

Storia e stato dell'arte nella cura dell'infezione da HIV in Africa

Convegno DREAM – 24 gennaio 2025

Le Nazioni Unite, all'interno dei Sustainable Development Goals, hanno incluso l'obiettivo 3.3, che mira a porre fine alle epidemie di AIDS, tubercolosi e malaria. Come suggerisce il titolo di questo convegno, si tratta di un obiettivo ambizioso ma che è stato ritenuto, e ancora riteniamo possibile. Tuttavia, per comprendere a che punto siamo e come raggiungere questo obiettivo, è utile partire dalla storia e dal contesto in cui ci troviamo a operare.

Le buone notizie

Nel 1996 il mondo ha registrato il picco di nuove infezioni da HIV. Quello stesso anno è stata introdotta per la prima volta la terapia combinata con farmaci antiretrovirali e creata l'agenzia delle Nazioni Unite per l'AIDS (UNAID). Tuttavia, la risposta globale più rilevante è iniziata nel 2002-2003, con l'avvio di iniziative come il Global Fund e il PEPFAR.

Tra il 2010 e il 2023, la proporzione di persone con HIV che accedono al trattamento è aumentata dal 24% all'77%. Ma in Africa Sub-sahariana, la regione con il più alto numero di malati, si è registrato l'incremento maggiore - dal 25% all'83%. Questo maggiore accesso ha determinato una significativa riduzione della mortalità per AIDS: in Africa orientale e meridionale, la mortalità è diminuita di più di 7 volte. L'AIDS è stata la prima malattia nella storia alla quale abbiamo risposto in maniera coordinata a livello globale, e la risposta è stata indubbiamente efficace.

Queste simulazioni prodotte dal Global Fund mostrano non solo i progressi nella riduzione della mortalità e delle nuove infezioni negli ultimi 25 anni, ma anche cosa sarebbe avvenuto senza questa risposta globale. E' difficile dire in totale quante vite sono state salvate in tutto il mondo. Il global fund ha stimato che gli interventi finanziati dal programma hanno salvato 64 milioni di vite dal 2002 a oggi. Ma visto che ci sono stati anche altri interventi oltre al Global Fund, una stima nell'ordine dei 100 milioni non è inverosimile.

Nel 2014 UNAIDS, l'Agenzia delle Nazioni Unite per l'AIDS, ha fissato gli obiettivi 90-90-90, successivamente elevati a 95-95-95. L'obiettivo è che il 95% delle persone con HIV conoscano il loro stato sierologico, il 95% di queste acceda al trattamento, e il 95% di chi è in trattamento metta sotto controllo la carica virale. Sebbene questi obiettivi non siano ancora stati raggiunti, i progressi sono innegabili, e li cogliamo chiaramente in questi grafici presi dall'ultimo report globale di UNAIDS.

Le risorse finanziarie

La dimensione di questa risposta globale e coordinata all'AIDS, evidentemente, si può misurare anche a partire dalle risorse finanziarie che sono state raccolte e investite a questo scopo. Dal 2010 nei paesi a basso e medio reddito, per la lotta all'AIDS, si sono investiti circa 20 miliardi di dollari all'anno. Di questi circa la metà sono stati investiti in Africa orientale e del sud.

Questi importi vanno però interpretati nel contesto dei singoli paesi. Nella tabella ho riportato alcuni paesi, tra quelli con la prevalenza più alta. Per ciascun paese è riportato il PIL, la spesa per la salute media annua, e il contributo internazionale per l'HIV nel 2022. Come vedete, in paesi come il Malawi la spesa totale per la lotta all'HIV/AIDS ammonta al 127% del totale della spesa pubblica per la salute e quasi al 2% dell'intero PIL. Si tratta davvero di un investimento considerevole.

Ma una considerazione da fare è che questi fondi non hanno contribuito solo ai successi rispetto all'HIV/AIDS di cui abbiamo parlato, ma hanno contribuito ad un miglioramento generale del sistema sanitario. Ad esempio, il personale sanitario che è stato assunto, formato, e in qualche modo "trattenuto dal brain drain" grazie a queste risorse, è una risorsa per questi paesi non solo per quel che riguarda la lotta all'AIDS, ma per tutti i bisogni di salute. Lo stesso dicasi per le infrastrutture. Ricordo bene che in alcuni paesi, quando è iniziato il programma DREAM nei primi anni 2000, non esisteva alcun laboratorio di biologia molecolare e oggi ce ne sono decine, anche grazie a questo sforzo globale

Le sfide aperte

A fronte di questi risultati, però non possiamo dimenticare le questioni ancora aperte che devono essere affrontate.

Un aspetto critico che richiede attenzione è la prevenzione dei nuovi contagi. Forse uno dei successi maggiori raggiunti fino ad ora riguarda la prevenzione della trasmissione materno-infantile. In molti paesi del mondo i bambini nati positivi da madri con HIV è pari a zero, cioè è stato raggiunto un altro degli obiettivi globali: quello conosciuto come "Getting to Zero" (new infections). Ma il raggiungimento questo obiettivo è ancora lontano in paesi come la repubblica di Guinea dove il tasso di trasmissione verticale è del 20% o il Mozambico dove ci attestiamo intorno al 10%, e dove infatti i minori con HIV nella fascia 0-14 sono ancora 150.000.

Un'altra grande innovazione è stata l'introduzione della PrEP, e più di recente le formulazione a lunga durata (ovvero con una iniezione ogni 6 mesi), ad esempio con l'uso del Lenacapavir. Tuttavia conosciamo le difficoltà legate alla PrEP legate all'accesso e al mantenimento nel tempo, soprattutto nelle persone più vulnerabili e marginalizzate, ed è troppo presto per sapere se le formulazioni long-acting saranno realmente accessibili per le persone a rischio in tutto il mondo, anche se chiaramente nutriamo grandi speranze

Però ci sono altre cose che emergono dai dati.

Certamente la prevalenza di persone con HIV ha smesso di salire, ma **è ancora molto alta**, e comunque più alta di quando abbiamo introdotto la terapia.

Ma soprattutto **il numero assoluto di persone affette da HIV è ancora molto alto ed è in crescita**, e in alcuni paesi si supera il milione di persone.

In realtà, questa che apparentemente è una cosa negativa, rappresenta un grande successo. I malati sono tanti soprattutto perché la mortalità si è ridotta drasticamente, e quindi le nuove infezioni non sono superate dalle morti. Ma rimane la sfida di un numero assoluto sempre maggiore di malati con cui fare i conti.

Guardiamo solo alla questione del burden finanziario. Assumendo un costo medio a malato all'anno in un paese come il Mozambico per farmaci **di prima linea**,

monitoraggio e personale abbiamo un costo a persona **di circa 250 USD**, (ricordiamo che non ho considerato le seconde linee e il trattamento di patologie connesse) e il fatto che si sono circa 2,4 milioni di persone con HIV, avremo un costo annuale di 600 milioni all'anno, pari al 3% del PIL. Ma al momento, tutta la spesa pubblica per la salute è pari al 2,6% del PIL. Quindi solo l'AIDS richiederebbe più di tutto il resto dei bisogni di salute.

E poi c'è un altro aspetto che emerge da una lettura accurata dei dati: per contenere o ridurre il numero totale di persone infette è indispensabile abbattere le nuove infezioni, e in questi anni c'è una cosa che è emersa con chiarezza: la prevenzione più efficace consiste nell'assumere la terapia anti-virale e abbattere la carica virale. Un motto che si è diffuso, anche per contrastare lo stigma nei confronti dei malati ritenuti pericolosi perché contagiosi, è: "U = U" (Undetectable = Untransmittable). Se hai controllato la carica virale con i farmaci, non sei più contagioso. In sostanza, per abbattere le nuove infezioni la cosa migliore da fare è garantire che tutte le persone con HIV possano fare il test e iniziare il prima possibile il trattamento.

Ma soffermiamoci un attimo sull'obiettivo UNAIDS del 95-95-95. Trattandosi di una cascata, vuol dire che ad ogni passaggio il 5% degli individui non riceve il test, il trattamento, o non è aderente. Quindi alla fine della cascata avremmo il 14% di persone con HIV che sono potenzialmente infettive. In Kenya dove ci sono 1,4 milioni di persone con HIV si tratta di circa 196.000 persone. Non servono modelli matematici complessi per capire che questo è un ostacolo enorme all'eliminazione dell'HIV.

Inoltre, anche per i più virtuosi, se passa molto tempo dall'infezione all'inizio della terapia, si prolunga la finestra in cui si è contagiosi. Quindi non basta arrivare alla fine della cascata, ma bisogna arrivarci rapidamente. Purtroppo invece rimane ancora elevata la proporzione di persone che ricevono una diagnosi tardiva quando l'AIDS è già in stadio avanzato, ovvero con il numero di CD4 inferiore a 200. Non abbiamo dati raccolti in maniera sistematica in tutti i paesi, ma ad esempio uno studio in Kenya e Malawi ha riportato una proporzione del 9,7% delle persone con HIV. Proporzione che sale al 15,3% tra gli uomini (Chihana *et al.*, 2019). Dati che sono comunque buoni se si tiene conto che in Europa la proporzione di diagnosi tardive è più elevata.

Le disuguaglianze

Un altro aspetto fondamentale riguarda le disuguaglianze. Quello che non dobbiamo perdere di vista infatti è che una media globale di nuove infezioni in calo, può nascondere una forte dispersione intorno a quella media. (slide) In questi grafici vedete la media globale di incidenza, prevalenza, e trasmissione verticale, e dove si collocano i nostri 9 paesi chiave rispetto a questa media. Purtroppo si osserva una forte dispersione attorno alla media. Ovvero molti paesi, anche molto grandi, sono piuttosto indietro rispetto agli obiettivi che ci siamo prefissati.

Oltre alle disuguaglianze tra i paesi non bisogna dimenticare le disuguaglianze all'interno dei paesi: conosciamo tutti il problema delle Key populations, ma non dobbiamo dimenticare anche altre linee di frattura importanti come la differenza tra ambiente urbano e rurale, non solo nell'accesso ai trattamenti, ma anche rispetto al fatto che molti dei dati epidemiologici su cui basiamo la pianificazione dei programmi sanitari provengono da centri sentinella in ambiente urbano, e spesso questi dati non catturano in maniera completa la situazione dei contesti rurali.

Qualche pista per il futuro

Quali indicazioni traiamo per il futuro da questa storia e dalle sfide aperte di cui abbiamo parlato?

Abbiamo detto che, anche se riuscissimo a ridurre rapidamente il numero di nuove infezioni, il numero assoluto di persone con HIV rimane alto e continuerà a crescere nei prossimi anni in molti paesi. Questo richiede di concentrarsi su alcuni aspetti come:

Ridurre il costo delle terapie e facilitarne l'adozione da parte di tutti.

Certamente è la strada su cui si è lavorato di più finora. Nei primi anni 2000, il costo annuale della terapia antiretrovirale di prima linea era proibitivo, specialmente nei paesi a basso e medio reddito. Nel 2000, il prezzo mediano per una terapia combinata di prima linea nei paesi in via di sviluppo era di circa 10.000 dollari per paziente all'anno. Entro il 2007, questo costo era diminuito drasticamente a circa 90 dollari per paziente all'anno, grazie soprattutto all'introduzione di farmaci generici e agli sforzi internazionali per migliorare l'accesso ai medicinali. Lo stesso dicasi per i test di laboratorio come misurazione della carica virale e dei CD4.

Questa stessa strada si può percorrere per alcuni strumenti che sono inclusi nello standard of care nei paesi ad alto reddito come i test di resistenza, ma che non sono ancora adottati nei paesi a basso reddito, principalmente per il loro costo proibitivo.

Non solo quantità, ma anche qualità dei servizi

Quindi, se è positivo che in questi anni si sia riuscito a ridurre i costi e semplificare i servizi, per aumentare l'accesso al trattamento, l'ipersemplificazione rischia di sacrificare la qualità e di conseguenza aumentare le disuguaglianze, oppure può creare problemi nel lungo periodo. Si pensi al rischio di sviluppare le resistenze ai farmaci, oggetto delle prossime relazioni

Non trascurare gli aspetti apparentemente marginali

I numeri assoluti sono importanti, per fenomeni che riguardano milioni di persone. Quindi sebbene il numero di persone che sviluppano resistenze sia ancora basso, o il problema dell'accesso riguardi delle "minoranze", in termini assoluti si parla di centinaia di migliaia di persone, che non possono essere trascurate non solo per ragioni etiche legate a giustizia ed equità, ma anche per ragioni tecniche legate al raggiungimento degli obiettivi, e al non vanificare gli sforzi compiuti fino ad ora.

I co-benefici

Sappiamo tutti che in sanità, come in economia, il problema non è solo identificare i bisogni, o quello che andrebbe fatto, ma quali sono gli altri bisogni che competono per le stesse risorse, visto che per definizione le risorse disponibili sono limitate. In questo senso abbiamo tutti chiaro che portare avanti e migliorare la lotta all'AIDS richiede delle risorse che sembra si debbano sottrarre ad altri usi nel settore sanitario o in altri settori. Infatti per molti anni si è criticato l'approccio basato sulla singola malattia, perchè rischiava di creare il sistema di silos e sottrarre fondi alla prevenzione e al trattamento di altre patologie.

Anche in ambito internazionale, molti dei donatori lamentano che i bisogni globali sono tanti, e che continuare lo sforzo per la lotta all'AIDS ai livelli degli ultimi anni non è sostenibile.

Partiamo dal primo punto: i silos e la sottrazione di risorse al resto del sistema sanitario. In realtà quello che abbiamo visto in questi decenni non è un gioco a somma zero (se metto da una parte tolgo dall'altra), ma un effetto moltiplicatore. In primis, come detto all'inizio, i fondi investiti su una malattia hanno sempre una ricaduta ulteriore, ma andando più nello specifico c'è anche il grande tema

dell'integrazione dei servizi per HIV/AIDS con quelli per altre co-morbidità (come la tubercolosi) o con la prevenzione e il trattamento delle malattie croniche non trasmissibili.

Sappiamo tutti che queste malattie sono in aumento anche nei paesi a basso reddito, e hanno un impatto notevole sia in termini di salute che di assorbimento di risorse. Da uno studio che abbiamo condotto in una regione semi-rurale del Kenya finanziato dall'Agenzia Italiana di cooperazione allo Sviluppo, è emerso che il 40% circa dei pazienti in trattamento per l'HIV avevano almeno una co-morbidità.

Sappiamo bene come per queste malattie sia fondamentale una diagnosi precoce, e la capacità di somministrare trattamenti nel lungo periodo e monitorare costantemente lo stato di salute dei pazienti. Esattamente quello che abbiamo imparato a fare con l'HIV e che dobbiamo potenziare. Quindi inserire nei programmi HIV anche lo screening, la diagnosi e il trattamento delle co-morbidità può portare enormi benefici di salute e anche a ingenti risparmi a valle per la sanità; quindi non un investimento in competizione, ma un co-beneficio.

Non stanchiamoci dell'HIV/AIDS

Se ritorniamo un secondo sul grafico con gli investimenti, vediamo un plateau, e un inizio di discesa. I fondi iniziano a diminuire, e non possiamo negare la preoccupazione che abbiamo tutti rispetto alle scelte future dell'amministrazione americana su questo tema, visto che gli Stati Uniti sono di gran lunga il principale finanziatore della lotta globale all'HIV/AIDS. Ma se vogliamo eliminare l'AIDS nel 2030, non è il momento di ridurre le risorse...

E poi non perdiamo l'attenzione su questo tema. Questi sono trend delle ricerche su google per le parole HIV e AIDS dal 2004 a oggi. Il trend è chiaro! Per questo è molto importante ritrovarci insieme oggi a parlare e a riflettere su cose che forse sono note a chi ascolta, ma stanno uscendo dai riflettori, e invece vanno riportate il prima possibile all'attenzione di tutti.