

**IL COUNSELLING NELLA TERAPIA
ANTIRETROVIRALE PER L'HIV**

TERAPIA ANTIRETROVIRALE NELL'INFEZIONE DA HIV: STATO DELL'HAART ¹

Stefano Vella

Laboratorio di Virologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma



Introduzione

I dati relativi allo studio condotto su pazienti HIV+ seguiti ambulatorialmente, pubblicati da Palella (1), forniscono sufficienti dimostrazioni circa il drammatico impatto delle potenti terapie antiretrovirali di associazione sulla progressione della malattia e sulla relativa mortalità. Risultati analoghi, nella popolazione europea, sono recentemente apparsi sul Lancet (2). Almeno per quanto riguarda i Paesi industrializzati, la possibilità di trasformare l'infezione da HIV da malattia a decorso rapidamente fatale in una patologia cronica e controllabile è di fatto più vicina a tramutarsi in realtà. Nonostante gli impressionanti progressi finora compiuti, rimane ancora molto da fare. Persino con i più potenti regimi terapeutici attualmente disponibili, esiste una percentuale di pazienti che fallisce il raggiungimento di una risposta virologica completa e duratura a seguito di terapia. I limiti dei regimi terapeutici attuali sono particolarmente evidenti in pazienti con elevati livelli plasmatici di HIV-RNA, con prolungata terapia pregressa e con malattia in stadio avanzato. Gli ulteriori guadagni in termini di estensione dei benefici della terapia antiretrovirale dipenderanno dai progressi indirizzati a ridurre questi limiti.

Soppressione della replicazione virale

I dati provenienti da numerosi studi suggeriscono che il nadir della risposta virologica e la rapidità con la quale viene abbassato il livello di replicazione virale risultano altamente predittivi circa la probabilità di raggiungere una risposta virologica duratura. Gli studi di Wong (3) e Finzi (4) suggeriscono che, nei pazienti con soppressione persistente dell'HIV-1 RNA al di sotto dei limiti di dosabilità (<50 copie/mL), vi sia un'assente o estremamente limitata evoluzione del virus nella popolazione virale residua. In particolare, non è stata osservata alcuna emergenza di mutazioni conferenti resistenza farmacologica nelle se-

¹ Highly Active Antiretroviral Therapy

quenze virali derivanti dai linfonodi o dai linfociti del sangue periferico. Al contrario, una tale evoluzione della resistenza virale è osservabile in pazienti che presentano innalzamenti occasionali dell'HIV-1 RNA plasmatico al di sopra dei limiti di dosabilità.

Strategie terapeutiche

Sono attualmente disponibili numerose strategie volte al raggiungimento dell'obiettivo rappresentato dalla soppressione virale completa. Queste comprendono sia regimi contenenti inibitori della proteasi (PIs) sia regimi che risparmiano questi ultimi. I regimi contenenti PIs hanno svariati vantaggi, compresi l'ampia esperienza nella pratica clinica, l'intrinseca potenza, la dimostrazione della durata d'azione a lungo termine (>3 anni), interazioni farmacologiche potenzialmente utili e la dimostrazione di efficacia generale di questi regimi in pazienti con qualsiasi livello di HIV-1 RNA plasmatico. Questi punti di forza sinergizzano al punto da rendere i regimi contenenti PIs l'attuale trattamento di prima scelta. Ciononostante, importanti svantaggi possono limitare l'accettazione di siffatti regimi. Questi ultimi includono la complessità dei regimi (che rappresenta una vera e propria sfida per l'adesione dei pazienti alla terapia), i problemi della resistenza crociata (che possono limitare l'utilità di futuri regimi a base di PIs nel caso di fallimento della terapia iniziale) e la sempre più crescente preoccupazione sulla tossicità a lungo termine (compresi anomalie metaboliche, ridistribuzione lipidica ed effetti ancora sconosciuti di tale tossicità sulla morbilità e mortalità cardiovascolare) (5-8).

Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs) sono divenuti più popolari per il loro potenziale ruolo nei regimi che risparmiano i PIs. I dati finora disponibili dimostrano una duratura soppressione (48 settimane) dell'HIV-1 RNA plasmatico con regimi a tre farmaci che includano efavirenz (EFV), zidovudina (ZDV) e lamivudina (3TC). Questi dati forniscono evidenze convincenti sul fatto che regimi contenenti NNRTIs offrano una idonea alternativa alle associazioni contenenti PIs quale trattamento iniziale di pazienti *naïve*. I regimi contenenti NNRTIs hanno il vantaggio potenziale di ritardare l'introduzione dei PIs e, nel caso della nevirapina (NVP) e di EFV, si associano ad un numero di compresse/die più basso di quello necessario nel caso di associazioni contenenti PIs. Ma anche i NNRTIs si associano a svantaggi potenziali quali la comparsa relativamente rapida di resistenze virali, compresa l'elevata resistenza a NVP e delavirdina (DLV), che viene conferita da una singola mutazione nucleotidica. Altri svantaggi sono rappresentati dalla preoccupazione riguardante l'efficacia a lungo termine, dall'ampia resistenza crociata di elevato livello tra membri della stessa classe e il fatto che tali regimi sono indirizzati nei confronti di un bersaglio costituito da un'unica proteina virale (la trascrittasi inversa).

È stata recentemente proposta la strategia basata sull'uso di una triplice terapia di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), quale regime che risparmia sia i PIs che i NNRTIs. Vi sono dati che dimostrano i duraturi effetti (48 settimane) delle risposte ad abacavir (ABC) utilizzato in associazione a ZDV e 3TC (9). Inoltre, dati recenti dimostrano una simile attività di ABC/ZDV/3TC versus il regime "standard" di ZDV/3TC/Indinavir (IDV). Come nel caso precedente, il motivo di maggior attrattiva di questa strategia è legato alla possibilità

di risparmiare l'uso dei PIs. Inoltre, l'uso di soli NRTIs di risparmiare anche i NNRTIs a esporre una sola classe di farmaci al "rischio" di sviluppo di resistenze. Tuttavia, l'efficacia a lungo termine e la tossicità di regimi multinucleosidici non sono ancora noti. Va inoltre ricordata la possibilità che si verifichi una selezione di varianti multinucleosidi-resistenti, portatori di complessi mutazionali Q151M o T69SSS.

Avendo a disposizione dati di studi clinici a breve termine, indicanti una sostanziale analogia in termini di potenza ed efficacia di regimi contenenti PIs- NNRTIs – NRTIs, l'attenzione si va invece focalizzando sull'identificazione di differenze fra queste strategie terapeutiche riguardo agli esiti a lungo termine, la tossicità, i limiti che potrebbero porre ad ulteriori regimi terapeutici e gli effetti sui serbatoi virali in compartimenti non linfoidi. I vantaggi, come i vantaggi relativi, potranno essere accuratamente definiti attraverso studi clinici ben controllati sulle diverse strategie terapeutiche, quali ad esempio quelli attualmente condotti dall' *"AIDS Clinical Trials Group"* (es. ACTG 384) e dal trial INITIO, che sta per iniziare in Europa.

Risposta virologica alla terapia

Uno dei motivi di maggiore preoccupazione è l'osservazione, in numerosi studi clinici, che solo nel 50-80% dei pazienti precedentemente non trattati si raggiunge la soppressione virale completa (definita come livello di HIV-1 RNA plasmatico al di sotto dei limiti di dosabilità). Quale è la causa di questo fallimento nel 20-50% di soggetti in cui non si raggiunge e non si mantiene la risposta virologica completa? Osservazioni condotte presso numerosi laboratori, che fanno uso di saggi molecolari sensibili, suggeriscono la presenza di una persistente replicazione virale nei tessuti linfoidi di almeno una parte di questi pazienti. Tale persistente replicazione può essere responsabile di innalzamenti temporanei dell'HIV-1 RNA plasmatico, che si osservano in alcuni pazienti. L'adesione intermittente, la variabilità farmacocinetica inter-individuale e la potenza inadeguata dei regimi terapeutici attuali possono tutti contribuire alla persistenza della replicazione virale. Visto l'elevato tasso replicativo dell'HIV-1, ci si preoccupa che qualsiasi turnover residuo possa indurre la rapida ripopolazione delle quasispecie di HIV-1.

Dati provenienti da numerosi gruppi suggeriscono anche che il tasso di clearance virale in risposta alla terapia risulta predittivo della probabilità di risposta virologica sostenuta. Un ritardo nel raggiungimento della soppressione completa potrebbe, in teoria, fornire un'opportunità all'emergenza di varianti di HIV-1 resistenti ai farmaci. Questa situazione è particolarmente preoccupante nei pazienti che abbiano elevati livelli iniziali di HIV-1 RNA plasmatico (ad es. >100.000 copie/mL), nei quali il successo degli attuali regimi è stato relativamente deludente. Numerosi studi sono in corso per stabilire se regimi con 4 farmaci, che utilizzino associazioni duplici di PIs o di PIs e NNRTIs (in aggiunta a due NRTIs), possano raggiungere la completa soppressione virale in una percentuale più elevata di pazienti.

Fallimento terapeutico e regimi di salvataggio

Il motivo del fallimento terapeutico nell'infezione da HIV-1 è molteplice, includendo l'evoluzione di resistenze farmacologiche, la non adesione, i fattori farmacologici, l'inadeguata potenza dei farmaci e la loro inadeguata attivazione (nel caso di NRTIs). Prima di affrontare l'aspetto del trattamento di salvataggio è importante definire i parametri del fallimento terapeutico.

Nel caso di pazienti con buona adesione o di regimi terapeutici iniziali, la conferma di livelli dosabili di HIV-1 RNA plasmatico (>50 copie/mL) dovrebbe essere considerata un'evidenza diretta del fallimento terapeutico. Il continuare la terapia con lo stesso regime, in questa situazione, condurrebbe alla fine allo sviluppo di elevati livelli di resistenza farmacologica e diminuirebbe le probabilità di successo del regime di salvataggio. Pertanto, per i pazienti nei quali esistono chiare alternative terapeutiche, lo *switch* precoce potrebbe consentire di massimizzare le probabilità di successo del successivo regime terapeutico e di preservare opzioni future.

La situazione è alquanto differente per i pazienti che siano stati altamente pre-trattati e per i quali resta un numero minore di opzioni terapeutiche. In tali casi, può essere opportuno un approccio più conservativo. L'intervallo tra l' "*escape*" virologico e il fallimento terapeutico varia da paziente a paziente.

È importante definire le cause del fallimento terapeutico, in questi pazienti, prima di scegliere un rimedio alla cieca, al fine di evitare che la scelta cada su un regime inadeguato. In particolare, fattori quali l'adesione, la resistenza ai farmaci e altri fattori predittivi di risposta vanno debitamente esaminati.

Semplificazione della terapia

Alla luce della complessità della maggior parte degli attuali regimi terapeutici e delle difficoltà di adesione da parte di numerosi pazienti, emerge naturalmente la domanda circa la possibilità di semplificare il trattamento.

Negli studi ACTG 343, Trilege ed ADAM, si è iniziata la terapia con regimi a tre o quattro farmaci, continuando gli stessi per 3-6 mesi.

I pazienti nei quali i livelli plasmatici di HIV-1 RNA risultavano soppressi con successo, al di sotto dei limiti di dosabilità, sono stati randomizzati a continuare il regime di "induzione" o a un regime di mantenimento che conteneva meno farmaci. I risultati sono stati deludenti: i pazienti randomizzati al regime di mantenimento presentavano tassi di fallimento virologico significativamente maggiori rispetto a coloro che seguivano la terapia iniziale. Nonostante queste osservazioni, il fallimento di un particolare regime terapeutico non dovrebbe invalidare la domanda e fattori quali la durata e la potenza del regime di induzione potrebbero influenzare il successo del successivo regime di mantenimento. D'altro canto, questi studi ci insegnano anche che la potenza non andrebbe sacrificata solo sull'altare della migliore adesione.

Il ruolo dei test di resistenza

Sebbene non ancora completamente validati, vi sono sempre maggiori evidenze sul fatto che i test sulle resistenze possano guidare la scelta della terapia iniziale, spiegare i motivi del fallimento terapeutico e guidare la scelta della terapia successiva in pazienti con fallimento.

I dati provenienti da numerosi centri forniscono la dimostrazione preliminare sul valore predittivo dei saggi genotipici e fenotipici.

Mentre la resistenza è generalmente un buon predittore del probabile fallimento farmacologico, la osservazione di ceppi virali sensibili non è garanzia di successo.

Nuovi farmaci in sviluppo

Nel disegnare le strategie di ricerca di nuovi farmaci non andrebbe escluso il ruolo potenziale dell'incremento immunologico. Dati recenti di Brodie (10) mostrano che l'infusione di linfociti T citotossici, indirizzati verso la gag di HIV, che sono stati ampliati in vitro, risulta in una significativa riduzione dell'HIV-RNA plasmatico. Questi dati forniscono un sostegno al concetto circa la possibile manipolazione della risposta immune anti-HIV ai fini dell'incremento del beneficio terapeutico.

Eliminazione dei serbatoi

Dati recenti suggeriscono che le cellule con vita molto lunga, latentemente infette, possiedono un'emivita di circa 16 mesi. Sulla base di questa osservazione, si stima attualmente che sarebbero necessari circa 23 anni di terapia antiretrovirale continua per ottenere l'eradicazione dell'HIV-1, cosa che non è pensabile possa essere raggiunta con gli attuali regimi terapeutici. Tuttavia, il serbatoio lungo-vivente è alquanto limitato (solo 106 cellule) e può essere soggetto a manipolazione attraverso interventi indirizzati ad accelerare il tasso di turnover di queste cellule latentemente infette.

Un altro dato incoraggiante è che il virus che permane in questo serbatoio sembra restare *wild-type* nei confronti della resistenza a farmaci.

Conclusioni

Esiste la necessità di incrementare e migliorare lo strumentario farmacologico al fine di ottenere farmaci che siano più sicuri e più facili da somministrare, con migliori proprietà farmacologiche ed attività anche nei confronti dei virus farmaco-resistenti.

Regimi più potenti (ad esempio con 4 farmaci) dovrebbero probabilmente essere utilizzati nei pazienti con livelli plasmatici di HIV-RNA molto elevati e/o con conta molto bassa di linfociti CD4+.

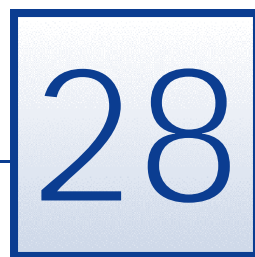
I test di resistenza ai farmaci diventeranno probabilmente un esame standard nella gestione dei pazienti nel prossimo futuro, indirizzando la scelta dei regimi terapeutici iniziali e successivi.

L'impressionante guadagno terapeutico ottenuto nella gestione della malattia da HIV è a favore solo del 10% della popolazione globalmente infettata dal virus. L'effettiva vaccinazione è il solo approccio che potrebbe verosimilmente avere un effetto maggiore sull'epidemia di AIDS nei paesi in via di sviluppo.

Bibliografia

1. Palella FJ Jr, Delaney KM et al., "Declining morbidity and mortality among patient with advanced human immunodeficiency virus infection", *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
2. Mocroft A., Vella S. et al., "Changing patterns of mortality across Europe in patient infected with HIV-1", *Lancet* 1998; 352:1725-30.
3. Wong JK, Hezareh et al., "Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia", *Science* 1997; 278:1291-95.
4. Finzi D., Hermankova M. et al., "Identification of a reservoir of HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy", *Science* 1997; 278:1295-300.
5. Carr A., Samaras K. et al., "A syndrome of peripheral lipodystrophy and insulin resistance in patient receiving hiv protease inhibitors", *AIDS* 1998; 12:F51-58.
6. Carr A., Samaras K. et al., "Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance", *Lancet* 1998; 351:1881-3.
7. Flexner C., "Drug therapy: HIV-protease inhibitors", *N Engl J Med* 1998; 338:1281-92.
8. Henry K., Melroe H. et al., "Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors", *Lancet* 1998; 351:1238.
9. Staszewsky S., Katlama C. et al., "A dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment-naïve subjects", *AIDS* 1998, 12(16):F197-202.
10. Brodie SJ, Lewinsohn DA et al., "In vivo migration and function of transferred HIV-1-specific cytotoxic T cells" [see comments] *Nat Med* 1999; 5(1):34-41.

L'ADERENZA ALLE TERAPIE: ANALISI DEI FATTORI DETERMINANTI E TECNICHE DI COUNSELLING



Elena Bravi, Oliviero Bosco, Giovanni Serpelloni

Sezione Screening HIV - Ser.T 1, Azienda U.L.S. 20, Verona.

Introduzione

Già Ippocrate sottolineava che i pazienti mostravano difficoltà a seguire le terapie consigliate e, talvolta, "mentivano" quando ne parlavano. Nella storia più recente, e precisamente dagli anni '70, il problema dell'aderenza ai trattamenti farmacologici venne trattato in maniera sistematica, soprattutto con le prime ricerche sulla compliance alla terapia dell'ipertensione arteriosa.

I termini "*compliance*" e "*adherence*" sono stati variamente usati dalla letteratura, ma, attualmente, il secondo viene maggiormente utilizzato, poiché, a detta di molti autori, esso conferisce al ruolo del paziente una connotazione più "attiva", rispetto quello che gli viene richiesto. Il termine "aderenza" dovrebbe suggerire l'accordo del paziente verso una specie di missione comune. Ancora più nuovo è il termine di "alleanza terapeutica". Nel presente lavoro la terminologia utilizzata non terrà eccessivamente conto di queste differenze (tra breve anche il termine "aderenza" diventerà obsoleto e sarà criticato); inoltre è stata mantenuta, dove possibile, la definizione originariamente data dai diversi autori.

Haynes (1) definisce la compliance come "*la misura in cui il comportamento di una persona, nei termini di assunzione di farmaci, di seguire una dieta o di seguire un particolare stile di vita, coincide con i consigli del medico*". L'aderenza si riferisce, quindi, al grado in cui un paziente collabora ad un determinato trattamento.

È ormai risaputo che l'aderenza ai trattamenti farmacologici, soprattutto se di lunga durata è molto scarsa; già Haynes sottolineava che il 50% dei pazienti non ottenevano risultati clinici, perché non rispettavano la terapia consigliata (1).

Diversi studi stimano la non-aderenza ai trattamenti prescritti in misura variabile dal 20 all'82% (2); quando si parla di terapie antiretrovirali per l'HIV, sono stati riportati valori che vanno dal 26 al 94% (3, 4, 5).

Questi dati non possono essere ignorati, quando si parla di terapie antiretrovirali, poiché è ormai noto che una buona parte del successo di questi trattamenti è proprio legato alla regolarità e costanza di assunzione.

In effetti, con l'introduzione delle terapie di combinazione nella pratica clinica, il decorso dell'infezione da HIV è radicalmente cambiato e la qualità di vita delle persone affette ha

subito un notevole miglioramento. Oggi, molte persone HIV positive, e talvolta anche in fase piuttosto avanzata d'infezione, sono infatti in grado di lavorare e di condurre una vita sociale del tutto normale, per lungo tempo.

Per contro, queste terapie, per essere efficaci, richiedono una severa aderenza al trattamento da parte del paziente. Purtroppo, però, rispettare fino in fondo le prescrizioni non è facile: ricordarsi di dover assumere molte pastiglie in diversi orari della giornata, a condizioni di assunzione diverse (stomaco vuoto/stomaco pieno) e, talvolta, in orari "difficili" (es. di notte), rende questi trattamenti particolarmente suscettibili al fenomeno della "scarsa aderenza" (*"poor compliance"*); se poi consideriamo che molti pazienti hanno contemporaneamente in corso anche un trattamento (preventivo o di mantenimento) per infezioni opportunistiche, per aumentare l'appetito, per ridurre il dolore, per incrementare un introito calorico insufficiente o per combattere depressione e insonnia, il numero delle pastiglie aumenta ulteriormente. Il problema delle mancate assunzioni consiste nel fatto che, ogni dose di terapia "saltata", permette al virus di riprodursi velocemente e di compiere mutazioni, che, a loro volta possono causare l'insorgenza di resistenze virali. Inoltre, la resistenza ad una terapia può anche ridurre l'efficacia delle terapie della stessa classe (*resistenza crociata*); ciò è particolarmente vero negli inibitori della proteasi. Per questo motivo è importantissimo mantenere un'adeguata (e costante) concentrazione di farmaci nelle cellule infettate, per inibire la replicazione virale. Ciò è possibile solo attraverso un'ottimale aderenza terapeutica, che può anche essere incentivata e supportata da opportuni interventi di counselling.

Misure dell'aderenza ai trattamenti antiretrovirali

La compliance non può sempre essere facilmente definita o accuratamente misurata. Non esiste un unico metodo di misura della compliance che sia applicabile in tutte le situazioni. Sono inoltre necessarie ulteriori ricerche per capire come gli effetti diretti ed indiretti dell'aderenza possano essere mediati.

Per studiare metodi per aumentare l'aderenza è necessario misurare l'aderenza stessa. Il primo problema è, dunque, quello metodologico: come si può misurare l'aderenza al trattamento? I metodi finora utilizzati sono stati diversi; elenchiamo qui i principali:

- *"self-report"* (in questo metodo la variabile più difficile da controllare è quella legata all'onestà del paziente, alla veridicità del riferito) (44);
- *valutazione del medico* (in questo caso quello che pesa maggiormente è il giudizio, e in quanto tale non misura oggettiva);
- *conta delle pillole rimaste* (registrazioni di farmacia);
- *pastiglie di ritorno* (o conta col porta-pillole, tempo, ora, etc., ammesso che aprire il contenitore significhi assumere il farmaco);
- *misurazione della concentrazione ematica del farmaco* (possibilità di risultati poco affidabili, a causa, per esempio, di un stretta osservanza solo nei giorni precedenti la misurazione).

Spesso tali metodi vengono usati in associazione (es. il riferito del paziente e il dato di laboratorio, insieme).

A questo proposito, Flexner (45) sostiene che:

- non esiste modo di misurare l'aderenza nei pazienti non ricoverati con assoluta precisione ed accuratezza;
- l'aderenza imperfetta è un fatto medico che dovrebbe essere anticipato dai medici stessi e, quando necessario, dovrebbe essere aggirata o gestita;
- le decisioni riguardanti un trattamento farmacologico non devono essere basate su un'assunzione del medico circa il comportamento del paziente fuori dall'ospedale, poiché queste assunzioni sono spesso completamente errate;
- è possibile modificare il comportamento, benché questo non sia sempre facile.

Il problema della non-adesione alle terapie

Come già sottolineato, le terapie croniche comportano quasi inevitabilmente il problema della scarsa adesione del paziente. Sembra, inoltre, che questa difficoltà aumenti all'aumentare della durata del trattamento stesso.

A volte, inoltre, le persone sieropositive possono "decidere" di non aderire al loro trattamento come modo per mantenere una sorta di "controllo" o come *coping style* sulla loro malattia (6). La non adesione può manifestarsi in diversi modi (6, 7):

- non assumendo le medicine prescritte;
- riducendo (o, più di rado) aumentando autonomamente il dosaggio dei farmaci;
- assumendo i farmaci per un periodo più breve di quello prescritto;
- assumendo i farmaci con tempi o in momenti sbagliati;
- non seguendo le indicazioni di assunzione (es. digiuno).

A questo proposito, va anche considerato l'errore da parte del medico nel prescrivere gli inibitori della proteasi; in uno studio di Ungaravsky (8), gli errori di prescrizione rilevati con maggior frequenza erano:

- frequenza di assunzione sbagliata,
- dose scorretta,
- prescrizione dell'inibitore come monoterapia, anziché in combinazione.

Fattori influenzanti l'aderenza al trattamento

Numerosi studi (9-30) hanno indagato i fattori potenzialmente responsabili del miglioramento o viceversa del peggioramento del comportamento di adesione al regime terapeutico. Riportiamo qui i fattori principalmente indagati e il ruolo che è stato loro attribuito dai diversi studi.

1. CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE

- **Età:** sembra che l'età non influenzi l'aderenza (19); altri studi sulle terapie per l'HIV sostengono, invece, che la giovane età costituisca un fattore che può influenzarla ne-

gativamente (9).

- **Sesso:** non sono state indicate differenze significative di compliance nei due sessi, ad eccezione di un lavoro che riporta una minore adesione delle donne al trattamento antiretrovirale, legato, in particolare, al problema della sistemazione dei figli per andare al Centro a prendere le medicine.
- **Status socio-economico:** nei senza tetto e nelle persone a scolarizzazione molto bassa, sembra che l'aderenza sia minore, ma non esiste grossa evidenza scientifica rispetto questo dato.
- **Razza:** generalmente i neri aderiscono meno dei pazienti di razza bianca (probabilmente per fattori sociali, culturali, di credenze sulla salute e di reti di supporto sociale) (17).

2. CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA

- **Tipo di malattia:** è molto difficile stabilire una relazione con questo fattore, ma sembra che non sia particolarmente significativa la sua influenza.
- **Gravità della malattia:** il fattore "gravità" non necessariamente aumenta la compliance al trattamento; a questo proposito sembra, invece, che sia più importante l'eventuale disabilità, legata alla patologia.
- **Cronicità della malattia:** questo sembra essere uno dei fattori che condizionano in maniera più significativa l'adesione al trattamento: più la malattia è di lunga durata, più l'aderenza al suo trattamento tende a diminuire.
- **Malattia sintomatica:** generalmente associata ad una migliore aderenza, a causa della percezione di maggior gravità, scatenata dalla presenza di sintomi fisici.
- **Malattia asintomatica:** causa una minore adesione al trattamento, poiché manca la percezione di gravità data dal sintomo.
- **Variazioni nello stato clinico:** ogni importante modificazione nello stato clinico del paziente può influenzare l'aderenza al trattamento. Se il paziente peggiora può interrompere il trattamento pensando che non serva a niente, oppure che questo sia una delle possibili cause del suo peggioramento. Se migliora può pensare di non averne più bisogno e decidere autonomamente di ridurre o sospendere (e comunque modificare) la terapia in atto.

3. CARATTERISTICHE DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

- **Durata del trattamento:** più il trattamento è duraturo, più la compliance tende a diminuire, soprattutto se si tratta di una terapia cronica, curativa, ma non risolutiva; se si tratta di una terapia breve e semplice, solo sintomatica, l'aderenza dei pazienti migliora notevolmente.
- **Complessità del regime terapeutico:** regimi terapeutici complessi, difficili, con un elevato numero di farmaci, hanno un effetto negativo sulla compliance.

- **Presenza di effetti collaterali:** molti studi evidenziano che questo fattore non determina l'aderenza del paziente. Alcuni autori riferiscono che, quando ai pazienti viene chiesta la ragione della non compliance, solo il 5-10% menziona gli effetti collaterali (20-23). Se gli effetti collaterali sono numerosi o molto pesanti, probabilmente possono influenzare in maniera più pesante l'aderenza alla terapia. Samet riporta una maggiore tolleranza degli effetti collaterali da parte dei pazienti HIV positivi, considerata la prognosi dell'AIDS, rispetto, ad esempio, a pazienti diabetici o ipertesi (24).
- **Frequenza di assunzione:** questo è un fattore che, generalmente, mal si concilia con un buon livello di aderenza al trattamento.
- **Forma di assunzione del medicamento:** sembra che alcuni tipi di preparazioni farmaceutiche possano incentivare l'aderenza al trattamento; tra queste vengono indicate il "formato depot" e quello "a lento rilascio". Generalmente queste preparazioni consentono di ridurre drasticamente il numero delle assunzioni, incidendo, pertanto, anche sul fattore precedentemente indicato.
- **Interferenza del trattamento con lo stile di vita del paziente:** più la terapia interferisce, disturbandola, con la routine quotidiana del paziente, più facilmente la prescrizione sarà disattesa. In questo senso sembrano assumere particolare importanza le terapie che interrompono momenti critici della giornata (es. ai pasti, di notte).
- **Efficacia terapeutica:** se il farmaco non ha una efficacia terapeutica dimostrata o se vengono posti dei dubbi sulla sua efficacia nel tempo, l'adesione del paziente diminuisce.

4. CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE

- **Disturbi cognitivi:** la presenza di disturbi cognitivi, che sono in grado di interferire anche con il livello di comprensione del paziente, risultano un fattore sfavorente la compliance al trattamento.
- **Disturbi dell'umore e problemi psichiatrici:** I disturbi dell'umore sono tra i fattori che influiscono più significativamente sull'aderenza al trattamento. In particolare, la presenza di *depressione* (che sembra essere uno dei maggiori predittori di scarsa aderenza alla terapia) riduce la compliance in maniera importante, così come elevati livelli di ansia, stress, sentimenti di paura, paranoia e grandiosità (25).
Il paziente psichiatrico, in generale, non mostra una buona compliance ai trattamenti a causa del ruolo negativo svolto da tali patologie sul comportamento di aderenza.
- **Abuso di droghe o alcool:** è stato segnalato da molti autori che l'abuso o la dipendenza da sostanze stupefacenti o da alcool influiscono in maniera sfavorevole sulla compliance (15, 26)
- **Idee e opinioni del paziente sulla malattia e sulla terapia ("Health Beliefs"):** idee negative sulla terapia o sulla malattia possono influire negativamente sull'aderenza al trattamento, es. la percezione di mancanza di benefici dalla terapia (24) o la visione pessimistica della propria malattia (diminuiscono l'adesione);
- **Scarsa capacità di reagire alla malattia:** a questo proposito è stato da molti evi-

denziato il ruolo positivo o negativo dei meccanismi di “*coping*” (affrontare-reagire o, viceversa, arrendersi)

- **Sensazione di benessere e assenza di sintomi:** se il paziente sta bene ed il trattamento è soprattutto profilattico, l'aderenza alla terapia diminuisce;
- **Attività e relazioni sociali:** alcuni studi sottolineano l'importanza di avere relazioni sociali soddisfacenti, per avere anche una buona compliance al trattamento (17); altri autori (19) non confermano questo dato.
- **Altri fattori relativi al paziente che possono influire negativamente sull'aderenza al trattamento:**
 - mancanza di adeguate informazioni sul farmaco e sui suoi effetti (personali o mediante materiali illustrativi o videotape) (26);
 - preoccupazione legata agli effetti collaterali dei farmaci;
 - scarsa comprensione del concetto di resistenza virale e delle conseguenze di non prendere i farmaci o di prenderli scorrettamente;
 - scarsa percezione di vulnerabilità personale;
 - percezione di scarsa efficacia del farmaco;
 - notevole preoccupazione per gli effetti a breve e lungo termine della terapia;
 - incertezza o scetticismo per l'efficacia della terapia (es. “le terapie antiretrovirali sono troppo sperimentali”);
 - idea che il trattamento sia “eccessivo” (o atteggiamento di resistenza ad assumere farmaci, in generale);
 - preoccupazione per lo stravolgimento delle abitudini di vita;
 - idea di poter controllare la malattia senza farmaci (credenze sull'HIV o sulla malattia);
 - preoccupazione per il manifestarsi di cross-resistenze del virus e l'eventuale fallimento terapeutico;
 - fiducia in approcci terapeutici alternativi (terapie alternative);
 - desiderio di aspettare trattamenti migliori;
 - considerazioni sulla privacy (timore della scoperta del proprio stato di sieropositività).

5. CARATTERISTICHE LEGATE ALLA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE

L'importanza del rapporto terapeutico amichevole e supportivo e del grado di alleanza che ogni medico riesce ad instaurare con il suo paziente sembra essere un fattore di motivazione molto importante per incentivare l'aderenza al trattamento prescritto (15, 16, 26, 28). In uno studio sull'ipertensione, l'aderenza aumentava proporzionalmente al numero di volte in cui il paziente parlava con il suo medico del problema ipertensione (29).

6. BARRIERE ESTERNE AL TRATTAMENTO

- Mancanza di disponibilità o di accesso ai farmaci;
- setting (l'aderenza peggiora nei pazienti ambulatoriali, rispetto a quelli ricoverati) (15);
- costo (ovviamente questo vale soprattutto per i pazienti statunitensi, dove i farmaci

- sono tutti a pagamento);
- mancanza di trasporto al Centro che fornisce i farmaci;
- mancanza di qualcuno che accudisca i bambini mentre ci si reca al Centro;
- luogo del trattamento;
- mancanza di un medico di riferimento;
- ricoveri non previsti;
- malattia di un familiare.

In sintesi, pur non esistendo un vero "profilo" del paziente che non aderisce alle terapie, i pazienti che collaborano al trattamento sono generalmente meno depressi ed hanno, in generale, minori disturbi dell'umore; sono sottoposti ad un livello di stress inferiore rispetto a quelli che non aderiscono e possiedono migliori meccanismi di "coping" alla malattia. Anche le persone con problemi di dipendenza da sostanze sono meno collaboranti. Le precedenti considerazioni assumono un'importanza particolare se, come mostra lo studio condotto da Treisman (15) nella *"New HIV Clinic Intakes"*, il 54% dei nuovi pazienti che chiedevano un'assistenza medica si potevano definire pazienti psichiatrici, escluse le sostanze d'abuso. Il 75% aveva un disturbo da sostanze d'abuso; il 40% dei pazienti aveva una tripla diagnosi: disturbo psichiatrico, disturbo da sostanza d'abuso e HIV; inoltre, il 18% dei pazienti avevano un QI < 70.

Una grossa fetta dell'utenza che accede ai Servizi è, pertanto, inquadrabile in una situazione sfavorevole ad un buon livello di aderenza al trattamento e, probabilmente, necessita di un supporto aggiuntivo per seguire regimi terapeutici così complessi. Nello studio di Singh (19) la presenza di precedenti infezioni opportunistiche era un forte predittore di compliance; probabilmente gli individui asintomatici si percepiscono come meno vulnerabili e possono, pertanto, essere meno motivati al trattamento. In questo stesso studio il numero dei farmaci assunti non influenzava la compliance al trattamento; al contrario, collaborava di più chi assumeva più farmaci al giorno (forse a causa della diversa percezione di gravità correlata all'assunzione di un maggior numero di farmaci).

Altri lavori, invece, sostengono il contrario; Giulianelli (18) su 100 pazienti in HIV/AIDS, trovò che l'adesione al trattamento era maggiore nei pazienti HIV (68%) e nei pazienti asintomatici (37%), mentre nella fase di ARC solo il 22% accettava il trattamento (veniva qui ipotizzato il ruolo negativo dell'ansia).

Va comunque considerato che la depressione e l'ansia, oggi, sono disturbi trattabili e, visto il loro ruolo nel processo della compliance terapeutica, il loro trattamento andrebbe preso in seria considerazione, anche come strategia per aumentare l'aderenza alle terapie antiretrovirali per l'HIV.

Alcuni autori (30) hanno anche indicato che i pazienti che aderivano ad un determinato trattamento, anche se si trattava di un placebo, avevano migliori effetti sulla salute rispetto i pazienti che, probabilmente, non seguivano i consigli terapeutici.

Gli autori concludono, pertanto, che gli effetti del trattamento non sono solo imputabili al farmaco, ma dipendono anche da effetti terapeutici non specifici.

La conclusione del comportamento di aderenza, infine, è che la mortalità è minore tra coloro che aderiscono ai trattamenti, rispetto a quelli che non collaborano (19).

Migliorare l'aderenza al trattamento antiretrovirale combinato

Il regime terapeutico per l'HIV è incredibilmente complesso ed include un gran numero di pastiglie, spesso più di 25 pillole al giorno; inoltre l'aderenza a questo trattamento è richiesta per un periodo indefinito di tempo e con risultati a lungo termine che sono ancora poco chiari (sia in termini di effetti terapeutici, sia in termini di tossicità dei farmaci). Abbiamo visto quanti e quali fattori interferiscano con il delicato processo dell'aderenza e, a questo punto, diventa fondamentale individuare delle indicazioni operative per migliorare ed incentivare il comportamento di aderenza.

Come sostiene la Chesney (9), è innanzitutto importante permettere ai pazienti di dirci la verità! (*"Vogliamo che tu ci dica quello che è realmente successo e non quello che vogliamo sentirci dire"*, *"alcune persone hanno molti problemi a prendere queste medicine. Sappiamo che è molto difficile ..."*). Tra gli interventi per migliorare la compliance sono stati citati la terapia supervisionata (utilizzata, da principio, nelle terapie anti-ipertensive), il miglioramento della relazione medico-paziente, infermiere-paziente e l'istruzione del paziente, il tutto associato ad interventi di tipo etnoculturali (31).

Ogni piano terapeutico deve naturalmente essere persona-specifico e deve essere adattato ai bisogni soggettivi.

L'obiettivo dovrebbe essere quello di scegliere un regime terapeutico con cui la persona possa convivere; per questo è molto importante indagare le diverse abitudini e i bisogni dei pazienti.

Ricordiamo qui che lo stabilire una buona relazione medico-paziente si è rivelato in tutti gli studi un fattore critico per la creazione ed il mantenimento dell'aderenza ad un regime terapeutico.

Il counselling per migliorare l'aderenza alle terapie

Il comportamento di aderenza, così complesso e influenzato da numerosi fattori, può essere migliorato e sostenuto da un'opportuna azione di counselling, che includa i seguenti obiettivi (15, 32-35):

- sviluppare un sistema di appuntamenti che garantisca minimi tempi d'attesa (32). Se si è in ritardo è bene avvisare il paziente del motivo del ritardo ed informarlo di quanto tempo dovrà ancora aspettare; sembra che chi aspetta molto in corridoio, sia meno incentivato a collaborare al suo trattamento;
- conoscere il paziente ed il suo contesto;
- prestare attenzione alle differenze culturali dei singoli individui;
- ascoltare (33, 34);
- valutare le credenze del paziente sulla propria vulnerabilità alla malattia, l'eziologia e la gravità della malattia, sulle aspettative e la prevista efficacia di un appropriato trattamento medico (questi fattori sono frequentemente correlati al livello di compliance al trattamento e funzionano anche come predittori di compliance);
- capire quante informazioni il paziente desidera avere sulla sua malattia o condizione;

- adottare uno stile di conversazione informale, che incoraggi il paziente a parlare e a fornire informazioni;
- usare parole semplici e ben conosciute, evitare terminologie specialistiche parlando con i pazienti;
- dare poche informazioni, ma chiare. Ley (39) ha dimostrato che più sono le informazioni che vengono date, maggiore è la percentuale di dimenticanza del messaggio. Le informazioni devono essere semplici e chiare, possibilmente espresse per categorie, in ordine di importanza (es. "primo...secondo...terzo...");
- spiegare al paziente la sua condizione attuale e il razionale del trattamento in parole semplici, con un linguaggio comprensibile, che permetta al paziente di ricordare quanto gli è stato detto;
- incoraggiare il paziente a ripetere il razionale del trattamento con parole sue (la ripetizione aumenta la ritenzione del messaggio e ciò consente, inoltre, di verificare la correttezza dell'informazione ricordata) (40);
- prevedere e descrivere i principali effetti collaterali;
- discutere con il paziente sia i messaggi "pro" sia quelli "contro"; essere a conoscenza delle conseguenze negative della non-compliance, soprattutto se queste sono gravi, aiuta a rinforzare la compliance stessa;
- consegnare istruzioni scritte al paziente, rispetto il regime terapeutico da seguire, con frasi brevi e parole semplici (38, 41);
- usare fatti per concludere (35);
- aiutare il paziente a valutare realisticamente costi e benefici della compliance al trattamento;
- fornire feedback; assicurarsi che le istruzioni siano eseguite correttamente;
- individuare un familiare o un amico che possa aiutare il paziente a collaborare;
- monitorare e supportare la compliance ad ogni consultazione; ricordare che l'efficacia degli interventi tende a decadere nel tempo (43).

Alcune fasi per migliorare l'aderenza al trattamento

Come sostiene M. Chesney (9), esistono alcune azioni specifiche che possono migliorare l'aderenza al trattamento antiretrovirale.

- *Chiarire il regime* (fornire al paziente un piano di trattamento personale che includa tutti i farmaci in un modulo semplice e facile da leggere. Questo dovrebbe anche includere la data della visita successiva ed un numero di telefono da poter chiamare per eventuali dubbi o domande); molte persone credono di aver capito, ma appena fuori dall'ambulatorio hanno completamente dimenticato quello che gli è stato detto.
- *Pianificare il regime terapeutico sulla base dello stile di vita del paziente* (identificare attività che vengono svolte quotidianamente e che scadono agli intervalli di assunzione dei farmaci, utilizzare soprattutto attività che vengono sempre fatte, come ad esempio bere il caffè, portare i bambini a scuola, guardare la tv, etc.). Il farmaco va preso prima di eseguire l'attività (es. farsi la barba); prima e non dopo!

- *Identificare gli orari dei pasti* delle persone, senza mai dare nulla per scontato.
- *Mostrare al paziente come tenere un diario dei farmaci* (una pagina per giorno).
- *Aiutare il paziente a fissare un momento per contare le pillole* (preferibilmente scegliere un giorno ed un orario fisso, esempio domenica sera dopo un determinato programma alla tv); preparare le porzioni per tutti i giorni della settimana. ("Devi prenderti 5 minuti, fallo per te ...").
- *Stabilire un luogo dove prendere le pillole* (piazzare le pillole dove dovranno essere prese, es. vicino alla tazza del caffè). Ricordare che le dosi della sera tendono ad essere dimenticate più facilmente di quelle del mattino, ed attivare opportune strategie.
- *Programmare per tempo eventuali cambiamenti nella routine* (es. vacanze, cambiamenti di lavoro, etc.). Fare un piano per ricordarsi le medicine in questi periodi. (es. può essere utile parlarne con qualcun altro coinvolto nel viaggio).
- *Fare progetti specifici per le vacanze ed i week-end* (ogni evento piacevole, come una vacanza, comporta il rischio della non aderenza. Discutere la situazione con il paziente e sviluppare strategie per mantenere l'aderenza). Alcuni propongono anche un'attività telefonica di "*adherence counselling*".
- *Ridurre le barriere alla cura* (Progettare cliniche serali e aperte nei week-end, aprire cliniche satelliti, nelle vicinanze dei pazienti, provvedere ai parcheggi, organizzare un baby sitting). Organizzare un ambiente con spazi confortevoli, video nella sala d'attesa, volantini informativi, foglietti su cui il paziente possa scrivere "*Pensa ad una cosa che vorresti chiedere al medico e scrivila qui*"; queste cose rendono più probabile che un paziente crei un'alleanza terapeutica con voi.
- *Indirizzare il paziente ai Servizi Psico-Sociali* (Alcune difficoltà possono incrementare il rischio di non aderenza alle terapie come, ad es., l'uso di droghe, alcool o la presenza di forte stress).
- *Verificare (follow up)*. È fondamentale che le strategie e le abilità appena apprese dal paziente vengano verificate e rinforzate. Una veloce telefonata, fatta 2 o 3 giorni dopo la visita, può costituire una variabile critica nello stabilire l'aderenza. In ogni caso, mantenere il contatto. Ricordare che l'efficacia degli interventi tende a decadere nel tempo (43).

Suggerimenti per aumentare l'aderenza al trattamento

La maggior parte degli autori è concorde nel ritenere che, finché il paziente non è sufficientemente motivato ad iniziare un trattamento antiretrovirale, è bene aspettare, lavorare sulla sua motivazione e poi partire. Generalmente, le persone sono motivate ad iniziare una terapia antiretrovirale se (42):

- hanno sperimentato un declino nelle condizioni di salute;
- hanno sentito di altre persone che sono migliorate;
- hanno avuto buone informazioni sui farmaci;
- pensano che le terapie siano in grado di prolungare la loro vita e migliorare la loro qualità di vita;

- hanno la percezione che il trattamento sia efficace contro l'HIV;
- hanno la comprensione che il regime può essere cambiato, se necessario;
- il loro medico glielo ha consigliato;
- hanno imparato a reagire alle difficoltà del trattamento e agli effetti collaterali;
- si trovano in uno stato di equilibrio psicologico.

Esistono alcune strategie che potrebbe essere utile suggerire ai pazienti che devono assumere quotidianamente la terapia antiretrovirale, allo scopo di ridurre il rischio di non adesione alla terapia. Elenchiamo qui le principali (36):

- è importante integrare il trattamento nella routine quotidiana (attività che fai sempre): prendi il farmaco prima di iniziare l'attività, così sarà più facile da ricordare;
- conta tutte le pastiglie giornaliere, per una settimana (es. utilizza una scatolette conta-pillole);
- metti le pastiglie dove, di solito, le prendi (es. la dose del mattino vicino al caffè, la dose serale vicino alla tv); questo è naturalmente più difficile per i farmaci che richiedono particolari condizioni di conservazione (es. frigorifero);
- tieni una nota delle dosi assunte e uno spazio apposito per segnare come ti senti dopo l'assunzione;
- usa un allarme (bip) per ricordarti quando prendere le pastiglie;
- usa una pianificazione giornaliera; soprattutto all'inizio della terapia, segna l'orario delle pillole come se fossero appuntamenti, sulla tua agenda, sul computer che utilizzi o altro;
- aspetta a valutare i risultati della terapia, dopo almeno circa 15 giorni dall'inizio;
- forse ti può essere utile una "dry run" (periodo di prova con farmaci "fittizi" o "mentine") per vedere come potresti organizzare la tua vita e i tuoi impegni e come potrebbe essere la tua vita con la terapia;
- progetta per tempo i week-end e le vacanze; la gente dimentica più spesso i farmaci quando è fuori dalla sua routine quotidiana;
- tieni i farmaci con te quando viaggi (una valigia si potrebbe perdere);
- pensa per tempo al problema della tua privacy (parlane con una persona che può avere problemi simili, oppure assicurati di avere sempre l'acqua in stanza o che il tuo tavolo al ristorante sia in un luogo appartato);
- tieni un diario su cui annotare tutto ciò che per te è importante: quando ha preso le medicine, quando le hai saltate, perché, come ti senti, etc.
- usa la tua rete di supporto per aiutarti a ricordare di prendere la medicina (es. telefonate);
- non trascurare un supporto per gli altri bisogni emotivi. Ricorda che è difficile per tutti prendere le medicine, contenere lo stress legato ai figli, al lavoro e al confronto con la malattia.
- infine, ricorda, *"le medicine non funzionano se la gente non le prende"* (Everett Koop).

Va, comunque, sottolineato che queste strategie non funzionano con tutte le persone, poiché naturalmente esistono profonde differenze soggettive legate alle caratteristiche psicologiche, culturali, di genere e socio economiche di ognuno, così come variano i meccanismi personali di adattamento alla malattia e al modo di farvi fronte (*coping style*). Inol-

tre, ci vuole tempo per apprendere il regime, per ricordare il nome ed il colore di tutti i farmaci, con le loro specifiche istruzioni e/o restrizioni. Anche per questi motivi è importante dare una chance al trattamento. Molti pazienti iniziano un nuovo trattamento dopo uno o più fallimenti terapeutici, che hanno già causato frustrazione, pessimismo e apprensione. Per avere una minima possibilità di riuscita è importante che il medico creda che il paziente ce la può ancora fare. Ricordiamo che i pazienti più scettici sulle loro capacità sono quelli che falliscono di più (ruolo dell'autostima e della self-efficacy); pertanto è importante sostenere e rinforzare una visione positiva della compliance.

Nell'HIV, poi, la situazione terapeutica è in costante evoluzione, per cui appare molto utile costruire, con il paziente, una situazione di flessibilità, nel senso che le persone in terapia potranno trovarsi nella condizione di dover sviluppare ulteriori strategie per includere eventuali nuovi concetti nelle terapie già esistenti.

Questo aspetto appare determinante affinché ogni nuova possibilità terapeutica non generi confusione o senso di disorientamento, ma sia vissuta come reale progresso (37).

Il nostro studio sui fattori determinanti

I principali fattori finora esaminati dalla letteratura sono stati vari e variamente interpretati, ma a tutt'oggi manca una "organizzazione" di tali fattori in termini di comprensione delle dinamiche che regolano il comportamento di aderenza e in termini di importanza/significatività dei diversi fattori. Inoltre è verosimile che i fattori considerati importanti per una buona compliance alle terapie differiscano tra i pazienti ed il personale sanitario, poiché diversa è la loro situazione oggettiva, diverse le conoscenze riguardo alla patologia e diversi i loro vissuti rispetto all'infezione da HIV. Riuscire a creare un quadro interpretativo delle dinamiche che regolano il comportamento di aderenza al trattamento antiretrovirale (di per sé lungo, tendenzialmente cronico, "difficile" da accettare e da integrare nella routine quotidiana) appare un passo fondamentale ed imprescindibile anche per poter progettare azioni di counselling e di modificazione comportamentale mirate ad una maggior adesione agli schemi terapeutici proposti. Ciò al fine di garantire la massima efficacia terapeutica, di ridurre al minimo il rischio di insorgenza di resistenze virali ed, infine, di garantire una miglior qualità di vita.

L'obiettivo generale del presente lavoro è duplice.

1. Da un lato si intende costruire un modello interpretativo dei fattori che influenzano l'atteggiamento e di conseguenza il comportamento di adesione alle terapie antiretrovirali. Ciò allo scopo di stabilire la rilevanza dei singoli fattori individuati e quindi di comprendere, e possibilmente ridurre, le difficoltà quotidiane che incontrano le persone sieropositive nell'assunzione dei farmaci.

In questo contesto i fattori influenzanti il comportamento di aderenza sono stati suddivisi in *fattori determinanti* e *fattori condizionanti*.

- Quando parliamo di "*fattori determinanti*" intendiamo le *condizioni necessarie e vin-*

colanti per la manifestazione di un determinato comportamento (nel nostro caso, il comportamento di aderenza).

- ❖ I fattori determinanti possono essere *interni* al soggetto, cioè sostanzialmente mediati dalle sue percezioni e sensazioni soggettive, come ad esempio:
 - la percezione ed il riconoscimento di uno “stato di malattia” (è infatti indispensabile, affinché una persona si curi, che possa almeno riconoscere di avere un problema di salute; un’eccessiva “negazione” di tale problema conduce inevitabilmente alla scarsa o nulla aderenza ad un eventuale trattamento terapeutico);
 - la percezione ed il riconoscimento della necessità di cura (dopo aver riconosciuto di avere un problema è anche importante che la persona possa condividere la necessità di prendere gli opportuni provvedimenti terapeutici);
 - la percezione di “possibile guadagno di salute e di benessere” derivante dall’assunzione dei farmaci (affinché la persona decida di cominciare e continuare a curarsi deve essere presente una forte sensazione di “fare la cosa giusta”, sia derivante dall’eventuale sensazione di maggior benessere collegata alla cura, sia alla convinzione che questa produca effettivi benefici clinici) (*feedback positivo*);
 - la percezione di “possibile perdita di salute, benessere o status sociale” derivante dall’assunzione della terapia (inversamente a quanto affermato sopra, se la persona percepisce la terapia come una minaccia verso la propria salute o verso la propria privacy, questo costituisce un fattore determinante verso la scarsa aderenza al trattamento) (*feedback negativo*);
 - ❖ Ma i fattori determinanti possono anche essere *esterni* al soggetto, cioè legati all’ambiente e alla realtà esterna, come ad esempio:
 - la possibilità di accesso al farmaco (appare ovvio come, in assenza di disponibilità e accessibilità reale ai farmaci, sia impossibile parlare di aderenza al trattamento da parte del paziente);
 - altri fattori.
- I “*fattori condizionanti*” costituiscono, invece, *condizioni la cui presenza influenza i fattori determinanti, ma, di per sé, non è vincolante la diretta espressione del comportamento di aderenza*. Tra questi possiamo includere:
- lo schema terapeutico proposto (la combinazione farmacologica);
 - lo stadio clinico della malattia (semplice infezione da HIV, fase sintomatica precoce, fase sintomatica avanzata, AIDS);
 - lo stato emotivo del soggetto (depresso, ansioso, “normale”);
 - fattori riguardanti l’ambiente di vita del soggetto (ambiente familiare e sociale di riferimento);
 - fattori relativi all’ambiente di cura a cui la persona sieropositiva si rivolge (tipo di Centro e sue modalità operative);
 - il rapporto medico-paziente (il particolare tipo di relazione empatica che si instaura tra un medico ed il suo paziente e che può influenzare in maniera importante, sia in senso positivo, sia in senso negativo, il comportamento di aderenza alle terapie);

2. In secondo luogo si è intrapreso uno *studio* per valutare e quantificare, rispetto ai fattori influenzanti il comportamento di aderenza, l'eventuale discrepanza di opinione esistente tra i pazienti e il personale sanitario (medici ed infermieri professionali), in diversi contesti di cura (reparto, DH, ambulatorio), in 3 città del Nord Italia (Verona, Vicenza, Mantova). La valutazione di questo aspetto risulta, a nostro avviso, indispensabile per potere migliorare il rapporto tra il paziente e l'équipe sanitaria e quindi migliorare la compliance alle terapie antiretrovirali.

Alcuni fattori esterni disincentivanti l'aderenza

Uno degli sforzi principali di questo lavoro è stato quello di provare, per l'appunto, a "mettersi nei panni del paziente" che deve assumere la terapia.

Abbiamo così elencato ed organizzato una lunga serie di fattori, esterni al soggetto, in grado di interferire sul suo comportamento di aderenza. Naturalmente questa non è una lista esaustiva di tutti i possibili problemi e, anzi, sarà ulteriormente integrata ed arricchita; ciononostante ci sembra che questo sia un primo utile tentativo di dare indicazioni pratiche, anche a chi di terapia si occupa come curante e che, talvolta, può sottovalutare l'importanza del "percorso", irto di ostacoli, che il paziente deve compiere per potersi curare come dovrebbe.

A tal fine ci è sembrato utile ripercorrere tutte le tappe della persona sieropositiva, proprio dal momento della comunicazione di diagnosi che, per le implicazioni che questa comporta, sembra condizionare pesantemente anche buona parte dell'evoluzione successiva. Alcune tappe sono ancora incomplete dei relativi fattori disincentivanti, poiché il loro studio è ancora in corso.

	FASE	FATTORI DISINCENTIVANTI
1.	Comunicazione di sieropositività	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicazione in assenza di counselling • Relazione di potente negazione
2.	Prime spiegazioni sulla prognosi (futuro)	<ul style="list-style-type: none"> • Spiegazioni non fornite e/o non comprese • Fornite in senso negativo e/o dubbio • Assenza di counselling
3.	Comunicazione dello stato immunologico	<ul style="list-style-type: none"> • Spiegazioni non esaurienti o non comprensibili ("tecnicismo") • Assenza di counselling
4.	Spiegazioni ulteriori sulla prognosi <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Necessità/opportunità di terapia <input type="checkbox"/> Effetti collaterali <input type="checkbox"/> Nuova programmazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Spiegazioni assenti o ridotte • Assenza di counselling • Ridotta infusione di senso positivo e di speranza • Ridotte informazioni su necessità gestionali future e problemi derivanti, senza proporre soluzioni esistenti
5.	Accesso all'ambulatorio di terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Ambiente disadorno, freddo, altamente sanitarizzato • Difficoltà ad identificare l'operatore di front-line • Operatori scortesie o non riservati o conosciuti (amici, conoscenti, vicini) • Ambiente non professionale • Difficoltà di parcheggio • Lontananza struttura/domicilio
6.	Acquisizione del farmaco	<ul style="list-style-type: none"> • Ricette nominative • Esenzione ticket nominative con patologia identificativa • Modalità di consegna del farmaco frettolosa e/o non personalizzata • Eventuali costi • Il farmaco (nome, colore, dimensione, forma, sapore, etc.)
7.	Spiegazioni ed istruzioni per <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> L'uso <input type="checkbox"/> La conservazione <input type="checkbox"/> Il futuro reperimento (la scorta) 	<ul style="list-style-type: none"> • Spiegazioni ed istruzioni non chiare e/o incomplete • Spiegazioni solo verbali (nessuna istruzione scritta) • Non possibile garanzia di futuro reperimento dei farmaci
8.	Consegna	<ul style="list-style-type: none"> • Modalità di consegna del farmaco frettolosa e/o non personalizzata • Operatori scortesie o non riservati o conosciuti
9.	Trasporto a domicilio	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzare pacchi ingombranti (non inseribili in borsa) o identificativi

	FASE	FATTORI DISINCENTIVANTI
10.	<i>Stivaggio e conservazione a domicilio</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Necessità di nascondere i farmaci per non conoscenza della situazione di sieropositività da parte dei familiari conviventi
11.	<i>Assunzione (Preparazione e introduzione)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Preparazione difficoltosa e/o necessità di supporto esterno • Elevata frequenza di assunzione • Modalità e orari di assunzione • Elevato numero di compresse • Forme di difficile deglutizione (solide vs. liquide) • Timore di "identificazione" come HIV+
12.	<i>Effetti immediati percepiti (1h.)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Reazioni allergiche immediate • Sensazione di "ingozzamento" • Sapore sgradevole • Odore sgradevole (es. mani)
13.	<i>Effetti generali percepiti (24h.)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea, vomito • Diarrea • Sintomatologia dolorosa • Parestesie • Debolezza, stanchezza, astenia
14.	<i>Scorta del giorno</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ingombrante • Identificativa dello stato di HIV+ • Difficile conservazione • Difficile gestibilità
15.	<i>Ri-assunzioni</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Molto frequenti • Ad orari "difficili" (notte, lavoro, etc.)
16.	<i>Effetti terapeutici PERCEPITI (non documentabili)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Assenza di SENSAZIONE di miglioramento • Assenza di SENSAZIONE di benessere
17.	<i>Effetti collaterali PERCEPITI</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di percezioni negative (sintomi disagianti), soprattutto se non previste e preventivate • Sensazione di malessere
18.	<i>Accesso alla struttura per controlli successivi (visite e prelievi)</i> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Raccolta anamnestica <input type="checkbox"/> Prelievo <input type="checkbox"/> Informazioni di "ritorno" <input type="checkbox"/> Effetti terapeutici DOCUMENTATI <input type="checkbox"/> Effetti collaterali DOCUMENTATI <input type="checkbox"/> Continuazione della terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Spiegazioni ed istruzioni non chiare e/o incomplete • Spiegazioni solo verbali (nessuna istruzione scritta) • Scortesie o scarsa empatia del personale medico ed infermieristico • Assenza di counselling • Altri fattori da definire
19.	<i>Ri-accesso alla struttura</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Vedi i fattori di accesso alla struttura • Altri fattori da definire

	FASE	FATTORI DISINCENTIVANTI
20.	<i>Fornitura dei risultati degli esami</i> <input type="checkbox"/> Anamnesi <input type="checkbox"/> Visita	<ul style="list-style-type: none"> • Spiegazioni sugli esami scarse, incomplete o poco chiare ed eccessivamente "tecniche" • Spiegazioni frammentarie, prive della visione clinica d'insieme • Assenza di counselling • Altri fattori da definire
21.	<i>Percezione degli effetti terapeutici "OGGETTIVATI"</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Spiegazioni sugli effetti terapeutici scarse, incomplete o poco chiare ed eccessivamente "tecniche" • Modalità di spiegazione dei risultati solo orale • Presentazione grafica inadeguata o poco visibile come positiva • Scarsa presentazione della situazione d'insieme o poca enfasi sui risultati positivi
22.	<i>Nuove istruzioni</i> <input type="checkbox"/> Evoluzione POSITIVA <input type="checkbox"/> Evoluzione NEGATIVA	<ul style="list-style-type: none"> • Spiegazioni ed istruzioni non chiare e/o incomplete • Spiegazioni solo verbali (nessuna istruzione scritta) • Non possibile garanzia di futuro reperimento dei farmaci • Scarsa comprensione delle istruzioni • Altri fattori da definire

In sintesi, qualsiasi comunicazione sui risultati clinici o sulle terapie necessita di alcune requisiti. È importante informare il paziente:

- lealmente,
- oggettivamente,
- tempestivamente,
- esaurientemente,
- semplicemente (comprensibilità).

Tutto ciò senza mai dimenticare che l'informazione è solo un aspetto; l'altro è quello del sostegno emotivo del paziente, che ha bisogno di fiducia e speranza per poter proseguire il suo duro cammino. In sintesi, la verità va sempre detta; non è mai utile "imbrogliare" il paziente; il vero problema consiste nella gestione emotiva delle reazioni conseguenti (ansia, paura, disperazione, etc.).

Lo studio multicentrico

MATERIALI E METODI

Per la raccolta dei dati riguardanti i fattori influenzanti l'aderenza ai trattamenti, e partendo dal presupposto che nessuno meglio dei pazienti stessi e dei loro curanti può stabilirne la ricaduta sul comportamento, sono stati costruiti dei questionari ad hoc da som-

ministrare sia ai pazienti, sia al personale medico e paramedico dei diversi centri interessati allo studio. Per la valutazione di adeguatezza e completezza del questionario, ci si è avvalsi del parere di diverse persone sieropositive, che hanno giudicato lo strumento completo, utile e "non invasivo" della propria privacy.

Tale questionario è costituito da sezioni riguardanti lo specifico gruppo al quale si rivolge (pazienti in terapia o personale sanitario) e sezioni comuni a tutte le persone coinvolte nello studio.

Items specifici per i pazienti

Prevede, attraverso 7 items, la raccolta di informazioni su:

- la durata dell'infezione e della terapia;
- il tipo di schema terapeutico assunto;
- eventuali "salti" di assunzione del trattamento (omissioni di 1 o più dosi nell'arco della giornata o di 1 o più giorni di terapia nell'arco della settimana);
- il livello di aderenza al trattamento, autovalutato;
- lo stato emotivo attuale, autodefinito;
- sono inoltre previste 2 domande "aperte" relative a suggerimenti e consigli utili per migliorare l'aderenza al trattamento antiretrovirale.

Items specifici per il personale sanitario

Prevede, attraverso 7 items, la raccolta di informazioni su:

- numero dei pazienti seguiti in terapia antiretrovirale;
- tipologia degli schemi terapeutici adottati;
- stima degli eventuali "salti" di terapia (omissioni di 1 o più dosi nell'arco della giornata o di 1 o più giorni di terapia nell'arco della settimana);
- giudizio sul grado di aderenza dei pazienti in terapia;
- giudizio sullo stato emotivo dei pazienti in terapia;
- sono inoltre previste 2 domande "aperte" relative a suggerimenti e consigli utili per migliorare l'aderenza al trattamento antiretrovirale.

Items comuni ai due gruppi di persone esaminate

Quest'ultimo aspetto viene affrontato mediante l'utilizzo di un "twin questionnaire" ("questionario gemello") che presenta un elenco di fattori al quale va attribuito un punteggio di "rilevanza soggettiva" ("per niente importante", "poco importante", "molto importante", "importantissimo"). Si chiede di esprimere, relativamente a questi fattori (n. 22), una valutazione sull'importanza di aspetti connessi a:

- caratteristiche dei farmaci (quantità, posologia, modalità di assunzione effetti collate-

- rali, modalità di conservazione, ecc.);
- vissuto soggettivo del paziente rispetto la terapia;
- importanza del rapporto con il medico curante, con il personale infermieristico e con il Centro di riferimento;
- importanza della privacy e della riservatezza degli ambienti e del personale.

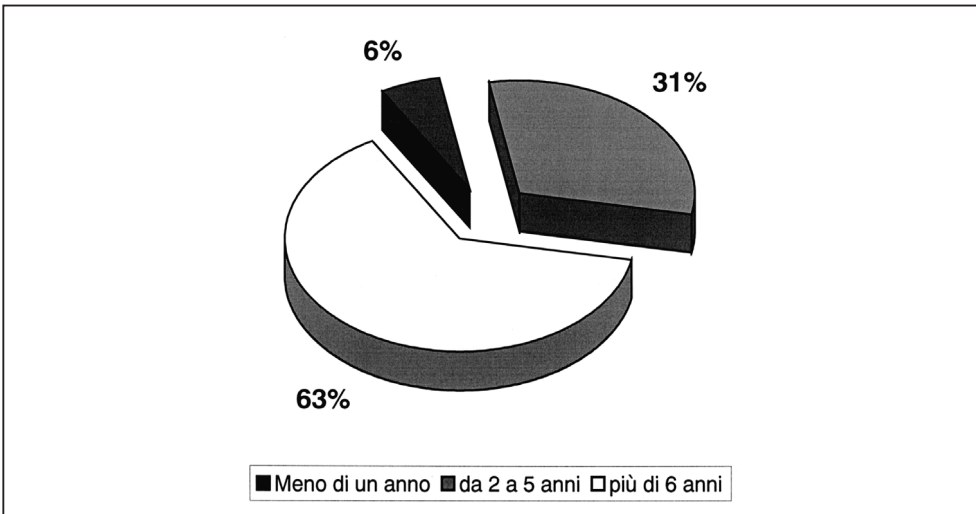
Gli stessi item vengono quindi sottoposti, seguendo una procedura che garantisca il totale anonimato, alla valutazione sia dei pazienti in terapia, sia dei loro curanti (medici ed infermieri professionali). Questa procedura consente, a nostro avviso, di identificare i fattori principalmente coinvolti nell'aderenza al trattamento (sia secondo i medici, sia secondo i pazienti) e quindi di attribuire ai singoli fattori un diverso "peso". Consente, inoltre, la quantificazione del grado di discrepanza (delta), relativamente a ciascun item, tra pazienti e personale medico e paramedico, nonché la valutazione del grado di correlazione tra le opinioni espresse dai pazienti e quelle espresse dai medici e dagli infermieri.

La possibilità di misurare il grado di discrepanza tra le due principali categorie di soggetti esaminati può essere assai utile per rendere evidenti gli elementi sui quali poter intervenire, al fine di ottimizzare l'adesione al trattamento.

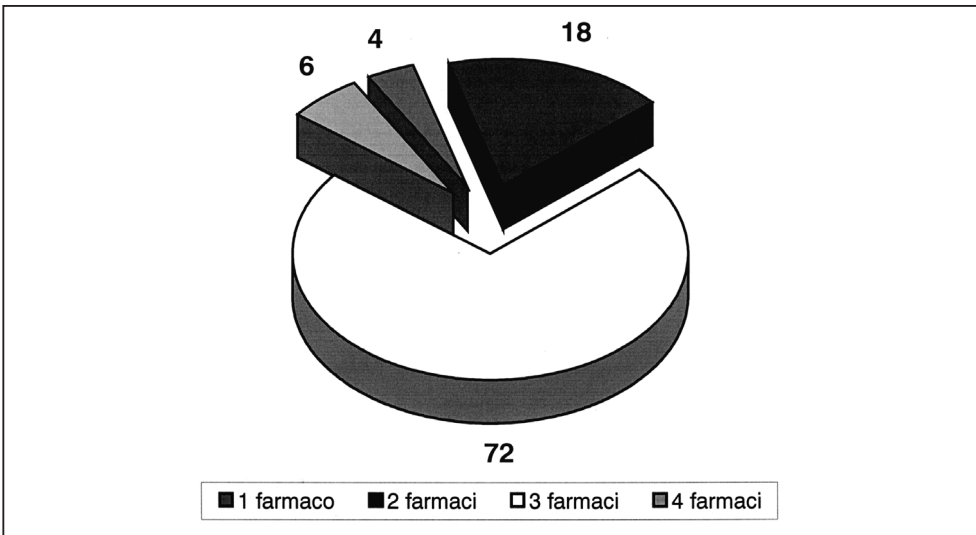
Risultati e discussione

Sono stati somministrati n. 150 questionari; ne sono stati compilati n. 129 (86%); hanno compilato il questionario n. 90 pazienti (di cui n. 62, 69%, maschi e n. 28, 31%, femmine); n. 28 medici infettivologi e n. 11 infermieri professionali, afferenti complessivamente a 3 Centri di terapia per l'HIV: "Gruppo C" Sezione Screening HIV, Verona; Reparto Malattie Infettive Mantova; DH Malattie Infettive, Vicenza.

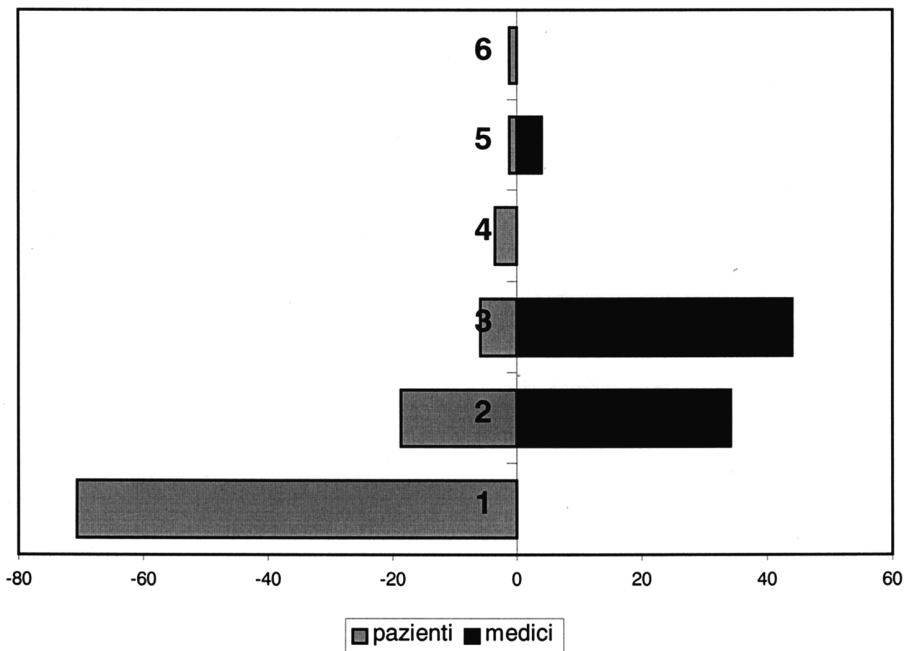
- ☐ L'*età media* dei pazienti del nostro campione è di 36 anni (range 23-54).
- ☐ La *diagnosi di sieropositività* è avvenuta più di 6 anni fa nel 63% dei casi, tra 2 e 5 anni fa nel 31% e meno di 1 anno fa nel 6% delle situazioni.
- ☐ La *terapia antiretrovirale* dura da più di 1 anno nel 74% dei casi, da 6 mesi ad un anno nell'11% ed è stata iniziata da meno di 6 mesi nel 15% dei casi.



- ❑ I *medici intervistati* seguono, mediamente, in terapia antiretrovirale, n. 36 pazienti (± 34), con una grossa variabilità sia individuale, sia relativa al Centro di appartenenza.
- ❑ Le *combinazioni terapeutiche* dei suddetti pazienti si distribuiscono come segue: possiamo osservare che solo il 4% dei pazienti assume 4 farmaci al giorno, mentre la stragrande maggioranza segue una triplice terapia (72%), il 18% una duplice e solo un 6% segue una monoterapia. Ciò sembrerebbe in linea con le indicazioni terapeutiche attuali.



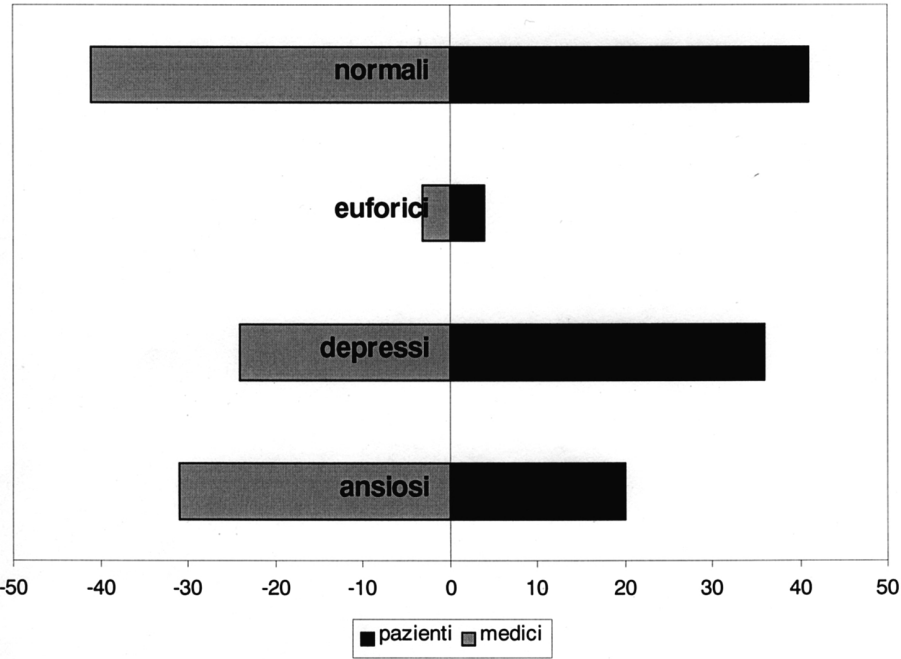
- ❑ Per quanto riguarda i “salti” di assunzione, il 69% dei pazienti dichiara di non aver mai saltato un giorno completo di assunzione, mentre il 18% ammette di aver saltato un giorno intero nelle ultime settimane.
- ❑ Se invece si parla di “salti” di assunzione nell’arco della giornata, il 31% dei pazienti ammette di aver omesso una assunzione giornaliera, nell’arco dell’ultima settimana; solo il 6% riferisce di aver saltato 2 assunzioni, mentre il 58% riferisce di aver assunto correttamente (zero omissioni) la terapia giornaliera.
- ❑ Se confrontiamo l’autovalutazione dei pazienti con il giudizio dei medici in merito all’aderenza al trattamento prescritto, troviamo che i medici tendono, mediamente, a sopravvalutare la non adesione al programma terapeutico (enfaticizzano, cioè la mancata assunzione giornaliera dei farmaci, stimandola in 2-3 mancate assunzioni giornaliere, a fronte della maggioranza dei pazienti che dichiara 1 sola omissione di terapia al giorno (65%), solo il 18% ammette le due omissioni al giorno; sulle 3 mancate assunzioni si riconosce solo il 5% dei pazienti.



- ❑ Sui giorni interi di non assunzione per settimana sembra invece esserci minore disaccordo tra le due parti, anche se il 43% dei pazienti dichiara il giorno di mancata assunzione a settimana (contro la stima del 25% dei medici), mentre il 58% dei medici stima due giorni di omissione (contro il 19% di ammissioni dei pazienti).
- ❑ Se poi confrontiamo il giudizio globale sull’aderenza al trattamento, vediamo come il 52% dei pazienti affermi di collaborare “completamente” alla terapia (i medici ipotiz-

zano l'adesione "completa" solo nel 18% dei casi), il 33% "molto" (contro il 50% dichiarato da medici), l'8% "abbastanza" (i medici il 30%). Il maggior accordo si trova alla voce "per nulla", dove sia i medici che i pazienti identificano un 3% circa di totale non-aderenza al trattamento.

- ❑ È interessante, invece, osservare come il confronto sul giudizio in merito allo stato emotivo (autovalutato dai pazienti e stimato dai medici) sia, in realtà, molto collimante. In effetti il 40% dei pazienti si considera emotivamente "normale" (cioè privo di disturbi dell'umore importanti) e in egual percentuale si esprime il giudizio dei medici; il 25% dei pazienti si autodefinisce "depresso" (i medici stimano nei loro pazienti un 33% di depressione) e il 31% ansioso (secondo i medici il 20%). Appare, quindi, una sostanziale omogeneità di giudizio, con una leggera sottostima, da parte dei medici dei disturbi ansiosi a favore dei sintomi depressivi.



Uno degli aspetti più innovativi di questo lavoro è stato quello di mettere a confronto il parere dei pazienti e dei loro curanti rispetto al grado di importanza degli item relativi ai fattori influenzanti l'aderenza al trattamento.

Vengono qui elencati, in ordine di frequenza, i 10 fattori considerati più importanti dai **pazienti**, sui 22 proposti (quelli, cioè, a cui i pazienti, alla domanda "A tuo avviso, quanto questi fattori influenzano l'assunzione corretta e costante della terapia?", hanno risposto con "molto" o "moltissimo").

1. sensazione di fare qualcosa di veramente utile per la propria salute;

2. la cortesia e la disponibilità del personale infermieristico;

3. la cortesia e la disponibilità del medico;

4. la diminuzione della carica virale;
5. constatare l'aumento dei valori dei linfociti;
6. la riservatezza e la tutela della privacy negli ambienti e negli operatori;
7. sensazione di maggior benessere derivante dall'assunzione della terapia;
8. la quantità di compresse da assumere;
9. preoccupazione per la "tossicità" dei farmaci;
10. orari di assunzione (mattina, pomeriggio, sera, notte,).

Appare significativo come i pazienti evidenzino ai primi posti (punti 1, 2 e 3) dei fattori apparentemente poco collegati alla terapia ma che, in realtà, le persone in terapia sembrano considerare molto importanti ai fini del comportamento di aderenza. In questo senso va osservato il ruolo cruciale della cortesia e della disponibilità del personale infermieristico e medico (punti 2 e 3), così come l'importanza attribuita alla riservatezza e alla tutela della privacy negli ambienti di cura e negli operatori (punto 5). Un altro dato interessante è che, contrariamente a quanto si pensa comunemente, ma in accordo con i dati riportati dalla letteratura, gli effetti collaterali non compaiono nemmeno nei primi 10 fattori elencati dai pazienti, a riprova della loro scarsa rilevanza rispetto l'aderenza. Va comunque ricordato che nel nostro campione la metà circa dei pazienti (48%) assume la terapia solo 2 volte al giorno e questo dato potrebbe influenzare il loro parere in merito alla scarsa interferenza degli effetti collaterali nella loro vita quotidiana.

Il fattore meno considerato dai pazienti del nostro campione risponde a " *Difficoltà di conservazione dei farmaci*", poco importante è anche la " *Sensazione di stare peggio di prima*". Se analizziamo la distribuzione di frequenza dei primi 10 fattori, espressa però dai **medici**, notiamo subito alcune differenze:

1. presenza di effetti collaterali;

2. quantità di compresse da assumere;

3. frequenza di assunzione (numero di volte al giorno);

4. orari di assunzione (mattina, pomeriggio, sera, notte);
5. la cortesia e la disponibilità del personale infermieristico;
6. modalità di assunzione del farmaco (es. ai pasti, a digiuno, etc.);
7. paura di essere identificato, in pubblico o in famiglia, come HIV+ ogni volta che si assume la terapia;
8. diminuzione della carica virale;
9. constatare l'aumento dei valori dei linfociti;
10. la cortesia e la disponibilità del medico.

È interessante osservare come la " *Sensazione di fare qualcosa di veramente utile per la propria salute*", che compare al primo posto nella graduatoria espressa dai pazienti, non

viene nemmeno considerata nei primi dieci fattori espressi dai medici, mentre compare al quarto posto tra le valutazioni degli infermieri professionali.

Il fattore meno considerato dai medici del nostro campione risponde a " *Difficoltà di conservazione dei farmaci*" (su questo aspetto c'è totale concordanza con i pazienti); poco importante per i medici è anche la " *Difficoltà a portare con sé i farmaci*". Secondo gli **infermieri professionali**, i 10 fattori maggiormente influenzanti l'aderenza al trattamento sono espressi nel seguente ordine:

1. presenza di effetti collaterali;

2. la riservatezza e la tutela della privacy negli ambienti e negli operatori;

3. la cortesia e la disponibilità del medico;

4. sensazione di fare qualcosa di veramente utile per la propria salute;

5. diminuzione della carica virale;

6. constatare l'aumento dei valori dei linfociti;

7. la cortesia e la disponibilità del personale infermieristico;

8. paura di essere identificato, in pubblico o in famiglia, come HIV+ ogni volta che si assume la terapia;

9. sensazione di maggior benessere derivante dall'assunzione della terapia;

10. frequenza di assunzione (numero di volte al giorno).

Il fattore meno considerato anche dagli infermieri professionali del nostro campione risponde a " *Difficoltà di conservazione dei farmaci*" (su questo aspetto c'è totale concordanza con i pazienti e con i medici); poco importante per gli infermieri professionali è anche la " *Difficoltà a recarsi al Centro per prendere i farmaci*".

In sintesi, i medici sembrano porre in primo piano, come maggiormente influenzanti l'aderenza al trattamento, tutti i fattori più strettamente legati ai farmaci (quantità di compresse, frequenza, orari e modalità di assunzione, effetti collaterali, etc.), mentre gli infermieri sembrano collocarsi in una posizione "intermedia", tra quella dei medici e quella dei pazienti, citando, tra i principali fattori influenzanti l'aderenza al trattamento, sia fattori "farmacologici" (es. effetti collaterali dei farmaci), sia aspetti legati alla tutela della privacy e al rapporto personale sanitario-paziente in terapia.

È interessante notare come, ai primi 3 posti in termini di importanza, i pazienti citino dei fattori prevalentemente legati al rapporto personale sanitario-paziente; anche gli infermieri enfatizzano questo aspetto, ma includono anche gli "effetti collaterali" tra i principali fattori influenzanti l'aderenza al trattamento; i medici, invece, sembrano sottovalutare tutti gli aspetti "altri" legati alle terapie antiretrovirali e si soffermano quasi esclusivamente sugli aspetti strettamente correlati ai farmaci.

In effetti, il grado di accordo medici-pazienti sul grado di importanza dei diversi items mostra una correlazione estremamente bassa ($r^2 = 0.175$), quella tra i pazienti e gli infermieri professionali è già migliore ($r^2 = 0.476$), pur non essendo ancora pienamente soddisfacente.

Conclusioni

La ricerca sui fattori influenzanti l'aderenza ai trattamenti antiretrovirali, organizzata dal "Gruppo C" di Verona e condotta presso 3 Centri di terapia per l'infezione da HIV ("Gruppo C" di Verona, con trattamento ambulatoriale; DH dell'Ospedale di Vicenza; Reparto Infettivi di Mantova) ha permesso di rendere evidenti alcune sostanziali differenze circa l'importanza dei fattori influenzanti il comportamento di aderenza, dipendenti dal "ruolo" dell'intervistato (paziente, medico, infermiere professionale). In effetti, benché in letteratura sia presente un'ampia disamina dei fattori coinvolti nella maggiore o minore adesione ad un determinato trattamento, l'idea di porre a confronto il giudizio dei diversi attori dell'alleanza terapeutica è abbastanza innovativa e ricca di interessanti spunti di ricerca.

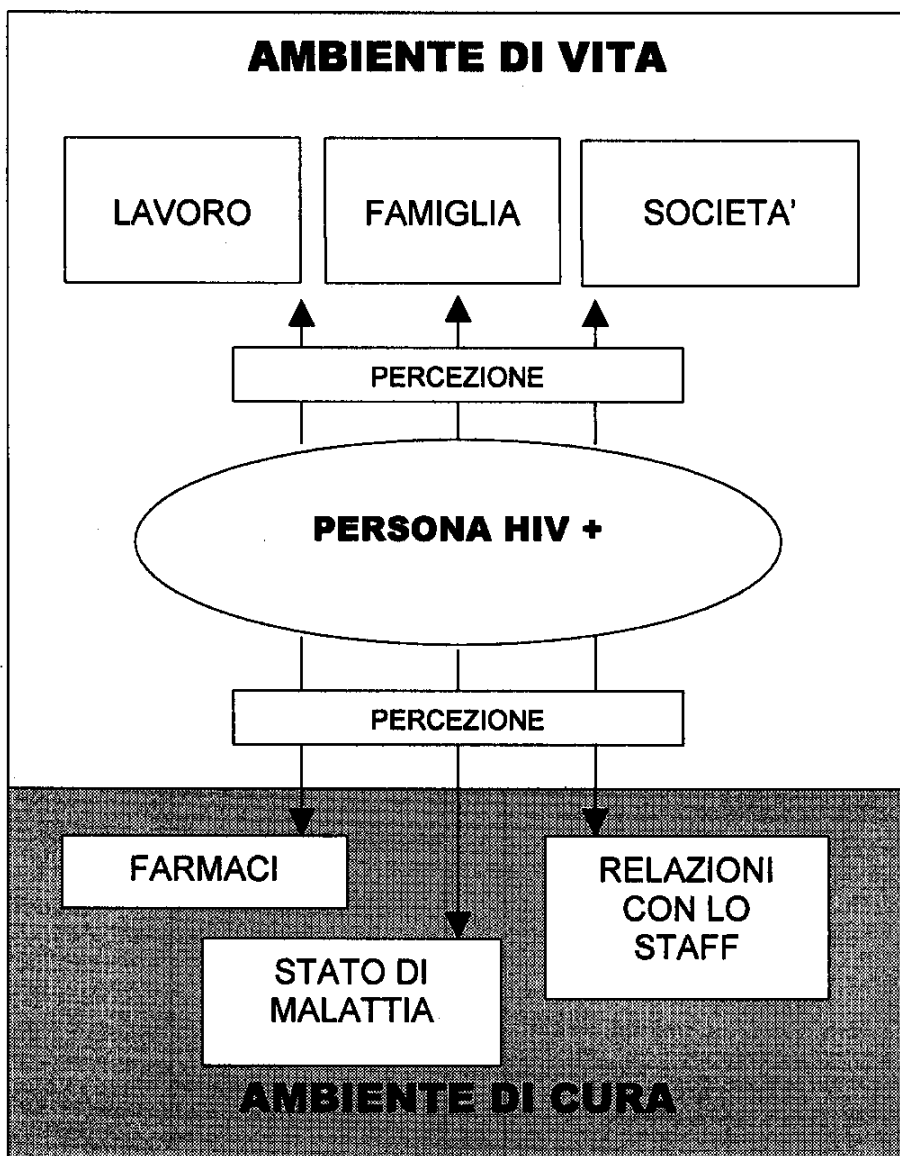
In questo senso c'è sicuramente ancora molto da fare e i risultati qui presentati sono da considerarsi solo dati preliminari. Vanno infatti approfonditi (e, in questo senso, stiamo già lavorando) tutti gli aspetti legati alla numerosità campionaria, alla composizione del campione e alle sue necessarie stratificazioni con relativi dati (es. livello di aderenza e anni di terapia, e durata della conoscenza dello stato di sieropositività, e numero di assunzioni giornaliere, e gravità della condizione clinica attuale, e stato emotivo e quant'altro possa risultare utile come singolo campo di indagine).

Va peraltro considerato che se come afferma Singh (1996), i disturbi dell'umore costituiscono uno dei fattori maggiormente influenzanti l'aderenza al trattamento, nonché mostrano anche un notevole valore predittivo in tal senso, allora acquista particolare rilevanza anche il dato sullo stato emotivo autodefinito dai nostri pazienti: ricordiamo che 1/4 di loro si considera depresso (1/3 secondo i medici) e 1/3 ansioso (1/5 secondo i medici).

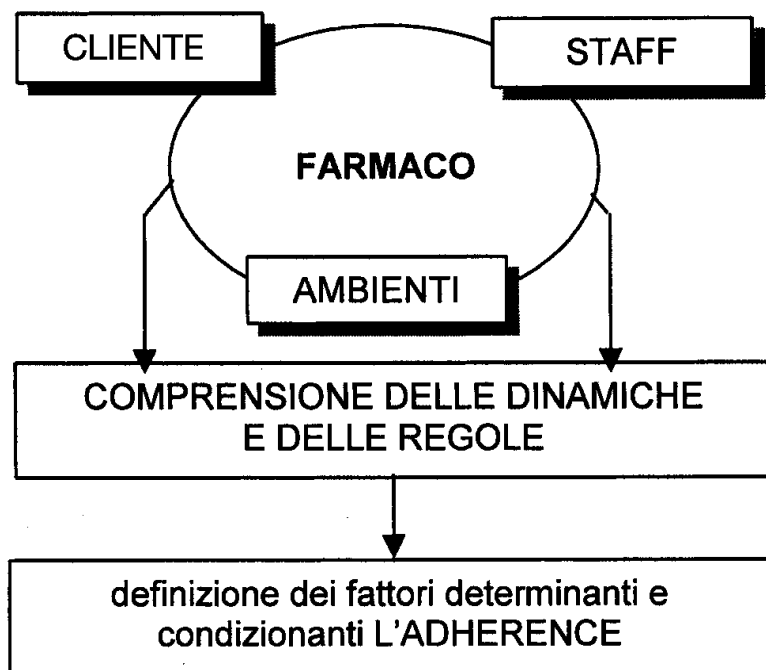
Considerate le importanti implicazioni che questo dato potrebbe avere sul comportamento di aderenza, sarebbe anche importante inserire una valutazione psicologico-psichiatrica del paziente candidato alla terapia antiretrovirale e, se necessario, un opportuno trattamento.

I risultati attuali sono comunque incoraggianti e sembrano dimostrare, ancora una volta, che l'approccio integrato e multidisciplinare (medico, psicologico e sociale) al paziente HIV positivo o malato di AIDS risulta essere un aspetto vincente, anche per quanto riguarda il delicato aspetto dell'aderenza al trattamento terapeutico.

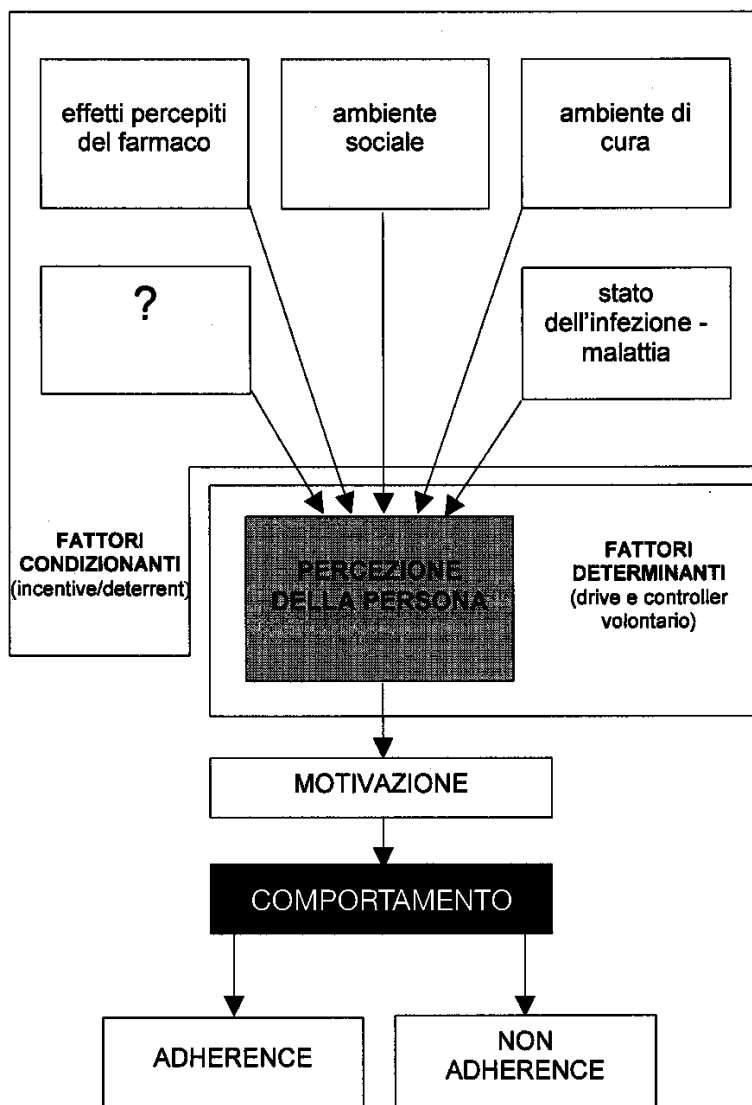
MODELLO GENERALE



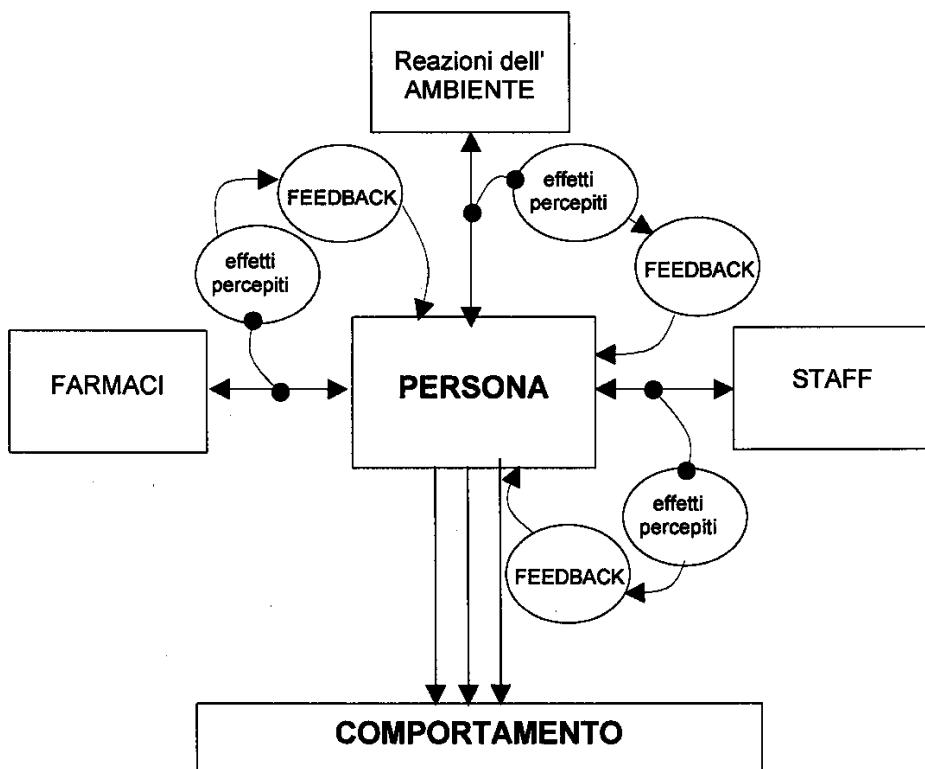
OBIETTIVO DELLA MODELLIZZAZIONE



PROCESSO DELL'ADHERENCE: FEEDBACK



PROCESSO DELL'ADHERENCE: FEEDBACK



Bibliografia

1. Haynes RB., In Haynes RB et al. " *Compliance in Health Care*" (pp i-xv) Introduction. Baltimore, MD: John Hopkins University Press, 1979.
2. Cramer JA, " *How often is medication taken as prescribed?*", JAMA 1989; 261 (22):3273-77.
3. Besch CL et al., " *Cofactors associated with participant compliance in two CPCRA trials*" Int.Conf.AIDS 8(3), 55 (Abstract N. Pu B7040).
4. LoCaputo et al., " *Antiretroviral therapy with zidovudine (AZT): evaluation of the compliance in a cohort of HIV positive patients*", Int.Conf.AIDS, 9(1), 489 (Abstract N. PO-B26-2124).
5. Muma RD et al., " *Zidovudine adherence among individuals with HIV infection*", AIDS Care, 1995; 7: 439-48.
6. Conrad P., " *The meaning of medications: another look at adherence*", Social Science Medicine 1992; 34(5):507-513.
7. Klaus BD, Grodesky MJ " *Assessing and Enhancing Compliance with Antiretroviral Therapy*" The Nurse Practitioner, April 97: 211-219.
8. Ungaravski PJ and Rottner JE, " *Errors in prescribing HIV-1 Protease Inhibitors*" J.Assoc.Nurs. AIDS Care, 8 (4), 1997: 55-61.
9. Chesney M., " *New Antiretroviral Therapies: Adherence Challenges and Strategies*" In Evolving HIV Treatment: Advances and the Challenge of Adherence, HIVline, Internet.
10. Eraker SD, Kirsch JP, Becker MH, " *Understanding and improving adherence*", Annals of Int. Med. 1984; 100:258-286.
11. Meichenbaum D., Turk DC, " *Treatment and adherence: terminology, incidence and conceptualisation*", In " *Facilitating treatments adherence*", New York. Plenum; 1987: 19-39.
12. Haynes RB, " *Determinants of adherence: the disease and the mechanisms of treatment*", In Haynes RB et al., " *Adherence in Health Care*", Baltimore: John Hopkins University Press; 1979: 49-62
13. Griffith S., " *A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicine*", Br.J.Gen Pract., 1990 (40):114-16.
14. Kaptein A., " *Compliance: stimulating patient cooperation*", Eur.Respir.J., 1992; 5(1): 125-26.
15. Treisman G., " *A Behavioural Approach for the Promotion of Adherence in complicated Patients Population*", HIVline/Internet.
16. Morin M. et al., " *Biases in Recruitment and Non-Compliance in AIDS Clinical Trials*", Int.Conf.AIDS, 1996 Jul 7-12, 11:2, 276.
17. Metha S. et al., " *Potential Factors affecting Adherence with HIV Therapy*", AIDS 1997: 1665-1670.
18. Giulianelli M., Speranza T. et al., " *Psychopathological Aspects and Adhesion to the Treatment in HIV Positive Patients in the Various Stages of the Infection*", Int.Conf.AIDS, 1993 Jun 6-11, 9.1, 526.
19. Singh N. et al., " *Determinants of compliance in patient with HIV: prospective assessment with implication for enhancing compliance*", AIDS Care 1996, 8 (3): 261-269.
20. Hulka B. et al., " *Communication, compliance and concordance between physician and patients with prescribed medications*", Am.J.Publ.Health 1976; 66:847-53.
21. Hemminki E. et al., " *Elderly people's compliance with prescriptions, and the quality of medications*" Scand.J.Soc.Med. 1975; 3:87-92.
22. O'Malley K. et al., " *Compliance with antihypertensive therapy in a limited eligibility health care system*", Ir.Med.J. 1980; 73:484-88.
23. Weintraub M. et al., " *Compliance as a determinant of serum digoxin concentrations*" JAMA 1973, 224: 481-85.

24. Samet J. et al., " *Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus, type 1: a cross-sectional study in a municipal hospital clinic* " , Am.J.Med 1992, 92:495-502.
25. Pugh R. " *An association between hostility and poor adherence to treatment in patients suffering from depression* " , Br.J Med.Psychol. 1983, 56:205-8.
26. Wolpe PR, Gordon G. et al., " *Predicting Compliance of Dual Diagnosis Inpatients with Aftercare Treatment* " , Hosp. Comm. Psych. 1993; 44(1):45-49.
27. Frank E., " *Enhancing Patient Outcomes: Treatment Adherence* " , J.Clin.Psich., 1997; 58 suppl.1: 11-14.
28. Daniels D., Rene A., Daniels V., " *Race: an explanation of patient compliance. Fact or fiction?* " , J. Natl. Med. Assoc. 1994, 86: 20-25.
29. Horwitz RI, Horwitz SM, " *Adherence to Treatment and Health Outcomes* " , Arch.Intern.Med. 1993;153(6):1863-8.
30. Crespo-Fierro M., " *Compliance/Adherence and care management in HIV disease* " , J.Nurses AIDS Care 1997 Jul; 8(4): 43-54.
31. Carr A., " *Compliance with Medical Advice* " , Br.J.Gen.Practit., 1990, 40: 358-60.
32. Klein T., " *The problem of patient compliance* " , Headache, 1980: 57-58.
33. Balint M., " *Six minutes for the patient* " , 1973.
34. Harlem OK, " *Communication in Medicine* " , Project Inform Perspective, San Francisco, Number 22, July 1997 (Internet).
35. Chesney MA, " *Compliance: How Physician can Help* " HIV Newslite, 1997.
36. Ellis DA et al., " *Doctors' orders: controlled trial of supplementary, written information for patients* " Br.Med.J. 1979; i: 456.
37. Ley P., " *Memory for medical information* " , Br.J.Soc.Clin.Psychol. 1975; 41: 55-62.
38. Bertakis KD, " *The communication of information from physician to patient: a method for increasing retention and satisfaction* " , J.Fam.Med. 1977; 5: 217-22.
39. Morris LA, Halpern J., " *Effects of written information on patient knowledge and compliance: a literature review* " , Am.J.Public Health 1979; 69: 47-52.
40. Richter R. et al., " *Motivators and barriers to Use of Combination Therapies in Patients with HIV disease* " , Center for AIDS Prevention Studies, San Francisco, 1997 (HIV Insites/Internet).
41. Melkinov J., Kiefe C., " *Patient Compliance and Medical Research: Issues in Methodology* " , J.Intern. Med. 1994;9(2):96-105.
42. Gordis L. et al., " *The inaccuracy in using interviews to estimate patients reliability in taking medicine at home* " Med.Care, 1969; 7:49-54.
43. Flexner C., " *Practical Treatment Issues and Adherence: Challenges from the Clinic* " , Evolving HIV Treatment: Advances and the Challenge of Adherence, Internet.
44. Fry L., Fernandez R., " *HIV prevention: factors that predict compliance with testing and counselling procedures* " , J Am Osteopath Assoc 1994 Oct; 94(10): 825-30.
45. Draimin B., Gamble I., Shire A., " *Improving permanency planning in families with HIV disease* " , Child Welfare 1998 Mar-Apr; 77(2): 180-94.
46. Campbell C. et al., " *The role of HIV counselling and testing in the developing world* " , AIDS Educ Prev 1997 Jun; 9(3 Suppl): 92-104.
47. Chamane N., Kortenbout W., " *Professional nurses knowledge and understanding of AIDS/HIV infection* " , Curationis 1997 Jul; 20(2): 43-6.
48. Anderson J., " *CDC data systems collecting behavioral data on HIV counselling and testing* " , Public Health Rep 1996; 111 Suppl 1: 129-32.
49. Atkinson F. et al., " *An evaluation of community nursing services for HIV/AIDS patients in Lothian* ,

- Scotland", J Adv Nurs 1996 Oct; 24(4): 736-42.
50. " *Maintaining adherence to HAART* ", Project Inform Perspective, number 22, July 1997.
51. Ross M.F., " *Patient compliance: whose responsibility ?*", SOC.SCI.MED. 1991; 32(1): 89-94.
52. Alvin P.et al., " *Compliance therapeutique chez l'adolescent malade chronique* ", ARCH.PED. (1995) 2, 874-882.
53. Holloway R.C. et al., " *Differences between patient and physician perception of predicted compliance*" FAMILY PRACTICE, Oxford University Press, 1992, Vol. 9, n. 3, 318-322.
54. Ickovics J.R., A.W. Maisler J., " *Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care* ", CLIN. EPIDEMIOL. 1997; 50(4): 385-91.

IL COUNSELLING MOTIVAZIONALE NEL MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA AL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIRETROVIRALI



Fabrizio Starace, Annamaria De Gaetano

Servizio di Psichiatria di Consulazione ed Epidermiologia Comportamentale
A.O. "D. Cotugno", Napoli

Introduzione

Grazie ai recenti sviluppi nel campo delle terapie antiretrovirali, è stata ridotta la mortalità legata all'infezione da HIV e la qualità della vita dei pazienti è nettamente migliorata (Benfield et al., 1998); l'efficacia dei trattamenti farmacologici tuttavia, è strettamente correlata al rispetto dei tempi di somministrazione e degli schemi posologici (Ickovics & Chesney, 1997). La scarsa aderenza al regime terapeutico prescritto, causa principale di fallimento terapeutico, è associata al rapido sviluppo di ceppi virali resistenti e particolarmente aggressivi (Ickovics & Chesney, 1997). Tale evenienza costituisce motivo di particolare preoccupazione, da una prospettiva di sanità pubblica: è recente la documentazione di casi di soggetti contagiati da ceppi virali già resistenti a numerosi farmaci antiretrovirali.

Scopo del presente contributo è di fornire una sintesi delle attuali conoscenze sui comportamenti di aderenza ai trattamenti farmacologici, con particolare riferimento ai farmaci antiretrovirali per l'infezione da HIV. Verranno inoltre illustrate le strategie per promuovere e mantenere la motivazione del paziente con infezione da HIV ad aderire ai protocolli terapeutici.

L'aderenza al trattamento

Il rispetto delle indicazioni relative alla terapia farmacologica assume una dimensione differente a seconda del modello di relazione medico-paziente considerato. Ne conseguono definizioni anche semanticamente differenti. Nel classico modello paternalistico, infatti, si definisce *compliance* il comportamento del paziente che coincide con le indicazioni del medico. Secondo il modello che enfatizza l'importanza dell'autonomia individuale, invece, si definisce *aderenza* la capacità del paziente di seguire un piano di trattamento messo a punto e concordato con il medico. Nel primo caso, lo spazio per l'interazione tra paziente e terapeuta è limitato ed il rapporto è di tipo prescrittivo, così da rendere difficile il delineare un programma terapeutico che tenga conto delle caratteristiche individuali del soggetto. Nel secondo caso, l'accento è posto sull'aspetto negoziale del patto terapeutico, con una conseguente maggiore attenzione verso le aspettative, i vissuti, le problematiche del singolo paziente.

Le dimensioni del fenomeno

Il tasso di aderenza è generalmente molto al di sotto dell'ottimale 100%, a prescindere dalle caratteristiche dei pazienti, dalla condizione patologica e dal tipo di misurazione adoperata (Morris & Schulz, 1992). In sostanza, una scarsa aderenza ai trattamenti farmacologici non è fenomeno inerente unicamente alla terapia con antiretrovirali (Tab. 1).

Tab. 1: Tasso di aderenza a differenti trattamenti farmacologici
(Morris & Schulz, 1992)

Trattamento	Tasso di NA%
Antitubercolari	45
Antipertensivi	47
Antipsicotici	58
Antidiabetici	58
Penicillina (profilassi F.R.)	67

Già nei primi anni '70, Sackett et al. (1976) evidenziarono che più della metà dei soggetti ipertesi studiati non assumeva la terapia farmacologica in misura sufficiente (almeno l'80% delle dosi prescritte). Uno dei motivi principali di non aderenza era costituito dalle caratteristiche a lungo termine del trattamento. La considerazione attenta degli stili di vita del paziente e della sua motivazione ad aderire al regime terapeutico emersero quali principali fattori predittivi dell'aderenza terapeutica.

La **non aderenza** (NA) non sembrerebbe corrispondere ad uno specifico tratto di personalità; si tratterebbe piuttosto di un insieme di comportamenti finalizzati che possono verificarsi con un farmaco (o un medico) e non con un altro, e che possono variare nel tempo (in meglio o in peggio) sulla base di variabili personali (Sumartojo, 1993). Tra queste a titolo esemplificativo, citeremo:

A) l'**attività lavorativa**; l'essere impegnati in un'attività regolare, infatti, e il dover giustificare ad altri, sul posto di lavoro, un comportamento che si ripete ogni giorno alla stessa ora, possono essere motivi di interruzione o di assunzione irregolare della terapia.

Claudio è un medico di 44 anni che ha scoperto di essere sieropositivo da due anni. Il paziente non ha mai fatto uso di sostanze stupefacenti; la causa del contagio viene dallo stesso attribuita ad un rapporto sessuale con un uomo, verificatosi molti anni prima. Claudio, anche se in buone condizioni fisiche, è stato subito sottoposto al trattamento con antiretrovirali in quanto a periodi alterni si rilevavano, mediante il monitoraggio dei CD4 e del viral load, valori preoccupanti.

Il paziente attualmente si trova in condizioni cliniche stazionarie: il numero di CD4 è au-

mentato considerevolmente e il viral load ha raggiunto valori non misurabili; il soggetto è certamente aderente al regime terapeutico prescritto. Tuttavia, egli non vuole assolutamente che gli altri sappiano della sua malattia, e lamenta il disagio che ogni giorno vive nell'inventare storie, malori o altri impegni che gli facilitino l'allontanamento momentaneo dal posto di lavoro per l'assunzione dei farmaci. Claudio chiede insistentemente se una volta raggiunti valori ottimali dei parametri biologici monitorali sarà possibile interrompere la terapia, o almeno "alleggerire" lo schema posologico.

Anche se questo paziente è ben motivato ad aderire al programma farmacologico prescritto, le difficoltà incontrate sul luogo di lavoro potranno nel tempo divenire fattore di scarsa o mancata aderenza.

B) un **disturbo depressivo**; un disturbo dell'adattamento di tipo depressivo è particolarmente frequente nel periodo immediatamente successivo alla diagnosi, ad una condizione depressiva franca, diagnosticabile secondo i criteri del DSM-III-R, si riscontra dal 4% al 17.6% delle persone con infezione da HIV o con diagnosi di AIDS (Maj, 1996). La riduzione dell'autostima, la visione pessimistica del futuro, l'idea di inutilità, la compromissione dell'attenzione e della concentrazione che si associano all'abbassamento del tono dell'umore, sono fattori evidentemente coinvolti nel determinare una scarsa o nulla aderenza al trattamento farmacologico. La mancata, attiva partecipazione ai protocolli terapeutici può in alcuni casi configurarsi quale vero e proprio comportamento autolesivo.

Roberto ha saputo di essere sieropositivo in occasione di un ricovero ospedaliero per un'affezione polmonare resistente alle terapie ambulatoriali. Trasferito in reparto per malattie infettive vive uno stato di profonda prostrazione. Alla preoccupazione per la propria salute si accompagna l'angoscia per aver contagiato la moglie. Sottoposta al test per l'HIV, ella risulta effettivamente sieropositiva, anche se in condizioni asintomatiche. Superato l'episodio critico e dimesso, Roberto mostra una scarsissima partecipazione al protocollo terapeutico ed una successiva riacutizzazione della sintomatologia, che rende necessario un nuovo ricovero. I parametri biologici monitorati (CD4 e viral load) segnalano un progressivo peggioramento.

La presenza di una condizione depressiva associata all'infezione da HIV, ancorché frequentemente rilevata, è di rado motivo di intervento specifico (Maj et al., 1994). Appare evidente, in questi casi, la necessità di intraprendere innanzitutto un trattamento volto a riequilibrare lo stato d'umore del paziente: interventi farmacologici e/o psicoterapici specifici (Starace, 1998) consentiranno da un lato il miglioramento del quadro psicopatologico e della qualità di vita; dall'altro, metteranno il paziente nelle condizioni più appropriate per affrontare con partecipazione e soddisfazione un protocollo terapeutico con antiretrovirali.

C) la **marginalità sociale**: nei tossicodipendenti attivi la ricerca delle sostanze d'abuso diviene spesso l'unico pervasivo impegno da rispettare quotidianamente; in questi casi, il trattamento terapeutico relativo allo stato sierologico per l'infezione da HIV assume importanza solo quando le condizioni di salute richiedono interventi ospedalieri immediati. *Luigi è un tossicodipendente attivo di 36 anni che ha scoperto di essere sieropositivo da*

nove anni. Luigi riferisce un uso di sostanze stupefacenti che si protrae dall'adolescenza; egli afferma di essere troppo impegnato a ricercare un modo qualsiasi per recuperare i soldi per l'eroina (furti d'auto e/o d'appartamento) per poter pensare anche ai farmaci prescritti. Inoltre, egli si "rende conto" di essere malato di AIDS solo quando le sue condizioni fisiche lo costringono al ricovero.

In casi analoghi, risulta prioritario affrontare le condizioni di base che impediscono al soggetto il mantenimento di una buona aderenza al programma terapeutico. Nel caso in discussione, la proposta di un trattamento metadonico a mantenimento ha consentito al Servizio di stabilire un rapporto terapeutico continuativo, condizione necessaria per il miglioramento dell'aderenza. In genere, i tossicodipendenti sono considerati soggetti "a rischio" per non aderenza, in quanto incapaci e/o non disponibili a sottoporsi a lunghi e complessi regimi di cura. Essi inoltre tendono a sottoporsi alla terapia antiretrovirale più tardi, ottenendo tuttavia gli stessi benefici riscontrati in altre categorie a rischio quando aderiscono al regime terapeutico e rispettano gli appuntamenti fissati.

D) stili di "coping" inefficaci; il non sentirsi in grado di far fronte alle difficoltà della vita, la scarsa tolleranza delle frustrazioni, l'incapacità di rinviare l'ottenimento della gratificazione, possono determinare modalità di coping caratterizzate da negazione ed evitamento. *Fabio ha 28 anni, ha scoperto di essere sieropositivo da circa 10 anni ed è stato sottoposto a trattamento con farmaci antiretrovirali subito dopo il test per la rilevazione del virus HIV. Il paziente riferisce un saltuario uso di sostanze stupefacenti, per evadere da situazioni avvertite come intollerabili. La sua aderenza al regime farmacologico è stata sempre saltuaria, perché nel momento in cui si verificava anche solo un lieve effetto collaterale, il paziente sospendeva la cura ritornando immediatamente a fare uso di sostanze stupefacenti.*

In questo caso il paziente utilizza modalità cognitive e comportamentali non adeguate alla situazione: non sentendosi in grado di fronteggiare le difficoltà che incontra preferisce orientarsi verso comportamenti di evitamento e negazione. Un intervento volto a rafforzare nel paziente il senso di "auto-efficacia", ed a migliorare le strategie di *problem-solving* sarà essenziale nel promuovere l'aderenza al trattamento.

Altri fattori frequentemente associati alla NA risultano essere:

- le **preoccupazioni non risolte del paziente;**
(ad es. sfiducia nell'efficacia del trattamento, spesso rinforzata da informazioni contraddittorie ricavate da fonti non controllate);
- gli **ostacoli associati allo specifico regime farmacologico;**
(ad es. il numero di compresse da assumere, o, più in generale, la complessità della posologia);
- gli **ostacoli ambientali;**
(ad es. vivere da soli, o comunque lontani dal servizio ospedaliero).

È stato riportato inoltre che soggetti di sesso maschile evidenziano scarsa aderenza soprattutto in relazione all'età avanzata o alla presenza di malattie mentali (Singh et al., 1996). Nelle donne, invece, la scarsa aderenza alla terapia è soprattutto in relazione alle

preoccupazioni legate alle difficoltà familiari e alla cura dei figli. Tuttavia, quando tali problematiche vengono a mancare, l'aderenza alla terapia ed il rispetto degli appuntamenti con il medico aumentano immediatamente.

Modelli di riferimento

Il fenomeno della NA al regime terapeutico, può essere meglio compreso alla luce dell' "*Health Belief Model*" (HBM), formulato da Rosenstock alla fine degli anni '60 (Rosenstock, 1966). Tale modello tiene conto di tre aspetti: la percezione individuale della propria salute; le paure interne o esterne, necessarie a stimolare l'azione; l'esame costo-beneficio relativo all'impatto delle indicazioni del medico sulla vita del soggetto. Numerosi studi hanno dimostrato il valore predittivo dell'HBM rispetto all'aderenza alla terapia (Janz e Becker, 1984). In particolare, si ritiene che la conoscenza della propria condizione patologica e delle conseguenze negative che essa comporta, nonché dei benefici realisticamente ottenibili grazie al trattamento farmacologico costituiscano motivazioni essenziali per sostenere una buona aderenza terapeutica. Ad esse deve tuttavia aggiungersi la consapevolezza di un bilancio positivo tra gli ostacoli da affrontare e le conseguenze positive attese. Una conferma della validità dell'HBM, quando applicato al comportamento di aderenza ad un protocollo terapeutico, è stata riportata da Muma et al. (1995). Questi autori hanno infatti individuato nelle attitudini e conoscenze sull'AZT i fattori predittivi principali della compliance al trattamento.

Breve rassegna della letteratura

L'aderenza al trattamento antiretrovirale valutata attraverso questionari auto-somministrati in persone con infezione da HIV varia tra il 46% e l'88% (Altice e Friedland, 1998) o, secondo altri autori, tra il 33% ed il 60% (Tseng, 1998). Inoltre, anche quando i farmaci prescritti vengono assunti nel dosaggio indicato, nella metà circa dei casi non sono rispettati gli orari di assunzione e solo in 1 caso su 4 sono rispettati gli intervalli tra una dose e l'altra (Blaschke, 1997). Ciò conferma l'esistenza di modalità differenti di assunzione di farmaci, estremamente variabili anche nello stesso paziente in relazione al singolo farmaco.

Le convinzioni del paziente sull'utilità e l'efficacia della terapia in corso sono ovviamente fattori critici nel determinare una buona aderenza al trattamento. Samet et al. (1992) hanno rilevato che il ritenere che l'AZT prolunghi la vita è fortemente associato ad un'aumentata aderenza, mentre è stata riportata una riduzione dell'aderenza al trattamento con AZT nel 25% dei pazienti studiati, successivamente alla pubblicazione dei controversi risultati dello studio Concorde (Aversa, 1998). Bangsberg et al. (1997) hanno valutato i livelli di aderenza al trattamento con farmaci antiretrovirali in soggetti senza fissa dimora e socialmente emarginati. Solo il 38% della popolazione studiata (n=134) mostrava un'aderenza, valutata sulla base del conteggio del numero di compresse utilizzate rispetto a

quelle prescritte pari o superiore al 90%. Vi era inoltre una significativa associazione tra l'assunzione regolare della terapia e la soppressione della carica virale. Come si è visto, l'aderenza è particolarmente difficile da ottenere nei soggetti che fanno abuso di sostanze; la tossicodipendenza è associata ai più alti livelli di drop-out, negli studi condotti per valutare l'efficacia dell'AZT, anche se i soggetti partecipanti si trovavano in condizioni di degenza ospedaliera (Samet et al., 1992). Ulteriori conferme di questa evidenza sono state riportate da Wall et al. (1995), che hanno rilevato mediante questionario, la presenza di significative difficoltà nel mantenere l'aderenza in oltre la metà dei pazienti tossicodipendenti con infezione da HIV seguiti presso il San Francisco General Hospital. Anche Broers et al. (1994) hanno riscontrato una bassa aderenza in soggetti tossicodipendenti, associata tuttavia a precarie condizioni abitative, basso reddito ed assenza di copertura assicurativa sanitaria, condizioni queste che potrebbero di per sé spiegare il comportamento in oggetto. Singh et al. (1996) in uno studio osservazionale longitudinale condotto su 46 pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale, hanno rilevato una buona aderenza complessiva (definita come l'assunzione di almeno l'80% delle dosi prescritte, verificata sulla base dei registri della farmacia ospedaliera) nel 67% del campione. Una condizione di malessere psicologico si associava frequentemente alla NA. In effetti, una bassa aderenza al trattamento con AZT è stata riscontrata nel 47,4% dei pazienti con una diagnosi psichiatrica e solo nel 19% di quelli senza tale diagnosi (Broers et al., 1994).

L'associazione tra bassa aderenza e fallimento terapeutico (valutato sulla base della carica virale plasmatica) costituisce una delle maggiori preoccupazioni è stata riportata, tra l'altro, da Deeks et al. (1997) e da Montaner et al. (1998). Questi ultimi autori, hanno rilevato che, nel corso delle 52 settimane dello studio INCAS, i pazienti che non assumevano la terapia per più di 28 giorni mostravano una probabilità significativamente minore di raggiungere livelli di soppressione virale soddisfacenti. Uno dei Centri più attivi nella rilevazione dell'aderenza terapeutica e dell'attivazione di strategie volte al suo miglioramento è il San Francisco General Hospital. Chesney e Hecht (1998) hanno riportato i dati di uno studio condotto nel gennaio e febbraio del 1997 presso questo Centro. La metodologia adottata era basata sull'uso di un questionario autosomministrato, alla cui compilazione assisteva un operatore sanitario che interveniva su richiesta del paziente per fornire spiegazioni e chiarimenti. La valutazione della NA procedeva retrospettivamente dal giorno precedente l'intervista in modo da minimizzare il *"recall bias"*. Dei 134 soggetti intervistati, più del 10% riferiva di non aver assunto almeno una dose il giorno precedente e il 30% riferiva di non aver assunto almeno una dose negli ultimi tre giorni. Anche in questo caso, era evidente l'associazione tra aderenza terapeutica ed i parametri biologici di esito: nei pazienti che riportavano tra il 90/100% di aderenza nel recente passato, la carica virale risultava non determinabile nel 60% dei casi; ciò si verificava solo nel 35% di coloro che riportavano meno dell'80% dell'aderenza. Adottando la medesima metodologia di rilevazione, Starace e de Gaetano (1999) hanno valutato la frequenza di NA in un campione di 84 soggetti afferenti all'Ospedale Cotugno di Napoli. Una scarsa aderenza nei 4 giorni precedenti l'intervista è stata riportata dal 10.7% dei pazienti; nello stesso lasso di tempo il 16.7% dei pazienti non ha rispettato lo schema posologico ed il 19.0% dei pazienti non ha seguito le istruzioni fornite in relazione all'assunzione di farmaci specifici. I

motivi principali di NA risultavano essere: la semplice dimenticanza, il trovarsi fuori casa al momento dell'assunzione, l'aver esaurito la scorta di farmaci. La frequenza ridotta di NA rilevata, è stata messa dagli autori in relazione al programma di sensibilizzazione svolto con medici e pazienti per il miglioramento dell'aderenza terapeutica, in corso presso l'Ospedale Cotugno.

Il counselling motivazionale

Il counselling è una particolare tecnica di intervento psicologico, definita dall'OMS come un processo di dialogo e di interazione a due, attraverso cui il counsellor aiuta il cliente a prendere decisioni e ad agire di conseguenza, fornisce informazioni accurate informazione ed un adeguato sostegno psicologico (WHO/GPA, 1995). Ciò che viene a definirsi è, in sostanza, una forma di collaborazione fra una persona, il counsellor, esperta di tecniche comunicative, supportive, risolutive e decisionali e un'altra, il cliente, in stato di necessità di supporto, di orientamento, di informazione e comprensione, il tutto svolto in tempi predefiniti e concordati. Uno degli obiettivi principali del counselling è, quindi, quello di stimolare e mantenere la motivazione nel soggetto ad intraprendere e/o a modificare dei comportamenti. I comportamenti di adesione ad un protocollo terapeutico rientrano tra quelli che può essere necessario modificare, nel caso appaiano manifestamente inefficaci, o sostenere, per garantirne stabilità nel tempo. Nel contesto del miglioramento dell'aderenza al trattamento farmacologico, il counselling motivazionale è tra i presidi più efficaci; esso si avvale di strategie basate sul sostegno, sul *problem-solving* e sulla promozione del *decision-making*. L'obiettivo del counselling motivazionale è quello di aiutare il soggetto a sviluppare ed accrescere la motivazione intrinseca, in modo tale da favorire una condizione in cui egli possa percepire il cambiamento come dovuto a forze interne e non come imposto dall'esterno. In questo senso, lo sviluppo ed il mantenimento di un ruolo attivo da parte del paziente è condizione essenziale, in quanto favorisce la percezione di controllo sulla malattia, che gli permette di gestire al meglio il proprio stato di salute. Sarà quindi necessario comprendere quali informazioni il cliente possiede sulla terapia farmacologica, in termini di efficacia attesa e di preoccupazioni circa la tossicità e/o gli effetti collaterali temuti; al tempo stesso sarà opportuno esplorare le speranze che egli nutre, verificandole nel confronto con la realtà. Sulla base di tali conoscenze, l'operatore dovrà spiegare con chiarezza e completezza le modalità di trattamento: egli dovrà inoltre valutare se la routine di vita del cliente permette la regolare assunzione della terapia e individuare assieme a lui i possibili ostacoli e discutere le possibili strategie che ne consentano il superamento. Infine dovrà delineare i benefici che si intende ottenere e gli effetti collaterali che possono verificarsi, permettendo al cliente, in ogni momento, di esprimere i propri vissuti, le proprie resistenze o incertezze in relazione al trattamento stesso.

Fasi dell'intervento

Una scarsa aderenza può essere riferita spontaneamente dal paziente che segnala le difficoltà incontrate nel rispettare lo schema posologico; è d'altro canto possibile che il me-

dico verificando l'inefficacia del trattamento prescritto, indaghi in modo mirato. Nella pratica clinica quotidiana, un intervento di counselling motivazionale per il miglioramento dell'aderenza terapeutica potrà essere necessario anche in occasione dei cambiamenti di regime terapeutico resi necessari da una insoddisfacente risposta clinica. L'intervento di counselling motivazionale per il miglioramento dell'aderenza al trattamento farmacologico si struttura in fasi successive.

1) La **prima fase** è caratterizzata dalla descrizione dei punti chiave del programma terapeutico. In questa fase è necessario descrivere gli elementi essenziali del protocollo farmacologico che si intende applicare. Il counsellor dovrà sostenere il cliente fornendo informazioni chiare e complete sul trattamento e sulle difficoltà che potrebbe incontrare (ad es. effetti collaterali) utilizzando, se opportuno, una scheda di pianificazione personalizzata alla quale apporterà dei cambiamenti al fine di adeguare il trattamento allo stile di vita ed alle attività quotidiane del paziente. Il counsellor potrà inoltre preparare con il cliente un diario su cui segnare i farmaci da assumere, il numero, l'orario e le attività presumibilmente associabili all'orario di assunzione.

Sono oggi disponibili particolari strumenti dosatori che, utilizzando colori o simboli grafici diversi, aiutano il paziente a raggruppare le diverse compresse da assumere, nelle diverse ore del giorno. Di particolare utilità si è rivelata in questa fase la pianificazione di un piano di lavoro: a) stabilendo un momento della giornata in cui preparare le dosi (ad esempio, la sera prima, o la domenica per la settimana successiva); b) individuando luoghi dove mettere i farmaci coerentemente con gli orari di assunzione; c) programmando in anticipo possibili modifiche della routine. Secondo una modalità da noi non condivisa in quanto scarsamente applicabile nella pratica clinica, il paziente potrebbe "provare" se stesso in una condizione di assunzione multipla di farmaci, sostituendo nei giorni di "prova" i farmaci con sostanze inerti o semplici caramelle.

2) Nella **seconda fase**, l'obiettivo è l'individuazione dei problemi e la ricerca delle possibili soluzioni. Il counsellor dovrà riconoscere le reali difficoltà che il cliente mostra in relazione all'assunzione della terapia e nello stesso tempo identificare quali dosi sono assunte correttamente, quali in modo non corretto ed infine quali non assunte.

Giovanni F., nel corso del colloquio, ha lamentato di essere incapace, per motivi legati ad una condizione di semi analfabetismo, di realizzare un piano di lavoro che gli faciliti l'assunzione giornaliera delle diverse dosi. Il counsellor, valutato il caso, ha proposto l'utilizzo di adesivi su cui sono rappresentate le diverse compresse con la medesima e colore, da applicare nei diversi orari di assunzione, e da associare alle normali attività quotidiane (prendere il caffè, lavarsi, pranzare/cenare, guardare la TV, ecc.).

Alessandro G., ha più volte affermato, durante il colloquio, di avere difficoltà a ricordare di assumere le dosi durante il fine settimana, in quanto è solito trascorrere questi giorni fuori casa e la compagnia degli amici gli fa passare di mente gli orari di assunzione. Il counsellor ha suggerito la possibilità di utilizzare uno strumento, dotato di suoneria identica a quella del telefono cellulare per ricordarsi delle assunzioni nelle fasce orarie in cui le probabilità di dimenticanza sono maggiori.

3) Nella **terza fase**, l'obiettivo è il mantenimento della motivazione per l'aderenza. Il counsellor aiuterà il paziente a scoprire i propri punti deboli e fornirà sostegno per l'impegno che il paziente mostra aderendo al trattamento farmacologico. Una strategia particolarmente utile è costituita dall'esplorazione dell'ambiente sociale del paziente, volta all'identificazione delle persone per lui significative, ossia quelle che provvedono alla sua assistenza aiutandolo a ricordarsi di assumere la terapia così come prescritta. Sarà al tempo stesso necessario rinforzare, attraverso tecniche di feedback, la percezione di auto-efficacia, che facilita il raggiungimento degli obiettivi.

4) La **quarta fase** prevede il monitoraggio nel tempo dell'aderenza. Il counsellor, valutando positivamente gli obiettivi raggiunti, concorderà con il paziente incontri a lungo termine, al fine di mantenere attiva la motivazione. Particolare attenzione andrà posta infine all'eventualità di una ricaduta, ossia del ritorno ai livelli precedenti di NA. Una ricaduta è sempre possibile e può verificarsi per motivi differenti quali un'occasione inattesa che non si riesce a fronteggiare adeguatamente. Essa può verificarsi anche perché il paziente inizia a considerare troppo onerose le rinunce a favore del cambiamento intrapreso. In questo caso il counsellor aiuterà il cliente ad esplorare il precedente e l'attuale modello di comportamento, valutando la probabilità che l'attuale NA possa determinare un peggioramento non recuperabile delle condizioni cliniche. Potrà essere necessario evidenziare al paziente la differenza esistente tra il comportamento attuale e gli obiettivi concordati.

Conclusioni

L'introduzione di nuove associazioni farmacologiche ad azione antiretrovirale ha modificato, negli ultimi anni, la storia naturale dell'infezione da HIV, aumentando la speranza di vita dei pazienti e la qualità della loro esistenza. Va tuttavia considerato che non più del 50% di quanti accedono ai trattamenti antiretrovirali mostra una stabile soppressione della replicazione virale. L'aderenza al trattamento con farmaci antiretrovirali ricopre un ruolo cruciale nel determinare il buon esito della terapia. La letteratura scientifica è unanime nell'indicare la necessità che si stabilisca una stabile, genuina alleanza terapeutica per ottenere e mantenere nel tempo buoni livelli di aderenza. Da questo punto di vista, l'approccio di counselling motivazionale ha mostrato di essere modalità strutturata di intervento, applicabile sia nel paziente che deve iniziare un trattamento, sia in chi ha mostrato evidenze dirette o indirette di scarsa aderenza al trattamento in corso. La semplicità di applicazione ne suggerisce la possibilità di impiego anche da parte di personale "laico", purché adeguatamente formato.

Bibliografia

1. Altice F.L., Friedland G.H., " *The Era of Adherence to HIV Therapy* ", Annals of Internal Medicine, 129, 503-505, 1998.
2. Aversa S., Kimberlin C., Segal R., " *The Medication Attribution Scale: perceived effects of antire-*

- trovirals and quality of life*", *Quality of Life Research*, 7, 205-214, 1998.
3. Bangsberg D., Tullysky J.P., Hecht F.M., Moss A.R., " *Protease inhibitors in the homeless* ", *JAMA*, 278, 63-65, 1997.
 4. Benfield T., Mocroft S., Vella S., Chiesi A., Miller V., Kosmiosis J., Phillips A.N., Lundgren J.D., " *Reduced mortality across Europe in patients infected with HIV: results from the EUROSIDA study* ", *Proceedings of the 12th World AIDS Conference*, Geneva, June 28-July 3 1998, Abs. 12104.
 5. Blaschke T.F., " *Non compliance and resistance to protease inhibitors* ", *Proceedings of the 4th National Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Washington, DC, 1997.
 6. Broers B., Morabia A., Hirshell B., " *A cohort study of drug users' compliance with zidovudine treatment* ", *Archives of Internal Medicine*, 154, 1121-1127, 1994.
 7. Chesney M.A., Hecht F.M., " *Adherence to antiretroviral therapy: an essential element to understanding treatment effect* ", *Proceedings of the 2nd European Conference on the methods and results of social and behavioural sciences - Aids in Europe: New challenges for Social and Behavioural Sciences*, Paris, 1998.
 8. Deeks S., Smith M., Holodny M., Kahn J.O., " *HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians* ", *JAMA*, 277, 145-153, 1997.
 9. Dianzani F., Ippolito G., Moroni M. (a cura di), " *AIDS 1998. Il Contributo Italiano* ", Piccin, Padova, 1998.
 10. Ickovics J., Chesney M., " *Issues regarding antiretroviral treatment for patients with HIV-1 infection* ", *JAMA*, 278, 1233-4, 1997.
 11. Haynes R.B., " *A critical review of the determinants of patients compliance with therapeutic regimens* ", In: Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L. (eds.). *Compliance in health care*. Hopkins UP, Baltimore, 1979.
 12. Janz N.K., Becker M.H., " *The Health Belief Model a decade later* ", *Health Education Quarterly*, 11, 1- 47, 1984.
 13. Kissinger P., Cohen O., Brandon W., Rice J., Morse A., Clark R., " *Compliance with public sector HIV Medical Care* ", *Journal of the National Medical Association*, 87, 19-34, 1995.
 14. Maj M., " *Depressive syndromes and symptoms in subjects with human immunodeficiency virus (HIV) infection* ", *British Journal of Psychiatry*, 30, S117-22, 1996.
 15. Mehta S., Moore R.D., Graham N.M.H., " *Potential factors affecting adherence with HIV therapy* ", *AIDS*, 11, 1665-1670, 1997.
 16. Ministero della Sanità - Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS e le altre Malattie Infettive – " *Aggiornamento delle linee guida sulla terapia dell'infezione da HIV* ", Circolare n.8 del 22/06/98.
 17. Montaner J.S.G., Reiss P., Cooper D., " *A randomized double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients. The INCAS trial* ", *Journal of the American Medical Association*, 279, 930-937, 1998.
 18. Morin M., Moatti J.P., " *Observance et essais thérapeutiques: Obstacles psychosociaux dans la recherche sur le traitement de l'infection par le VIH. Nature* ", *Sciences et Sociétés*, 4, 2-15, 1996.
 19. Morris L.S., Schulz R.M., " *Patient compliance. An overview* ", *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 17, 283-295, 1992.
 20. Muma R.D., " *Zidovudine adherence among individuals with HIV infection* ", *Aids Care*, 7, 4, 1995.
 21. Rosenstock I.M., " *The Health Belief Model and preventive health behaviour* ", *Health Education Monographs* 2, 35-86, 1974.
 22. Sackett D.L., Haynes G.B., Gibson S., Johnson A., " *The problem of compliance with hypertension*

- therapy", *Practical Cardiology* 2, 35-39, 1976.
23. Samet J.H., Libman H., Steger K.A., Dhawan R., Chen J., Shevitz J., " *Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. Type 1: a cross-sectional study in a municipal hospital clinic*", *The American Journal of Medicine*, 92, 495-502, 1992.
 24. Singh N., Squier C., Sivek C., Wagener M., Nguyen M.H., Yu V.L., " *Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance*", *AIDS Care*, 8, 261-9, 1996.
 25. Starace F., " *Aspetti psichiatrici dell'infezione da HIV*", In: Dianzani F., Ippolito G., Moroni M. (a cura di): *AIDS 1998. Il contributo italiano*. Piccin, Padova, 1998.
 26. Starace F., de Gaetano A., *Atti del IV° Convegno di Aggiornamento "AIDS 1999, cosa è cambiato"*, Napoli, 18-19 Febbraio 1999.
 27. Sumartojo E., " *When tuberculosis treatment fails: a social behavioural account of patient adherence*", *American Review of Respiratory Disease*, 147, 1311-1320, 1993.
 28. Tseng, A.L., " *Compliance issues in the treatment of HIV infection*", *American Journal of Health-System Pharmacy*, 55, 1817-1824, 1998.
 29. Wall TL, Sorensen JL, Batki SL, Delucchi KL, London JA, Chesney MA., " *Adherence to zidovudine (AZT) among HIV-infected methadone patients: a pilot study of supervised therapy and dispensing compared to usual care*", *Drug & Alcohol Dependence*, 37, 261-9, 1995.
 30. World Health Organisation – " *Global Programme on AIDS (WHO/GPA). Counselling for HIV/AIDS: A key to caring*", WHO, Geneva, 1995.

ETICA DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI NUOVI FARMACI PER L'AIDS *



Antonio G. Spagnolo **

Istituto di Bioetica, Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università Cattolica del S. Cuore, Roma

Introduzione

La sperimentazione sull'uomo, insieme con la tecnologizzazione e l'uso ideologico della medicina, rappresenta una di quelle aree che è stata teatro di esperienze morali che hanno turbato la società nordamericana degli inizi degli anni '70, quando vennero alla luce abusi che hanno generato profonda sofferenza morale e che a ragione vengono storicamente collocati alle origini stesse della bioetica (1, 2).

Fu, infatti, proprio il campo della sperimentazione sull'uomo - ed in particolare l'ambito di alcune malattie infettive, ancora prive, in quegli anni, di agenti profilattici o terapeutici - a riproporre, dopo il Processo di Norimberga, una riflessione sistematica sull'etica della sperimentazione. Si tratta dei casi ormai classici di abusi di sperimentazione che hanno visto, per esempio, i medici del Willowbrook State Hospital, nello stato di New York (3), inoculare dal 1965 al 1971, in circa 800 bambini gravemente handicappati, ceppi isolati del virus dell'epatite nel tentativo di sviluppare le conoscenze per realizzare una immunizzazione contro la malattia.

Oppure lo studio durato quarant'anni, dal 1932 al 1972 - quando venne bloccato, perché non etico - nel quale un gruppo di 399 braccianti negri dell'Alabama affetti da sifilide vennero lasciati senza terapia, (4, 5) come gruppo di controllo, per valutare la storia naturale della malattia, anche dopo che, alla fine degli anni '40 diventò disponibile la penicillina (*Tuskegee syphilis studies*).

In entrambi i casi, e in altri ancora, quando se ne venne a conoscenza, l'opinione pubblica e la stessa comunità scientifica spinsero perché venissero rispettate alcune condizioni di eticità nell'attuazione di ricerche sperimentali sull'uomo.

* Questo contributo riprende e aggiorna un mio precedente lavoro: " *Condizioni etiche per la sperimentazione di nuovi farmaci per l'AIDS*", pubblicato in P. Cattorini (a cura di), " *AIDS e Bioetica. Materiali e linee-guida per la formazione del personale di assistenza sanitaria*", Istituto Scientifico H San Raffaele - Europa Scienze Umane Editrice, Milano 1992, pp. 69-89.

** Ricercatore confermato dell'Istituto di Bioetica, Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli", Università Cattolica del S. Cuore, Largo F. Vito, 1 00168 Roma (e-mail: istbio@uni.net).

La riflessione bioetica in tema di sperimentazioni cliniche si è dunque sviluppata attraverso una serie di momenti che, iniziati sul piano epistemologico in relazione allo sviluppo del metodo sperimentale stesso - con le sue esigenze di oggettività, riproducibilità degli studi, credibilità - si sono approfonditi in relazione alla rilevazione, appunto, di abusi sistematicamente organizzati di sperimentazione selvaggia sull'uomo e all'emergere, ancora, di una cultura relativa ai diritti dell'uomo. All'indomani del processo di Norimberga, infatti, dove era emerso chiaramente come la medicina poteva essere usata anche per commettere crimini contro l'umanità, emersero due linee di riflessione: una di natura giuridica in campo internazionale che aveva come scopo la formulazione dei "diritti dell'uomo" (e anzitutto quelli in tema di difesa della vita fisica, poiché i crimini peggiori vennero commessi contro la vita fisica dei prigionieri e della popolazione generale); l'altra di natura filosofica che si delineava sempre di più nella ricerca di una fondazione etica e razionale di tali diritti. Sulla prima linea in particolare si è sviluppata tutta una codificazione ad iniziare dalla "Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo" fino a tutte le altre Carte, Dichiarazioni, Convenzioni, Raccomandazioni elaborate da Organismi Internazionali (6, 7). D'altra parte, da quando i farmaci hanno perso con gli anni il carattere magico-suggestivo ed hanno cominciato ad assumere il valore di reali agenti biochimici volti ad influenzare i meccanismi della struttura molecolare, essi sono stati sempre più assoggettati alla verifica sperimentale, prima del loro impiego e durante la somministrazione. Attualmente la sperimentazione farmacologica, pur nascendo da una procedura di laboratorio, a sua volta preceduta da una valida elaborazione teorica e da una sperimentazione sull'animale, compie in ultima analisi il suo itinerario di convalida attraverso la sperimentazione sul destinatario ultimo del farmaco, cioè l'uomo stesso. Ed è proprio questo necessario coinvolgimento dell'uomo, in questa fase - prima che si giunga, cioè, ad una convalida - a sollevare i più dibattuti problemi deontologici ed etici. Prima di valutare questi problemi specifici nell'ambito dei farmaci per l'AIDS ritengo utile accennare a quali siano i valori in gioco in questo campo così da avere alcuni elementi di riferimento in ordine alla ricerca di condizioni di eticità validamente proponibili.

I valori in gioco nella sperimentazione con l'uomo

Il primo dei valori che devono essere richiamati è certamente il valore stesso della sperimentazione, come incremento del sapere scientifico: la sperimentazione clinica, essendo un mezzo necessario per la lotta alla malattia, se condotta in modo corretto e a condizioni eticamente accettabili, come vedremo, non soltanto è lecita ma costituisce un servizio all'uomo e partecipa della bontà e del valore della scienza e per questo è un valore che deve essere riconosciuto e incoraggiato. Questo vuol dire che primo criterio di eticità per una ricerca sperimentale è che essa stessa sia progettata secondo quelle norme universalmente accettate dalla comunità scientifica e che si identificano con uno scrupoloso rispetto del metodo sperimentale. Essendo, però, coinvolto direttamente un soggetto umano in questa ricerca è ovvio che, come valore di pari dignità, emerga quello del rispetto della vita e della integrità sostanziale della persona con cui si sperimenta. La pecu-

liarità dell'azione di sperimentare clinicamente, infatti, è tale che il mezzo e le circostanze con i quali si attua sono rappresentati dall'uomo stesso, sano o malato, feto o embrione, bambino o adulto, handicappato fisico o malato psichico. Si realizza, cioè, una singolare relazione paritetica tra sperimentatore e soggetto di sperimentazione in quanto in tutte le fasi è sempre un uomo il protagonista (chi programma il protocollo, chi conduce la ricerca, chi ne ricava i benefici e chi si sottopone ai rischi, ecc.). La conseguenza di questo è, appunto, che non è sull'uomo che si sperimenta, ma con l'uomo: il soggetto di sperimentazione diventa un collaboratore, una parte integrante, un membro di diritto, oseremmo dire, dell'équipe che sperimenta (8). Per rispettare e promuovere questo valore, dunque, è opportuno che la fase preclinica della sperimentazione (quella in laboratorio e/o sull'animale) debba essere condotta con ogni accuratezza in modo da acquisire il massimo di cognizioni valide e rendere minimo il rischio nella fase applicativa sull'uomo. Un altro valore sul quale ci si deve soffermare è quello del rispetto della libertà e della responsabilità dei soggetti di sperimentazione, attraverso l'acquisizione del loro consenso libero ed informato a partecipare allo studio. E qui è opportuno chiarire la distinzione che deve essere fatta fra sperimentazione terapeutica (*clinical research* di cui parla la Dichiarazione di Helsinki) e sperimentazione non terapeutica o pura (*non-clinical biomedical research* di Helsinki). La prima ha una rilevanza terapeutica diretta sul paziente stesso che è soggetto della sperimentazione, nel senso che, pur potendo i risultati condurre all'acquisizione di nuove conoscenze sul farmaco, il potenziale beneficio deve esserci in primo luogo per il soggetto stesso. L'altra ha come scopo diretto quello di verificare delle ipotesi scientifiche senza correlazione di beneficio con i bisogni del paziente o del volontario sano. In altre parole, lo scopo ultimo di entrambe è certamente quello di rendere disponibile nella società nuovi mezzi terapeutici ma, mentre nella sperimentazione terapeutica emerge anche o prevalentemente una finalità individuale, in quella pura è un beneficio futuro per la società l'obiettivo primario. Questa diversa finalità è rilevante proprio ai fini del consenso informato: infatti, questo, pur dovendo essere sempre richiesto per la sperimentazione terapeutica, può talora essere presunto o delegato quando vi sono gravi ragioni per intervenire con rapidità (per es. farmaco come ultima ragionevole chance, dopo che siano falliti tutti gli altri mezzi terapeutici noti) o in presenza di una incapacità personale, momentanea o permanente, ad esprimere tale consenso. La liceità, in questo caso, si fonda sul fatto che l'obiettivo ricercato è anche - o prevalentemente - un beneficio per il paziente stesso.

Il consenso, invece, deve essere assolutamente personale, esplicito e non delegabile quando si tratti di sperimentazione non terapeutica, il cui vantaggio e scopo, come si è detto, non sono collegati con quel singolo soggetto con cui si sperimenta. La conseguenza logica di questo è che da tale tipo di sperimentazione pura andranno eticamente esclusi, in generale, tutti i soggetti incapaci di dare un consenso pienamente libero, esplicito e consapevole (per es. i bambini, i malati mentali, gli embrioni/feti). Il rispetto di tutti questi valori che abbiamo indicato implica, poi, che la fase clinica della sperimentazione, terapeutica o non, debba sempre presentare una proporzionalità del rischio in relazione al beneficio conseguibile, con la possibilità di sospendere in ogni momento la procedura senza che da questo derivino pregiudizi per il soggetto. È necessario inoltre che la ricerca

venga condotta con competenza da parte dell'équipe investigatrice e con idoneità di mezzi e strutture, competenza e idoneità che devono poter essere valutate preventivamente e in fase di attuazione dello studio da parte di autorità scientifiche, politiche e da Commissioni etico-scientifiche (9).

Il rispetto di questi valori indicati genera spesso un conflitto fra due o più di essi, situazione che sempre più frequentemente emerge in tutti i campi dell'applicazione delle biotecnologie all'uomo. Per la sperimentazione di nuovi farmaci per malattie gravi come lo è l'AIDS, per es., si può porre l'interrogativo se e quali compromessi devono essere fatti nei disegni sperimentali alla luce del principio terapeutico e nel miglior interesse dei soggetti con cui si sperimenta. Ma la possibilità di trovare una risposta non ci sembra tanto raggiungibile con un bilanciamento fra i diversi valori in gioco, come alcuni autori ritengono di dover fare (10), quanto piuttosto in una loro armonizzazione che presupponga il riconoscimento di una "gerarchizzazione" e quindi di una subordinazione fra i valori stessi alla luce di una teoria etica generale fondante (11).

Le peculiarità dell'infezione da HIV

Vi sono alcune importanti differenze fra l'AIDS e altre gravi malattie per le quali si realizzano trials clinici (12): l'AIDS è una malattia epidemica di natura infettiva che induce nei ricercatori grosse aspettative circa la possibilità di trovare efficaci misure di controllo così come è stato fatto per altre malattie infettive in questo secolo. E proprio in conseguenza di questo, inoltre, vi è un impressionante sviluppo di nuovi farmaci proposti come trattamento singolo o in combinazione che chiedono di essere valutati clinicamente, farmaci talora pubblicizzati senza alcuna convalida e che inducono false aspettative nei pazienti. La esigenza, dunque, di sperimentare clinicamente le numerose sostanze di cui è stata ipotizzata l'efficacia solleva, accanto ai già delicati problemi sopra ricordati della sperimentazione in generale, anche alcuni problemi particolari che conducono sovente ad un conflitto fra i valori, con una maggiore difficoltà a collegarli in modo prioritario e ad armonizzarli fra loro.

- A. Innanzitutto, *la mancanza di un modello animale ideale* che fornisca dati indicativi sulla sicurezza e l'efficacia dei farmaci stessi. Da qui un'incognita maggiore nel momento del passaggio all'uomo, situazione che deve comunque essere oggetto della informazione da fornire ai fini del consenso.
- B. Vi è poi un *rapporto rischi/benefici non sempre ben definibile* connesso con la elevata tossicità di molti di questi farmaci. Questo comporta un'attenta valutazione dei criteri di inclusione dei soggetti nonché la necessità di determinare accurati *end points* dello studio che permettano una tempestiva sospensione della sperimentazione quando il rapporto fra effetti collaterali e benefici non risulta vantaggioso. Come si dirà, una costante ed accurata *interim analysis* si impone come istanza etica.
- C. Anche le *particolari caratteristiche psicologiche dei pazienti sieropositivi* o malati di AIDS per i quali si sperimenta richiedono un'attenta valutazione. Se si confrontano questi pazienti con quelli affetti da malattie croniche per le quali ancora si cerca una te-

rapia valida, si vede come i soggetti infettati dall'HIV sono generalmente pazienti più giovani, meglio informati, dai quali proviene una ben precisa ed articolata domanda e che sentono con grande urgenza la necessità che venga fatto qualcosa non intendendo aspettare anni e anni perché un farmaco venga ad essere approvato. Questo fatto, se da un lato permette che ci sia un ampio numero di soggetti disponibili a partecipare alla sperimentazione, dall'altra può portare a tutta una serie di situazioni di *non compliance* che possono inficiare la validità della sperimentazione stessa (13). Alcuni, per paura di ricevere un dosaggio eccessivo, lo "adattano" secondo propri criteri; altri, per aumentare l'efficacia del trattamento, si fanno inserire contemporaneamente in altri protocolli di sperimentazione di farmaci diversi. Per altri ancora, la partecipazione alla sperimentazione di nuovi farmaci rappresenta l'unica possibilità di accedere gratuitamente ad un trattamento per la patologia di cui sono affetti; essi pertanto, pur di entrare nello studio, mascherano alcune situazioni personali così da poter rientrare fra i criteri di inclusione. Infine, è da considerare il particolare condizionamento psicologico ingenerato dall'immaginario collettivo ma anche dalla reale gravità di una simile malattia tale da rendere non sempre effettivamente libero il consenso di tali soggetti.

- D. *L'elevato costo sociale* di molte di queste potenziali terapie può indurre ad una "selezione" dei pazienti da trattare non tanto in base a rigorosi criteri di inclusione quanto piuttosto in relazione a considerazione di ordine strettamente economicistico (per es. "sprecare" farmaci per coloro che continuano a drogarsi e che mostrano così di non volersi reinserire nella società), quando non si tratta di vera e propria discriminazione nei confronti di determinati gruppi sociali (per es. minoranze etniche) o di soggetti che hanno acquisito l'infezione con particolari modalità di contagio (14).
- E. *Per i vaccini*, infine, si presenta - come vedremo - la "necessità" scientifica da un lato di sperimentare nelle fasi preliminari (fase I) su volontari sani a basso rischio di infezione; dall'altro, nelle fasi successive, di essere quasi costretti a "sperare che il soggetto si esponga al rischio" per valutare l'efficacia del vaccino sperimentato.

Questi problemi specifici si aggiungono, come si è detto, ai problemi generali dell'etica del metodo sperimentale. È noto che la migliore possibilità di convalidare un nuovo farmaco - anche non l'unica, per la verità - è rappresentata dalla realizzazione di studi clinici controllati (clinical trials, RCTs): molte interferenze soggettive possono essere eliminate utilizzando il doppio-cieco, randomizzando i soggetti in studio e ricorrendo anche a gruppi di controllo a cui viene somministrato un farmaco già convalidato o un placebo. Ma già l'applicazione di queste metodiche può far sorgere delicati problemi di ordine etico che devono essere attentamente valutati. Per arrivare a definire alcune linee comuni nell'ambito della ricerca in questo campo un gruppo di lavoro multidisciplinare degli USA ha elaborato già da alcuni anni delle raccomandazioni nell'intento di raccogliere un ampio consenso in questo ambito dove, appunto, il consenso è fragile e dove, in ambienti e da persone diversi, l'enfasi può essere posta su un valore piuttosto che su un altro (15). Pur esistendo, infatti, numerosi codici di etica - ad iniziare dalla Dichiarazione di Helsinki del 1964, con le successive revisioni, fino alla recente *Good Clinical Practice* dell'Unione Europea, recepita in Italia con DM del 15/7/97 - questi documenti hanno sempre avuto un carattere generale, limitandosi ad enunciazioni di principio da tradurre, poi, nelle situazioni concrete.

Il gruppo, rappresentativo di diversi interessi - professionali, dei pazienti e della società - ha inteso dirigere queste raccomandazioni sia ai ricercatori che agli uffici governativi, alle industrie farmaceutiche, ai membri dei Comitati di Etica incaricati di valutare i protocolli, agli stessi pazienti partecipanti, alle organizzazioni di difesa dei diritti dei malati di AIDS. Le linee-guida che se ne possono ricavare valgono anche, come è esplicitamente auspicato, per la sperimentazione di nuovi farmaci in generale.

Prendendo spunto da questo autorevole e dettagliato rapporto analizziamo di seguito i diversi aspetti che devono essere considerati - contenuti nei 57 statement del rapporto - ai fini della eticità della sperimentazione di nuovi farmaci per l'AIDS.

Etica del disegno sperimentale

Ben 13 *Consensus Statements* (CS) sono riservati ai criteri di eticità del disegno sperimentale e questo senza escludere minimamente il rigore scientifico del disegno stesso: le attenzioni ai valori etici del rispetto della persona, del beneficio personale e della giustizia sociale devono essere parte integrante del disegno sperimentale in aggiunta alla sua validità scientifica. Viene scoraggiato, cioè, l'inizio di qualsiasi sperimentazione che non risponda contemporaneamente a standard scientifici ed etici.

In questo contesto il RCT viene indicato come lo strumento migliore per valutare nuove terapie e nuovi interventi medici, anche se in alcune circostanze altri disegni possono essere più appropriati. Fra i vari autori si insiste molto, per esempio, sulla necessità di randomizzazione sin dalle prime fasi degli studi clinici (16) e questo per alcuni ben precisi motivi etici il primo dei quali è che, in assenza di una certezza sulla maggiore o minore efficacia del nuovo farmaco rispetto a quelli noti per avere una certa efficacia terapeutica (*absence of clinical equipoise*), la somministrazione senza controllo del nuovo farmaco priva un gruppo di pazienti del 50% delle possibilità di ricevere la migliore terapia.

Gli studi basati, invece, sui controlli storici possono essere molto pericolosi perché il ricercatore è portato a escludere fra i pazienti che dovranno ricevere il nuovo farmaco quelli che hanno una prognosi peggiore o quelli scarsamente cooperanti mentre è ovvio che per i controlli storici vengono inclusi tutti i pazienti che hanno ricevuto la terapia nota. Vi è invece una maggior giustificazione dei controlli storici quando la nuova terapia è proposta per malattie per le quali non si dispone di terapie efficaci o quando l'obiettivo è di aumentare la sopravvivenza o prevenire una grave menomazione. A questo punto si inserisce strettamente il problema del controllo con placebo, modalità che è difficile da giustificare sul piano etico quando l'"*endpoint*" del RCT è appunto la sopravvivenza o una grave menomazione (può essere giustificato, talora, per quelle patologie in cui vi è incertezza o grande variabilità circa la prognosi). È auspicabile che non si ripetano più quegli studi clinici comparsi in letteratura anni fa e già allora ampiamente criticati. Ricordiamo per tutti lo studio (17) contro placebo dell'efficacia dell'adenina arabinoside (Ara-A) nella encefalite da herpes simplex, una malattia con il 70% di mortalità per la quale non erano note cure e trattamenti. Di 50 pazienti con diagnosi di encefalite da herpes simplex, 21 vennero randomizzati al trattamento con Ara-A, 29 assegnati al placebo. I risultati furono che

la mortalità nel gruppo di controllo rimase ovviamente del 70% mentre nei pazienti trattati scese al 28%. La non eticità della sperimentazione, che venne subito rilevata sullo stesso N.E.J.M. dove era stato pubblicato lo studio, risiedeva nel fatto che essendo già dimostrata la non tossicità del farmaco ed essendo già nota la sua efficacia in altre infezioni di herpes simplex tale farmaco avrebbe dovuto essere somministrato a tutti e confrontato con un controllo storico. Effettivamente la sopravvivenza come *end point* non vuol dire necessariamente che il trattamento, sia quello attivo sia il placebo, non possa essere assolutamente cambiato prima del determinarsi della morte: la ricerca nel campo dell'AIDS è in rapida evoluzione e si verifica facilmente che mentre si sta svolgendo un trial si pongano nuovi interrogativi se modificare o no il disegno dello studio. È eticamente doveroso e scientificamente irreprensibile, allora, modificare il trattamento già in atto introducendo nuove sostanze che nel frattempo avessero avuto una qualche validazione; ovviamente, l'aggiunta deve essere fatta ad entrambi i bracci dello studio. Per esempio, nel corso del trial di un nuovo antivirale può essere validamente aggiunto un farmaco per la profilassi delle infezioni opportunistiche o un immunostimolante (trials fattoriali).

È comunque sempre inaccettabile, ritornando al placebo, il suo uso come controllo quando vi sia un'adeguata evidenza che altri trattamenti disponibili migliorano la sopravvivenza o prevengono gravi conseguenze: oltre che nella Dichiarazione di Helsinki tale divieto è espresso anche dal Codice italiano di deontologia medica (FNOMCeO, 1998) il quale all'art. 47 dice che *"in ogni caso di studio clinico, il malato non potrà essere deliberatamente privato dei consolidati mezzi diagnostici e terapeutici indispensabili al mantenimento e/o al ripristino dello stato di salute"*.

Il placebo si giustifica, invece, ad alcune ben precise condizioni (18): quando lo studio è di breve durata, quando si è ragionevolmente certi che la partecipazione allo studio non ritarderà un eventuale accesso del soggetto a terapie che si dimostrassero più efficaci, quando vengano definiti altri *endpoints* "prognostic", piuttosto che la sopravvivenza. A questo proposito si trovano proposti nella letteratura alcuni markers di laboratorio come potenziali surrogati (19, 20) per identificare gli esiti clinici di un trial (per es. il livello di HIV p24 core antigen, la determinazione quantitativa del DNA virale attraverso la polymerase chain reaction [PCR], la conta dei CD4, e così via).

C'è da dire, infine, che laddove è possibile, e comunque quando l'uso del placebo è inaccettabile, deve essere sempre privilegiato un controllo attivo come alternativa al placebo (21). *L'active control equivalence trial* è uno studio clinico in cui l'obiettivo non è di mostrare la superiorità del nuovo farmaco rispetto a quello standard, ma che il trattamento sperimentale ha almeno un'efficacia equivalente (vale a dire che non è peggiore) di quello standard.

Attenzioni etiche vanno pure riservate ai criteri di inclusione/esclusione nei trials; soprattutto nelle fasi II e III essi dovrebbero essere basati sul presupposto che tutti i gruppi interessati dalla ricerca siano eleggibili senza riguardo a sesso, stato socio-economico, uso o meno di droga (droghe lecite o non lecite), stadio della malattia, modalità di contagio, malattia mentale, a meno che la sperimentazione non si rivolga a particolari stadi della malattia. Effettivamente non vi sono ragioni al fatto che l'esclusione di tali soggetti risulti in un migliore interesse per loro o per la comunità scientifica. Nel caso dei tossicodipen-

denti, in particolare, le questioni relative alle interferenze del metadone con i farmaci antitvirali o ad un'influenza sui markers di immunosoppressione non hanno ancora una risposta chiara. Il problema, tuttavia, per questi soggetti, si pone in relazione alla loro capacità reale di partecipare ad un trial clinico; alcuni autori (14) hanno cercato di elaborare degli indici per valutare la *compliance* di questi soggetti ma a tutt'ora non esistono linee guida unanimemente accettate che diano indicazioni sull'inclusione o meno dei tossicodipendenti dai trials e vi può essere, dunque, il pericolo, come si è detto, che ragioni diverse da quelle scientifiche vengano di fatto a realizzare una discriminazione fra gruppi di persone. Più avanti considereremo il caso delle donne in età fertile. Devono, infine, essere ben definite alcune regole etiche per l'interruzione dello studio prima del tempo prefissato (22). Valutazioni intermedie dell'andamento del trial e dei primi risultati (*interim analysis*) dovrebbero poter confermare l'esistenza dei presupposti di eticità che avevano reso accettabile lo studio (livello accettabile di effetti collaterali, consenso dei soggetti, disegno del trial, validità della *null hypothesis*, assenza di altre terapie validate, ecc.). Quando questi presupposti non possono essere confermati nel corso del trial vi è l'indicazione scientifica ed etica ad interrompere lo studio. Di questo si dovrebbe far carico, raccomandano i CS, una commissione che abbia l'autorità di dare indicazioni a questo proposito.

Tutte le difficoltà pratiche incontrate nell'attuazione del protocollo, come pure gli eventi avversi che si determinano devono essere comunicati ad opportuni organismi (Comitati di etica, sponsor, autorità sanitarie). Mentre le informazioni su significativi sviluppi dello studio devono essere comunicati in modo tempestivo ed efficace ai clinici, ai partecipanti allo studio, ai pazienti, ai ricercatori, ai gruppi di "utenti".

Le associazioni dei pazienti e il ruolo dei comitati di etica

A garanzia dei punti precedentemente esaminati sull'etica del disegno sperimentale viene da più parti auspicato il riferimento routinario ad una *community consultation* in cui venga considerata tutta l'articolazione del protocollo - ed eventualmente ancora prima della elaborazione definitiva - alla luce dei diritti dei pazienti, (23, 24) attuando così quella amichevole e collaborativa avventura fra investigatore e paziente. L'idea di una *community consultation*, alla quale i CS dedicano 6 punti (statements 14-19), è stata introdotta nella discussione sull'etica della sperimentazione sin dalla metà degli anni '70, ma è soprattutto in relazione ai problemi etici nei trials per il trattamento dell'AIDS che essa ha avuto un maggiore sviluppo. Essa vuole costituire una risposta all'evidenza che i soggetti arruolati in una sperimentazione, anche se nella maggior parte dei casi corrono effettivamente un rischio modesto, si trovano comunque in una situazione svantaggiata di negoziazione con i ricercatori nell'ambito del procedimento del consenso informato. I pazienti possono temere di sembrare stupidi facendo certe domande, di intaccare la relazione col medico nel caso rifiutano di partecipare allo studio, di mettere in discussione la competenza del ricercatore o del clinico, e così via. Una maggiore familiarità dei potenziali soggetti di sperimentazione con i meccanismi dei protocolli, discussi in riunioni *ad hoc* prima dell'inizio del trial, o quando ancora il protocollo è in preparazione, permette di concretizzare quei

presupposti paritetici, di cui si è parlato, fra ricercatore e pazienti. In particolare, la discussione in gruppo dei disegni sperimentali rende più consapevoli i potenziali soggetti del proprio ruolo decisionale e li predispone ad accettare di partecipare agli studi; sottolinea le attenzioni etiche dei ricercatori per la dignità e i diritti dei partecipanti e la loro rilevanza come persone; rende “chiaro e trasparente” lo studio, senza alcun dubbio sulla onestà del ricercatore e del procedimento; rinforza, attraverso le attenzioni agli interessi della comunità, la convinzione che i rischi e i benefici della ricerca sono distribuiti in modo appropriato. Naturalmente questa consultazione sociale deve essere parte integrante della programmazione della sperimentazione di nuove terapie; non deve solamente fornire un assenso ma deve partecipare attivamente alla elaborazione. Anche i Comitati etici (CE) che regolarmente sono chiamati ad esprimere un parere dovrebbero avere fra i componenti rappresentanti dei diversi gruppi di utenti. Come è noto, il CE, insieme con il consenso informato rappresenta uno dei due strumenti chiamati a protezione dei soggetti di sperimentazione. Si tratta di un organismo indipendente costituito da professionisti medici e non medici, il cui compito è quello di verificare che la sicurezza, l'integrità e il rispetto dei diritti umani dei soggetti che partecipano al trial clinico siano salvaguardati, con ciò rassicurando l'opinione pubblica. Il CE dovrebbe essere costituito ed operare in modo tale che possano essere obiettivamente ed in modo imparziale valutati alcuni punti. Il recente documento sulla GCP dell'Unione Europea, e i successivi decreti ministeriali che hanno reso obbligatorio il parere del CE prima di iniziare qualsiasi sperimentazione sull'uomo indicano in modo dettagliato quali siano le procedure di funzionamento e i punti del protocollo che devono essere esaminati da tali organismi (25). Il parere favorevole del CE sul protocollo risulta indispensabile, come si è detto, per iniziare qualsiasi sperimentazione sull'uomo e tanto lo sponsor quanto il ricercatore devono tener conto delle raccomandazioni formulate dal CE al fine di rendere eticamente più accettabile il protocollo stesso. Il ricorso alla community consultation e al parere dei CE può aiutare i soggetti ad aderire con maggiore facilità al protocollo. Ovviamente questo non esime i medici curanti dei pazienti dall'obbligo di agire nel migliore interesse per loro e di fornire informazioni accurate circa la rispondenza con i criteri di inclusione. Spesso, infatti, è il medico curante che fa da tramite fra ricercatore e soggetto accettando di includere i propri pazienti nel protocollo; ma una volta che essi hanno fatto questo hanno l'obbligazione di portare a termine lo studio in modo corretto. Affinché continui ad esserci una buona adesione al protocollo - da parte del paziente come del suo medico curante - è necessario però allargare i criteri di inclusione, permettere l'uso di farmaci fuori del protocollo, assicurare cure adeguate sia per coloro che partecipano allo studio che per gli esterni: tutto ciò può ridurre l'incidenza di contraffazione dei criteri di inclusione.

Etica del consenso informato

Anche per la sperimentazione di nuovi farmaci per l'AIDS devono essere mantenuti tutti gli standard accettati del consenso informato, soprattutto in relazione ai rischi per la salute e per il benessere dei partecipanti e agli obiettivi. Inoltre, proprio in relazione ad una malattia

come l'AIDS non si può mai ritenere accettabile un consenso presunto o implicito neppure per quelle situazioni per cui il malato potrebbe subire un danno da una informazione completa sul significato della sua malattia: per le caratteristiche epidemiologiche di una tale infezione, in cui può essere minacciata l'integrità fisica di diverse persone che sono intorno al soggetto, ci sembra che sia preminente la informazione sulle eventuali conseguenze di questa, e presupposto indispensabile affinché il soggetto possa responsabilmente modificare la propria condotta. È questo del resto il senso dell'obbligazione morale contenuta nel Documento IX della Commissione Nazionale per la Lotta all'AIDS: informare ed informarsi è il primo imperativo etico.

Sul tema del consenso informato, in generale, qualcuno esprime la sua perplessità ritenendolo un mito che di fatto non si realizza mai nella pratica; per altri rappresenta un elemento che riduce il numero di soggetti che accettano di partecipare allo studio anche in sperimentazioni terapeutiche. In quest'ultimo caso, per esempio, capita che per evitare un eccessivo rifiuto si proceda all'assegnazione di essi ai due bracci del trial senza alcuna informazione e senza alcun consenso. Uno schema di questo tipo viene anche giustificato eticamente da qualche autore soprattutto per sperimentazione di due trattamenti per i quali non vi sia motivo di supporre a priori che uno sia superiore all'altro, o quando nessuno abbia interesse ad applicarne uno piuttosto che l'altro, e comunque non vi sia assolutamente alcun rischio per il paziente. A noi sembra che, anche con la minima informazione volontariamente taciuta, pur giustificata dal "fin di bene" o dal fatto che i rischi sono praticamente nulli si toglie l'opportunità al soggetto di collocarsi nella situazione di una libera scelta. E se vi è un qualche merito nello scegliere di sottoporsi ad un rischio, anche per il beneficio di altre persone, non vi è né merito né dignità nell'essere scelto da altri, per quanto nobile possa essere il fine. Pertanto, ogni volta che si procede ad uno studio sperimentale, indipendentemente dal rischio che è insito, è necessaria la consapevolezza del paziente di farvi parte e di esprimere previamente un consenso. Solo dopo che il soggetto è stato informato su tutto il protocollo (del fatto che sarà assegnato a caso ad uno dei due trattamenti, che né lui né il ricercatore sapranno quale farmaco prenderà, che potrà o no prendere un placebo, ecc.) può liberamente decidere di prendervi parte o meno. Se vi è una informazione che condiziona la scelta del paziente di partecipare allo studio, è proprio quella informazione che deve essere data perché si parli realmente di rispetto dell'autonomia del paziente.

Alcuni Autori (26, 27) hanno cercato di ovviare ad un elevato numero di rifiuti del consenso - in conseguenza della informazione fornita - proponendo alcuni disegni alternativi di sperimentazione nei quali l'informazione è relativa solo ad una parte dello studio, tacendo su altri aspetti. È evidente, però, che sul piano etico tali "strategie" siano del tutto inaccettabili.

Altri ritengono che risolvere il problema etico principalmente attraverso il meccanismo del consenso informato non apparirebbe del tutto soddisfacente perché rigetterebbe una responsabilità, che è primariamente dello sperimentatore, sulle spalle di chi è forse nelle peggiori condizioni per giudicare e decidere. Viene pertanto ipotizzato che sarebbe ragionevole, nell'interesse del paziente e ai fini della migliore salvaguardia dei suoi diritti, contenere l'informazione entro ambiti di facile comprensione evitando di aggiungere inu-

tili ansie a quelle già derivanti dalla malattia. Non mettiamo in dubbio che sia estremamente difficile fornire una informazione ben comprensibile anche a chi non sia del tutto digiuno di conoscenze biomediche, ma allora il problema non è non informare perché è difficile farlo, quanto piuttosto educare i ricercatori a informare in modo adeguato. Né può essere addotto come giustificazione il fatto che molti studi (26) avrebbero rilevato risultati deludenti in termini di reale comprensione da parte dei pazienti delle informazioni fornite (28). Rifiutare alcune informazioni che potrebbero essere determinanti per il consenso ci sembra rappresenti una delle peggiori espressioni del paternalismo medico che neppure con il coinvolgimento di un Comitato Etico che valuti il protocollo si potrebbe eliminare. Ci sembra, pertanto, che alcuni punti fissi debbano essere sempre salvaguardati nella informazione da fornire al paziente, e su questo anche le GCP europee hanno previsto alcune indicazioni dettagliate. Esse raccomandano che le informazioni dovrebbero essere fornite sia oralmente che per iscritto, lasciando al soggetto il tempo sufficiente per decidere se partecipare o no. Nessuno deve essere obbligato, implicitamente o esplicitamente, a partecipare alla sperimentazione. Ai soggetti, ai loro familiari, ai tutori e, se necessario, ai rappresentanti legali, devono essere offerte ampie opportunità di chiedere informazioni sui dettagli della sperimentazione e le informazioni fornite devono essere tali da esplicitare chiaramente che il rifiuto di partecipare o l'abbandono della sperimentazione in qualsiasi momento non comporterà alcun danno per il soggetto né comprometterà le successive cure.

Fra le informazioni che devono essere date al soggetto, e che devono essere oggetto di un esplicito consenso da parte sua, vi è anche il fatto che tutti i suoi dati personali potranno essere esaminati, durante la valutazione dei risultati (audit), da parte delle autorità competenti o da persone specificamente autorizzate; tuttavia i dati saranno considerati strettamente riservati e non pubblicizzati in alcun modo, in ciò non contravvenendo a quanto previsto dalle legislazioni sulla privacy.

Nel campo dell'AIDS questa garanzia di riservatezza risulta quanto mai opportuna. L'informazione, infine, deve essere continuamente aggiornata: quando nel corso dello studio dovessero diventare disponibili ulteriori informazioni che possono essere rilevanti per il trial stesso, queste devono essere fatte conoscere ai soggetti, affinché il consenso si possa dire realmente informato.

L'ottenimento di un consenso realmente informato su tutto ci sembra, dunque, un imprescindibile requisito etico che non è immediatamente in conflitto con la decisione del paziente di partecipare allo studio: per quanto si possano avere difficoltà ad ottenere un consenso a queste condizioni occorre che vengano arruolati dei veri volontari; solo l'autenticità dei volontari può ovviare all'effetto spersonalizzante costituito dall'essere trattati come "prove" o come "campioni". Il paziente che volontariamente e completamente informato decida di partecipare al trial può così esercitare pienamente la sua autonomia ed affermare pienamente la sua umanità che si esprime nell'aiutare gli altri, magari nello stesso tempo che egli si trova nel bisogno.

Una specifica attenzione deve essere posta per gli studi condotti in popolazioni dove l'infezione ha particolari caratteri di gravità e dove vi è inadeguatezza di servizi sanitari primari e di adeguato supporto psicosociale, condizioni, queste, che compromettono la libertà di

partecipazione e l'adeguatezza del consenso. A questo proposito, raccomandano i CS, le istituzioni sanitarie in cui viene svolta attività di cura e di ricerca dovrebbero garantire tutte le cure necessarie per tutti i soggetti che non entrano nello studio o che decidono di non accettare la partecipazione. In ciò bisogna evitare l'ambiguità del rapporto medico-paziente e soggetto-ricercatore quando il medico opera contemporaneamente come medico-curante e come ricercatore.

Popolazioni speciali di soggetti di sperimentazione

È questo un argomento molto delicato della sperimentazione clinica e particolare per la sperimentazione di farmaci per l'AIDS. I CS riservano ben 28 punti, la metà di tutto il rapporto. In essi viene ribadito che nessun gruppo deve essere categoricamente escluso dalla sperimentazione di nuove terapie sulla base dell'età, sesso, stato mentale, luogo di residenza, restrizione della libertà, o altre caratteristiche economiche e sociali. Occorre, al contrario, che vengano compiuti sforzi per raggiungere quei gruppi esclusi da precedenti studi, pur con le dovute attenzioni per questi gruppi particolarmente vulnerabili.

A) *I bambini e gli adolescenti* storicamente sono stati sempre poco rappresentati nei trials clinici, proprio per queste difficoltà ad individuare il loro reale miglior interesse. Così, frequentemente, l'intervento terapeutico nelle patologie pediatriche tiene conto di una estrapolazione dei risultati della sperimentazione sull'adulto, non sempre con buoni risultati. Nel caso dell'AIDS pediatrico la ricerca deve poter validare le terapie, a condizioni ben precise, direttamente sui bambini per offrire loro una maggiore garanzia di efficacia e tollerabilità (29). È ovvio, per quanto si è detto nei principi generali che l'inclusione di questi pazienti viene considerata eticamente accettabile soltanto se è condotta a scopo terapeutico, a vantaggio degli stessi singolarmente presi e comunque con il consenso dei genitori o dei tutori. In particolare, per i bambini fino a 13 anni non viene ritenuta appropriata la sperimentazione di nuovi farmaci prima dei 15 mesi (non validità di tests per rilevare una vera infezione da HIV). È accettabile, invece, la sperimentazione di agenti proposti per prevenire la trasmissione perinatale.

Riguardo alle fasi della sperimentazione, la I e la II possono prevedere bambini solo dopo dimostrazione di sicurezza ed efficacia nelle fasi analoghe condotte sull'adulto; nelle fasi II e III parallelamente agli studi sull'adulto. Particolari attenzioni dovranno essere rivolte ai supporti psicosociali e alle caratteristiche del tutore in caso di mancanza dei genitori o della patria potestà. I medici curanti dovranno essere sempre consultati prima dell'inclusione nello studio.

Per gli adolescenti, secondo quanto previsto dalla corrente revisione della Dichiarazione di Helsinki (Somerset West, 1996), è indispensabile che vi sia una loro scelta attiva oltre quella dei genitori o dei tutori. Occorre, infatti, introdurre una distinzione tra capacità reale e capacità giuridica di consenso informato: in ordine al consenso altro è il bambino di 5 anni altro è il ragazzo di 15 anni - che può, ad esempio, anche contrarre valido matrimonio. Vi sono inoltre sperimentazioni non terapeutiche in cui il rischio è pressoché nullo, come ad esempio il prelievo di alcuni cc. di sangue. In questi casi è ac-

cettabile, ci sembra, far riferimento ad una sorta di integrazione/identificazione del consenso dei genitori o dei legittimi rappresentanti con l'esplicito consenso del minore che abbia l'uso della ragione: essendo questi capace di atti di generosità può accettare, se istruito, anche un atto di altruismo che comporti qualche rischio.

- B) *Le donne in età fertile*, pur essendo a crescente rischio di infezione da HIV, rappresentano di fatto solo il 10% dei soggetti inclusi nei trials clinici. È evidente che tale dato è in relazione con le attenzioni con la situazione di possibile gravidanza a cui esse possono andare incontro. I CS ritengono che per le donne in età fertile non debba esservi una esclusione categorica se si tratta di farmaci potenzialmente salva-vita e non esistono altre terapie. Se tuttavia si dimostra un serio rischio per il feto, la disponibilità di terapie alternative ugualmente efficaci, un beneficio atteso molto piccolo allora è opportuno escluderle (30). Effettivamente, finché si tratta dell'uso di un farmaco già validato, il cui impiego ai fini della patologia in atto o ai fini preventivi non è rinviabile, si pone con tutta legittimità il discorso della proporzionalità terapeutica e dell'eventuale danno fetale indiretto che dovesse verificarsi. Quando invece si tratta ancora di validare il nuovo farmaco ci sembra che vi siano numerose riserve ad includere donne fertili o gravide. Nel primo caso, inoltre, non può essere imposta una contraccezione: di questa e della sua efficacia il ricercatore, può eventualmente tenerne conto ai fini della inclusione nello studio.
- C) Per i *prigionieri* si deve garantire la protezione della loro riservatezza, assicurata l'equità, limitata la possibilità di ulteriore discriminazione e stigmatizzazione. Il consenso può essere validamente espresso da loro.
- D) Anche per i malati mentali, le persone disabili e, in generale, nel caso di *soggetti incapaci* di dare un consenso personale l'inclusione nei RCTs di questi soggetti è accettabile e doverosa se il CE esprime parere favorevole e se la partecipazione di questi soggetti offre loro la possibilità di beneficiare personalmente. Anche in questo caso ci deve essere comunque l'attestazione di consenso firmata da qualcuno (un testimone o di un familiare o di un rappresentante legale), a meno che non vi sia un'opposizione materiale del paziente. C'è da dire, infine, che la morte sicura a breve scadenza non cambia né la natura né la misura della protezione morale per cui sul paziente con chiara prognosi infausta o sul malato terminale non può essere effettuata alcuna sperimentazione che non si giustifichi anche con un eventuale, seppur lontano beneficio per il paziente stesso in un disperato, estremo tentativo terapeutico con un nuovo prodotto.
- E) Recentemente si è sviluppato un dibattito relativamente alla sperimentazione nella *popolazione dei Paesi in via di sviluppo*. La vicenda è nota: i risultati dell'*AIDS Clinical Trials Group Study 076* (ACTG076) (31), un trial randomizzato placebo-controllato, avevano dimostrato come la zidovudina, somministrata per via orale alle donne HIV-positive in gravidanza, per via endovenosa durante il travaglio del parto e successivamente somministrata anche ai bambini in età perinatale, riduceva l'incidenza dell'infezione da HIV di due terzi: questo regime terapeutico avrebbe salvato la vita di uno ogni sette bambini nati da madre HIV-positiva. Questi risultati, emersi già nel corso di una analisi intermedia, erano talmente evidenti che per motivi etici la sperimentazione venne interrotta e i dati pubblicati. Il *Public Health Service* degli USA raccomandò l'im-

piego di tale protocollo per tutte le donne HIV-positive in gravidanza, in precedenza non trattate con zidovudina. In pratica, il protocollo usato nell'ACTG076 divenne un protocollo standard per le donne HIV-positive.

Successivi studi clinici effettuati sempre negli Stati Uniti avevano confermato come il protocollo ACTG076 abbia prodotto effettivamente una diminuzione del 50% o più nell'incidenza della trasmissione perinatale dell'HIV. Ma, nei Paesi in via di sviluppo, soprattutto dell'Africa sub-sahariana e dell'Asia, dove si prevede che nel 2000 ci saranno circa sei milioni di donne in gravidanza infettate con il virus HIV, tutti i potenziali benefici di questo protocollo sembrano non essere possibili a causa dell'esorbitante costo del farmaco nella maggior parte di questi Paesi. Ciò ha stimolato la ricerca a trovare un protocollo di pari efficacia ma ad un costo minore: occorreva però anche definire un disegno sperimentale adeguato a tale scopo. Perciò, nel 1994 a Ginevra, un gruppo di esperti convocati a tal proposito dall'OMS, concluse che "le sperimentazioni placebo-controllate rappresentavano la migliore opzione per una rapida e scientificamente valida valutazione dei protocolli terapeutici con farmaci antiretrovirali per la prevenzione della trasmissione perinatale dell'HIV". Queste conclusioni, contenute in un documento dell'OMS non pubblicato, sono state successivamente citate come giustificazione per i trials successivamente svolti nei Paesi in via di sviluppo, la maggior parte dei quali eticamente discutibili in quanto non erano previsti quei trattamenti profilattici, di riconosciuta efficacia, che avrebbe evitato l'infezione da HIV a centinaia di bambini nati da madri HIV-positive. A questo proposito vennero progettati 18 trials il cui obiettivo era la prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV per mezzo di diversi trattamenti: farmaci antiretrovirali come la zidovudina (con un regime terapeutico meno costoso e complesso di quello dell'ACTG076), la vitamina A e i suoi derivati, il lavaggio vaginale *intrapartum* e una forma di immunoterapia per l'HIV. Gli unici due trials effettuati negli Stati Uniti non prevedevano nessuna limitazione all'accesso alla terapia con zidovudina o altri farmaci antiretrovirali. Invece, tutti gli altri trials, condotti in Paesi in via di sviluppo - quali Costa d'Avorio, Uganda, Tanzania, Malawi, Tailandia, Etiopia, Burkina Faso, Zimbabwe, Kenia, Repubblica Dominicana e Sud Africa - escludevano, tranne in un caso, la maggioranza dei pazienti dalla terapia con farmaci antiretrovirali (32).

Queste sperimentazioni hanno violato, tra l'altro, le direttive 8 e 15 delle *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects* emanate a Ginevra nel 1993 dal *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS). Nella Direttiva 15, infatti, si raccomanda che "gli standards etici applicati (nei Paesi ospitanti) non devono essere meno esigenti di quanto lo sarebbero se la ricerca fosse condotta nel Paese che sponsorizza lo studio".

Riguardo ai trials che impiegano i farmaci antiretrovirali, mentre vi è ampia concordanza tra tutte le parti circa la gravità del problema della trasmissione perinatale dell'HIV, sulla necessità di sviluppare questo ambito di ricerca clinica anche nei Paesi in via di sviluppo e di identificare delle strategie terapeutiche o profilattiche, similmente efficaci ma ad un minor costo, invece, l'unico punto di divergenza consiste nella definizione del più idoneo gruppo di controllo da impiegare nella valutazione comparativa di queste sperimentazioni.

Chi ha promosso e sostenuto il placebo come confronto ha sostenuto che nei Paesi in via di sviluppo lo standard di cura, in tali situazioni, sarebbe stato sovrapponibile ad un "terapia" con placebo. Tale asserzione evidenzia, *in primis*, un errato concetto di standard di cura, visto che in questi Paesi esso non è basato sulla definizione di trattamenti alternativi o su dati clinici precedenti, ma è semplicemente imposto da (disastrati) sistemi economici che non possono conformarsi ai prezzi stabiliti dalle multinazionali farmaceutiche. Inoltre, questa scelta contravviene palesemente alla direttiva del CIOMS precedentemente citata, tanto più che la zidovudina è abitualmente fornita gratuitamente dalle industrie farmaceutiche per l'impiego nei trials clinici. In definitiva, l'accettazione di uno standard di cura *ad hoc* per i Paesi in via di sviluppo, diverso da quello dei Paesi promotori della sperimentazione, condurrebbe a gravissime discriminazioni sui soggetti di sperimentazione, con il rischio di incentivare abusi su quelle persone che hanno, per motivi economici, minor possibilità di accesso alle cure sanitarie. Ci riferiamo, in particolare, la possibilità di incoraggiare la scelta di condurre nei Paesi più poveri sperimentazioni cliniche non eticamente giustificabili nei Paesi occidentali.

Questo proliferare di sperimentazioni cliniche nei Paesi in via di sviluppo evidenzia l'assenza di norme specifiche - ad eccezione delle richiamate direttive del CIOMS - che tutelino i soggetti di sperimentazione in questi Paesi dove generalmente mancano regolamentazioni e strutture di controllo locali.

Le stesse recenti *Good Clinical Practice* dell'Unione Europea, valide anche per Giappone e Stati Uniti, non fanno alcuna menzione su tale tipologia di studi: eppure i trials sulla profilassi della trasmissione perinatale dell'HIV sono gli ultimi di una lunga serie di studi eseguiti in Paesi in via di sviluppo.

È dunque opportuno che gli studi nei Paesi in via di sviluppo abbiano fra gli obiettivi quello di beneficiare le popolazioni di quei Paesi e non quelle dei Paesi che fanno sperimentazione (33, 34): non può essere, infatti, *mai* giustificabile, sia eticamente sia, ancor prima, scientificamente, la negazione ai soggetti di sperimentazione del "miglior trattamento disponibile" evocando lo standard di cura "locale". Avallare lo standard di cura locale significherebbe accettare nella sperimentazione clinica un relativismo etico che potrebbe condurre ad una sorta di "colonialismo" della ricerca clinica in questi Paesi. La ricerca clinica deve, invece, operare per il bene universale della salute dell'uomo, contribuendo ad attenuare la frattura tra società ricche e sviluppate e società povere ed emarginate dalle politiche economiche internazionali. Perciò, i trials clinici, se condotti secondo i principi riconosciuti dell'etica della sperimentazione, possono rappresentare per le popolazioni dei Paesi in via di sviluppo una speranza da condividere con altre persone, magari in condizioni socio-economiche differenti, ma ugualmente sofferenti: una speranza comune nella sofferenza, al di là di ogni barriera di nazionalità e condizione sociale.

Il caso dei vaccini

Problemi etici particolari emergono nella progettazione ed esecuzione dei trials clinici per i vaccini preventivi dell'AIDS. Rimandiamo alla letteratura specifica per questo aspetto (35).

Qui richiamiamo solamente alcuni problemi che possono sorgere nelle diverse fasi della realizzazione di un vaccino.

- Nella *fase I*, per esempio, che è finalizzata alla valutazione della sicurezza e immunogenicità del vaccino sperimentale - mancando un modello animale ideale - il razionale prevede, generalmente, l'arruolamento di volontari sani a basso rischio di infezione con HIV. Il motivo è che un'infezione naturale nel corso del trial inficerebbe i dati ottenibili in questa fase. Ciò comporta ovviamente una accurata anamnesi relativa, per esempio, ai partners sessuali dei volontari che può arrivare fino allo screening sierologico di essi, con tutti i problemi di riservatezza e di consenso informato che ne conseguono. Sempre in questa fase, il rischio medico per i volontari deve essere valutato in rapporto al loro basso rischio di infezione, e a tale rischio deve essere comunque aggiunto il rischio acuto che è comune a tutte le somministrazioni di vaccini virali. Si tratta della possibilità teorica per il volontario di essere più esposto alla malattia in un eventuale successivo contatto con il virus - per la capacità che hanno gli anticorpi indotti dal vaccino a facilitare l'*uptake* del virus da parte dei macrofagi/monociti; della possibilità remota per i contatti dei volontari trattati con vaccini vivi ottenuti mediante ricombinazione genetica, di sviluppare una sieroconversione con tutto quello che una condizione di questo tipo comporta sul piano della vita sociale degli individui. È ovvio che un CE che revisioni il protocollo sperimentale dovrà richiedere e ottenere dai ricercatori tutte le garanzie per minimizzare il verificarsi di questi rischi sul volontario sano prima di esprimere un parere positivo.
- In *fase II*, con i dati ottenuti dalla fase precedente, si passa alla somministrazione del vaccino ad un più largo numero di volontari comprendendo anche soggetti a rischio e si propone un ulteriore approfondimento dei dati relativi alla sicurezza, immunogenicità, identificazione di un dosaggio ottimale. In questa fase come in quella successiva si pone il problema di chi arruolare nel trial - si pensi alla possibilità di includere popolazioni speciali (neonati di madri sieropositive, bambini emofilici, detenuti, ecc.) - di come distribuire i rischi in relazione ai possibili benefici che si potranno ottenere.
- La *fase III* è decisiva per la valutazione dell'efficacia del vaccino nella popolazione ad alto rischio. Dal punto di vista etico, però, ci sembra che non ci si possa accontentare di somministrare il vaccino ai soggetti a rischio e "stare a guardare", aspettando che il soggetto si infetti per valutare se il vaccino è efficace o meno (lasciando, cioè, che il soggetto persista nel suo comportamento a rischio). Quale occasione più opportuna, che a noi sembra anche moralmente obbligatoria, perché in questa fase venga associato un efficace counselling, il quale aiuti a rimuovere, ove possibile, le cause di rischio - anche se questo dovesse significare vedere ridotta la possibilità di valutare l'efficacia del vaccino nel caso che il counselling fosse, da solo, sufficiente a rimuovere o limitare le cause di infezione (36).

L'armonizzazione tra il bisogno scientifico di determinare l'efficacia del vaccino e l'obbligazione etica di rimuovere con appropriato counselling i comportamenti a rischio non è impossibile e viene risolta dai diversi autori con l'uso su larga scala di un controllo randomizzato con placebo: per tutti i pazienti consenzienti arruolati viene programmato il counselling e in modo randomizzato essi vengono introdotti nei due bracci della speri-

mentazione con due gruppi paralleli, uno che riceve il vaccino e l'altro un placebo (l'assenza di qualsiasi altra terapia preventiva standard rende in questo caso accettabile l'uso del placebo a condizione, appunto, che in entrambi i gruppi si faccia il counselling preventivo).

Conclusioni

L'analisi dei diversi aspetti della sperimentazione di nuovi farmaci per l'AIDS ha mostrato come debba essere articolata ogni considerazione sulle condizioni etiche per la sperimentazione stessa. In particolare, emerge da questa analisi la convinzione che la soluzione dei diversi problemi etici e dei conflitti che emergono non può avvenire privilegiando in modo riduttivo o solamente la libertà della ricerca scientifica o solamente la libertà dell'individuo di sottoporsi o meno alla sperimentazione o, ancora, solamente l'utilità sociale in termini di costi/benefici: sopra questi singoli valori, e come punto di contatto fra essi, deve essere considerato il valore della persona umana nella sua totalità e concretezza, valore che armonizza le esigenze della libertà della ricerca, dell'autonomia personale, dell'intervento terapeutico, della prevenzione e dell'intervento sociale. E se non si può giungere a garantire l'integrità fisica del soggetto senza la prospettiva di un suo rilevante beneficio, se si dubita che un trattamento possa essere realmente efficace, se non si può ottenere un consenso pienamente informato, si dovrà avere l'onestà etica anche di rinunciare alla sperimentazione. Chi, del resto, crede veramente nell'uomo deve riconoscere che la scienza non è il valore più grande al quale tutti gli altri debbano essere subordinati. Ma molti strumenti si offrono per giungere ad una concreta armonizzazione tra il progresso della scienza e il sostegno della vita dell'uomo attraverso il quale si compie la sperimentazione, tra il bene della singola persona che si sottopone alla sperimentazione e il bene comune, quello di tutte le persone a cui l'eventuale successo della sperimentazione può portare vantaggio. La valutazione sempre più frequente dei protocolli da parte di Comitati di Etica competenti, l'esame sociale dei protocolli come si realizza nella *community consultation* si pongono in questa direzione. Attraverso essi scienza ed etica si incontrano, annullando quell'apparente conflitto fra verità scientifica e verità etica. Anzi, i risultati sono quelli di una scienza che non solo è più solida dal punto di vista etico, ma è esternamente più valida e più ricca sul piano teorico.

Bibliografia

1. Jonsen A.R., Jameton A.L., Lynch A., *"Medical ethics, history of: North America in the twentieth Century"*, In: W.T.Reich (ed.), *Encyclopedia of Bioethics*. Free Press, New York 1978, pp. 992-1001.
2. Reich W.T., *"La bioetica negli Stati Uniti"*, In: C. Viafora (a cura di), *Vent'anni di bioetica*. Fondazione Lanza, Padova 1990, pp. 141-175.
3. Veatch R.M., *"Case studies in medical ethics"*, Harvard University Press, Cambridge 1977, pp. 274-277.

4. Beecher H.K., " *Ethics and clinical research*", The New England Journal of Medicine 1966, 274: 1354-1360.
5. Jones J.H., " *Bad Blood* ", Free Press, Macmillan, New York 1981, pp. 171-187.
6. Torrelli M., " *Le médecin et les droits de l'homme* ", Paris: Berge-Levrault, 1983.
7. Spagnolo A.G., " *Human experimentation - From human rights to biomedical ethics*", in: J. Glasa (ed.), " *Contemporary Problems of Medical Ethics in Central Europe*", Council of Europe - Institute Medical Ethics & Bioethics, Bratislava 1993, pp. 25-30.
8. Veach R.M., " *The patient as a partner: a theory of human-experimentation ethics*", Indiana University Press, Indiana 1987.
9. Spagnolo A.G., " *La protezione dei soggetti di sperimentazione: ruolo e procedure operative dei Comitati di Etica*", In: Spagnolo A.G., Sgreccia E.(a cura di), " *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*", Editrice Vita e Pensiero, Milano 1994, pp. 113-140.
10. Beauchamp T.L., Childress J.F., " *Principles of biomedical ethics*", New York, Oxford University Press, 1994.
11. Spagnolo A.G., " *Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica*", In: Spagnolo A.G., Sgreccia E.(a cura di), " *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*", Editrice Vita e Pensiero, Milano 1994, pp. 51-69.
12. Byar D., " *Design considerations for AIDS trials*", J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3(Suppl.2): S16-S19.
13. Arras J.D., " *Non compliance in AIDS research*", Hastings Center Report, 1990, 20(5): 24-32.
14. Craven D.E., Liebman H.A. et al., " *AIDS in intravenous drug users: issues related to enrolment in clinical trials*", J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3(Suppl.2): S45-S50.
15. Levine C., Neveloff Dubler N., Levin R.J., " *Building a New Consensus: Ethical Principles and Policies for Clinical Research on HIV/AIDS*", IRB: A Review of Human Subjects Research 1991, 13(1-2): 1-17.
16. Chalmers T.C., " *The need for early randomization in the development of new drugs for AIDS*", J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3(Suppl. 2): S10-S15.
17. Whitley R.J. et al., " *Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis*", N.E.J.M. 1977, 297: 289.
18. Freedman B., " *Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose*", IRB: A Review of Human Subjects Research 1990, 12(6): 1-6.
19. Moss A.R., " *Laboratory markers as potential surrogates for clinical outcomes in AIDS trials*", J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3(Suppl. 2): S69-S71.
20. Amato D.A., Lagakos S. W., " *Considerations in the selection of end points for AIDS clinical trials*", J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3(Suppl. 2): S64-S68.
21. Cooper E.C., " *Active control equivalence trials*", J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3(Suppl.2): S77-S81.
22. Hauptman L., Segreti A., " *Analysis and interpretation of trial results*", J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3(Suppl.2): S134-S136.
23. Herxheimer A., " *The rights of the patient in clinical research*", Lancet 1988, II: 1128-1130.
24. Melton G.B., Levine R.J. et al., " *Community consultation in socially sensitive research. Lessons from clinical trials of treatments for AIDS*", American Psychologist 1988, 43(7): 573-581.
25. Spagnolo A.G., Bignamini A.A., de Franciscis A., " *I Comitati di Etica fra linee-guida dell'Unione Europea e decreti ministeriali*", Medicina e Morale 1997, 6: 1059-1098.
26. Rosner F., " *The ethics of randomized clinical trials*", Am. J. Med. 1987, 82: 283.
27. Gifford F., " *The conflict between randomized clinical trials and the therapeutic obligation*", J. Med. Phil. 1986, 11: 347.

28. Bergler J.H. et al., " *Informed consent: how much does the patient understand?*", Clin. Pharmacol. Ther. 1980, 27: 435-440.
29. Pizzo P.A., " *Practical issues and considerations in the design of clinical trials for HIV-infected infants and children*", J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3(Suppl.2): S61-S63.
30. Minkoff H.L., Moreno J.D., " *Drug prophylaxis for human immunodeficiency virus-infected pregnant woman: Ethical consideration*", Am. J. Obstet. Gynecol. 1990, 163(4): 1111-1114.
31. Connor E.M., Sperling R.S. et al., " *Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment*", N.E.J.M. 1994, 331:1173-80.
32. Lurie P., Wolfe M.S., " *Unethical Trials of Interventions to reduce parental Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries*", N.E.J.M. 1997, 337: 853-856.
33. Editorial, " *Pragmatism in codes of research*", The Lancet 1998, 351: 225.
34. Angell M., " *The Ethics of Clinical Research in the Third World*", N.E.J.M. 1997, 337: 847-849.
35. Bloom B. R., " *The highest attainable standard: ethical issues in AIDS vaccines*", Science 1998, 279: 186-188.
36. Porter J.P. et al., " *Ethical considerations in AIDS vaccine testing*", IRB: A Review of Human Subjects Research 1989, 11 (3): 1-4.

