rischio di infezione. La diminuzione del rischio in linea teorica può derivare dalla terapia metadonica, dall'educazione sanitaria, dall'attività di counselling, dall'entrata del paziente in comunità terapeutica. Situazioni di interferenza possono essere indotte agendo direttamente sul sistema immunitario come avviene ad esempio nel trattamento dell'epatite virale cronica con l'utilizzo dell'interferon.

Opportunità e fattibilità di un trial (fase III) per un vaccino profilattico anti HIV nei tossicodipendenti italiani

Possibili soluzioni

Valutati i tassi di sieroconversione e considerati i problemi etici, risulterebbe accettabile ed auspicabile l'interferenza derivante dalla terapia metadonica e dall'educazione sanitaria. Risulterebbe invece non accettabile l'invio e la permanenza all'interno della comunità terapeutica o la terapia con interferon o con altri farmaci in grado di modificare profondamente con il sistema immunitario (1,20). Questi sarebbero quindi da considerare criteri di uscita dal trial.

N. 17: Appropriato intervento di counselling e di educazione sanitaria

Necessità

L'attività di counselling si dovrebbe espletare soprattutto per il corretto utilizzo del condom e la disinfezione della siringa. Questo intervento, insieme a tutte le tecniche di riduzione del danno, è da considerarsi come un bias sistematico ma da attuare come parte integrante la sperimentazione. E' proprio per questo che si devono prevedere delle figure professionali apposite (educatori).

Principali problemi

L'azione educativa risulta irrinunciabile anche durante lo svolgimento di un trial vaccinale per verificarne l'efficacia protettiva. E' chiaro che il principale problema deriva dalla diminuzione del rischio di infezione, ma questa azione educativa non è assolutamente eliminabile.

Possibili soluzioni

Bisogna ricordare che esiste comunque un rischio residuo anche dopo educazione sanitaria che è sostenuto soprattutto dal rischio di infezione attraverso la via sessuale. La modifica dei comportamenti sessuali a rischio infatti, risulta particolarmente resistente e refrattaria alle attività di counselling e di educazione sanitaria (16,1,21,7). Anche se le attività di counseling sono in grado di ridurre i comportamenti a rischio, esse non potranno portarlo a zero considerata anche l'alta prevalenza dell'infezione nel gruppo e quindi l'alta probabilità di "collisione" anche con rari contatti a rischio.

N. 18: Ricaduta dei risultati e dei benefici del trial sui gruppi partecipanti

Risulta molto importante rendere disponibili le informazioni provenienti dall'elaborazione dei dati acquisiti durante il trial e fornire gratuitamente il vaccino. Questo genererà sicuramente una buona aspettativa e una buona adesione alle campagne vaccinali future (22).

N. 19: Assicurazione per eventuali danni al paziente

Necessità

E' molto importante prevedere una assicurazione per risarcire eventuali danni ai pazienti che si sottopongono al trial.

Principali problemi

Risultano difficili da distinguere i rischi collegati alla assunzione del vaccino da quelli aggiunti derivanti dalla tossicodipendenza. In altre parole risulta difficilmente stimabile e scindibile soprattutto per i TD il rischio derivante dalle attività criminali, di prostituzione, dalla guida di veicoli in stato di alterazione mentale ecc. Se si vorrà percorrere questa via ci sarà sicuramente la necessità di pagare premi molto elevati considerato appunto il rischio totale accumulato. A questo proposito non sono ancora state valutate delle soluzioni valide.

N. 20: Somministrazione di un vaccino

Necessità

Per poter eseguire un trial é ovviamente necessario avere a disposizione il prodotto vaccinale che abbia come caratteristiche una buona efficacia preventiva e ridotti effetti collaterali.

Altre caratteristiche richieste sarebbero: alta risposta di Ab neutralizzati, ma anche cellulo mediata, risposta attiva a livello della mucosa, memoria immunologica permanente, basso costo con facile accesso e facile somministrazione.

Principali problemi

Un importante problema nella somministrazione del vaccino é quello della sieropositività indotta senza infezione con le possibili conseguenze sociali che ne possono derivare, (come ad esempio la discriminazione sui luoghi di lavoro e la difficoltà ad eseguire viaggi in Paesi "anti HIV positivi"). Altri problemi sono rappresentati da possibili effetti collaterali (evenienza più temuta da TD), e dall'effetto preventivo parziale contro l'HIV. Questo, insieme ad un calo della attenzione preventiva, può portare ad un aumento della probabilità di acquisizione, ma anche di trasmissione dell'infezione. Altro problema importante é l'impossibilità di partecipare ad altri trial futuri per chi partecipa a questo. Non é da escludere inoltre che la persona che ha assunto il vaccino e che nonostante ciò contrae successivamente l'infezione possa avere una più rapida evoluzione verso l'AIDS (7).

Opportunità e fattibilità di un trial (fase III) per un vaccino profilattico anti HIV nei tossicodipendenti italiani

Possibili soluzioni

Questi problemi sono di difficile soluzione alcuni possono essere risolti con l'attività di counselling già prevista e trattata precedentemente, altri non trovano soluzione.

N. 21: Somministrazione di un placebo

Necessità

Per poter realizzare un trial in doppio cieco é naturalmente necessaria la somministrazione randomizzata anche del placebo.

Problemi principali

La somministrazione del placebo in cieco ad un paziente ad alto rischio di infezione da HIV può indurre un falso senso di sicurezza senza la protezione del paziente. Conseguenza di ciò é l'aumento del rischio di infezione.

Possibili soluzioni

Le possibili soluzioni devono essere ricercate attraverso l'applicazione di una precisa e costante opera di counselling.

RISULTATI PRELIMINARI ED INDICAZIONI EMERGENTI

Per verificare le caratteristiche ed il grado di adesione ipotetico dei TD al trial vaccinale, attraverso il Network Interregionale dei SerT (NIS) si sono realizzati e somministrati una serie di questionari.

Attraverso dei sistemi di score questi questionari rilevano il livello di conoscenza sul problema HIV (AGKQ), la percezione del rischio (PR), l'attitudine al rischio (AR), i comportamenti a rischio (CAR). Si é inoltre realizzata un'intervista sugli atteggiamenti e sulle motivazioni per l'adesione alla sperimentazione (ATJH). L'obiettivo é quello di comprendere il profilo tipo del candidato al trial, individuando inoltre le possibili variabili in grado di incentivare tale adesione e mantenere una buona compliance. Si vogliono inoltre studiare i metodi migliori di coinvolgimento dei TD in base alle loro regole sociali e alle loro caratteristiche etnografiche.

Dai dati preliminari, ricavati dall'elaborazione delle risposte di 31 soggetti, si evidenzia che i TD sono poco propensi ad aderire alla sperimentazione (percentuale di adesione inferiore al 10%). I più propensi ad accettare di entrare nello studio sono quelli più giovani, con livelli di conoscenza relativamente più bassi, percezione del rischio elevata e con bassi comportamenti a rischio.

Mediante uno specifico questionario (ATJH) si sono indagati alcuni aspetti relativi alle difficoltà da parte della persona tossicodipendente, nell'accettare di partecipare al trial per le ipotetiche conseguenze comportamentali.

Riportiamo qui di seguito una sintesi delle risposte ottenute su alcuni importanti item:

ITEMS	SI	NO	NON SO
La sieropositività vaccino-indotta può essere disincentivante per l'adesione al trial?	53.8	38.5	7.7
Dopo la somministrazione del vaccino/placebo diminuirebbero i comportamenti a rischio?	38.5	53.8	7.7
Dopo la somministrazione del vaccino/placebo si potrebbe sviluppare un senso di protezione vs HIV?	0.0	77.0	33.0

Si é riscontrato che le preoccupazioni maggiori espresse dai TD, tali da disincentivare l'entrata nel trial o da renderli fortemente dubbiosi, erano legate soprattutto alla paura di effetti collaterali imprevedibili e tali da procurare loro sofferenza, menomazioni permanenti o malattia.

Le motivazioni a partecipare invece sarebbero associate alla presenza di atteggiamenti altruistici ("aiutare l'umanità", "per la vita", ecc.) ed ancora non francamente antisociali (presenza di ridotti sentimenti di rancore verso la società vissuta come "oppressiva" e criminalizzante). Sarà interessante valutare a questo proposito quanto le esperienze di carcerazione possono influire sull'atteggiamento "altruistico" e sul grado di adesione ai trial e se questa variabile potrà essere utilizzata nella definizione del candidato tipo.

Non bisogna dimenticare che il TD individua chi richiede di aderire alla sperimentazione come parte dell'"istituzione" e quindi facente parte di quello stato-organismo che (secondo loro) li criminalizza, gli impone le cure e gli impedisce in ultima analisi, di vivere la loro tossicodipendenza liberamente e senza disagi. Il TD vede quindi con sospetto la richiesta di partecipare ad una sperimentazione per il vaccino. Molti TD durante le interviste, infatti, hanno riferito la loro perplessità sulla sperimentazione, esplicitando chiaramente il sospetto di essere utilizzati come "cavie umane" in quanto "residui della società". Questo problema dovrà quindi essere approfondito e risolto se si vorrà ottenere una reale praticabilità dello studio.

Un'altra importante riflessione é che l'analisi delle basi motivazionali risulterebbe di

*Opportunità e fattibilità di un trial (fase III) per un vaccino profilattico anti HIV
nei tossicodipendenti italiani*

estrema importanza per il TD vivere e sentire la sperimentazione come utile e vantaggiosa per se e per il “gruppo TD”. Questo si può ottenere solo utilizzando tecniche di coinvolgimento attivo che riconoscano e creino contatti con le organizzazioni naturali dei TD. Requisito indispensabile per ottenere l’adesione é però che il TD si riconosca nel “gruppo TD”.

E’ stato osservato che con il progredire della storia tossicomantica ci sarebbe una perdita di identificazione con il gruppo, con tendenza a vivere la propria tossicomania in maniera più isolata ed egoistica. Questo porterebbe il TD a valutare solo vantaggi individuali come motivazioni valide per la partecipazione al trial. Questi vantaggi sono difficilmente evidenziabili e insufficienti da soli a sostenere un vettore motivazionale positivo e forte da sviluppare atteggiamenti e comportamenti di adesione al trial.

CONCLUSIONI: MOLTI PROBLEMI APERTI

Da queste brevi e schematiche riflessioni risulta evidente l’estrema difficoltà nell’organizzare un trial vaccinale anti HIV nelle persone TD italiane.

Le difficoltà maggiori sono probabilmente da imputare alla bassa compliance dei pazienti TD, alla difficoltà di tenerli costantemente in follow up e alla necessità di organizzare una rete efficiente di servizi per sostenere il trial.

Uno dei principali problemi, ancora prima della compliance, é la scarsa propensione ad aderire a questo tipo di trial dimostrata finora dai TD.

Risulta inoltre difficilmente risolvibile il problema della vera capacità decisionale del TD attivo e il suo consenso “liberamente formato” per l’entrata nel trial.

Relativamente ai problemi organizzativi, questo tipo di sperimentazione dovrebbe investire tutta la rete assistenziale dei SerT che, oltre ad essere sfruttata per un obiettivo sicuramente di alto valore sanitario e sociale, consentirebbe finalmente l’attivazione di campagne di prevenzione su tutto il territorio nazionale in maniera sistematica e controllata.

Da parte degli operatori dei SerT vi é quindi la necessità di riconoscere nei tossicodipendenti, come prioritario, il problema HIV rispetto al problema dell’abuso di sostanze.

Per poter realizzare una ricerca di queste proporzioni sarebbe necessaria una ristrutturazione dei SerT che preveda una politica sanitaria globale orientata al problema dell’infezione da HIV, senza però trascurare la funzione principale di lotta alla tossicodipendenza.

Per rendere realmente praticabile il progetto si dovrebbe prevedere il coinvolgimento di almeno 50 - 250 servizi, per poter arrivare ad una numerosità campionaria sufficiente. Sarà quindi necessario che il Ministero della Sanità e quello degli Affari Sociali operino

delle scelte istituzionali riconoscendo la sperimentazione di un vaccino contro l'HIV come priorità sanitaria nazionale. E' importante inoltre sottolineare la necessità di organizzare una rete di servizi a supporto del trial come già ricordato.

Così facendo però snatureremo le funzioni socio-riabilitative dei SerT mettendo in crisi la rete assistenziale per il problema della tossicodipendenza. L'interferenza del trial con i programmi di riabilitazione e cura della tossicodipendenza potrebbe essere molto profonda e probabilmente incompatibile. Questo resta un altro importante problema aperto.

Bibliografia

1. Lurie P, Bishaw M, Chesney MA et al. Ethical, behavioral and social aspects of HIV vaccine trials in developing countries. JAMA 1994;271:295-301
2. Serpelloni G, Rezza G. La prevenzione dell'infezione da HIV nei tossicodipendenti: modelli di intervento nella seconda decade dell'epidemia. In HIV/AIDS counseling e screening. Ed. Serpelloni G et al. Verona; Leonard Edizioni Scientifiche:1993
3. Salk J., Bretscher P.A., Salk P.L., et al. A strategy for prophylactic vaccination against HIV. Science1993;260:1270
4. Rezza G., Nicolosi A., Zaccarelli M., et al. Understanding the dynamics of the HIV epidemic among italian infecting drug users. J AIDS (in press)
5. AAVV. HIV Epidemiology, Models and Methods Ed. Nicolosi A. New York: Raven Press;1994.
6. Jason J. Vlahov D. Solomon L et al. Potential media channels for intravenous drugs users' AIDS prevention messages. In: Program and abstracts of the 6th International Conference on AIDS; June 20, 1990; abs 852.
7. H.F. Barton . Scientific and social issues of human immunodeficiency virus vaccine development. Science. 1993; 260: 1279
8. Ministero della Sanità-SECEDAS. Diffusione dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e da virus dell'epatite b (HBV) fra i tossicodipendenti in Italia: 1990-1992. Boll. Farmacodip. e Alcoolis 1993;3-4:19-30
9. Watters JK, Downing M, Case P, Lorvick J, Cheng YT, Fergusson B. AIDS prevention for intravenous drug users in the community:
10. Abdul-Quader AS, Des Jalais DC, Tros S, McCoy E, morales G, Velez . Outreach to injecting drug users female sexual partners of drug users on the lower east side of New York City. Br J Addict1992;681-688
11. Friedman SR, Sufian M, Neaigus A et al. Organizing IV drug users against AIDS: a comparison with outreach for producing risk reduction. In: Program and abstracts of the 6th International Conference on AIDS; June 20, 1990; abs 733.
12. Broadhead RS, Heckathorn DD. User-driven vs traditional outreach to combat AIDS among injection drug users. In: Program and abstracts of the 8th International Conference on AIDS; July 22, 1992; Amsterdam, the Netherlands. abs 5569.
13. Bruvik S, Aarsund E, Ervik R et al. Joint action between i.v. drug users and social and health workers in the prevention of HIV. In: Program and abstracts of the 8th International Conference on AIDS; July 22, 1992; Amsterdam, the Netherlands. abs 5685.
14. AIDS directed programme. Practical and technical issues in the conduct of HIV vaccine trials. London, England: Medical research council;1990.
15. Angarano G. Compliance to the follow up and access to treatment for injecting drug users in an Italian cohort. In: Program and abstracts of the 8th International Conference on AIDS; July 22, 1992; Amsterdam, the Netherlands. abs 9007.
16. AAVV. HIV/AIDS counseling e screening. Ed. Serpelloni G et al. Verona; Leonard Edizioni Scientifiche:1993
17. Koff WC, Hoth DF. Development and testing of AIDS vaccines. Science. 1988;241:426-432.
18. Schwartz D.H. Potential pitfalls on the road to an effective HIV vaccine. Immunology Today. 1994; 15:54
19. Marmor M, Wolfe H, Des Jarlais D et al. Feasibility of future HIV vaccine trials in New York City IDUs and their sexual partners. In: Program and abstracts of the 9th International Conference on AIDS; June 10, 1993; Berlin, Germany. Oral presentation WS-CS20-4.
20. Vanichseni S, Wongsuwan B, Choopanya K et al. A controlled trial of methadone maintenance

- ce in a population of intravenous drug users in Bangkok: implication for prevention of HIV. *Int J Addict* 1991;26:1313-1320.
21. Baker A., Heather N., Wodak A., Dixon J., Holt P. Evaluation of a cognitive - behavioural intervention for HIV prevention among injecting drug users. *AIDS* 1993; 7: 247-56
 22. Osborn JE. The prospects for practical use of an HIV vaccine; In: Program and abstracts of the 8th International Conference on AIDS; July 22, 1992; Amsterdam, the Netherlands. Oral presentation 63.