

## **INDICAZIONI PER IL MANAGEMENT CLINICO DELL' INFEZIONE DA HIV NEL PAZIENTE CON DIPENDENZA CRONICA DA EROINA**

Oliviero Bosco (1), Mauro Zaccarelli (2), Antonio Boschini (3), Maurizio Gomma (1),  
Gian Paolo Perini (1), Giovanni Serpelloni (1)

---

*(1) Sezione di Screening HIV - GruppoC - ULSS 20 Verona*

*(2) III Divisione Ospedale Spallanzani - Roma*

*(3) Comunità di S. Patrignano - Forlì*

### **INTRODUZIONE**

La gestione delle problematiche mediche delle persone sieropositive in fase asintomatica con dipendenza cronica da eroina (DCE) riveste un'importanza cruciale, soprattutto per il riconoscimento in fase precoce di sintomi in modo da instaurare tempestivamente i trattamenti per le infezioni opportunistiche e la terapia antiretrovirale.

Per assicurare questi interventi non vanno tuttavia trascurati altri aspetti importanti che riguardano la gestione contemporanea delle problematiche mediche e psicosociali, l'attuazione costante di specifici training per la modifica comportamentale (al fine di ridurre la possibilità di trasmissione dell'infezione) ed infine una serie di azioni tendenti ad assicurare e rinforzare la compliance di questi pazienti.

Quest'ultimo punto è basilare per garantire la fattibilità di quelli precedenti ed è intuitibile che, condizione principale per il conseguimento di tale obiettivo, è l'instaurazione di un buon rapporto fiduciario tra gli operatori della struttura e le persone tossicodipendenti sieropositive.

Il contesto relazionale dove operare è quindi un contesto di "alleanza terapeutica" nel quale le parti in gioco, il paziente e il medico, condividano attivamente e consapevolmente le scelte da attuare e le strategie migliori per affrontare lo stato di infezione e i disagi psicologici e sociali ad esso correlati.

## **LA COMPLIANCE**

Dal momento della sieroconversione allo sviluppo di segni clinici di malattia legati all'immunodeficit possono passare molti anni e i tossicodipendenti con infezione da HIV devono essere seguiti costantemente per un lungo periodo di tempo sia dal punto di vista clinico che laboratoristico.

E' importante che ciò avvenga in un contesto assistenziale il meno "invadente" possibile rispetto alla vita del paziente. La perdita di gradimento verso la struttura potrebbe portare ad una interruzione della afferenza e ciò ricadrebbe negativamente sullo stesso paziente in quanto non sarebbero riconosciuti precocemente sintomi importanti legati alla progressione dell'infezione. In conseguenza di ciò la persona non potrebbe giovare di un eventuale trattamento terapeutico precoce ed inoltre si potrebbe prospettare un rischio per la collettività legato al paziente che mantiene i propri comportamenti a rischio.

Assicurare una buona compliance riveste quindi una notevole importanza nella gestione dell'infezione da HIV tenendo conto che la maggior parte dei soggetti infetti é rappresentata da persone con problemi legati alla tossicodipendenza. E' risaputo che tale gruppo, soprattutto se la tossicodipendenza é ancora attiva, é di difficile gestione e di bassa compliance. Offrire loro quindi la possibilità di essere seguiti presso una struttura ambulatoriale può assicurare una maggior aderenza al monitoraggio clinico, l'acquisizione di norme profilattiche e l'assunzione di eventuali terapie.

In particolare possiamo affermare che i fattori principali che ostacolano l'assistenza medica alle persone con infezione da HIV e Dipendenza Cronica da Eroina (DCE) riguardano: l'obbligo che il tossicodipendente sospenda l'uso della sostanza stessa, la presenza di strutture non idonee, la mancanza di protocolli standardizzati, la presenza di stati depressivi, la prostituzione e la carenza di una rete sociale positiva. (Tab. 1) Mentre sono da considerare fattori che agevolano l'assistenza medica la continuità assistenziale, la globalità dell'offerta terapeutica, la rapidità dell'offerta stessa, il supporto psicosociale e la stabilità dell'equipe nel tempo. (Tab. 2)

Inoltre la compliance e il tipo di intervento che si può programmare nelle persone con infezione da HIV e DCE é in relazione alla tipologia del paziente e alla disponibilità ad abbandonare l'uso di eroina e al trattamento dell'infezione da HIV e delle infezioni opportunistiche. (Tab. 3)

## **IL RICONOSCIMENTO PRECOCE DEI SINTOMI**

Il riconoscimento precoce dei sintomi generali legati all'azione sistemica che il virus esercita sull'organismo, ma soprattutto di sintomi che possono far sospettare l'insorgen-

za di un'infezione opportunistica risulta di fondamentale importanza.

Solo il riconoscimento precoce di tali eventi e il loro successivo inquadramento diagnostico permette infatti un tempestivo intervento terapeutico che si traduce in una limitazione delle ripercussioni negative sull'andamento generale dell'infezione ed inoltre può permettere di ridurre i ricoveri impropri diminuendo così la congestione dei reparti. In questo modo si valorizza l'aspetto di specializzazione di questi ultimi con un loro impiego in situazioni di particolare impegno diagnostico e terapeutico e contemporaneamente si può ottenere un altro vantaggio per la collettività e cioè si possono contenere i costi di degenza.

### **L'INSTAURAZIONE PRECOCE DELLE TERAPIE ANTIRETROVIRALI**

L'introduzione della terapia antiretrovirale dovrebbe avvenire quasi sempre nella fase asintomatica dell'infezione ed è chiaro quindi che risulta ancora più importante riuscire a monitorare in maniera continuativa le persone tossicodipendenti sieropositive.

L'accesso tardivo alla terapia antiretrovirale invece può ridurre l'efficacia nel rallentare il progressivo depauperamento delle difese immunitarie e portare, di conseguenza, ad uno sviluppo più rapido dell'infezione conclamata.

### **L'INSTAURAZIONE PRECOCE DELLA PROFILASSI DELLE INFEZIONI OPPORTUNISTICHE**

L'intervento che ha maggiormente inciso sull'insorgenza di patologie correlate all'infezione da HIV è rappresentato dall'impiego sistematico dei trattamenti di profilassi delle principali infezioni opportunistiche: la polmonite da *Pneumocystis Carinii* e la Toxoplasmosi cerebrale.

Una precisa gestione ambulatoriale dei pazienti può tradursi in una tempestiva introduzione di tali trattamenti qualora si presentassero i criteri clinici per il loro inizio. Tale scelta va personalizzata per ogni singolo paziente, in relazione allo stadio clinico e laboratoristico, nel rispetto delle più recenti acquisizioni pervenute dai trial clinici, considerando anche il tipo di farmaco antiretrovirale che il paziente sta assumendo, eventuali problemi organizzativi legati alla scelta di un trattamento rispetto ad un altro e il grado di accettabilità che ogni trattamento presenta.

## **LE MODIFICHE COMPORTAMENTALI**

Un momento importante durante il rapporto assistenziale con una persona tossicodipendente sieropositiva è costituito dall'opportunità e dalla necessità di modificare i comportamenti a rischio: infatti se il soggetto non modifica tali abitudini di vita è possibile che, da una parte, acquisisca nuove infezioni che aggravano la sua condizione clinica e dall'altra che trasmetta ad altri l'infezione da HIV contribuendo così alla diffusione del contagio.

Solamente se si arriva a far variare sostanzialmente i comportamenti mettendo in atto una serie di strategie adeguate per motivare la persona e farle acquisire abilità preventive (uso del profilattico, non scambio di siringa, selezione dei partner ecc.) si può pensare di combattere efficacemente la diffusione dell'epidemia da HIV.

## **LA GESTIONE PSICOLOGICA DA PARTE DEL MEDICO**

Alcuni momenti del corso dell'infezione da HIV comportano per il paziente un notevole impegno emotivo.

La comunicazione di sieropositività, la comunicazione di tale stato al partner o ai familiari, l'inizio del trattamento antiretrovirale, la comparsa dei primi sintomi, l'introduzione della profilassi per le infezioni opportunistiche, la comparsa della malattia grave, il primo ricovero ospedaliero, la necessità di assistenza domiciliare o la richiesta di pensionamento sono tutti momenti in cui il paziente ha bisogno di un supporto psicologico adeguato.

## **MANAGEMENT CLINICO**

La gestione della persona sieropositiva con DCE richiede interventi diversificati in relazione allo stadio clinico dell'infezione.

Tale tipo di interventi che devono necessariamente essere coordinati, iniziano al momento della sieroconversione con supporto psicologico, il trattamento dell'eventuale sindrome acuta e la comunicazione al partner. Successivamente mano a mano che progredisce il quadro clinico, verrà programmata la sorveglianza clinica al trattamento della DCE, alla terapia antiretrovirale e la profilassi delle I.O.

Aspetti che dovrebbero essere presenti durante tutto il percorso assistenziale sono costituiti dal supporto psicologico e psicosociale.

Infine, in fase terminale diventa indispensabile l'organizzazione di un'assistenza ex-

traospedaliera (Tab. 4).

Le persone HIV+ con DCE presentano inoltre alcuni problemi particolari (patologie concomitanti, prostituzione, ecc.) che possono rendere problematica l'organizzazione di un management coordinato o rendere difficile il percorso assistenziale (Tab. 5).

### **PRIMO CONTROLLO CLINICO (FIG. 1)**

Al primo contatto di un nuovo soggetto tossicodipendente sieropositivo con la struttura è necessario prevedere un controllo clinico generale che comprenda un'accurata visita medica ed esami ematochimici allo scopo di valutare le condizioni generali del paziente ed in particolare di definire lo stato del sistema immunitario in relazione all'infezione da HIV.

E' indispensabile che tale intervento venga attivato e poi continuato in una relazione di counselling affinché la necessità dei controlli, l'interpretazione del risultato degli esami ematochimici e strumentali e l'eventuale necessità di iniziare trattamenti farmacologici si avvalga di un contesto che permetta di gestire l'emotività della persona, che ne consenta la compliance e che offra l'occasione di lavorare per l'eventuale modifica dei comportamenti a rischio.

### **Anamnesi**

All'inizio della visita medica è di fondamentale importanza raccogliere un'accurata anamnesi, che completi la raccolta di informazioni, già effettuata al momento in cui la persona tossicodipendente è afferita alla struttura per la presa in carico. L'anamnesi patologica remota deve essere soprattutto tesa a raccogliere informazioni circa eventuali malattie che possono essere correlate o incidere sulla progressione dell'infezione da HIV (come la tubercolosi), informazioni circa l'immunizzazione contro malattie infettive dell'infanzia (quali morbillo, parotite, rosolia e varicella), infezioni da pneumococco, epatite da HBV e HCV. I dati anamnestici così raccolti, messi in relazione con quelli sierologici ricavati dal prelievo a cui è stato sottoposto il soggetto, possono fornire preziose informazioni per meglio interpretare il quadro immunitario del paziente in esame.

L'anamnesi patologica prossima deve essere mirata soprattutto alla ricerca di sintomi che possano far identificare una infezione acuta da HIV anche in relazione a problemi di eventuali diagnosi differenziali (Tab. 6, 7 e 8) o ad evidenziare le condizioni di salute degli ultimi mesi che possano orientare sui tempi dell'infezione e sulla velocità di progressione dell'immunodeficit anche ricercando sintomi specifici delle più frequenti patologie opportunistiche (tosse, dispnea, disfagia, diarrea, febbre, dimagrimento ecc.). Spesso infatti i pazienti ignorano o minimizzano segni importanti correlati all'infezione

da HIV. Per questo motivo deve essere costantemente richiesta alla persona la presenza di sintomi associati all'infezione da HIV (Tab. 9). Va naturalmente raccolta anche una accurata anamnesi tossicologica in modo da completare l'inquadramento del paziente e poter definire il suo grado di dipendenza cronica.

### **Esame obiettivo (Tab. 10)**

Un esame obiettivo accurato ha lo scopo di evidenziare l'eventuale presenza di segni o sintomi legati all'infezione da HIV che indirizzino a procedere ad eventuali approfondimenti diagnostici e contemporaneamente permetta di osservare nel tempo l'evoluzione o la modificazione dei dati obiettivi presentati dal paziente. L'accuratezza e la costanza nell'esecuzione dell'esame obiettivo costituisce un importante aspetto, tanto quanto gli esami ematochimici.

#### *Condizioni generali e stato nutrizionale*

E' necessario rilevare fin dal primo controllo il peso e l'altezza del paziente al fine di stabilire poi nel tempo l'eventuale calo ponderale, la sua entità e la velocità di instaurazione. A tale scopo potrebbero risultare utili misure standardizzate delle pliche cutanee. Rapide e recenti variazioni di peso necessitano di un approfondimento diagnostico in quanto possono essere legate sia ad una progressione del quadro legato alla infezione di base sia alla comparsa di un'infezione opportunistica (2-6).

#### *Cute e mucose*

I tossicodipendenti sieropositivi manifestano spesso problemi dermatologici.

Micosi (7), dermatite seborroica (8), xerosi, lesioni psoriasiche, follicoliti, lesioni ulcerative da herpes simplex o zooster, lesioni genitali da MTS, sono i quadri di più frequente osservazione. Lesioni papulari o pustolose possono essere causate da diverse infezioni opportunistiche quali la criptococcosi (9), la histoplasmosi, la TBC e la pneumocistosi (10). Il mollusco contagioso è di frequente riscontro in tutti gli stadi dell'infezione da HIV (7) ed è riscontrabile a livello del tronco, della faccia, del naso e alle estremità. Le lesioni consistono in papule lisce, rilevate spesso con ombelicatura centrale.

Altre lesioni cutanee che si possono riscontrare sono di tipo nodulare e possono indicare la presenza di un sarcoma di Kaposi (11) peraltro raro nei soggetti tossicodipendenti. Tali reperti sono evidenti soprattutto sul viso e al cuoio capelluto, sul naso, ma anche al tronco, alle estremità e a livello mucoso (cavo orale e mucose genitali). Consistono solitamente in noduli rilevati, allungati di color violaceo a bordo netto che possono, almeno inizialmente, simulare un'ecchimosi.

### *Occhio*

A carico dell'occhio si possono riscontrare parecchi reperti obiettivi di rilevante importanza. A livello congiuntivale la presenza di petecchie può costituire una spia di presenza di emboli sistemici come si riscontrano nell'endocardite infettiva.

L'esame del fundus é estremamente importante. Emorragie o essudati a carico del fondo oculare possono porre il sospetto di una retinite da citomegalovirus o di lesioni da toxoplasma che richiedono un pronto invio dall'oculista; deficit del campo visivo possono essere suggestivi di patologie occupanti spazio a carico del sistema nervoso centrale dovute spesso a toxoplasmosi o a linfomi (1).

### *Orofaringe*

L'esame dell'orofaringe deve essere particolarmente completo. Tra i tossicodipendenti è di frequente riscontro la presenza di carie dentarie multiple a carattere distruttivo. Comunemente si possono riscontrare inoltre lesioni dovute alla presenza di micosi (formazioni caseose che sono tipicamente localizzate sul dorso della lingua, sul palato e sulla mucosa buccale)(12).

Leucoplachia villosa, lesioni da herpes simplex, afte e, più raramente, localizzazioni del sarcoma di Kaposi sono altri reperti obiettivabili in questa sede.

### *Sistema linfatico*

Ogni qualvolta si esamina un tossicodipendente con infezione da HIV è opportuno procedere ad un attento esame dei linfonodi. Sebbene una linfadenopatia generalizzata sia un reperto di frequente riscontro in questi pazienti, l'osservazione di una linfadenomegalia asimmetrica o un di un rapido ingrandimento linfonodale in una o più sedi palpabili, particolarmente in pazienti non ancora marcatamente immunodepressi, può essere spia di un'infezione opportunistica, di un processo tubercolare o di una neoplasia. La palpazione dei linfonodi in sede laterocervicale (anteriore e posteriore), pre e retroauricolare, occipitale, sopraclaveare, ascellare, epitrocleare, inguinale e poplitea deve essere costantemente praticata, descrivendone le dimensioni e le caratteristiche palpatorie.

### *Apparato respiratorio*

L'apparato respiratorio costituisce un settore che molto frequentemente è sede di processi infettivi nella persona tossicodipendente sieropositiva. Dispnea, tachipnea, tosse secca esacerbata dall'inspirio profondo costituiscono reperti di frequente osservazione e spesso non correlati con alterazioni polmonari rilevabili con la radiografia del torace (13). Suono bronchiale, ottusità alla percussione o altri segni di consolidamento parenchimale possono suggerire la presenza di una polmonite batterica. Sibili localizzati possono indicare compressione delle vie aeree in seguito a processi espansivi o una lesione

### *Indicazioni per il management clinico dell'infezione da HIV nel paziente con DCE*

ostruttiva endobronchiale, come il sarcoma di Kaposi. Una reazione pleurica é comunemente associata a TBC o a sarcoma di Kaposi; mentre é raramente presente in processi polmonari da pneumocystis carinii.

#### *Addome*

Numerose patologie possono interessare gli organi addominali del portatore di infezione da HIV. E' importante segnalare l'eventuale presenza di epatomegalia (descrivendone l'entità e le caratteristiche palpatorie) in quanto può essere in relazione a processi infiammatori sia acuti che cronici correlati direttamente all'infezione da HIV (colangite da HIV e da CMV o epatite da CMV) o a patologie concomitanti che possono influenzare il decorso dell'infezione di base (epatite cronica da HBV o HCV di frequente riscontro nei soggetti tossicodipendenti).

Altro organo frequentemente coinvolto in tutti gli stadi dell'infezione é la milza e la splenomegalia può essere un reperto di frequente riscontro in relazione sia a concomitante patologia epatica, che a processi di attivazione del sistema reticolo endoteliale o neoplasie (linfomi). Poco esplorabile sul piano obiettivo è il pancreas che può essere sede, soprattutto in fase avanzata, di localizzazioni in corso di infezione da CMV, virus della parotite o danni iatrogeni da ddI o Pentamidina.

Anche il tratto intestinale può essere sede di patologie correlate all'infezione da HIV ed in particolare si possono riscontrare sintomi legati sia al primo tratto di tale organo (odinofagia, disfagia, pirosi, dolore) che ai tratti più distali (diarrea). Il suo coinvolgimento é in relazione principalmente a microorganismi quali miceti, protozoi (criptosporidio) e micobatteri.

#### *Apparato cardiovascolare*

Il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare é frequente nel corso dell'infezione da HIV. In particolare vi è un interessamento del miocardio e del pericardio. Per questo motivo si può evidenziare un reperto auscultatorio di disfunzione del ventricolo sinistro (ritmo di galoppo) o rumori di tipo pericardico. Le patologie valvolari ed episodi endocarditici sono particolarmente frequenti in pazienti con storia di tossicodipendenza, sia pregressa che in atto.

#### *Sistema nervoso*

L'infezione da HIV pone la necessità di un attento esame neurologico soprattutto nell'obiettivare la presenza di neuropatie periferiche (esame motorio e sensoriale, riflessi profondi), deficit neurologici focali e il rilevamento di mielopatia, ma anche per la valutazione dello stato mentale. Sintomi precoci di alterazione dello stato mentale possono essere presenti anche nelle fasi iniziali dell'infezione. Deficit neuro-cognitivi sfumati



possono essere dimostrati in una larga percentuale dei pazienti, già nella fase asintomatica della malattia fino al quadro denominato AIDS dementia complex, tipico delle fasi avanzate dell'infezione. E' importante identificare e caratterizzare problemi come perdita della memoria e difficoltà di concentrazione che possono costituire fonte di notevole disagio per il paziente ed essere spia di un danno neurologico iniziale. Va tenuto peraltro conto del bias derivante dall'uso di stupefacenti che rende meno agevole la valutazione neuro-cognitiva

### **Esami ematochimici (Tab. 11)**

Nel corso del primo contatto con un paziente sieropositivo gli esami ematochimici hanno lo scopo di tracciare un quadro il più possibile completo dei parametri ematologici, degli indici di funzionalità d'organo, dello stato immunitario, di verificare l'esistenza di marker sierologici di infezioni pregresse o in atto e la determinazione degli indici di progressione rispetto all'infezione da HIV.

Qui di seguito si vuole focalizzare l'attenzione su alcuni parametri bioumorali che risultano particolarmente importanti al fine di ottenere un quadro completo della situazione clinica sia al primo contatto che durante il successivo monitoraggio dell'infezione e dei trattamenti instaurati.

#### *Esami ematologici*

Le manifestazioni a carico del sistema emopoietico sono caratteristiche della storia naturale dell'infezione da HIV (14,15) e spesso complicano il decorso della malattia o possono costituire un ostacolo ad una corretta terapia antiretrovirale.

L'anemia é la manifestazione ematologica di più frequente riscontro e aumenta con il progredire della malattia; circa il 10-20% dei pazienti si rivelano anemici già al primo controllo e il 70-80% lo diventano successivamente (16).

La diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia) tende ad accompagnarsi all'anemia. Il 10-20% dei soggetti con ARC e il 35-75% di quelli con AIDS é neutropenico (15-17).

Il calo della conta piastrinica può essere riscontrato indipendentemente dagli altri disordini ematologici e può essere presente ad ogni stadio dell'infezione (15).

Le alterazioni ematologiche sono in gran parte dovute ad una deficitaria produzione midollare con una minor componente imputabile a distruzione periferica (18). Anche infezioni opportunistiche, neoplasie ed i farmaci utilizzati per la terapia antiretrovirale, delle infezioni opportunistiche e per la profilassi contribuiscono spesso all'insorgenza di deficit in campo ematologico (19).

Per questi motivi l'esame emocromocitometrico é estremamente importante sia per la

### *Indicazioni per il management clinico dell'infezione da HIV nel paziente con DCE*

valutazione iniziale che per il successivo monitoraggio dell'infezione e degli effetti collaterali midollari delle terapie instaurate.

#### *Test di funzionalità epatica*

Il riscontro di alterazione degli indici di funzionalità epatica può essere presente anche negli stadi precoci dell'infezione da HIV spesso in relazione a patologie concomitanti da virus epatici HBV e HCV di frequente riscontro nei tossicodipendenti. Il monitoraggio dei parametri epatici assume importanza notevole nel corso del tempo sia per la possibilità di infezioni virali correlate all'infezione da HIV (epatiti da CMV e da Herpes virus), che per l'epatotossicità di alcuni antiretrovirali e di altri farmaci utilizzati per le infezioni opportunistiche.

#### *Marker sierologici*

La determinazione dei marker per l'HBV assume particolare importanza sia per la possibilità di una coinfezione virale che può modificare il decorso dell'infezione da HIV e creare difficoltà di gestione terapeutica nelle fasi avanzate della malattia, sia per la necessità di consigliare la vaccinazione al paziente stesso, se risulta non protetto, o ai possibili contatti nel caso in cui il paziente sia portatore di HBV (20). La loro ricerca va ripetuta trimestralmente solo in caso di iniziale negatività ai marker di infezione. Se il paziente risulta portatore del virus non è necessario ripetere nel tempo tale esame a meno che non si sospetti una infezione recente (allora va monitorata per 9-12 mesi una eventuale sieroconversione con negativizzazione dell'HBsAg). Qualora vi siano marker di pregressa infezione con sviluppo di anticorpi protettivi (soggetto HBsAb pos.) è utile eseguire la sierologia annualmente per verificare il mantenimento di un adeguato titolo anticorpale protettivo. Se il titolo anticorpale nel tempo dovesse risultare inadeguato è consigliabile vaccinare il paziente. Nei soggetti venuti in contatto con il virus selvaggio che hanno perso col tempo il titolo anticorpale, può essere sufficiente una "ribusterizzazione" con un'unica dose vaccinale per riottenere un titolo anticorpale protettivo, se il sistema immunitario e la memoria immunologica sono ancora sufficientemente validi. La stessa condotta può essere seguita anche per il soggetto precedentemente vaccinato che ha perso il titolo anticorpale protettivo contro l'HBV. È utile monitorare nel paziente HIV+, vaccinato contro HBV, il titolo anticorpale protettivo almeno una volta all'anno per la maggiore rapidità con cui, in questi pazienti, se ne verifica il calo.

Anche la ricerca degli anticorpi per l'HCV costituisce un esame importante sia per la frequenza di cronicizzazione di questa infezione (e sua possibile trasmissione durante rapporti sessuali) che per la possibile evoluzione dell'epatite cronica. In caso di negatività della ricerca anticorpale è consigliabile ripetere il test ogni tre mesi, in considerazione della grande diffusione di HCV tra le persone tossicodipendenti.

La determinazione del TPHA e, in caso di sua positività, la sierologia completa per la LUE (VDRL, TPHA, FTA ABS, RW Ag Cardiolipinico, RW Ag Treponemico), costituisce un altro importante test di routine sia per l'importanza in sé dell'infezione sia perché è estremamente necessario eradicare qualsiasi malattia sessualmente trasmessa. Questa infatti costituisce un fattore favorente la trasmissione dell'infezione da HIV attraverso rapporti sessuali non protetti (21-22). Qualora il TPHA risultasse negativo l'esame sierologico deve essere ripetuto trimestralmente. Nel caso di "cicatrice sierologica" non riveste alcuna utilità la ripetizione nel tempo del test.

L'esecuzione del toxotest e la ricerca degli anticorpi anti CMV sono importanti in quanto costituiscono utili indicazioni per un eventuale approfondimento diagnostico o per decidere differenti strategie di profilassi.

La positività del toxotest con la presenza di anticorpi di tipo IgG indica pregresso contatto con il toxoplasma e in tal caso non è necessario ripetere il test anche se esiste un sospetto clinico di infezione da *Toxoplasma Gondii* poichè i sintomi di un eventuale interessamento cerebrale precedono la comparsa di anticorpi di tipo IgM. In caso di negatività del toxotest è invece consigliabile ripeterlo ogni tre mesi per documentare una eventuale sieroconversione (23) ed indirizzare verso la scelta del trattamento profilattico specifico.

La ricerca degli anticorpi anti CMV è invece importante che venga eseguita a cadenza trimestrale per evidenziare la comparsa di anticorpi di tipo IgM, che potrebbe indicare la necessità di approfondire la diagnosi nel sospetto di una nuova infezione da parte di questo virus. Nel paziente immunodepresso (con conta dei CD4+ < 100 cell/mm<sup>3</sup>) è invece utile effettuare periodicamente la ricerca colturale del CMV ed eventualmente l'esame del fundus oculi.

#### *Conta delle sottopopolazioni linfocitarie*

Nella tipizzazione linfocitaria due marker di funzionalità dell'immunità cellulare, il numero assoluto dei linfociti CD4+ e il rapporto CD4+/CD8+, dimostrano un progressivo declino negli individui infetti e si correlano con lo stadio della malattia. Studi prospettici hanno dimostrato che il progressivo decremento dei linfociti CD4+ è caratteristico dell'infezione da HIV e costituisce marker predittivo di progressione verso la malattia conclamata (24-26). Proprio per questo motivo i linfociti CD4+ vengono utilizzati quale dato bioumorale per l'inizio di un trattamento antiretrovirale o per l'introduzione della profilassi contro le infezioni opportunistiche maggiori. Il limite stabilito internazionalmente per l'inizio del trattamento antiretrovirale è di 500 linfociti CD4+/mm<sup>3</sup>; mentre quello per iniziare i trattamenti di profilassi per le infezioni opportunistiche è di 200 CD4+/mm<sup>3</sup> (anche se ci si può verificare lo sviluppo di una di queste anche a livelli su-

### *Indicazioni per il management clinico dell'infezione da HIV nel paziente con DCE*

periori di CD4+). Per quanto riguarda l'inizio del trattamento antiretrovirale bisogna tenere presente che anche un trend di rapido calo dei linfociti helper può costituire criterio valido per intraprendere questa decisione, nonostante che il loro numero sia superiore a 500 cell/mmc.

E' chiaro quindi che la tipizzazione linfocitaria deve essere ripetuta nel tempo e preferibilmente ogni tre mesi.

### *Marker di progressione (Tab. 12)*

Con questo termine vengono identificati alcuni parametri di laboratorio che forniscono indirettamente informazioni circa l'attività virale e la progressione del quadro. In particolare va posta l'attenzione su alcuni di essi: beta-2 microglobulina, neopterina, antigenemia p24.

La beta-2 microglobulina è una proteina che appartiene agli antigeni di istocompatibilità di classe I ed è presente sulla superficie di un gran numero di cellule nucleate; sembra necessaria per il trasporto cellulare della molecola dell'MHC. Circa la metà della sua produzione è dovuta ai linfociti; per questo la sua presenza nel siero è in relazione al turnover linfocitario incrementato dal danno diretto da HIV.

Elevati livelli di tale sostanza, pur essendo correlati con la progressione della malattia, non sono specifici dell'infezione da HIV in quanto possono aumentare anche in relazione ad altre infezioni virali, in corso di insufficienza renale, malattie linfoproliferative ed autoimmuni (27-29). Livelli sierici > di 3 mg/L sono indicativi di attiva replicazione virale, mentre valori superiori 5 mg/L costituirebbero indicazione alla terapia con AZT anche in presenza di un numero elevato di CD4+.

La beta-2 microglobulina tende ad elevarsi soprattutto nelle fasi avanzate dell'infezione.

La neopterina è una proteina, metabolita della guanosina trifosfato, prodotta dai macrofagi in seguito a stimolazione da parte di interferon-gamma.

Elevati livelli di neopterina sierica ed urinaria sono ben correlati con la progressione ad AIDS e, a differenza della beta-2 microglobulina, tende ad aumentare costantemente e progressivamente nel tempo con il progredire dell'infezione (27, 29, 30). Tale sostanza assume un maggior valore predittivo quando correlata con gli altri marker di progressione.

Il rilevamento nel siero dell'antigene p24, una delle proteine del core dell'HIV, è indice di attiva replicazione virale.

L'antigenemia p24 è riscontrabile comunemente in due fasi dell'infezione da HIV: nelle fasi iniziali (durante il periodo finestra) prima dello sviluppo di un titolo anticorpale rilevabile con il test (31), e nelle fasi avanzate della malattia. Una positività persistente

te all'antigene p24 indica alta replicazione virale e può costituire indicazione alla terapia antiretrovirale.

Un marker di progressione, anche se aspecifico, che può essere preso in considerazione è il titolo delle IgA sieriche. L'incremento delle IgA sembra correlato ad una progressione dell'infezione soprattutto negli stadi più avanzati della malattia (32,33).

E' chiaro comunque che i marker di progressione danno anche informazioni circa l'eventuale stabilità del quadro clinico e la loro variazione può essere messa in relazione all'efficacia o meno dell'eventuale terapia antiretrovirale in atto (34-36).

### *Esami microbiologici*

Al momento del primo contatto con una persona sieropositiva è importante eseguire la raccolta dell'escreato per la ricerca diretta di bacilli acido-alcol resistenti e per la ricerca colturale del BK. Anche se la raccolta non è sempre di facile esecuzione, l'incidenza dei casi di TBC nei soggetti tossicodipendenti con infezione da HIV rende questo esame obbligatorio.

Altrettanto importante è l'esecuzione di un tampone faringeo per la ricerca di miceti. Il risultato positivo di questo esame, se accompagnato da evidenze cliniche, permette di instaurare una terapia adeguata, di solito con pronta risoluzione dei sintomi riferiti.

Sia la ricerca del BK nell'escreato che il tampone faringeo vanno ripetuti trimestralmente.

### *Altri esami*

Una radiografia del torace deve essere eseguita almeno annualmente anche in assenza di sintomi respiratori.

Anche la intradermoreazione secondo Mantoux per la TBC deve essere eseguita annualmente se il soggetto è cutinegativo o presenta una reazione con diametro minore di 5 mm.

Se la reazione presenta un diametro maggiore di 5 mm si può porre l'indicazione di un trattamento profilattico (di cui si discuterà più ampiamente in seguito).

E' opportuno eseguire il multitest trimestralmente perlomeno fino a quando il test non dimostra completa anergia; a quel punto i controlli assumono scarso valore e possono essere dilazionati nel tempo.

Nel paziente anergico o ipoergico al multitest anche la reazione secondo Mantoux va reinterpretata considerando positivi anche diametri inferiori a quelli limite, validi per il soggetto immunocompetente.

### **Controlli successivi trimestrali**

Dopo il primo controllo clinico il paziente con infezione da HIV viene seguito trimestralmente con visita medica e con controlli ematochimici. Questi ultimi sono in gran parte sovrapponibili a quelli utilizzati per stadiare il paziente al primo contatto con la struttura; vi sono tuttavia alcuni marker sierologici ed esami strumentali che, come precedentemente puntualizzato, non è necessario eseguire con frequenza trimestrale (Tab.13).

I ricontrolli vengono mantenuti con questa cadenza fino a quando il numero assoluto dei linfociti CD4+ non scende al di sotto dei 500/mm<sup>3</sup>. Con un valore al di sotto di tale soglia va eseguita una nuova determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie a distanza di 4 settimane, in quanto il numero assoluto dei linfociti CD4+ stabilmente al di sotto delle 500 cell/mm<sup>3</sup> costituisce uno degli indicatori per iniziare la terapia con AZT o altri farmaci antiretrovirali (Fig. 2).

La sorveglianza clinica periodica diventa particolarmente importante nelle persone HIV+ con DCE perché alcuni sintomi che possono insorgere o venire riferiti comportano problemi di diagnosi differenziale. Parecchi sintomi infatti attribuibili all'abuso di sostanze, possono in realtà dipendere dall'infezione da HIV stessa o dalla comparsa di I.O. (Tab. 14).

Il controllo periodico è inoltre importante per osservare prontamente la comparsa di quadri patologici che si presentano con maggior frequenza nei soggetti HIV+ e con DCE (Tab. 15 - 16) (98).

## **TERAPIA ANTIRETROVIRALE**

### **AZT**

L'AZT (zidovudina) attualmente viene ancora considerato il farmaco di prima scelta per i pazienti HIV+ sintomatici (AIDS e ARC) e per i pazienti asintomatici con bassi livelli di linfociti CD4+ (< 500 cell/mm<sup>3</sup>). Per quanto riguarda quest'ultima categoria di soggetti, l'indicazione all'impiego dell'AZT riguarda in particolare coloro che mostrino un progressivo e rapido decremento dei valori assoluti di linfociti CD4+.

Il punto di inizio attuale della terapia antiretrovirale è stato individuato sulla base di studi controllati verso placebo che hanno dimostrato la capacità della terapia con AZT di ritardare significativamente, in un certo numero di pazienti asintomatici con linfociti CD4+ inferiori a 500, l'inizio della fase sintomatica della malattia (37-39). L'indicazione all'introduzione del farmaco vale anche quando si rileva un aumento persistente di marker di progressione (quali l'Ag HIV p24 e la Beta 2-microglobulina) (91-4).

Studi clinici controllati hanno dimostrato che dosaggi iniziali pari a 500 mg/die sono meglio tollerati e parimenti efficaci rispetto agli alti dosaggi utilizzati nelle prime sperimentazioni. La terapia con AZT deve essere introdotta con cautela in pazienti anemici o neutropenici, epatopatici e nefropatici, e ancora in pazienti che assumano farmaci mielo-tossici e citotossici. La zidovudina è senz'altro controindicata in pazienti con Hb < di 9 g/dl (8 g/dl per le donne) o con marcata neutropenia (neutrofili < 1000 cell/mmc) (Tab. 17 e 18). Gli effetti collaterali più comuni legati all'assunzione di tale farmaco sono costituiti da: tossicità midollare (anemia con macrocitosi, leucopenia), tossicità muscolare (facile affaticabilità, incremento di CPK, miopatia subclinica/clinica), nausea, vomito, cefalea, rash cutaneo, prurito, disturbi dell'umore, insonnia, parestesie e (raramente) ulcerazioni esofagee.

La terapia deve essere costantemente monitorata (ogni 2 settimane per i primi due mesi e successivamente ogni mese), per rilevare tempestivamente eventuali segni di tossicità. I controlli dovranno comprendere un'accurata valutazione della crasi ematica, della funzionalità epatica e renale, nonché esami ematochimici o strumentali (da eseguire su sospetto clinico) atti a svelare l'insorgenza di effetti collaterali rari ma possibili nella terapia a lungo termine (es. miopatia) (Tab. 19).

Indicativamente le variazioni del dosaggio dovrebbero essere attuate secondo il grado di tossicità rilevato, facendo riferimento alla tabella della WHO/OMS (44), come da seguente schema:

Tossicità di grado 1	stretto monitoraggio del paziente senza modifica del dosaggio,
Tossicità di grado 2	riduzione del dosaggio (metà dose giornaliera),
Tossicità di grado 3	sospensione temporanea del trattamento (fino a scomparsa dei sintomi/segni, poi ripresa a dosi ridotte e sotto stretto controllo),
Tossicità di grado 4	interruzione definitiva del trattamento (anche nel caso di ricorrenza di tossicità di grado 2-3 dopo riduzione/sospensione temporanea del trattamento).

## DDI

Il secondo farmaco disponibile per il trattamento antiretrovirale dell'infezione da HIV è il ddI (didanosina), altro analogo nucleosidico (40-42).

L'attuale indicazione del ddI è limitata a pazienti HIV+ sintomatici dimostratamente

*Indicazioni per il management clinico dell'infezione da HIV nel paziente con DCE*

intolleranti al trattamento con AZT o che abbiano mostrato un significativo deterioramento clinico o immunologico nonostante il trattamento con AZT (Tab. 20). La didanosina, nella formulazione in compresse da disperdere accuratamente in acqua, da assumere ogni 12 ore a stomaco vuoto (1 ora prima o 2 ore dopo i pasti), dovrà essere somministrata ai seguenti dosaggi, in relazione al peso del paziente:

35 - 49 Kg	100 mg 2 volte al giorno
50 - 74 Kg	200 mg 2 volte al giorno
> 75 Kg	300 mg 2 volte al giorno.

Gli effetti collaterali legati all'assunzione del ddI si registrano a carico del pancreas con pancreatite, del sistema nervoso periferico con neuropatia periferica distale prevalentemente sensoriale e simmetrica, del tratto intestinale con diarrea; inoltre sono stati riscontrati meno frequentemente: iperuricemia, alterazioni epatiche, disturbi elettrolitici, convulsioni e lesioni retiniche. Il farmaco non sembra possedere tossicità midollare (40,43). In ogni caso, in relazione alla possibile insorgenza di effetti collaterali, il trattamento con ddI è controindicato nei pazienti che presentino:

- amilasemia > di 2 volte i V.N.
- uricemia > di 9 mg/dl
- pancreatite acuta o cronica (in atto o pregressa)
- compromissione della funzionalità epatica o renale
- neuropatia periferica (in atto o pregressa)
- diarrea intrattabile
- gravi patologie cardiache
- abuso alcolico
- assunzione di farmaci potenzialmente neurotossici o pancreotossici.

Anche per i pazienti in trattamento con ddI è utile prevedere periodici controlli clinici ed ematochimici (ogni 15 giorni per i primi due mesi e in seguito mensilmente). In particolare dovranno essere strettamente monitorati i sintomi e i segni obiettivi di possibile tossicità pancreatica e neurologica, oltre ovviamente al dosaggio delle amilasi pancreatiche e degli altri parametri ematochimici (Tab.19).

La riduzione del dosaggio e la sospensione del trattamento dovrebbero essere realizzate utilizzando possibilmente lo schema seguente e basandosi sulla scala WHO/OMS (44) degli effetti collaterali:



Tossicità di grado 1	stretto monitoraggio del paziente senza modificare il dosaggio (fanno eccezione alterazioni potenzialmente collegate a tossicità pancreatica),
Tossicità di grado 2	riduzione del dosaggio (metà dose anche in unica soluzione)
Tossicità di grado 3	sospensione temporanea del trattamento (fino a scomparsa dei sintomi/segni, poi ripresa a dose ridotta e sotto stretto controllo),
Tossicità di grado 4	interruzione definitiva del trattamento (anche nel caso di ricorrenza di tossicità di grado 2-3 dopo riduzione/sospensione temporanea del trattamento).

E' indispensabile ricordare, come già accennato, che si dovrà procedere alla immediata sospensione del trattamento nel caso si presentino segni clinici e/o laboratoristici di qualsiasi grado, anche soltanto indicativi, di possibile patologia pancreatica (elevazione delle amilasi pancreatiche e dei trigliceridi, dolori addominali, nausea, vomito). Il trattamento con ddI dovrà rimanere sospeso fino a quando la diagnosi di pancreatite venga esclusa in modo definitivo, poi potrà essere riproposto a dosaggio ridotto sotto stretto controllo medico.

Recentemente il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ha emanato alcune raccomandazioni preliminari riguardo alla terapia antiretrovirale per gli adulti (95-97).

In tali linee guida vengono consigliati alcuni possibili indirizzi strategici in relazione alla clinica e ai livelli dei CD4+ del paziente.

Vengono inoltre prese in considerazione variazioni della terapia antiretrovirale fino al momento seguite, in presenza di intolleranza all'AZT o progressione del quadro nonostante la terapia con quest'ultima (TAB. 21 A-B- C).

I pazienti HIV+ in trattamento antiretrovirale che presentino un numero di linfociti CD4+ minore di 200 cell/mm<sup>3</sup> dovrebbero essere contemporaneamente sottoposti a profilassi per la polmonite da *Pneumocystis Carinii* e per la toxoplasmosi cerebrale.

In particolare bisognerà prestare attenzione alla possibile sommazione di effetti collaterali tra i farmaci impiegati per la malattia di base e quelli impiegati per la profilassi: potenziale tossicità pancreatica per la pentamidina e tossicità midollare e pancreatica per il cotrimoxazolo (44).

## PROFILASSI INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

Nonostante i progressi recentemente compiuti nel trattamento dell'infezione da HIV, le infezioni opportunistiche rimangono la causa maggiore di morbidità e di mortalità nei pazienti in fase avanzata della malattia. Inoltre la compresenza di certe infezioni oppor-

tunistiche favoriscono la progressione dell'infezione da HIV (Tab. 22). Numerosi studi hanno dimostrato che un efficace trattamento chemioprolattico delle infezioni opportunistiche, prima di tutto verso la polmonite da *Pneumocystis Carinii* (PCP), aumenta in maniera sostanziale la sopravvivenza delle persone sieropositive (45,46).

La possibilità di insorgenza delle infezioni opportunistiche è proporzionale al calo dei linfociti CD4+ (47) ed il valore soglia internazionalmente identificato per introdurre la profilassi è quello dei 200 CD4+/mmc anche se c'è la possibilità che esse si verifichino al di sopra di tale valore soglia (Fig. 3). Quando un soggetto scende in maniera stabile al di sotto di tale valore è indispensabile iniziare la profilassi contro le due più frequenti infezioni opportunistiche correlate all'infezione da HIV: la PCP e la Toxoplasmosi.

In questo capitolo quindi si vogliono fornire delle indicazioni pratiche per la gestione della profilassi rispetto a queste due patologie.

Inoltre, si cercherà di affrontare sempre in questa ottica, il problema della sorveglianza e della profilassi per la TBC in relazione al fatto che questa infezione è in costante incremento soprattutto tra le persone sieropositive.

### **Profilassi primaria dell'infezione da *Pneumocystis Carinii***

*Pneumocystis Carinii* (PC) determina una malattia polmonare che deriva generalmente dalla riattivazione del microorganismo presente a livello alveolare. Nelle casistiche USA rappresenta, in termini di frequenza, la principale infezione opportunistica di esordio nell'AIDS (60%) (48). Nella casistica italiana la PCP rappresenta circa il 25% dei quadri opportunistici d'esordio (49) subito dopo la candidosi esofagea. La letalità per PCP è del 3-16% al primo episodio e superiore al 35% nelle recidive (50). Una sostanziale riduzione della morbidità, della mortalità e dei costi associati al trattamento delle forme acute è stata ottenuta con l'introduzione di chemioprolassi primaria nei confronti di questa patologia (51-54).

I criteri di inclusione per iniziare la profilassi primaria comprendono oltre ai pazienti con linfociti CD4+ < di 200/mmc anche pazienti con linfociti CD4+ > di 200/mm ma con neoplasie, sintomi sistemici e candidosi orofaringea recidivante (Tab. 23).

I farmaci che vengono comunemente impiegati sono il cotrimoxazolo, la pentamidina isethionato (PMD) e il diaminosulfone (dapsone) (Tab. 24, 25). In studi controllati e randomizzati il cotrimoxazolo si è dimostrato più efficace nel prevenire l'insorgenza dell'infezione (53, 55) ed inoltre consente di instaurare una doppia profilassi in quanto risulta efficace anche nei confronti del *Toxoplasma* (55). La PMD per aerosol è dotata di minori effetti collaterali e si presta ad una maggiore compliance da parte di pazienti già impegnati nell'assunzione quotidiana di diversi farmaci per via orale o scarsamente col-

laborativi (come i tossicodipendenti). Il cotrimoxazolo può presentare effetti collaterali che si sommano a quelli dell'AZT (tossicità midollare) o a quelli del ddI (rara tossicità pancreatica), mentre con la PMD si può avere come il ddI tossicità pancreatica (Tab 26). Per questo motivo nella scelta del farmaco per la profilassi primaria della PCP é importante considerare anche il concomitante trattamento antiretrovirale.

Tenendo quindi presente le caratteristiche dei farmaci alcuni autori hanno proposto un algoritmo utile nel facilitare la decisione sulla scelta del miglior trattamento da impiegare nella profilassi primaria della PCP (53) (Fig. 4).

### **Profilassi primaria dell'infezione da *Toxoplasma Gondii* (Fig. 5)**

La prevalenza dell'infezione da *Toxoplasma Gondii* nell'infezione da HIV è correlata alla prevalenza della toxoplasmosi nella popolazione generale. In Italia questa oscilla tra il 40% e il 60% con un'incidenza di toxoplasmosi cerebrale del 16% circa, a differenza degli USA in cui i valori si collocano tra il 10% e il 40% con un'incidenza di toxoplasmosi cerebrale intorno al 10% (56).

*Toxoplasma Gondii* è la causa più frequente di lesioni neurologiche intracraniche occupanti spazio nei pazienti affetti da AIDS. In Italia la toxoplasmosi cerebrale rappresenta in ordine di frequenza la terza patologia d'esordio nei casi di AIDS negli adulti (49).

In assenza di specifica terapia la letalità per tale patologia è costante con una mortalità precoce (entro una settimana) del 16%; nei pazienti che sopravvivono, il 20% presenta sequele neurologiche importanti, mentre un restante 25% presenta segni focali di malattia (57). La toxoplasmosi può avere altre localizzazioni d'organo, le più frequenti sono a livello polmonare, oculare e cardiaco.

Nei pazienti con AIDS il 95% dei casi di localizzazione cerebrale è dovuto alla riattivazione di un'infezione cronica latente (58); non possiamo quindi parlare di profilassi primaria in senso stretto, quanto piuttosto di una serie di indicazioni terapeutiche per ridurre l'eventuale rischio di reinfezione endogena.

Questi soggetti presentano di solito un toxotest positivo per IgG. L'instaurarsi di un quadro infettivo acuto da toxoplasma si accompagna spesso ad un incremento di tali anticorpi, mentre è raro osservare una positivizzazione delle IgM.

La sierologia è orientativa nella scelta di intraprendere una profilassi, mentre ha poco significato nella diagnostica dell'infezione primaria per il deficit immunologico dei soggetti HIV+. Infatti l'eventuale localizzazione cerebrale, frequentemente da segni di sé prima della sieroconversione (59).

Nei pazienti con linfociti CD4+ < 200 cell/mm<sup>3</sup> e con positività al toxotest è indicato iniziare un trattamento di profilassi della toxoplasmosi cerebrale.

Allo stato attuale non esistono schema specifici per la profilassi primaria anche se so-

no in sperimentazione protocolli con Pirimetamina, come singolo farmaco o in associazione con Dapsone o Cotrimoxazolo (60,61) (Tab. 27). Poichè l'uso del cotrimoxazolo sembra proteggere anche nei confronti dell'infezione dalla pneumocistosi (55), attualmente viene considerato il farmaco di prima scelta.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali dei farmaci impiegati, oltre a quelli già menzionati per il cotrimoxazolo e il dapsone (Tab. 26), la pirimetamina può provocare tossicità midollare (anemia macrocitica o megaloblastica, leucopenia, piastrinopenia), gastrite, glossite atrofica e rash cutaneo.

Vanno rammentate infine alcune norme comportamentali che possono avere importanza nel prevenire l'infezione da toxoplasma: evitare contatti stretti con gatti e cani, evitare l'assunzione di carni crude e lavare accuratamente la verdura.

Il paziente sieropositivo con linfociti CD4+ < 200 cell/mm<sup>3</sup> è quindi candidato alla profilassi primaria sia della pneumocistosi che della toxoplasmosi cerebrale. La scelta del farmaco da utilizzare è influenzata dalla sierologia e dalla compliance del paziente. In particolare se il toxotest è positivo è consigliabile iniziare il trattamento profilattico mediante l'impiego di cotrimoxazolo, viceversa, se risulta negativo si può usare la PMD per via aerosolica (62) (Fig. 6).

## **Tubercolosi**

La Tubercolosi (TBC) è tuttora considerata dall'OMS un problema mondiale di enormi proporzioni. Contemporaneamente alla diffusione dell'epidemia da AIDS in numerosi paesi è stato rilevato un incremento di casi di TBC (63) e l'infezione da HIV viene considerata il più importante fattore di rischio in grado di accelerare la progressione dall'infezione tubercolare alla malattia (64-66). Inoltre, tra le infezioni opportunistiche maggiori che possono interessare i portatori di infezione da HIV, la TBC è la sola a potersi trasmettere per via aerea anche ai soggetti immunocompetenti (63). Negli USA, dal 1986, si è assistito ad un incremento annuo dei casi del 2.6-5% soprattutto concentrato in particolari gruppi di popolazione quali Haitiani, soggetti di razza nera e tossicodipendenti (67). L'alta prevalenza di infezione da HIV nei tossicodipendenti, ritenuti a maggior rischio di TBC rispetto alla popolazione generale e agli altri gruppi con comportamenti a rischio, potrebbe comportare una frequenza elevata di questa patologia tra i soggetti sieropositivi anche in Italia (68,69). Da studi in corso nel nostro paese, si è potuto stimare un'incidenza di malattia tubercolare del 2.2% per anno tra i soggetti con infezione da HIV. Applicando questa stima alla popolazione di soggetti HIV+ presente oggi in Italia (stimata di 89.000 persone), è possibile ipotizzare circa 1.900 nuovi casi di malattia tubercolare, ogni anno, legati all'infezione da HIV (70). Un'altro studio multicentrico ha rilevato una frequenza annuale di TBC di circa il 2% tra i soggetti HIV+ ed un'incidenza cumulativa di

tubercolosi del 11.4% tra i soggetti con AIDS (71).

Come nella popolazione generale, anche nei soggetti con infezione da HIV la TBC clinicamente attiva è più frequentemente dovuta ad una riattivazione endogena, infatti l'OMS stima che tra le persone sieropositive la proporzione tra riattivazione endogena ed infezione primaria sia di 6:1 (72).

Nel paziente sieropositivo la TBC è in primo luogo un'infezione polmonare, tuttavia le localizzazioni extrapolmonari sono assai frequenti (25%-70%) e associate a livelli di linfociti CD4+ < 200 cell/mmc (73,74).

In base a queste considerazioni i CDC consigliano per gli USA la profilassi antitubercolare per tutti i soggetti con doppia infezione documentata, per le persone HIV+ "contatti stretti" di pazienti con TBC in fase diffusiva e per i soggetti anergici provenienti da popolazioni o gruppi ad "alto rischio" di tubercolosi (prevalenza dell'infezione uguale o superiore al 10%) (75,76) (Fig. 7).

La chemioterapia è la sola modalità di prevenzione della malattia tubercolare attualmente raccomandata come indicato anche dall'OMS (72). Tale scelta si basa sull'evidenza che vi è una maggior efficacia rispetto alla vaccinazione con BCG negli individui immunocompetenti (77, 78); che si evidenzia una modesta risposta immunitaria dopo somministrazione di BCG (79) e che è possibile la comparsa di malattia anche grave dopo vaccinazione in soggetti HIV+ (80).

L'intradermoreazione con Proteina Purificata Derivata (PPD) è considerata ancora oggi, nonostante le difficoltà di interpretazione e le limitazioni di sensibilità e specificità, la metodica che offre la migliore possibilità di indicazione diagnostica ed è quindi considerata il test di riferimento (63,76).

Per le persone con infezione da HIV viene definita come positiva una intradermoreazione, eseguita con tecnica alla Mantoux con 5 Unità Tuberculiniche (UT) di PPD, che dia un'infiltrazione di almeno 5 mm, misurata lungo l'asse trasversale, dopo 72 ore, anche nei soggetti precedentemente vaccinati con BCG (72,76).

Tuttavia nel soggetto con infezione da HIV, esposto ad alto rischio di contrarre l'infezione tubercolare, va considerata positiva anche una risposta cutanea alla Mantoux di 2 mm, con conseguente indicazione per l'inizio di chemioprophilassi.

Va detto che tra i soggetti con infezione da HIV, anche asintomatici, è frequente il riscontro di falsi negativi (81). Per tale motivo è utile eseguire contemporaneamente un test di valutazione della sensibilità di tipo ritardato (Multitest: multipuntura cutanea con test su 7 antigeni). Si considera che il soggetto abbia la capacità di produrre una risposta positiva al Multitest qualora si ottenga un'infiltrazione di almeno 2 mm nella sede di inoculo per uno qualsiasi degli antigeni usati. (76).

In tal modo la positività della reazione cutanea a tali antigeni e la negatività alla Mantoux permetterebbe di identificare tutti i soggetti HIV+ senza infezione tubercolare e di

escluderli dalla terapia preventiva (76) (Fig. 8).

Il farmaco più comunemente usato per la chemioprolifassi antitubercolare è l'Isoniazide che secondo i CDC dovrebbe essere somministrata giornalmente al dosaggio di 300 mg per un periodo di 12 mesi (75); mentre l'OMS propone un ciclo di terapia, con lo stesso farmaco, più breve (6 mesi) (63).

A questo proposito va ricordato che un problema particolare che si presenta nelle persone con DCE è costituito dal trattamento con metadone. Infatti l'eventuale impiego di rifampicina accelera in maniera importante il metabolismo del metadone, tanto che entro pochi giorni possono comparire sintomi da astinenza da oppiacei (99). Anche la rifabutina presenta, in maniera molto meno importante, lo stesso tipo di interazione(100).

Pertanto i pazienti in trattamento sostitutivo con metadone e che iniziano ad assumere rifampicina necessitano di incremento del metadone stesso ( di 5-10 mg ogni due giorni, frequentemente fino ad un incremento del 50% del dosaggio di base(98).

I problemi più importanti in seguito a trattamenti di lunga durata con questo farmaco sono: possibile comparsa di epatotossicità anche grave, fenomeni di ipersensibilità (reazioni cutanee), alterazioni ematologiche e manifestazioni a carico del sistema nervoso. Almeno il 15% delle persone che assumono il farmaco presenta incremento delle transaminasi e sono stati documentati casi fatali di epatite (82). In Italia il problema dell'epatotossicità da isoniazide potrebbe rappresentare un limite importante all'impiego di tale farmaco perchè la maggior parte delle persone sieropositive appartengono al gruppo dei tossicodipendenti e pertanto possono essere affetti da epatite cronica da HBV e/o da HCV.

Sono stati proposti comunque anche schemi alternativi di chemioprolifassi con l'impiego di farmaci quali la Pirazinamide e la Rifampicina in associazione e per periodi più brevi di tempo (83,84). L'OMS, inoltre, ha approntato protocolli sperimentali per la valutazione dell'efficacia di cicli più brevi, di due mesi, con più farmaci (rifampicina, pirazinamide, isoniazide) (72,85) (Tab.28).

Un'efficace prevenzione antitubercolare consentirebbe non solo di aumentare la speranza di vita dei soggetti con infezione da HIV migliorandone la qualità, ma contribuirebbe anche al controllo di questa malattia nella popolazione generale. In questo senso sembrerebbe utile sottoporre a chemioterapia antitubercolare tutte quelle persone sieropositive con linfociti CD4+ inferiori a 500/mm<sup>3</sup> risultate positive alla Mantoux. Nonostante lo schema terapeutico di più comprovata efficacia sia costituito dall'impiego di Isoniazide a 300 mg/die per 12 mesi, i trattamenti brevi, se la loro validità verrà comprovata, avrebbero il vantaggio di essere più accettabili per il paziente e di avere una minore incidenza di effetti collaterali.

## CONCLUSIONI

Numerosi studi di coorte hanno rilevato che il tempo mediano che intercorre tra la sieroconversione e la diagnosi di AIDS è di 7 - 11 anni (86-88). Altri autori affermano che dopo 7 anni dall'acquisizione dell'infezione il 50% dei sieropositivi sviluppa l'AIDS e che a 15 anni tale percentuale si aggira attorno a valori che vanno dal 78% al 100% (89).

L'impiego dei trattamenti antiretrovirali e una attenta profilassi delle infezioni opportunistiche maggiori ha ritardato la comparsa di infezioni opportunistiche consentendo di arrivare più tardivamente alla diagnosi di AIDS, incrementando i periodi liberi da sintomi, diminuendo i tempi di ospedalizzazione e in sostanza migliorando la qualità di vita delle persone con infezione da HIV (90).

Per questi motivi diventa sempre più importante formulare delle indicazioni semplici e precise sul management clinico dei pazienti che per lungo tempo prima del ricovero possono giovare efficacemente di un monitoraggio clinico e laboratoristico in strutture ambulatoriali.

Quanto qui esposto rappresenta una sintesi, sicuramente riduttiva e non esaustiva, dei principali problemi assistenziali e delle indicazioni diagnostiche e terapeutiche per la gestione della persona sieropositiva asintomatica.

Il paziente HIV+ e con DCE si presenta come una persona che pone dei problemi di gestione data la bassa compliance presente in questa popolazione. Per questo motivo è importante che, mantenendo come prioritario l'intervento sull'infezione da HIV, si preveda una modalità di presa in carico "globale" di questa persona che vada ad affrontare il trattamento della DCE.

La necessità di disporre indicazioni sempre aggiornate fa sì che per tutti i medici che si occupano di pazienti di questo tipo (compresi i medici di medicina generale) sia indispensabile un'attenta valutazione clinica del paziente e delle terapie da instaurare.

## **Bibliografia**

1. Masci JR. Primary and Ambulatory care of the HIV infected Adult. 1991; pag 120-41
2. Chebowski R et al. Dietary intake, nutritional status, and immunologic function in patients with HIV infection. VI international conference on AIDS. S. Francisco, 1990; (abs)
3. Seaton T, Dworkin B, Wormser G. Dietary intake in AIDS, AIDS-related complex and asymptomatic seropositive HIV patients. VI international conference on AIDS. S. Francisco, 1990; (abs)
4. Gilin JS et al; Malabsorption and mucosal abnormalities of the small intestine in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985;102:619-22
5. Kotler DP et al. Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1984;101:421-28
6. Editorials: Nutrition and HIV. Lancet, 1991; 338(8759):86-7
7. Goodman DS et al. Prevalence of cutaneous disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. J Am Acad Dermatol , 1987;17(2 part 1):210-20
8. Mathes BM, Douglas MC. Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Am Acad Dermatol, 1985;13(6):947-51
9. Rico MJ, Penneys MS. Cutaneous cryptococcosis resembling molluscum contagiosum in a patient with AIDS. Arch Dermatol, 1985;121:901-2
10. Coulman CU, Greene I, Archibald RWR. Cutaneous pneumocystosis. Ann Intern Med, 1987;106:396-8
11. Berol U et al. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: asexually transmitted infection? Lancet, 1990;335(8682):123-28
12. Phelan JA et al. Oral findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987;64(1):50-6
13. Murray JF, Mills J. State of the art: pulmonary infection of human immunodeficiency virus infection. Ann Rev Respir Dis, 1990;141:1356-72
14. Doweiko JP. Hematologic aspects of HIV infection. AIDS, 1993;7:753-57
15. Zon Li Ar INC, Groopman JE. Hematologic manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). Br J Haematol, 1987;66:251-6
16. Scadden DT, Zon Li IN, Groopman JE. Pathophysiology and management of HIV-Associated hematologic disorders. Blood, 1989;74:1455-63
17. Ganser A. Abnormalities of hematopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. Blut, 1988;56:49-53
18. Groopman JE, Mitsuyasu RT, Deleo JM, Oette D, Golde DW. Effect of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor on myelopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med, 1987;317:593-98
19. Miles SA, Mitsuyasu RT, Moreno J, et al. Combined therapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin decreases hematologic toxicity from zidovudine. Blood, 1991;77:2109-117
20. Center for Disease Control. Recommendation for protection against viral hepatitis. MMWR, 1985;34 (22):313-35
21. Brown ST. Update on recommendation for the treatment of syphilis. Rev Infect Dis, 1982;4: 5837-41
22. Hook EW. Syphilis and HIV infection. J Infect Dis, 1989; 160(3):530-34
23. Danneman BR, Israelsky DM et al. Toxoplasma serology, parasitemia and antigenemia in patient at risk for toxoplasmic encephalitis. AIDS, 1991;5:1363-5
24. De Wolf et al. Numbers of CD4T cells and the levels of core antigens and antibodies to the hu-



- man immunodeficiency virus as predictors of AIDS among seropositive homosexual men. *J Infect Dis*, 1988;158(3):615-22
25. Goedert JJ et al. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA*, 1987;257(3):331-34
  26. Lang W, et al. Chemical, immunologic and serologic findings in men at risk for acquired immunodeficiency syndrome: The S. Francisco Men's Health Study. *JAMA* 1987;257(3):326-30
  27. Fahey JL, Taylor J, Detels R et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *M Euge J Med*, 1990;322:166-72
  28. Anderson RE, Lang W, Shibosky S, Royce R et al. Use of  $\beta$ 2-microglobulin level and CD4 Lymphocyte count to predict development of acquired immunodeficiency syndrome in persons with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*, 1990;150:73-7
  29. Flegg PJ, Brettell RP, Robertson JR, et al. Beta (sub 2) - microglobulin levels in drug users: the influence of risk behaviour. *AIDS* 1991;5:1021-24
  30. Kramer A, Wiktor SZ, Fuchs D, et al. Neopterin: a predictive marker of acquired immunodeficiency virus infection. *JAIDS* 1989;2:291-6, 1989
  31. Kessler HA, Blaauw B, Spear J, Paul DA, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. *JAMA* 1987; 258:1196-9
  32. Gafa S, Giudici MG, Pezzotti P, et al. IgA as marker of clinical progression among HIV-seropositive intravenous drug users. *J Infect* 1993; 26(1) Jan PG : 33-8
  33. Levy E, Margalith M, Saro B, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) IgA serum antibodies in longitudinal study of HIV infection and subsequent progression of the disease in homosexual men. *V Int Conf on AIDS* 1989; PG 364 (Abs WBP 73)
  34. Jacobson MA, Abrams DI, Volberding PA, et al. Serum B2-microglobulin decreases in patients with AIDS or ARC treated with azidithymidine. *J Infect Dis* 1989; 159: 1029-36
  35. De Wolf F, Lange JMA, Goudsmit J, et al. Effect of zidovudine on serum human immunodeficiency virus core antigen levels in symptom-free subjects. *Lancet* 1988; 1:373-6
  36. Chaisson RE, Leuther MD, Allain JP, et al. Effect of zidovudine on serum human immunodeficiency virus core antigen levels. Results from a placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1988;148:2151-3
  37. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990;322:941-9
  38. Vella S, Giuliano M, Pezzotti P, et al. Survival of zidovudine-treated patients with AIDS compared with that of contemporary untreated patients. *JAMA* 1992;267:1232-6
  39. Buira E, Gatell JM, Mirò JM, et al. Influence treatment with zidovudine (ZDV) on the long-term survival of AIDS patients. *JAIDS* 1992;5:737-42
  40. Lambert JS, Sedlin M, Reichman RC, et al. 2', 3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. *N Engl J Med* 1990;322:1333-40
  41. Vella S, Agresti MG, Gudotti G, et al. La didanosina (ddI): prospettive di impiego nell'infezione da HIV. *GIAIDS* 1991;2:79-83
  42. Kahn J. Clinical issues in using didanosine (ddI). *ACC* 1991;3(12):89-96
  43. Connolly KJ, Allan JD, Fitch H. Phase I study of 2'-3'-dideoxyinosine administered orally twice daily to patients with AIDS or AIDS-related complex and hematologic intolerance to zidovudine. *Am J Med* 1991;91:471-8
  44. Commissione Nazionale AIDS-Ministero della Sanità. Linee guida nazionali per la terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV. Ottobre 1992
  45. Mills J, Masur H. AIDS-related infection. *Sci Am* 1990 (August );50-77
  46. Feinberg J, Mills J. Treatment of opportunistic infection. *AIDS* 1990;4(suppl 1):5209-15

*Indicazioni per il management clinico dell'infezione da HIV nel paziente con DCE*

47. Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, et al. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *JAIDS* 1991;4:770-6
48. CDC. Summary-cases of specified notifiable diseases, United States. *MMWR* 1990;38:887
49. Bollettino Istituto Superiore di Sanità - COA 31.06.93
50. Glatt AE, Chirgwin K. Pneumocystis Carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1990;150:271-9
51. CDC. Guidelines for prophylaxis against Pneumocystis Carinii pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1989;38(S 5):1-9
52. CDC. Recommendation for prophylaxis against PCP for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1992;41:1-11
53. US Public Health Service Task Force on antipneumocystis prophylaxis in patients with human immunodeficiency virus. Recommendation for prophylaxis against PCP for persons infected with human immunodeficiency virus. *JAIDS* 1993;6(1):46-55
54. Armignacco O, Profilassi della polmonite da Pneumocystis Carinii nei soggetti con infezione da HIV. *GIAIDS* 1992;2:97-105
55. Schneider ME, Hoepelman IM, Karei J, et al. A controlled trial of aerosolized or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against Pneumocystis Carinii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1836-41
56. Luft BJ, Remington J. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-2
57. Luft B, Hefner R. Toxoplasmic encephalitis. *AIDS* 1990;4:593-5
58. Israelsky DM, Remington J. AIDS-associated toxoplasmosis. In: Saude MA, Volberding PA. "The medical management of AIDS"; 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders
59. Dannerman BR, Israelsky DM, et al. Toxoplasma serology, parasitemia and antigenemia in patient at risk for toxoplasmic encephalitis. *AIDS* 1991;5:1363-5
60. Clotet B, Sirore G, Romen J, et al. Correspondence: Twice-weekly Dapsone-Pyrimetamine for preventing PCP and cerebral toxoplasmosis. *AIDS (journal)* 1991;5:597-609
61. Carr A, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Am Intern Med* 1992;117:106-11
62. Feinberg J. Prophylaxis for toxoplasmosis. *ACC* 1993;5(2):11-16
63. WHO. Global Programme on AIDS on AIDS and tuberculosis programme. *Wkly Epidem Rec* 1989;64:125-32
64. WHO. Tuberculosis research and development. Tuberculosis programme/Global AIDS programme. Report of WHO working group meeting. Geneva, 9-11, september 1991
65. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:1664-50
66. Bender BS, Davidson BL, Kline R, et al. Role of the mononuclear phagocyte system in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1988;10:1142-54
67. CDC. Tuberculosis: final data - United States. *MMWR* 1988;36:50-1
68. Salmaso S, Conti S, Sass H, et al. Drug use and HIV-infection: report from the second Italian multicenter group. *JAIDS* 1991;4:607-13
69. Heubner RE, Villarino ME, Snider DE. Tuberculin skin testing and HIV epidemic. *JAMA* 1992;267:409-10
70. Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS-Ministero della Sanità. Progetto Obiettivo AIDS (1994-1996). Luglio 1993
71. Antonucci G, Girardi E, Armignacco O, et al. Tuberculosis in HIV-infected subjects in Italy: a multicentre study. *AIDS* 1992;6:1007-13
72. Ten Dam HG, Eriki P. Surveillance of the tuberculosis/HIV problem. In "Preventive tubercu-

- losis chemotherapy among persons infected with human immunodeficiency virus. Tuberculosis programme/Global AIDS programme. Report of the informed consultation. 1990; Geneva, 6-8 Febbraio
73. Rusconi S, Galli M. Tubercolosi ed infezione da HIV-1. *Medico e paziente* 1991;12:40-5
74. Chaisson RE, Johnson MP. Tuberculosis and HIV infection. *ACC* 1991;3(8):57-60
75. CDC. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: recommendations of the Advisory Committee for the Tuberculosis Elimination (ACET). *MMWR* 1989;38:236-8, 243-50
76. CDC. Purified Protein Derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991;40(RR-5):27-32
77. International Union Against Tuberculosis Committee on prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull IUAT* 1982;60:555-64
78. Clemens JD, Chuong JH, Feinstein AR. The BCG controversy: a methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983;249:2362-9
79. Callermant Le Soeur S, Lallermant M et al. Bacillus Calmette-Guerin immunization in infants born to HIV-seropositive mothers. *AIDS* 1991;5:195-9
80. CDC. Disseminated Mycobacterium bovis infection of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1985;34:227-8
81. Canessa PA, Fasano L, et al. Tuberculin skin test in asymptomatic HIV seropositive carriers. *Chest* 1988;96:1215-6
82. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid related hepatitis: a US Public Health Service Cooperative Surveillance Study. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:991-1001
83. CDC. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1989;38:269-72
84. Anonymous. NIAID, Clinical trial announced, (Editorial). *AIDS Weekly* 1991;(Jul 21):11-12
85. Antonucci G. La prevenzione della tubercolosi nei soggetti con infezione da HIV. *GIAIDS* 1992;3(1):12-19
86. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature* 1989;338:251-3
87. Lemp GF, Payne SF, et al. Projections of AIDS morbidity and mortality in San Francisco. *JAMA* 1990; 263:1497-1501
88. Lifson AR, Hesson N, et al. Natural history of HIV infection in a cohort of homosexual and bisexual men: clinical and immunologic outcome, 1977-1990. IV International Conference on AIDS 1990; (Abs Th C 33). San Francisco-California
89. Berkelman RL, et al. Epidemiology of human immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86 (6 part 2):761-70
90. Vella S. Terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV. Commissione Nazionale AIDS-Ministero della Sanità. 25 Maggio 1993
91. Commissione nazionale per la lotta all'AIDS-Ministero della Sanità. Protocollo nazionale per la somministrazione terapeutica non controllata di zidovudina. 13.07.87
92. Commissione nazionale per la lotta all'AIDS-Ministero della Sanità. Aggiornamento del protocollo nazionale per la somministrazione terapeutica non controllata di zidovudina. 26.04.88
93. Commissione nazionale per la lotta all'AIDS-Ministero della Sanità. II aggiornamento del protocollo nazionale per la somministrazione terapeutica non controllata di zidovudina. 24.11.88
94. Commissione nazionale per la lotta all'AIDS-Ministero della Sanità. III aggiornamento del protocollo nazionale per la somministrazione terapeutica non controllata di zidovudina. 03.10.89
95. NIAID Issues Preliminary Recommendations on Antiretrovirals. *ACC* 1993; 8 (6): 64-5

*Indicazioni per il management clinico dell'infezione da HIV nel paziente con DCE*

96. Sande MA, Carpenter CCJ, et al. Antiretroviral therapy for adult HIV-infected patients. JAMA 1993; 270: 2583-89
97. Commissione nazionale per la lotta all'AIDS-Ministero della Sanità. Farmaci per la terapia dell'infezione da HIV disponibili in Italia per l'uso clinico o in sperimentazione controllata. 14.09.93
98. O'Connor PG, Selwyn PA et al. Medical care for infection - drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1994; 331: 450-9
99. Kreek MJ, Garfield CL et al. Rifampin-induced methadone withdrawal. N Engl J Med 1976; 294: 1104-6
100. Sawyer RC, Brown LS et al. Evaluation of a possible pharmacological interaction between rifampin and methadone in HIV-seropositive injecting drug users. In: Abstracts of the Ninth International Conference on AIDS/Fourth STD World Congress, Berlin, Germany, June 6-11, 1993, London: Wellcome Foundation, 1993: 501, abstract