

**COMITATO REGIONALE PER LA BIOETICA**

Parere sulla seguente procedura: “RICOSTRUZIONE DEL GRASSO SOTTOCUTANEO A LIVELLO DEL VOLTO DEL PAZIENTE HIV POSITIVO, IN TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIRETROVIRALI, MEDIANTE INOCULAZIONE SOTTOCUTANEA DI ACIDO POLILATTICO”.

Introduzione

La patologia HIV (AIDS) è una delle sfide più complesse per la Sanità del nuovo millennio, sia per la prognosi severa che per la sua diffusione. La particolare epidemiologia ed etiopatogenesi della malattia determinano non solo complessi problemi in ambito clinico ed etico, ma anche sul fronte organizzativo-gestionale con importanti risvolti economici e di allocazione delle risorse. I nuovi trattamenti con farmaci antiretrovirali hanno radicalmente mutato la storia naturale e la prognosi di questa malattia che oggi può essere compatibile con una lunga sopravvivenza. Tuttavia il trattamento con farmaci in triplice associazione non è privo di effetti collaterali. Viene segnalata in particolare la comparsa di lipodistrofia del volto con progressiva scomparsa del tessuto adiposo sottocutaneo soprattutto in sede retro-orbitaria e a livello della bolla del Bichat; ciò ha come risultato un effetto di escavazione delle guance (cachessia faciale)¹ che conferisce alla persona un aspetto particolarmente sofferente, quasi un marchio della malattia HIV con un inevitabile effetto di stigmatizzazione sociale. Tutto ciò ha inevitabili ripercussioni nella vita di relazione, nei rapporti interpersonali con gravi interferenze anche per l'attività lavorativa. Non raramente l'insorgenza di questi effetti collaterali ha indotto i malati a modificare la compliance o addirittura a sospendere il trattamento con farmaci antiretrovirali, con importanti ripercussioni sulla sopravvivenza dei malati stessi. L'aderenza alla terapia antiretrovirale è essenziale per ottenere una valida risposta immunovirologica.

Il contenimento di tale effetto collaterale può essere effettuato attraverso l'inoculazione sottocutanea di idrogel di acido polilattico (Poli-L-Lactic Acid; PLA): un polimero sintetico biocompatibile, biodegradabile ed immunologicamente inerte. Tale sostanza è ormai da anni usata in traumatologia, nella chirurgia oculistica e maxillofacciale, in odontostomatologia e in chirurgia estetica. In particolare tale sostanza è in grado di aumentare lo spessore del tessuto sottocutaneo sia direttamente in termini di volume, che indirettamente tramite l'induzione di proliferazione fibroblastica e la neoformazione di collagene. La sua applicazione è stata approvata dal G-MED

¹ Harrison, Principi di Medicina interna. XV Edizione McGraw Hill.

(European Medical Device Assessment Body) nel Novembre 1999. Nel 2004 La US Food and Drug Administration ha approvato l'utilizzo dell'Acido Polilattico per la correzione della lipoatrofia in soggetti con infezione da HIV². La risposta al trattamento viene verificata ecograficamente misurando lo spessore del tessuto adiposo sottocutaneo e utilizzando una scala visiva-analogica per la soddisfazione estetica del volto.

Viene richiesto, da parte di alcune strutture sanitarie che applicano tale trattamento, che il costo di tale procedura venga posto totalmente o parzialmente a carico del Sistema Sanitario Regionale.

Aspetti etico - antropologici e giuridici

L'immagine corporea e l'immagine di sé sono componenti fondamentali della identità individuale e del senso del sé e, in quanto tali, elementi costitutivi della integrità e del benessere psicologico.

Esse si costituiscono lentamente, nel corso dello sviluppo, sulla base delle esperienze private e sociali e sono suscettibili di modificazioni, dovute a fenomeni sociali (attenzione, interesse, comportamenti dimostrati da altri nei nostri confronti) o individuali (traumi, malattie, terapie) ma ciò implica un faticoso e delicato lavoro di integrazione di tali mutamenti nel proprio sé.

La stretta relazione tra immagine corporea e identità rendono evidente come gravi modificazioni dell'aspetto estetico della persona conseguenti a trauma e malattia sono in grado di modificare l'immagine corporea, con ripercussioni sull'equilibrio psicologico e sociale proporzionali alla gravità della alterazione (se implica o meno modificazione o perdita funzionale), alla durata e reversibilità della stessa, all'importanza soggettivamente assegnata al proprio aspetto fisico (esiste una variabilità individuale in questo senso) e al significato individuale attribuito alla malattia ma anche, alla visibilità e all'immagine sociale attribuita alla modificazione stessa.

Nello specifico la perdita dell'integrità fisica ed estetica sono in grado di agire sull'autostima e sono responsabili di disturbi dell'umore (in senso depressivo) o di reazioni ansiose, fino a vere e proprie forme dismorfobiche. Sul versante relazionale si possono osservare

² FDA, Summary of safety and effectiveness data Sculptra®, Agosto 2004.

comportamenti di evitamento o ritiro sociale, tanto più probabili quanto più la menomazione ha una riconoscibilità e un valore di stigma sociale.

La preoccupazione per gli effetti di particolari interventi terapeutici (si pensi ad esempio alle amputazioni) che minacciano l'integrità fisica dell'individuo può comportare simili reazioni di esitamento che possono motivare il ritardo diagnostico, la mancata adesione al regime terapeutico o il rifiuto delle cure.

Tali considerazioni rendono evidente come gli interventi atti a limitare o correggere gli effetti delle condizioni cliniche che hanno un impatto significativo sull'integrità fisica e sull'aspetto estetico dell'individuo risultano non solo funzionali ad un miglioramento della qualità della vita del paziente, ma possono avere valenza preventiva o chiaramente terapeutica rispetto a sequele psicopatologiche.

Tali interventi risultano tanto più necessari laddove non sia possibile ottenere, attraverso forme di accompagnamento e supporto terapeutico un ragionevole adattamento emozionale e una completa riabilitazione psicosociale.

Alla luce delle considerazioni cliniche riportate e della documentazione scientifica allegata è verosimile che una parte della popolazione dei pazienti HIV-positivi in terapia antiretrovirale che presentano lipodistrofia al volto, possano beneficiare o addirittura necessitino di un intervento specifico finalizzato a correggere le conseguenze visibili delle cure, qualora queste rappresentino un oggettivo impedimento al ripristino della qualità della vita dell'individuo, in termini di adattamento alla condizione di malattia cronica, di completa riabilitazione psicosociale, e di reinserimento lavorativo.

Lo stesso approccio globale al concetto di salute, assunto dalla nota definizione proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e universalmente accettata, rende legittimo, se non addirittura doveroso valorizzare l'impatto positivo di un trattamento terapeutico sulla dimensione relazionale; dimensione costitutiva dell'essere persona. Costringere un soggetto, affetto da grave patologia, ad interrompere, anche solo parzialmente, la propria vita relazionale ed affettiva vuol dire esporsi al rischio di compiere una grave mutilazione antropologica, per cui ogni azione orientata al recupero di tale dimensione assume un contenuto di alto valore morale. Tutto ciò che è orientato a dare dignità al soggetto personale, soprattutto se nella condizione di grave vulnerabilità e fragilità determinata da severe patologie croniche come l'AIDS, rispondono a quel principio di beneficiabilità

che emerge dalla millenaria tradizione dei codici etici e che hanno reso esplicito l'alto profilo morale della professione medica e delle professioni di aiuto in generale. È inoltre indubitabile che, nella specifica situazione analizzata, la procedura terapeutica proposta, anche se non finalizzata ad uno specifico obiettivo di guarigione, sia orientata comunque a contribuire e a promuovere l'autonomia della persona. Il principio di autonomia (inteso come valorizzazione della soggettività e del diritto l'autodeterminazione) costituisce oggi uno dei principali paradigmi etici contemporanei che hanno contribuito a diffondere e a costruire il profilo culturale della Bioetica e che hanno fortemente influenzato l'attuale modo di interpretare la relazione medico-paziente. Aumentare l'autonomia della persona significa contribuire ad esercitare quel rispetto del soggetto individuale che costituisce la radice della nostra democrazia sociale. Ogni trattamento che porti ad un recupero dell'integrità personale, perduta a conseguenza di un trattamento terapeutico necessario, è moralmente legittimo ed auspicabile e corrisponde anch'esso all'esigenza di tutelare e promuovere la globalità della persona. Tale principio viene riconosciuto ed applicato anche per altre patologie che prevedono la correzione di effetti mutilanti secondari a trattamenti terapeutici necessari alla sopravvivenza.

Bisogna considerare inoltre che, per insegnamento consolidato della dottrina e giurisprudenza costituzionale, il bene della salute è tutelato dall'art. 32 della Costituzione non solo come interesse della collettività, ma anche e soprattutto come interesse fondamentale dell'individuo ed è oggetto, come tale, di un autonomo diritto privato assoluto all'integrità psicofisica; in questo caso la lipodistrofia si configura come uno stato patologico indotto in modo immediato e diretto dalle cure farmacologiche cui il paziente HIV+ è sottoposto e che la lipoatrofia del viso, che ne costituisce il fenomeno esteriore più evidente, altera l'equilibrio psico-fisico del paziente ed induce in lui forte resistenza e talvolta rifiuto a sottoporsi alle cure; tutto ciò si risolve in danno per l'individuo e la società, perché provoca la disgregazione del rapporto sociale del paziente HIV+ e ne limita le possibilità di lavoro; sulla base di queste considerazioni si deve affermare che il paziente HIV+ ha diritto, in senso giuridico, ad ottenere il trattamento sanitario terapeutico idoneo a prevenire o eliminare le conseguenze negative delle cure farmacologiche cui è sottoposto per la patologia da cui è affetto, essendo diretto ad evitare od eliminare le menomazioni delle sua integrità psicofisica che da tali cure deriva.

Va, d'altra parte, considerato che, al pari di ogni diritto a prestazioni positive, il diritto ad ottenere trattamenti sanitari, essendo basato su norme costituzionali di carattere programmatico, che

impongono un determinato fine da raggiungere, è garantito ad ogni persona come diritto costituzionale, ma è condizionato dall'attuazione che il legislatore ne dà come bilanciamento di interessi costituzionalmente protetti.

Aspetti clinici

Valutata la congruità degli aspetti morali, antropologici e giuridici della questione posta all'attenzione del Comitato per la Bioetica si sottolinea la necessità di un approfondimento dell'appropriatezza delle metodiche atte a dare risposta al problema della lipodistrofia da trattamento con farmaci antiretrovirali. Si ritiene opportuna una maggiore esplicitazione delle motivazioni che inducono a scegliere l'iniezione sottocutanea di acido polilattico come procedura di prima scelta³. I dati in letteratura presentano casistiche di piccole dimensioni con follow-up di breve durata⁴. Se appare consolidata la sicurezza della metodica⁵ e l'efficacia a breve termine, c'è meno

³ Procedure attualmente disponibili per la ricostruzione del tessuto adiposo sottocutaneo:

- 1) Trapianto autologo di cellule adipose dal tessuto sottocutaneo addominale secondo la metodica di Collman:
 - tecnica invasiva che richiede anestesia generale
 - il tessuto impiantato tende a ridursi con la stessa cinetica che caratterizza lo sviluppo della lipodistrofia
 - non applicabile a pazienti con scarso pannicolo adiposo sottocutaneo addominale
- 2) Impianto di sostanze sintetiche non biodegradabili (silicone):
 - potenziali reazioni allergiche immediate o a distanza
 - comparsa di formazioni granulomatose con reazioni di rigetto
- 3) Impianto di altri materiali biodegradabili:
 - collagene: reazioni allergiche nel 2-3% dei casi
 - ac. ialuronico: riassorbimento da alcune settimane ad alcuni mesi
 -

⁴ Valantin MA. AIDS. 2003 Nov 21;17(17):2471-7: lo studio pilota francese VEGA ha valutato 50 pazienti con lipoatrofia severa del volto, con uno spessore di tessuto adiposo sottocutaneo misurato ecograficamente <2mm. Sono state effettuate iniezioni bilaterali di Acido Polilattico ripetute a distanza di due settimane per sei settimane. È stata osservata una proporzione di pazienti con spessore cutaneo totale medio 10 mm pari al 43% a 96 settimane, concludendo che il beneficio del PLA per la correzione della lipoatrofia del volto nei pazienti HIV positivi è chiaramente dimostrato, con un evidente miglioramento della qualità della vita. Moyle GJ. HIV Medicine. 2004;5:82-87: è uno studio inglese che ha randomizzato 30 pazienti, confrontando l'iniezione immediata di PLA (settimane 0, 2 e 4) con quella differita (settimane 12, 14 e 16). Anche in questo studio gli effetti collaterali sono stati rari e si è assistito ad un miglioramento dell'ansia e della depressione dei pazienti. I benefici sono durati almeno 18 settimane dall'ultima iniezione.

⁵ Sono segnalati solo minimi effetti minori quali edema localizzato, ecchimosi minori, piccoli noduli sottocutanei talora associati ad infiammazione o scolorimento; le infezioni sono rare e non gravi; si ritiene comunque utile la profilassi antibiotica.

evidenza dei risultati a distanza e in particolare della necessità periodica di ripetere il trattamento⁶. Non appare inoltre sufficientemente analizzato il reale impatto di tale procedura sulle conseguenze psicologiche della lipodistrofia e sul miglioramento dell'immagine di sé.

Aspetti economici

La Relazione Socio-sanitaria della Regione Veneto (anno 2004) indica in 7586 il numero totale di sieropositivi alla fine del 2003⁷; circa il 60% di essi è in trattamento con farmaci antiretrovirali il cui costo è di circa 10.000 €/paziente/anno.

I dati della letteratura disponibili suggeriscono che i pazienti suscettibili a sviluppare la lipodistrofia del volto da farmaci antiretrovirali siano una percentuale che va dal 30 al 60% dei pazienti HIV positivi in trattamento farmacologico⁸.

Il trattamento si compone di 4 sedute successive, con un costo del materiale per seduta di 320,00 Euro (totale 1280,00 € per un ciclo completo). Si stima che il ciclo completo⁹ di trattamento vada ripetuto ogni 1-2 anni.

Conclusioni

In base alle considerazioni precedentemente esposte, si ritiene giustificato sul piano etico il trattamento della lipodistrofia del volto nei malati di AIDS, in quanto conseguenza del trattamento con farmaci antiretrovirali. Per quanto riguarda la procedura che prevede l'impiego specifico delle iniezioni sottocutanee di ac. polilattico permangono dubbi sul reale valore clinico globale di tale metodica, per cui si suggerisce di attivare uno studio policentrico regionale che possa dare maggiore consistenza ai dati clinici attualmente disponibili. In particolare è necessario valutare quale sia il

⁶ La durata del trattamento è in media di 3-6 sedute, in base alla gravità della lipoatrofia, eseguite ogni 2 settimane circa. Nelle forme più gravi del volto sono necessarie 5-6 sedute.

Dall'esperienza della chirurgia estetica si evince che i risultati non sono permanenti (circa 2 anni).

⁷ Dai dati forniti dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (Ministero della Salute) al 30 Giugno 2003 si evince che i malati di AIDS ufficialmente registrati per la Regione Veneto risultano essere 2940.

⁸ Saves M., APROCO Study Group, 2000.

Boufassa F., Liposud Study Group, 2000.

Miller J.E., Australian Lipodistrophy Syndrome Res Group, 2000.

The VEGA Study, Preliminary study and results report, February 2002

⁹ Guaraldi G. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study, *Antivir Ther.* 2005;10(6):753-9.

profilo clinico del paziente da sottoporre al trattamento in oggetto, per garantirne il valore terapeutico complessivo e non soltanto il beneficio sul piano estetico. Sulla base dei dati analizzati e dell'analisi dell'impatto economico sarà possibile, per le istituzioni regionali a ciò deputate, valutare la congruità dell'inserimento di tale procedura nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) o ancora l'erogazione con eventuale partecipazione alla spesa da parte dei pazienti.

IL PRESIDENTE DEL COMITATO

Prof. Paolo Benciolini

L'ESTENSORE

Dott. Gian Antonio Dei Tos