

HIV:

le persone con infezione, la terapia,
la normativa in 40 parole chiave



Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

HIV:

le persone con infezione, la terapia,
la normativa in 40 parole chiave





1. Introduzione

Prefazione del Presidente SIFO	04
<i>a cura del Presidente SIFO Dr. Arturo Cavaliere</i>	
Prefazione del Presidente SITA	05
<i>a cura del Presidente SITA Prof. Matteo Bassetti</i>	
Prefazione del Responsabile Scientifico SIFO	06
<i>a cura del Responsabile Scientifico SIFO D.ssa Emanuela Omodeo Salè</i>	
Obiettivi & Metodi	08
<i>a cura del Coordinatore ASC Infettivologia SIFO D.ssa Francesca Vivaldi</i>	

2. La persona

*a cura dell'ASC Infettivologia SIFO**

PLWHIV	09
target: 90 – 90 – 90; 95 -95 – 95	10
Key populations	13
Stigma	14
Fast Track Cities	16
U = U	17

3. L'infezione

*a cura della SITA**: Prof. Antonio Di Biagio - Dirigente Medico Policlinico San Martino Genova, Professore Associato di Malattie Infettive - Scienze Mediche e Farmaceutiche - Università degli Studi Genova*

Nuove diagnosi: i numeri del CoA	20
Nadir CD4+	23
Rapporto CD4+/CD8+	24
Il fenomeno del blip viremico	26
I reservoir nell'HIV	27
IRIS: immunoricostruzione	28
Fallimento virologico	30
HTE Patients	31
Late presenters	33
LTOs	36
Aging in HIV	38
Weight gain in HIV	40
Soppressione virologica	41



4. La terapia

a cura dell'ASC Infettivologia SIFO e SITA***

ART e Mega Art	43
STR – Single Tablet Regimen	45
2DRs e 3DRs	46
Pill Burden	47
Ottimizzazione della terapia – switch – semplificazione	48
Same day treatment – Test-and-Treat	51
Forgiveness – perdonanza	52
Prep -Pep	54
Long-acting	58

5. La normativa

*a cura dell'ASC Infettivologia SIFO**

Legge 135/1990	61
PNAIDS	64
COA	67
Coorti HIV/Registri HIV	68

ASC Infettivologia SIFO*

Ahimsa Carissimi^{1,9}, Luna Del Bono^{2,9}, Lorenzo Gambitta^{3,9}, Roberta Marra^{4,9}, Chiara Parati^{5,9}, Vincenzo Picerno^{6,9}, Filippo Urso^{7,9}, Francesca Vivaldi^{8,10}

¹Ospedale Policlinico San Martino, Genova

²Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

³ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

⁴ASL Napoli 1 Centro P.O. Ospedale del Mare, Napoli

⁵ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

⁶Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (Bari)

⁷AO Cosenza

⁸Azienda USL Toscana Nord Ovest, Pontedera (Pisa)

⁹Componente ASC Infettivologia

¹⁰Coordinatore ASC Infettivologia

1

INTRODUZIONE

Prefazione del Presidente SIFO

Il virus dell'HIV, l'AIDS e la terapia antiretrovirale sono entità ben note non solo tra gli operatori sanitari ma anche tra i non addetti ai lavori, grazie a campagne informative, all'attività delle associazioni dei pazienti e all'outing di celebrità del mondo dello spettacolo. Negli ultimi 30 anni molto è stato fatto nell'ambito delle terapie, che hanno rivoluzionato la prognosi ed oggi permettono ai pazienti di effettuare regimi semplici ma efficaci assunti in una singola compressa. Molto è stato fatto (ma molto ancora manca) sullo stigma, tanto altro resta da fare sulla prevenzione^[1,2,3].

Tra gli operatori sanitari il Farmacista Ospedaliero può rivestire nell'ambito di questa patologia un ruolo strategico a più livelli: tecnico, decisionale, economico, manageriale. Per poter interagire nel modo più efficace possibile con le Direzioni Sanitarie, gli Infettivologi, gli altri stakeholders e i pazienti, è necessario che i Farmacisti Ospedalieri abbiano ben chiari gli obiettivi WHO inerenti l'HIV, i numeri (tassi di prevalenza e di incidenza), i punti cardine della terapia, le leggi e le linee guida di riferimento^[4,5].

Una recente survey condotta da SIFO ha evidenziato che l'esigenza informativa e formativa dei Farmacisti SSN in relazione all'infezione e alla terapia per HIV è alta e che esistono notevoli margini di crescita per la nostra professione in questo contesto^[6].

Questo documento pertanto sarà importante per promuovere come Sifo anche eventi formativi ed aggiornare le competenze ed i percorsi, in modo che siano al passo con il cambiamento tecnologico e farmaceutico in atto.

Presidente SIFO
Arturo Cavaliere

BIBLIOGRAFIA

- [1] Global HIV Programme (who.int) – ultimo accesso in data 15/06/2024
- [2] Piano Nazionale di Interventi contro l'HIV e l'AIDS C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf (salute.gov.it) – ultimo accesso in data 15/06/2024.
- [3] Legge 05 giugno 1990, n. 135 Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS (G.U. Serie Generale n. 132 del 08 giugno 1990).
- [4] Ahmed A, Tanveer M, Dujaili JA, Chuah LH, Hashmi FK, Awaisu A. Pharmacist-Involved Antiretroviral Stewardship Programs in People Living with HIV/AIDS: A Systematic Review. AIDS Patient Care STDS. 2023 Jan;37(1):31-52. doi: 10.1089/apc.2022.0192. PMID: 36626156.
- [5] Home (sidp.org) – ultimo accesso in data 15/06/2024.
- [6] Carissimi A, Del Bono L, Gambitta L, Handschin G, Marra R, Parati C, Picerno V, Urso F, Vivaldi F. L'infettivologia e i farmacisti ospedalieri: risultati della Survey 2023 realizzata dall'ASC Infettivologia SIFO. Boll SIFO 2024;70(2):111-125. doi 10.1704/4281.42618.

Prefazione del Presidente SITA

L'infezione da HIV oggi rappresenta ancora una entità clinica rilevante che occupa una buona parte delle attività quotidiane dei principali Ospedali. In questi lunghi quarant'anni di lotta all' HIV il mondo è cambiato, usi e costumi sono nettamente differenti così come è cambiato il linguaggio, ora più universale.

HIV/AIDS rimane invece una temibile infezione che determina nelle persone con HIV, ancora oggi, stigma e vulnerabilità che aiuta a mantenere una cappa di omertà nella popolazione più fragile. Ad un vocabolario consolidato negli anni 90 noto alla maggior parte degli operatori sanitari si sono aggiunti nuove parole. Come per esempio i nuovi farmaci, le nuove strategie terapeutiche e talvolta nuove entità nosologiche hanno creato neologismi acronimi ancora troppo poco conosciuti. Inoltre, per mitigare lo stigma verso le persone con HIV, le Società Scientifiche e l'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno deciso di adottare un nuovo lessico più inclusivo e meno discriminante nei confronti della popolazione HIV.

Tutte queste iniziative hanno lo scopo di migliorare le conoscenze ed abbattere le barriere che ancora mancano per raggiungere un mondo senza HIV.

L'iniziativa di SIFO e SITA ha lo scopo di diffondere le nuove informazioni scientifiche disponibili, favorire soprattutto la divulgazione di un lessico comune tra medici-farmacisti-persone che vivono con HIV.

Come nella costruzione della Torre di Babele le differenze nel linguaggio spesso creano problemi ed incomprensioni.

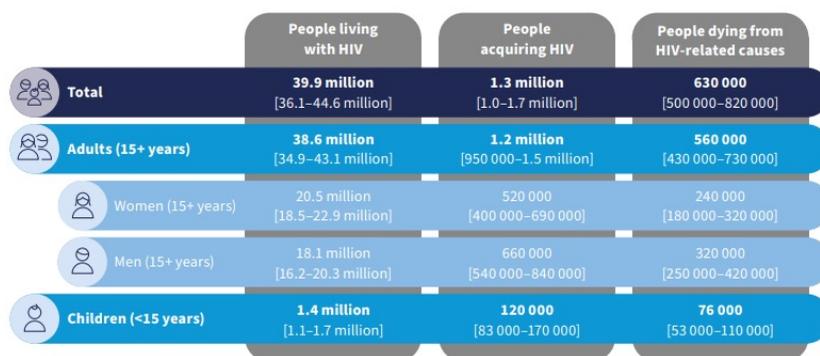
La collaborazione Infettivologi Farmacisti Ospedalieri è fondamentale in tutti i settori delle malattie infettive, non solo per HIV ma anche nell'antimicrobial stewardship.

Questo primo vademecum deve diventare l'apripista per future iniziative divulgative e scientifiche, con l'obiettivo di avvicinare i due mondi e comunicare in modo corretto con tutte le persone in cura, il vero obiettivo della ricerca scientifica.

Presidente SITA
Matteo Bassetti

Prefazione del Responsabile Scientifico SIFO

A fronte dei rilevanti successi nella diagnosi e nel trattamento dell'infezione da HIV, i numeri globali restano impressionanti (Figura 1), richiamando gli operatori sanitari e più in generale, i governi, ad un'azione sempre più pervasiva e a target sempre più sfidanti nella lotta all'epidemia di HIV^[1].



Source: UNAIDS/WHO estimates, 2024.

Figura 1 – dati globali dell'epidemia da HIV
fonte: WHO, link [j0482-who-ias-hiv-statistics_aw-1_final_ys.pdf](https://www.who.int/data-directories/ias-hiv-statistics-aw-1-final-ys.pdf) [2]

Il raggiungimento della soppressione virologica nel 95% dei pazienti in terapia antiretrovirale è un obiettivo fondamentale tra i target UNAIDS 95-95-95, che potrà dare un contributo significativo alla lotta contro l'HIV [3].

Nell'ambito della terapia farmacologica, con i recenti progressi della ricerca e l'interessante pipeline orientata da un lato verso le terapie duplici e dall'altro verso i regimi long-acting, i Farmacisti SSN dovranno essere pronti a fornire il proprio contributo nella definizione delle nuove opzioni terapeutiche, nella valutazione e promozione dell'aderenza alla terapia e nella sostenibilità complessiva del sistema [4,5].

Questo manuale si pone quindi come obiettivo quello di fornire a tutti i Farmacisti SSN, uno strumento utile per approfondire i temi principali che caratterizzano infezione, terapia e gestione del paziente affetto da HIV.

Responsabile Scientifico SIFO
Emanuela Omodeo Salè

BIBLIOGRAFIA

- [1] Frescura L, Godfrey-Faussett P, Feizzadeh A A, El-Sadr W, Syarif O, Ghys PD; on and behalf of the 2025 testing treatment target Working Group. Achieving the 95 95 95 targets for all: A pathway to ending AIDS. *PLoS One*. 2022 Aug 4;17(8):e0272405. doi: 10.1371/journal.pone.0272405. PMID: 35925943; PMCID: PMC9352102
- [2] j0482-who-ias-hiv-statistics_aw-1_final_ys.pdf
- [3] 2025 AIDS TARGETS - UNAIDS
- [4] Nachega JB, Scarsi KK, Gandhi M, Scott RK, Mofenson LM, Archary M, Nachman S, Declodet E, Geng EH, Wilson L, Rawat A, Mellors JW. Long-acting antiretrovirals and HIV treatment adherence. *Lancet HIV*. 2023 May;10(5):e332-e342. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00051-6. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37062293; PMCID: PMC10734401.
- [5] EACS Guidelines EACS Guidelines | EAC Society

Obiettivi & Metodi

Obiettivi

Obiettivo principale di questa pubblicazione è fornire ai Farmacisti SSN uno strumento di conoscenza di base dell'HIV e della terapia antiretrovirale a cui poter far riferimento per cogliere le novità terapeutiche e manageriali relative a questa patologia e interagire al meglio nel proprio contesto professionale.

L'idea è quella di partire da parole chiave del contesto-HIV, quali ad esempio, ma non solo, gli acronimi più utilizzati (STR, PREP, PEP, ART, MST), ma anche per fornire alcuni spunti di approfondimento.

Obiettivo è anche quello di facilitare, attraverso questa pubblicazione, il dialogo tra diverse figure sanitarie, in primis fra il farmacista ospedaliero e l'infettivologo.

Metodi

Attraverso ripetuti momenti di approfondimento e confronto, sia all'interno dell'Area Scientifico-Culturale Infettivologia (ASC) SIFO che con esperti di infezione e terapia antiretrovirale della Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA) con cui da anni si è instaurata una proficua collaborazione si sono:

- condivisi gli obiettivi della pubblicazione;
- delineate le aree tematiche attorno alle quali articolare il progetto editoriale;
- individuati i singoli argomenti da svilupparsi, all'interno di ogni area tematica;
- costituiti i focus groups di approfondimento degli argomenti e redazione dei paragrafi dedicati ai singoli *topics*;
- revisionata a più mani la pubblicazione in un'ottica di omogeneità ed efficacia comunicativa.

La pubblicazione dunque esamina alcuni *topics* di riferimento sul tema HIV, rimanda alla letteratura, alle linee guida e alla normativa di riferimento, propone spunti di approfondimento articolandosi in quattro capitoli: la persona; l'infezione; la terapia; la

Coordinatore ASC Infettivologia SIFO
Francesca Vivaldi

Membro del Consiglio Direttivo SITA
Antonio di Biagio

2 LA PERSONA

PLWHIV

PLWHIV è l'acronimo di: People Living with HIV, dunque: bambini, adolescenti e adulti di tutto il mondo affetti da HIV ^[1].

I dati UNIAIDS (Programma delle Nazioni Unite per l'HIV e l'AIDS, in inglese Joint United Nations Programme on HIV and AIDS) hanno stimato per il 2022:

- 39 milioni di persone che vivono con HIV;
- 1,3 milioni di nuove infezioni;
- 630.000 morti dovute all'AIDS.

I dati riferiti alle differenti parti del mondo sono sintetizzati nella Figura 1 ^[2].

Regional HIV and AIDS statistics and features | 2022

	Adults and children living with HIV	Adults and children newly infected with HIV	Adult and child deaths due to AIDS
Eastern and southern Africa	20.8 million [17.4 million–24.5 million]	500 000 [370 000–670 000]	260 000 [200 000–370 000]
Western and central Africa	4.8 million [4.2 million–5.5 million]	160 000 [110 000–250 000]	120 000 [96 000–160 000]
Middle East and North Africa	190 000 [160 000–220 000]	17 000 [13 000–23 000]	5300 [4000–7100]
Asia and the Pacific	6.5 million [5.3 million–7.8 million]	300 000 [220 000–400 000]	150 000 [110 000–220 000]
Latin America	2.2 million [2.0 million–2.5 million]	110 000 [94 000–130 000]	27 000 [21 000–35 000]
Caribbean	330 000 [290 000–380 000]	16 000 [11 000–21 000]	5600 [4100–7500]
Eastern Europe and central Asia	2.0 million [1.8 million–2.1 million]	160 000 [140 000–180 000]	48 000 [38 000–58 000]
Western and central Europe and North America	2.3 million [1.9 million–2.6 million]	58 000 [46 000–69 000]	13 000 [9300–17 000]
GLOBAL	39.0 million [33.1 million–45.7 million]	1.3 million [1.0 million–1.7 million]	630 000 [480 000–880 000]

The ranges around the estimates in this table define the boundaries within which the actual numbers lie, based on the best available information.

Figura 1: stime di PLWHIV; nuove infezioni; morti per AIDS nelle diverse parti del mondo nel 2022; fonte UNIAIDS, link <https://www.aidsdatahub.org/resource/path-ends-aids-2023-global-aids-update-core-epidemiology-slides> – ultimo accesso 15/06/2024.

BIBLIOGRAFIA

1. People Living with HIV/AIDS (PLWHA) | NIH – ultimo accesso 15/06/2024.
2. <https://www.aidsdatahub.org/resource/path-ends-aids-2023-global-aids-update-core-epidemiology-slides> – ultimo accesso 15/06/2024.

I TARGET: 90 – 90 – 90; 95 -95 - 95

A fine 2014 il Programma congiunto delle Nazioni Unite sull'HIV/AIDS (UNAIDS) lanciò l'iniziativa "90-90-90", secondo la quale entro il 2020 nel mondo:

- il 90% di tutti i casi di HIV avrebbe dovuto essere diagnosticato,
- il 90% delle persone sieropositive avrebbe dovuto avere accesso alle terapie antiretrovirali e
- il 90% delle persone trattate avrebbe dovuto raggiungere la soppressione della carica virale, tutto questo con lo scopo di porre fine all'AIDS come minaccia di sanità pubblica entro l'anno 2030^[1].

A questi tre target la comunità HIV ne ha aggiunto un quarto altrettanto rilevante: fare in modo che il 90% delle persone che vivono con HIV possa godere di una buona qualità della vita correlata alla salute, nonostante la propria infezione da HIV, come illustra la Figura che segue^[2,3].



*Adapted from: UNAIDS. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014. Available at http://unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf. Accessed on 25 April 2016

Figura 1: i quattro 90; fonte: Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, Costagliola D, Dedes N, Del Amo Valero J, Gatell JM, Baptista-Leite R, Mendão L, Porter K, Vella S, Rockstroh JK. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. BMC Med. 2016 Jun 22;14(1):94. doi: 10.1186/s12916-016-0640-4. PMID: 27334606; PMCID: PMC4916540. <https://bmccmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0640-4>

Chiunque operi nel campo dell'HIV, dalle organizzazioni del terzo settore, ai decisori politici a chi si occupa di programmazione sanitaria, lo fa all'interno della cornice costituita dai target OMS definiti su scala globale^[4].

Nell'aggiornamento "World AIDS Day report 2020" UNAIDS ha preso atto che gli obiettivi stabiliti non sono stati raggiunti, ed il Covid-19 ha contribuito a questo insuccesso, dovuto soprattutto alla scarsità degli investimenti e all'insufficienza delle azioni messe in campo dai governi.

UNAIDS ha di conseguenza alzato l'asticella ed elaborato nuovi target (95% - 95% - 95%) che aggiornano i precedenti e che, se raggiunti entro il 2025, permetteranno di porre fine alla pandemia entro il 2030[5]. Gli obiettivi così come riformulati più di recente pongono ancora più al centro gli individui, in particolare quelli più a rischio e definiscono specifici obiettivi per la loro presa in carico ottimale da parte dei centri e servizi utili, come illustra la **Figura 2**.

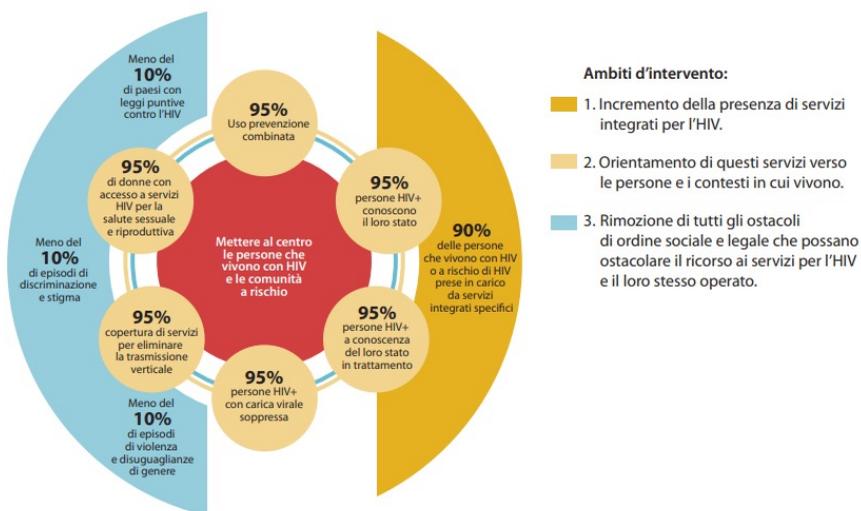


Figura 2: target da raggiungere entro il 2025 con le azioni di contrasto all'AIDS - fonte: https://careonline.it/wp-content/uploads/2021/11/Target_Globali_HIV_Care_4-5_2021.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024)

Come evidenzia la Figura 2 gli obiettivi globali sono ora ricondotti ai seguenti tre fondamentali ambiti di intervento:

1. Servizi integrati per l'HIV: è fondamentale la costruzione di servizi di prevenzione, diagnosi e cura dell'HIV integrati con i sistemi sanitari di ciascun paese;

2. Servizi orientati alle persone e ai contesti in cui vivono: è fondamentale che i servizi siano modellati sui bisogni specifici delle persone, e sulle peculiarità dei contesti dove i soggetti con HIV vivono;
3. Rimozione degli ostacoli che si frappongono all'accesso ai servizi: si può trattare di ostacoli sociali, e/o legali, che impediscono il corretto ricorso ai servizi per l'HIV o che impediscono agli stessi servizi di funzionare in maniera integrata ed efficace.

Ai primi due ambiti ora elencati sono riconducibili i nuovi target "95" che devono essere raggiunti entro l'anno 2025 e che prevedono di ottenere che:

1. il 95% delle persone sia a conoscenza del proprio stato di sieropositività; il 95% di esse abbia efficace accesso alle terapie e il 95% delle persone in terapia raggiunga la soppressione virologica e quindi una condizione di non trasmissibilità;
2. il 95% delle donne con HIV abbia accesso ai servizi per la salute riproduttiva e sessuale;
3. sia attivo il 95% dei servizi che mirano a eliminare la trasmissione verticale del virus (attraverso il raggiungimento della soppressione virologica nelle donne durante la gravidanza e l'allattamento, e attraverso l'effettuazione del test a tutti i bambini esposti all'HIV);
4. il 95% delle persone a rischio di contrarre HIV abbia accesso a una prevenzione combinata (PrEP più preservativo)^[4,5,6].

Al terzo ambito afferiscono gli obiettivi politici e sociali della lotta all'AIDS, per i quali si mira a raggiungere entro il 2025:

1. la riduzione del 10% dei paesi che adottano leggi e politiche punitive nei riguardi delle persone con HIV;
2. la riduzione del 10% di persone HIV-positivo che subiscono discriminazioni o stigma;
3. la riduzione del 10% di casi di violenza o disuguaglianza di genere verso donne, ragazze e in generale persone che vivono con HIV^[4,5,6].

BIBLIOGRAFIA

[1] <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90> (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[2] https://www.readfiles.it/pages/Archivio/ReAd_files/Obiettivi-UNAIDS-95-95-95-riflessioni-sul-quarto-95-idA95 (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[3] Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, Costagliola D, Dedes N, Del Amo Valero J, Gatell JM, Baptista-Leite R, Mendão L, Porter K, Vella S, Rockstroh JK. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. BMC Med. 2016 Jun 22;14(1):94. doi: 10.1186/s12916-016-0640-4.

[4] https://careonline.it/wp-content/uploads/2021/11/Target_Globali_HIV_Care_4-5_2021.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[5] <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/prevaling-against-pandemics> (ultimo accesso in data 11/12/2023).

[6] https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-strategy-2021-2026-summary_en.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024).

KEY POPULATIONS

UNAIDS considera popolazioni chiave:

- uomini gay e uomini che fanno sesso con uomini;
- lavoratori del sesso;
- persone transgender;
- persone che fanno uso di droghe iniettive e
- prigionieri, carcerati, persone ad ogni modo private della libertà^[1].

Si tratta di gruppi di soggetti che sono affetti da HIV in modo assai superiore rispetto alle non-key populations. Nel 2021 a livello globale il 70% delle nuove infezioni HIV si sono avute proprio tra le popolazioni chiave ed i loro partner sessuali. Oltre a questo, le key populations sono caratterizzate per avere un accesso non equo e non efficace ai servizi di presa in carico/trattamento dell'HIV ed infine sono i soggetti vittima del maggiore livello di stigma e discriminazione, violenza, violazione dei diritti e criminalizzazione^[1].

L'UNAIDS Key Populations Atlas è uno strumento online che fornisce una serie di informazioni sulle popolazioni chiave - lavoratori del sesso, uomini gay e MSM, persone che usano droghe, persone transgender e prigionieri - in tutto il mondo, insieme a informazioni sulle persone che vivono con l'HIV^[2,3].

L'interessante review di Harry Jin, Arjee Restar e Chris Beyrer fa luce su quali sono le key populations maggiormente colpite da HIV in Africa e con maggiori ostacoli all'accesso ai servizi di cura; tra le donne lavoratrici del sesso ad esempio la prevalenza di HIV raggiunge ben il 40% in taluni paesi.

Gli autori sottolineano i notevoli gap di conoscenza sulle key populations che ancora sussistono e che contribuiscono a ostacolare interventi efficaci per migliorare la presa in carico e ridurre la trasmissione in molte aree dell'Africa così come del mondo^[4].

BIBLIOGRAFIA

[1] <https://www.usaid.gov/global-health/health-areas/hiv-and-aids/technical-areas/key-populations> (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[2] Lila - Nuovi indicatori aggiunti all'UNAIDS- KEY POPULATIONS ATLAS (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[3] UNAIDS - KEY POPULATIONS ATLAS (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[4] Jin H, Restar A, Beyrer C. Overview of the epidemiological conditions of HIV among key populations in Africa. *J Int AIDS Soc.* 2021 Jul;24 Suppl 3(Suppl 3):e25716. doi: 10.1002/jia2.25716.

STIGMA

La parola "stigma" ha origine greca (ove significa: pungere, marcare), e nella psicologia sociale si riferisce all'attribuzione di qualità negative ad una persona o ad un gruppo di persone, in particolare in relazione alla loro condizione sociale e alla loro reputazione.

Dunque un individuo, o un gruppo di individui, colpito da stigma si vede attribuire caratteristiche negative, o percepite come negative, in funzione di tratti psico-fisici, razziali, religiosi, etnici, o relativi all'orientamento sessuale, o ad altre definite caratteristiche^[1].

Il concetto di stigma è spesso correlato alla condizione di sieropositività ad HIV, dal momento che è oggi ancora fortemente radicata in ampi strati della popolazione l'idea che si contrae questa infezione come conseguenza diretta di stili di vita disordinati, caratterizzati da abuso di sostanze e da comportamenti sessuali promiscui, soprattutto in ambito MSM, mentre invece la realtà rappresentata dalle persone che vivono con HIV è caratterizzata da un'ampia varietà di identità e di situazioni personali.

E' dunque fondamentale evidenziare che una azione di contrasto allo stigma per essere efficace, debba basarsi su una strategia informativa in merito alla

prevenzione dell'infezione da HIV che sottolinei come, in relazione alle infezioni sessualmente trasmesse, non esistano categorie di persone a rischio, bensì comportamenti a rischio.

Se da un lato lo stigma è inerente una opinione, dall'altro lato la discriminazione contraddistingue il comportamento che risulta in conseguenza di quella opinione; nel caso dell'HIV consiste nel trattare diversamente le persone infette dal virus stesso^[2]. A livello mondiale numerose persone che vivono con HIV sono oggetto di disuguaglianze che limitano la loro libertà e ostacolano il raggiungimento degli importanti target stabiliti dall'OMS; esistono ad esempio restrizioni nei viaggi, in relazione allo status HIV, in 46 paesi del mondo; infine, secondo gli US Centers for Disease Control and Prevention, 35 stati hanno di fatto leggi che criminalizzano l'esposizione all'HIV; a questo proposito riferirsi anche alla **Figura 1**^[3,4].

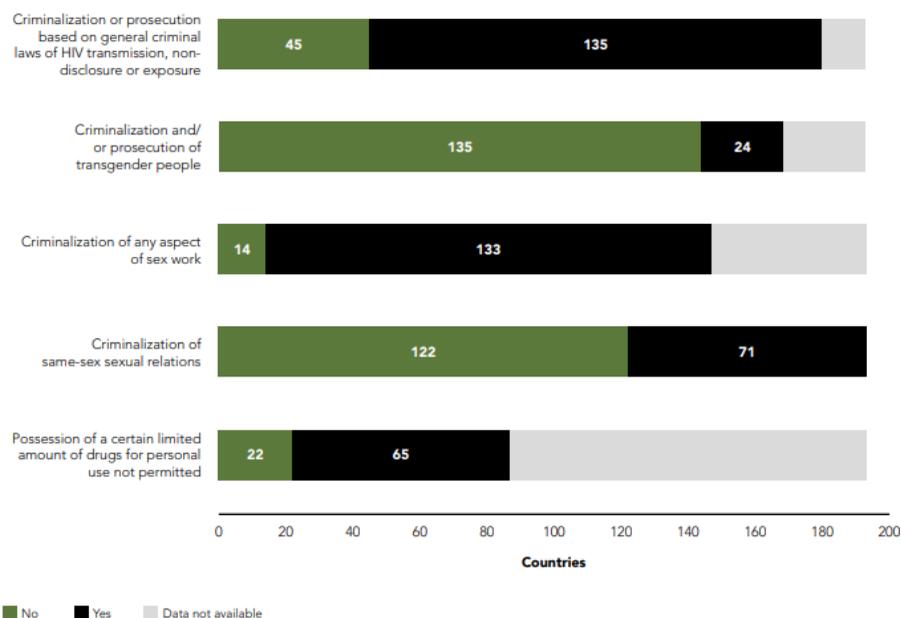


Figura 1: quadro mondiale rispetto ai paesi dove sussistono leggi discriminatorie e punitive correlate allo status di HIV positività, fonte: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021_WAD_report_en.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024).

BIBLIOGRAFIA

[1] <https://www.usaid.gov/global-health/health-areas/hiv-and-aids/technical-areas/key-populations> (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[2] Lila - Nuovi indicatori aggiunti all'UNAIDS- KEY POPULATIONS ATLAS (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[3] UNAIDS - KEY POPULATIONS ATLAS (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[4] Jin H, Restar A, Beyrer C. Overview of the epidemiological conditions of HIV among key populations in Africa. J Int AIDS Soc. 2021 Jul;24 Suppl 3(Suppl 3):e25716. doi: 10.1002/jia.2.25716.

FAST TRACK CITIES

Fast track cities è un'iniziativa globale lanciata nel 2014 da OMS e UNAIDS per massimizzare la risposta alla pandemia di HIV e raggiungere l'obiettivo della sua eliminazione entro il 2030^[1].

Fast-Track Cities è una partnership tra città e comuni in tutto il mondo e una collaborazione con quattro partner principali: l'International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC), UNAIDS, lo United Nations Human Settlements Programme (UN-Habitat) e la città di Parigi^[2]. L'idea di focalizzare l'attenzione sulle città deriva dalla consapevolezza che le città restano il focus primario di diffusione dell'HIV; deriva inoltre dal riconoscimento che programmi locali di eradicazione, seppur in aree ristrette, possono essere cruciali perché vanno a interagire in modo puntuale rispetto alle peculiari esigenze locali^[3].

Le Fast track cities (350 città, tra cui 28 in Italia) rappresentano dunque l'impegno concreto delle città in tutto il mondo rispetto alla lotta all'HIV.

L'iniziativa Fast track cities ricomprende diverse azioni, quali l'identificazione dei sieropositivi e la facilitazione del loro accesso al trattamento; la prevenzione dell'HIV attraverso la messa in atto di molteplici iniziative informative e educative; prevede altresì il sostegno alle comunità più vulnerabili. Si intendono non solo porre in essere queste azioni ma parallelamente anche monitorarne andamento ed efficacia^[1].

Tra le città che fanno parte delle Fast track cities si ricordano:

- nel Regno Unito: Londra;
- in Olanda: Amsterdam;
- in Spagna: Barcellona e Madrid;
- in Australia: Sydney e Melbourne;
- in Sudafrica: Città del Capo;

- in Italia: Milano, Roma, Firenze, Bologna, Genova, Napoli, Torino, Palermo, Bari, Catania, Venezia, Trieste, Cagliari, Messina, Padova, Perugia, Pescara, Reggio Calabria, Salerno, Taranto, Modena, Parma, Rimini, Treviso, Udine, Vicenza, Verona;

Nel nostro paese la prima città ad aderire all'iniziativa è stata Milano nel 2019, seguita dopo poco da Bergamo; in un solo anno, a Milano sono stati effettuati più di 1.200 test HIV in modo gratuito ed anonimo e sono state così identificate 14 persone sieropositive. I dati di Bergamo ad un anno dall'adesione alle Fast Track Cities rilevavano un'azione favorevole per l'emersione del sommerso, problematica cruciale in HIV: il prof. Maggiolo, nell'articolo "Fast track cities in Italia, un anno dopo", rilevava che a fine 2019 i non diagnosticati erano scesi al 6,25% rispetto al 7,9% del 2018 e a oltre il 15% di 10 anni prima ^[3].

Nella review del 2019 "Fast-Track Cities: striving to end urban HIV epidemics by 2030" si legge che una città tra le Fast Track Cities aveva all'epoca della pubblicazione raggiunto e superato i target 95-95-95; 4 città avevano superato i target 90-90-90 e 34 avevano raggiunto uno o più tra i target 90-90-90 ^[4].

BIBLIOGRAFIA

1. Progetto Fast Track Cities : aderisce anche l'Italia (comodo.it) – ultimo accesso in data 15/06/2024.
2. Fast-Track Cities, a che punto siamo per l'Hiv? #ICAR2020 ...: PHA (pharmastar.it) - ultimo accesso in data 15/06/2024.
3. Fast track cities in Italia, un anno dopo (readfiles.it) - ultimo accesso in data 15/06/2024.
4. Duncombe C, Ravishankar S, Zuniga JM. Fast-Track Cities: striving to end urban HIV epidemics by 2030. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019 Nov;*14*(6):503-508. doi: 10.1097/COH.0000000000000583. PMID: 31567436.

U = U

Persone che vivono con l'HIV che raggiungono e mantengono una carica virale soppressa non trasmettono l'HIV; questo è il concetto dietro U = U (Undetectable = Untransmittable) e dietro anche il concetto di "terapia come prevenzione" riferito alla ART ^[1].

L'obiettivo della Conferenza di Consenso era pervenire innanzitutto a un consenso rispetto alle evidenze scientifiche sul tema U = U e, partendo da quelle stesse fondamenta scientifiche, superare reticenze e criticità ancora presenti nel mondo sia civile che accademico che clinico, col fine ultimo di dare concretezza e dunque applicazione quotidiana al concetto di non trasmissibilità dell'HIV in condizioni di soppressione virologica^[4].

Ed in effetti il documento ha un taglio pratico, articolandosi in capitoli che rispondono in modo puntuale e concreto, attraverso la riproposizione dei principali dati scientifici, a quesiti specifici, quali ad esempio:

- l'intervallo temporale minimo di soppressione virologica per considerare un soggetto HIV-positivo, in ART e in soppressione virologica, non a rischio di trasmettere il virus;
- la soglia di viremia sotto la quale si definisce la soppressione virologica;
- una persona HIV-positiva in regime ART e con viremia stabilmente soppressa può trasmettere l'HIV durante un incidente occupazionale; per i dettagli si rimanda all'interessante pubblicazione, disponibile al link *Consensus UU_SIMIT_Documento finale_280120 (salute.gov.it)* ^[4]

BIBLIOGRAFIA

1. U=U Guidance for Implementation in Clinical Settings – Clinical Guidelines Program (hivguidelines.org) – ultimo accesso in data 15/06/2024.
2. <https://preventionaccess.com/> - ultimo accesso in data 15/06/2024.
3. U=U taking off in 2017 - The Lancet HIV - ultimo accesso in data 15/06/2024.
4. Consensus UU_SIMIT_Documento finale_280120 (salute.gov.it) - ultimo accesso in data 15/06/2024.

U = U è il centro di una importante iniziativa lanciata nel 2016 dall'organizzazione globale non profit PAC (Prevention Access Campaign), dedicata a salvare vite e contribuire alla fine dell'epidemia di HIV, attraverso la massima concretizzazione dello *statement* Undetectable = Untransmittable.

L'iniziativa ha mobilitato in tutto il mondo scienziati, governi, società scientifiche, pazienti, al fine di condividere questo messaggio cruciale e renderlo parte attiva della presa in carico dei pazienti HIV+ e si è caratterizzata per messaggi anche visivamente chiari e capaci di parlare a tutti, vedere ad esempio **Figura 1**^[2].



Figura 1: Logo U = U della Prevention Access Campaign, <https://preventionaccess.com/> - ultimo accesso in data 15/06/2024.

Dal lancio dell'iniziativa nel 2016, nel 2017 era già stata sposata da più di 400 organizzazioni in oltre 60 paesi; il messaggio U = U combatte lo stigma, stimola le persone HIV positive a intraprendere e mantenere efficacemente la propria terapia antiretrovirale e infine stimola il perseguimento di una vita relazionale e familiare non minacciata dalla paura della trasmissione dell'infezione^[3].

In Italia il documento "Conferenza di Consenso Italiana su UequalsU (U=U)", del dicembre 2019, è di riferimento rispetto alla tematica U = U ^[4].

3 L'INFEZIONE

NUOVE DIAGNOSI & HIV: I NUMERI DEL COA

Il Centro operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) fornisce annualmente dati aggiornati riferiti alle nuove diagnosi di HIV^[1].

Secondo il più recente aggiornamento ISS-COA del 2022, sono state segnalate 1.888 nuove diagnosi di infezione da HIV (incidenza di 3,2 nuove diagnosi ogni 100.000 residenti).

Dal 2012 si può rilevare una riduzione delle nuove diagnosi HIV, che risulta più evidente dal 2018 al 2020, con un lieve aumento negli ultimi due anni post pandemia da COVID-19. L'Italia nel 2022 risulta sotto la media stimata per i paesi europei in quanto a incidenza di nuove diagnosi HIV, come è possibile apprezzare in.

Incidenza HIV 2022

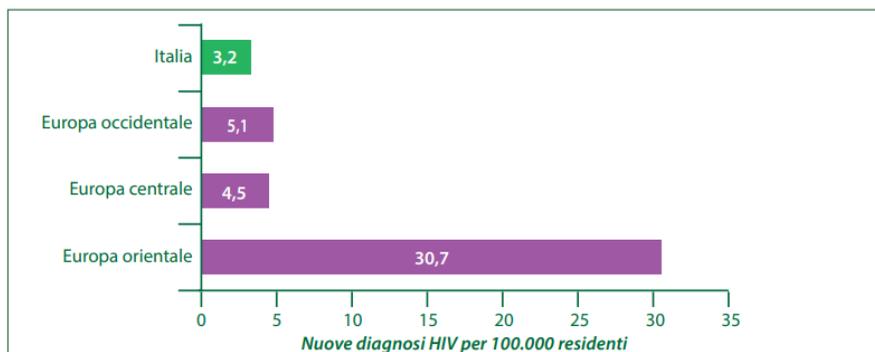


Figura 1: numero di nuove diagnosi HIV per 100.000 residenti in Italia e nelle principali aree geografiche europee; fonte: "Notiziario dell'ISS (Volume 36 - Numero 11, Novembre 2023) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022", link 6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409 (iss.it) – ultimo accesso 15/06/2024.

Il 78,7% delle persone che nel 2022 ha scoperto la propria positività all'HIV era di sesso maschile; età media: 43 anni per i maschi, 41 per le femmine.

La fascia di età tra 30-39 anni ha avuto l'incidenza più elevata, pari a 7,3 nuovi casi ogni 100.000 residenti, seguita dalla fascia di età tra e 25-29, con 6,5 nuovi casi ogni 100.000 residenti. L'incidenza nei soggetti di sesso maschile è risultata 3-4 volte più alta rispetto all'incidenza nelle donne in queste fasce d'età.

Per quanto attiene alle modalità di trasmissione, nel 2022 circa l'84% di tutte le segnalazioni di HIV erano correlabili a rapporti sessuali, vedere anche la Figura 2. Inoltre, i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) rendono ragione del 40,9% delle nuove diagnosi, gli eterosessuali maschi del 25,1% e le eterosessuali femmine del 17,9% [2].

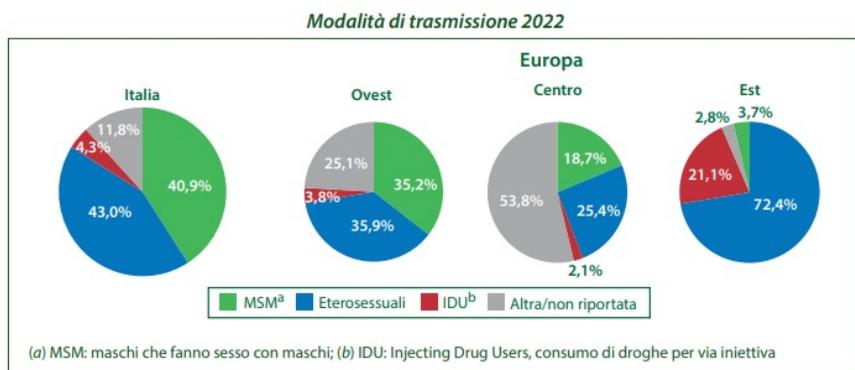


Figura 2: distribuzione percentuale delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione, anno 2022; fonte: "Notiziario dell'ISS (Volume 36 - Numero 11, Novembre 2023) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022", link 6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409 (iss.it) – ultimo accesso 15/06/2024.

Gli stranieri hanno costituito il 31,2% di tutte le nuove diagnosi; questa percentuale è rimasta stabile nel tempo con valori attorno al 30%.

Nel 2022, l'HIV è stato diagnosticato tardivamente nel 40,6% delle persone, che alla diagnosi dunque ha presentato una conta di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL, mentre nel 58,1% dei soggetti la conta dei linfociti era inferiore a 350 cell/μL, come chiarito anche dalla **Figura 3**. Nel 2022 infine quasi la metà delle

persone con nuova diagnosi ha effettuato il test per sospetta patologia HIV o presenza di sintomi HIV correlati (41,2%); tra gli altri motivi, comportamenti sessuali a rischio (24,3%) [2].

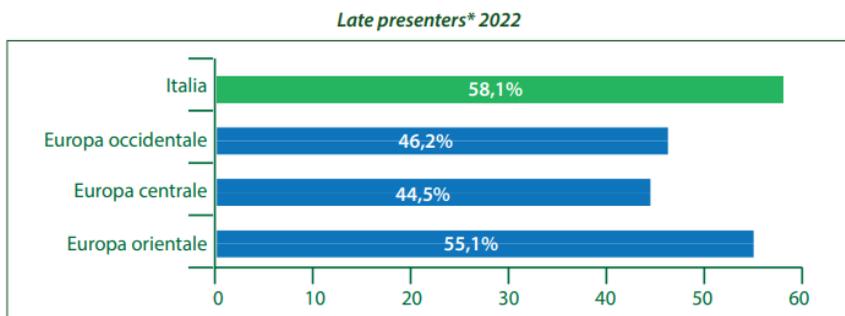


Figura 3: Late presenters: nuove diagnosi di infezione da HIV con numero di linfociti CD4; fonte: "Notiziario dell'ISS (Volume 36 - Numero 11, Novembre 2023) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022", link 6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409 (iss.it) – ultimo accesso 15/06/2024.

72.556 sono in totale i casi di AIDS segnalati dall'inizio dell'epidemia (1982) ad oggi; di questi, 47.408 risultano deceduti entro il 2020. Nel 2022 le nuove diagnosi di AIDS sono state 403, che corrispondono a 0,7 casi per 100.000 residenti; questo numero risulta in lieve aumento negli ultimi due anni post-COVID-19. Nel 2022, il 75,4% delle persone diagnosticate di AIDS non aveva effettuato alcun regime antiretrovirale prima della diagnosi stessa. Nelle persone che non hanno ricevuto terapie antiretrovirali pre-AIDS, la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* è la più frequente patologia di esordio (21,9% nel 2022) ed è quella che ha subito la riduzione più marcata nell'ultimo ventennio. [2].

BIBLIOGRAFIA

[1] Aids - Aspetti epidemiologici in Italia (iss.it) – ultimo accesso 15/06/2024.

[2] "Notiziario dell'ISS (Volume 36 - Numero 11, Novembre 2023) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022", link 6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409 (iss.it) – ultimo accesso 15/06/2024.

NADIR CD4+

I linfociti T CD4+, o linfociti T helper, sono globuli bianchi che vengono denominati "CD4" poichè esprimono una proteina chiamata cluster di differenziazione 4 sulla loro superficie. Queste cellule svolgono un ruolo cruciale nel sistema immunitario in quanto rappresentano una componente chiave nella risposta immunitaria alle infezioni. Il loro ruolo principale è coordinare la risposta immunitaria, regolando le altre cellule coinvolte nella difesa dell'organismo contro infezioni e malattie. La loro attività è dunque fondamentale per mantenere un sistema immunitario efficiente e ben coordinato, dunque per proteggere l'organismo dalle infezioni.

I linfociti CD4+ rappresentano uno dei bersagli principali del virus HIV, il quale, una volta infettate queste cellule, tende a distruggerle, portando dunque ad una diminuzione progressiva dei linfociti CD4+. La riduzione del numero di queste cellule comporta la possibilità di insorgenza di varie problematiche, tra cui infezioni da parte di agenti di solito non patogeni.

Con il termine "nadir CD4+" ci si riferisce al valore più basso che raggiunge il conteggio delle cellule CD4+ in un individuo durante l'infezione da HIV.

In base al numero totale delle cellule CD4+ il Centers for Disease Prevention and Control (CDC) ha stilato una stadiazione dell'infezione da HIV, come illustrato in **Figura 1** [1]:

Stage	Age on date of CD4+ T-lymphocyte test					
	<1 yr		1-5 yrs		≥6 yrs	
	Cells/μL	%	Cells/μL	%	Cells/μL	%
1	≥1,500	≥34	≥1,000	≥30	≥500	≥26
2	750-1,499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

* The stage is based primarily on the CD4+ T-lymphocyte count; the CD4+ T-lymphocyte count takes precedence over the CD4 T-lymphocyte percentage, and the percentage is considered only if the count is missing. There are three situations in which the stage is not based on this table: 1) if the criteria for stage 0 are met, the stage is 0 regardless of criteria for other stages (CD4 T-lymphocyte test results and opportunistic illness diagnoses); 2) if the criteria for stage 0 are not met and a stage-3-defining opportunistic illness has been diagnosed (Appendix), then the stage is 3 regardless of CD4 T-lymphocyte test results; or 3) if the criteria for stage 0 are not met and information on the above criteria for other stages is missing, then the stage is classified as unknown.

Figura 1: stadiazione dell'infezione da HIV rispetto alla conta dei CD4, fonte: «Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014». [Online]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm> (ultimo accesso in data 15/06/2024)

Il conteggio dei CD4+ risulta essenziale sia per monitorare l'efficacia della terapia antiretrovirale, sia per il giusto timing per intraprendere la ART, sia per individuare il regime terapeutico più appropriato [2].

Diversi studi hanno dimostrato come valori più bassi di nadir CD4+ siano correlati all'insorgenza di condizioni AIDS definenti e di infezioni opportunistiche, di solito riscontrate se il valore dei CD4+ risulta essere inferiore alle 200 cellule/mmc, e problematiche non AIDS correlate [3,4]. Inoltre, è stato dimostrato che nei soggetti che intraprendono la terapia antiretrovirale con valori di CD4+ al baseline più bassi rispetto ad altri, questi abbiano un più lento recupero dei linfociti CD4+ [5].

BIBLIOGRAFIA

[1] «Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014». [Online]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm> (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[2] «European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - - ultimo accesso 15/06/2024.

[3] S. Hassanzadeh-Behbahani et al., «Low CD4 nadir linked to widespread cortical thinning in adults living with HIV», *NeuroImage Clin.*, vol. 25, p. 102155, 2020, doi: 10.1016/j.nicl.2019.102155.

[4] N. Pantazis et al., «Low pre-ART CD4 count is associated with increased risk of clinical progression or death even after reaching 500 CD4 cells/ μ L on ART», *PLOS ONE*, vol. 18, fasc. 3, p. e0283648, mar. 2023, doi: 10.1371/journal.pone.0283648.

[5] K. Sakai, H. Gatanaga, H. Takata, S. Oka, e M. Takiguchi, «Comparison of CD4+ T-cell subset distribution in chronically infected HIV+ patients with various CD4 nadir counts», *Microbes Infect.*, vol. 12, fasc. 5, pp. 374–381, mag. 2010, doi: 10.1016/j.micinf.2010.01.013.

RAPPORTO CD4+/CD8+

La rilevanza clinica del rapporto CD4+/CD8+ nelle persone con HIV è sempre più riconosciuta. Questo rapporto, per il quale è consigliato un valore superiore a 0,4, è considerato un indicatore di attivazione immunitaria sistemica e infiammazione residua e, quando è costantemente basso, riflette un profilo clinico a rischio più elevato di morbilità [1], [2]. È stato riportato un doppio rischio di morbosità non correlata all'AIDS in individui che mantengono un rapporto CD4+/CD8+ al di sotto di 0,3 nonostante un'efficace ART, rispetto a coloro il cui rapporto era superiore a 0,45 [3]. Più specificamente, è stata descritta un'associazione inversa tra il rapporto CD4+/CD8+ e il rischio di malattia coronarica nelle persone con

controllo virologico sostenuto [4]. Alcuni studi hanno mostrato che il conteggio delle cellule CD8+ non diminuiva significativamente dopo l'inizio della cART e che un alto conteggio delle cellule CD8+ prima della ART era associato a un guadagno inferiore nel conteggio delle cellule CD4+ nonostante l'efficacia della ART [5], [6]. Un altro studio ha dimostrato come l'inizio della ART nell'infezione precoce da HIV, rispetto all'inizio della ART nella fase cronica dell'infezione, abbia migliorato il conteggio dei CD8+ portando ad un minor rischio di eventi non correlate ad AIDS [7].

Da qui l'importanza di monitorare periodicamente il rapporto CD4+/CD8+ durante le visite ambulatoriali di controllo per prevedere il rischio di eventi non correlati ad AIDS per una migliore gestione delle persone con HIV[8].

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. De Biasi et al., «Th1 and Th17 proinflammatory profile characterizes invariant natural killer T cells in virologically suppressed HIV+ patients with low CD4+/CD8+ ratio», *AIDS*, vol. 30, fasc. 17, pp. 2599–2610, nov. 2016, doi: 10.1097/QAD.0000000000001247.
- [2] M. Buggert et al., «Multiparametric Bioinformatics Distinguish the CD4/CD8 Ratio as a Suitable Laboratory Predictor of Combined T Cell Pathogenesis in HIV Infection», *J. Immunol.*, vol. 192, fasc. 5, pp. 2099–2108, mar. 2014, doi: 10.4049/jimmunol.1302596.
- [3] C. Mussini et al., «CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study», *Lancet HIV*, vol. 2, fasc. 3, pp. e98–e106, mar. 2015, doi: 10.1016/S2352-3018(15)00006-5.
- [4] J. L. Castilho et al., «CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy», *AIDS*, vol. 30, fasc. 6, pp. 899–908, mar. 2016, doi: 10.1097/QAD.0000000000001005.
- [5] T. Davy-Mendez et al., «Acute HIV Infection and CD4/CD8 Ratio Normalization After Antiretroviral Therapy Initiation», *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 79, fasc. 4, pp. 510–518, dic. 2018, doi: 10.1097/QAI.0000000000001843.
- [6] M. Helleberg, G. Kronborg, H. Ullum, L. P. Ryder, N. Obel, e J. Gerstoft, «Course and Clinical Significance of CD8 + T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals», *J. Infect. Dis.*, vol. 211, fasc. 11, pp. 1726–1734, giu. 2015, doi: 10.1093/infdis/jju669.
- [7] W. Cao et al., «Early Initiation Rather Than Prolonged Duration of Antiretroviral Therapy in HIV Infection Contributes to the Normalization of CD8 T-Cell Counts», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 62, fasc. 2, pp. 250–257, gen. 2016, doi: 10.1093/cid/civ809.
- [8] F. Caby, «CD4+/CD8 + ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals», *AIDS*, vol. 31, fasc. 12, pp. 1685–1695, lug. 2017, doi: 10.1097/QAD.0000000000001533.

IL FENOMENO del BLIP VIREMICO

Il termine "blip" si riferisce a un aumento transitorio e solitamente minore dell'HIV RNA nel plasma di una persona, nonostante il successo della soppressione del virus con la ART ed è definito come la rilevazione di un numero di copie di HIV RNA ≥ 50 cp/ml ma <1000 cp/ml.

I blip possono verificarsi nel 20-30% dei soggetti in terapia antiretrovirale soppressiva, anche se alcuni studi suggeriscono come un monitoraggio seriato evidenzi blips in 9 pazienti su 10.¹

La maggior parte dei blip non indica un fallimento del trattamento o lo sviluppo di una resistenza ai farmaci. Si ritiene invece che siano il risultato di vari fattori, tra cui le fluttuazioni della replicazione virale all'interno dei serbatoi latenti, le variazioni nei test di laboratorio e una non perfetta aderenza alla terapia antiretrovirale, anche con sporadiche dimenticanze nell'assunzione.

I blip persistenti possono giustificare ulteriori indagini e potenziali aggiustamenti del regime, mentre i blip isolati sono spesso considerati parte della naturale variabilità della carica virale, di breve durata e autolimitanti, e di solito non richiedono modifiche della terapia.^{1,2}

Un fattore considerato significativo per lo sviluppo di blip è anche la carica virale basale al momento dell'inizio della terapia, sia come pazienti naive all'inizio del loro percorso terapeutico sia come pazienti che sono andati incontro a un fallimento virologico.³

L'infezione recente e l'attività dei serbatoi in cui si trova HIV integrato nel DNA cellulare in stato latente (ad esempio l'attivazione dei CD4+ durante una malattia) sono altre due condizioni che predispongono il paziente a una maggiore frequenza di blip.

Per l'eterogeneità del significato clinico dei blips, il monitoraggio della carica virale è necessario per distinguere fenomeni sporadici da spie di fallimento virologico, che sono più frequenti in pazienti che hanno più spesso blips.⁴

BIBLIOGRAFIA

- [1] Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, Cofrancesco J Jr, Gallant JE, Quinn TC, Jackson B, Flexner C, Carson K, Ray S, Persaud D, Siliciano RF. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005 Feb 16;293(7):817-29. doi: 10.1001/jama.293.7.817. PMID: 15713771.
- [2] Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, Hirsch MS, Ignacio C, Condra J, Günthard HF, Richman DD, Wong JK. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA*. 2001 Jul 11;286(2):171-9. doi: 10.1001/jama.286.2.171. PMID: 11448280.
- [3] Sörstedt E, Nilsson S, Blaxhult A, Gisslén M, Flamholz L, Sönnnerborg A, Yilmaz A. Viral blips during suppressive antiretroviral treatment are associated with high baseline HIV-1 RNA levels. *BMC Infect Dis*. 2016 Jun 21;16:305. doi: 10.1186/s12879-016-1628-6. PMID: 27329293; PMCID: PMC4915053.
- [4] Doyle T, Smith C, Vitiello P, Cambiano V, Johnson M, Owen A, Phillips AN, Geretti AM. Plasma HIV-1 RNA detection below 50 copies/ml and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar 1;54(5):724-32. doi: 10.1093/cid/cir936. Epub 2012 Jan 11. PMID:22238167.

I RESERVOIR nell' HIV

I *reservoir*, o serbatoi, rappresentano distretti del corpo umano in cui l'HIV si accumula e persiste nonostante l'utilizzo di una terapia antiretrovirale efficace. Questi serbatoi sono composti principalmente da cellule immunitarie a lunga emivita, in particolare da cellule T CD4+ a riposo, che trasportano le informazioni genetiche dell'HIV integrate nel DNA cellulare. A differenza del virus che si replica attivamente nel flusso sanguigno, l'HIV latente all'interno di queste cellule non è rilevabile dai test laboratoristici di routine.¹

I serbatoi, in quanto potenziali sedi di replicazione del virus non appena si sospende la terapia antiretrovirale, sono il principale ostacolo al raggiungimento di una cura eradicante per HIV.¹

Diverse strategie, come gli approcci "shock and kill", mirano a riattivare l'HIV latente nelle cellule serbatoio, rendendolo vulnerabile al sistema immunitario e ai farmaci antiretrovirali, ma tali strategie sono ancora oggetto di studio.²

Le cellule T CD4+, che rappresentano la principale fonte di replicazione attiva del virus alla sospensione della terapia e dove l'HIV rimane latente sotto la pressione della ART, rappresentano i serbatoi più significativi. Ciò rende i tessuti linfoidi ricchi di CD4+ un reservoir, tra i più importanti dei quali ricordiamo il tessuto linfoide associato all'intestino (GALT), che è particolarmente suscettibile all'infezione da HIV.

L'HIV può penetrare la barriera emato-encefalica e stabilire serbatoi nel sistema nervoso centrale, inoltre anche milza, fegato, polmoni e midollo osseo sono reservoir di malattia, così come alcuni santuari anatomici come occhio e mammella.³

Vale la pena ricordare che sebbene i linfociti T CD4+ siano il bersaglio principale dell'HIV, il virus può infettare anche le cellule mieloidi, compresi i macrofagi e la microglia nel cervello.

BIBLIOGRAFIA

[1] Chun TW, Fauci AS. HIV reservoirs: pathogenesis and obstacles to viral eradication and cure. *AIDS*. 2012;26(10):1261-1268.

[2] Kim Y, Anderson JL, Lewin SR. Getting the "Kill" into "Shock and Kill": Strategies to Eliminate Latent HIV. *Cell Host Microbe*. 2018 Jan 10;23(1):14-26. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.004. PMID: 29324227; PMCID: PMC5990418.

[3] Barton K, Winckelmann A, Palmer S. HIV-1 Reservoirs During Suppressive Therapy. *Trends Microbiol*. 2016;24(5):345-355.

IRIS: immunoricostruzione

La sindrome infiammatoria da ricostruzione immunitaria (IRIS) rappresenta una condizione che si può verificare nei soggetti con infezione da HIV nel momento in cui si intraprende una ART. Questa condizione può verificarsi fino a un terzo dei casi e consiste in uno stato di risposta iper-infiammatoria contro infezioni latenti che si verifica dopo un rapido incremento dei linfociti T CD4+.

Gli agenti patogeni opportunisti più comunemente interessati sono: citomegalovirus, micobatterio della tubercolosi, criptococco, virus di Epstein-Barr, pneumocystis jirovecii, virus JC, i virus dell'epatite B e C. Pertanto, la conoscenza di eventuali infezioni latenti nei pazienti è cruciale prima di iniziare la terapia antiretrovirale (ART). La presentazione clinica e la gravità della IRIS dipendono dall'organo coinvolto, dalla sede dell'infezione e dalla gravità della risposta infiammatoria^[1].

Tra i fattori di rischio per l'insorgenza di IRIS ritroviamo^[2]:

- Soggetti più giovani e di sesso maschile
- Conteggio delle cellule CD4+T inferiore a 100 cellule per microlitro al momento dell'inizio della terapia^[2].

- Un aumento accelerato del numero delle cellule T CD4 in seguito all'introduzione della ART.
- La rapida soppressione virale con importante riduzione dell'HIV RNA su sangue entro 90 giorni dall'inizio della ART.
- Un'infezione opportunistica latente preesistente con un elevato carico antigenico, che aumenta sia il rischio di IRIS che la gravità della stessa, per esempio infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.
- Studi hanno anche suggerito che la genetica gioca un ruolo nel determinare chi è a maggior rischio di IRIS, in particolare nelle infezioni erpetiche e micobatteriche (HLA-A, -B44, -DR4 associati all'IRIS da herpes virus), e TNFA-3081, IL6-174G (associati all'IRIS da micobatteri) [3,4].

In considerazione di quanto precedentemente detto, dato che la presenza di infezioni latenti o subacute con un alto carico antigenico è stata associata all'insorgenza e alla gravità della IRIS prima di iniziare la ART è importante eseguire lo screening e il controllo di queste infezioni. Alcuni esempi sono: il test PPD/Interferon-gamma per l'infezione tubercolare; la ricerca dell'antigene criptococcico per infezioni criptococciche latenti.

I pazienti che sono a rischio elevato di sviluppare una IRIS grave, ad esempio pazienti HIV con una nota infezione da *Pneumocystis jirovecii*, possono essere trattati empiricamente con steroidi prima o durante l'inizio della ART per ridurre al minimo il rischio e la gravità della IRIS [5].

La gestione di IRIS dovrebbe concentrarsi sul controllo dei sintomi. È altrettanto importante il trattamento dell'infezione opportunistica sottostante all'IRIS, oltre a continuare la ART.

La gestione di supporto include l'idratazione, la correzione delle alterazioni elettrolitiche e l'ottimizzazione dello stato nutrizionale. I sintomi lievi di IRIS, come febbre e dolore, possono essere gestiti con paracetamolo o con l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

I pazienti che presentano una forma grave, come una malattia polmonare che causa insufficienza respiratoria acuta da ipossia (ad esempio, polmonite secondaria a *Pneumocystis jirovecii*) o come la sindrome infiammatoria da

ricostruzione immunitaria del sistema nervoso centrale correlata a *Cryptococcus*, probabilmente trarranno beneficio dall'uso di steroidi.

Per i pazienti con grave IRIS del SNC resistente agli steroidi, possono essere utilizzati agenti biologici come gli antagonisti del TNF-alfa^[6].

BIBLIOGRAFIA

[1] S. Thapa e U. Shrestha, «Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome», in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consultato: 15 giugno 2024. [Online]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567803/>.

[2] D. M. Murdoch, W. D. Venter, C. Feldman, e A. Van Rie, «Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study», *AIDS*, vol. 22, fasc. 5, pp. 601–610, mar. 2008, doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f4a607.

[3] S. Sharma e M. Soneja, «HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)», *Indian J. Med. Res.*, vol. 134, fasc. 6, p. 866, 2011, doi: 10.4103/0971-5916.92632.

[4] P. Price et al., «Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases», *AIDS*, vol. 16, fasc. 15, pp. 2043–2047, ott. 2002, doi: 10.1097/00002030-200210180-00009.

[5] L. Shahani e R. J. Hamill, «Therapeutics targeting inflammation in the immune reconstitution inflammatory syndrome», *Transl. Res.*, vol. 167, fasc. 1, pp. 88–103, gen. 2016, doi: 10.1016/j.trsl.2015.07.010.

[6] S. Marais, R. J. Wilkinson, D. J. Pepper, e G. Meintjes, «Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome», *Curr. HIV/AIDS Rep.*, vol. 6, fasc. 3, pp. 162–171, ago. 2009, doi: 10.1007/s11904-009-0022-z.

FALLIMENTO VIROLOGICO

Il fallimento virologico nell'HIV è l'incapacità della ART di sopprimere efficacemente la replicazione di HIV nel sangue. Si definisce come Mancata soppressione dell'HIV-RNA plasmatico < 50 copie/mL dopo 24 settimane dall'inizio dell'ART o ripresa della replicazione virale plasmatica, confermato in due determinazioni consecutive in pazienti che avevano precedentemente raggiunto una soppressione virologica completa.¹

Questa condizione viene generalmente identificata attraverso test di laboratorio che misurano la carica virale di HIV nel sangue, anche se può nascere da un sospetto clinico, come il presentarsi di complicanze infettivologiche od oncologiche in un paziente già in trattamento.

Tale condizione può verificarsi per scarsa aderenza ai regimi farmacologici prescritti, per lo sviluppo di una resistenza ai farmaci nel virus dell'HIV, concentrazioni non ottimali di farmaci nell'organismo o interazioni con altri

farmaci che influenzano l'efficacia della ART. Il fallimento virologico ha come conseguenza il declino della funzione immunitaria, l'aumento delle infezioni opportunistiche e l'emergenza di ceppi di HIV resistenti agli antiretrovirali che potrebbero essere diffusi nella popolazione.²

Nel valutare il fallimento virologico è importante la coerenza di più misurazioni, andrebbe inoltre valutata sulla base della risposta virologica a 24 settimane dall'inizio o dalla modifica della terapia antiretrovirale.

Un aspetto importante da considerare è anche l'epicrisi farmacologica del malato e la sua storia clinica: un paziente che ha già avuto più fallimenti virologici o il cui ceppo di HIV ha già sviluppato resistenze in passato può avere, sulla base del giudizio del curante, livelli più stringenti oltre il quale considerare l'avvenuto fallimento virologico.

In Italia, in base ai dati ICONA, il fallimento virologico dopo 6 mesi dall'inizio dell'ART è circa del 3.3% nella popolazione generale, ma rimane più alto per i migranti (6.4%) che per la popolazione nativa (2.7%)

BIBLIOGRAFIA

[1] «European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - ultimo accesso 15/06/2024.

[2] Nachega JB, Marconi VC, van Zyl GU, et al. HIV Treatment Adherence, Drug Resistance, Virologic Failure: Evolving Concepts. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2014;28(3):477-497.

[3] Saracino A, Lorenzini P, Lo Caputo S, Girardi E, Castelli F, Bonfanti P, Rusconi S, Caramello P, Abrescia N, Mussini C, Monno L, d'Arminio Monforte A; ICONA Foundation Study Group. Increased risk of virologic failure to the first antiretroviral regimen in HIV-infected migrants compared to natives: data from the ICONA cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Mar;22(3):288.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.026. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26551839.

HTE PATIENTS

Con il termine HTE, ovvero Heavily Treatment-Experienced, ci riferiamo ad un eterogeneo gruppo di persone affette da HIV e con determinate caratteristiche quali: plurimi fallimenti alla terapia antiretrovirale, numerose linee terapeutiche assunte, evidenza di mutazioni nelle 4 classi di antiretrovirali disponibili.

Questi soggetti sono stati esposti a più opzioni di terapia a causa di fallimento

virologico, dello sviluppo di resistenza ai farmaci o di intolleranza ad alcuni antivirali. Spesso sono vincolati al mantenimento con terapie non ottimali o possono aver esaurito le migliori opzioni terapeutiche.

Presentano complessità cliniche individuali che vanno gestite dallo specialista: il loro ceppo virale presenta spesso estese resistenze a diverse classi di farmaci antiretrovirali, limitando le opzioni di trattamento e rendendo necessario l'uso di terapie di salvataggio, che spesso sono meno efficaci e possono comportare un rischio maggiore di effetti collaterali. Inoltre, in questa popolazione diventa fondamentale gestire le comorbidità e affrontare le conseguenze a lungo termine dell'infezione da HIV e delle terapie utilizzate precedentemente.

Il clinico che si occupa dei pazienti con HTE deve trovare un equilibrio terapeutico tra la soppressione della replicazione virale, la conservazione della funzione immunitaria e la riduzione delle complicanze legate al trattamento.¹

I risultati di questo gruppo di pazienti possono essere e in parte sono stati ottimizzati dalle terapie antiretrovirali più recenti, fermo restando che una problematica per alcuni pazienti HTE può essere una scarsa aderenza alla ART che è perdurata nel corso degli anni.²

Oltre a migliorare la sua qualità di vita e ridurre il rischio di progressione della malattia, individuare il miglior approccio al singolo paziente HTE presenta un interesse per la salute pubblica perché minimizza la diffusione di ceppi di HIV resistenti ai farmaci nella popolazione.

Queste persone vanno gestite da un team di esperti composto dal clinico, dal virologo, dal farmacista e dal farmacologo.

BIBLIOGRAFIA

[1] Shafer RW, Winters MA, Palmer S, Merigan TC. Multiple concurrent reverse transcriptase and protease mutations and multidrug resistance of HIV-1 isolates from heavily treated patients. *Ann Intern Med.* 1998 Jun 1;128(11):906-11. doi: 10.7326/0003-4819-128-11-199806010-00008. PMID: 9634429.

[2] Spivack S, Pagkalinawan S, Samuel R, Koren DE. HIV: how to manage heavily treatment-experienced patients. *Drugs Context.* 2022 Mar 1;11:2021-9-1. doi: 10.7573/dic.2021-9-1. PMID: 35310298; PMCID: PMC8903874.

LATE PRESENTERS

La definizione di "late presenters" (LP) si riferisce a pazienti che si presentano all'attenzione della struttura sanitaria con conta dei CD4 inferiore a 350 cellule/ml oppure con un evento definente AIDS indipendentemente dalla conta dei CD4. Sotto i 200 CD4/ml ci si riferisce ai cosiddetti **presenters with advanced HIV disease** (AHD)^[1].

Di recente esperti internazionali hanno rivalutato questa definizione al fine di aggiornarla, ritenendo in particolare più opportuno riferirsi a "diagnosi tardiva" piuttosto che a "presentazione tardiva" e intendendo escludere da questo gruppo i soggetti con diagnosi molto recente; si può infatti rilevare una conta CD4 solo temporaneamente bassa in pazienti con diagnosi di HIV avvenuta durante la siero-conversione (si parla di "*seroconversion effect*")^[2].

Il fenomeno della presentazione tardiva è un problema che non riguarda solo l'Italia ma caratterizza anche altri paesi d'Europa, come vediamo dalla mappa aggiornata dall'ECDC che segue (**Figura 1**), e del mondo^[3].

Map 7. Percentage of adult (> 14 years) HIV diagnoses with CD4 < 350 cells/mm³ at diagnosis, 2021

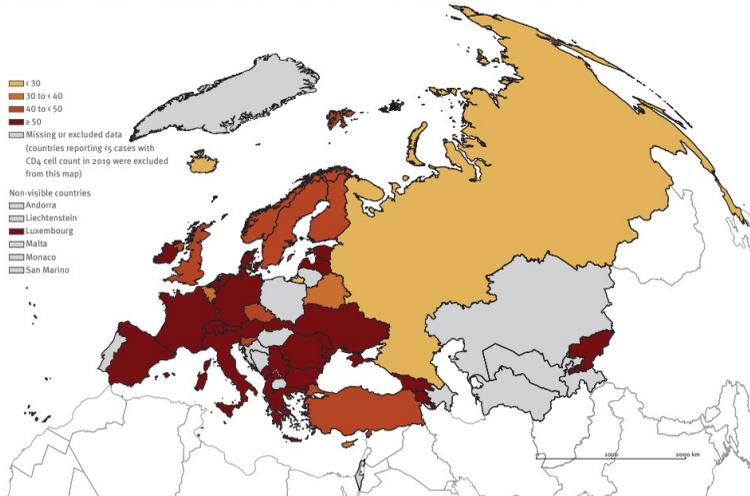


Figura 1: Lpercentuale di diagnosi HIV con conta CD4 < 350 cellule/mm³, nel 2021 – fonte: Report "HIV/AIDS surveillance in Europe 2022" https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-Annual_HIV_Report_final.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024).

Nel complesso in Europa nel 2022 il 54,2% delle nuove diagnosi ha riguardato pazienti con conta CD4 inferiore a 350 cellule/mm³; la situazione è particolarmente rilevante nell'Est Europa, come si evince dalla **Figura 2** che segue^[3].

Table A. Characteristics of new HIV and AIDS diagnoses reported in the WHO European Region, the West, Centre and East of the WHO European Region and the EU/EEA, 2020

	WHO European Region	West	Centre	East	EU/EEA
Reporting countries/number of countries ^a	46/53	20/23	13/15	13/15	29/30
Number of new HIV diagnoses	106 508	17 130	5 940	83 438	16 624
Rate of HIV diagnoses per 100 000 population ^b	12.0	3.9	3.1	32.4	4.3
Percentage age 15–24 years	6.3%	9.3%	13.6%	5.2%	10.0%
Percentage age 50+ years	14.5%	22.8%	14.6%	12.8%	21.3%
Male-to-female ratio	1.7	3.2	5.1	1.5	3.6
Transmission mode					
Sex between men	10.3%	40.7%	24.5%	3.1%	40.0%
Heterosexual transmission (men)	29.0%	14.9%	17.6%	32.7%	14.8%
Heterosexual transmission (women)	28.6%	16.6%	8.1%	32.6%	14.4%
Injecting drug use	22.7%	3.1%	1.8%	28.1%	3.5%
Mother-to-child transmission	0.4%	0.7%	0.6%	0.4%	0.6%
Unknown	8.9%	23.6%	48.4%	3.0%	26.6%
AIDS and late HIV diagnosis					
Percentage new HIV diagnoses CD4 <350 cells/mm ³	54.2%	52.5%	52.8%	55.3%	55.5%
Number of new AIDS diagnoses ^c	8 194	1 615	626	5 953	1 895
Rate of AIDS diagnoses per 100 000 population	1.2	0.5	0.3	5.4	0.5

Figura 2: caratteristiche delle nuove diagnosi di HIV e AIDS nelle varie regioni europee – fonte: Report "HIV/AIDS surveillance in Europe 2022" https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-Annual_HIV_Report_final.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024).

In Italia, secondo i dati del "Notiziario dell'ISS (volume 35 - numero 11 2022) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2021" le percentuali di diagnosi tardive sono cresciute negli ultimi anni in modo costante, passando dal 53,4% nel 2014 al 63,2% nel 2021; aumenti più evidenti si sono osservati nei giovani di età inferiore ai 25 anni e nei maschi sia MSM che eterosessuali. Anche le percentuali di diagnosi concomitanti con AIDS sono aumentate in maniera costante, a partire dal 2017, e specialmente negli MSM e negli stranieri.

Nel 2021, la percentuale di soggetti con CD4 inferiori a 350 cell/μL al momento della nuova diagnosi HIV è stata del 63,2%; le persone con età ≥60 anni e gli eterosessuali maschi avevano i valori più elevati (rispettivamente 81,8% e 75,9%). Inoltre, la proporzione di soggetti con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL al momento della nuova diagnosi HIV è stata del 44,5%, ed anche in questo caso i valori più elevati si sono osservati tra le persone con età ≥60 anni (63,6%) e tra gli eterosessuali maschi (58,1%)^[4].

La "late presentation" è associata con *outcome* più sfavorevole, aumentato rischio di trasmissione e maggiore consumo di risorse sanitarie e non. Una terapia antiretrovirale precoce, intrapresa cioè il prima possibile entro i 14 giorni dall'inizio dei trattamenti per le infezioni opportunistiche, ha un impatto significativo sulla mortalità per questi pazienti^[5].

Quali schemi terapeutici si intraprendono in questi pazienti? Si ricorda come questi pazienti, in particolare quelli sintomatici con conta CD4 inferiore a 200 cellule/m³, siano esclusi o scarsamente rappresentati nella maggior parte dei trials e anche le Linee Guida europee non distinguono il trattamento di prima linea tra *late presenters* e non^[6].

Una recente pubblicazione ha evidenziato anche come bassi CD4 o una alta carica virale (> 100.000 copie/ml) impattano negativamente sull'efficacia del trattamento, essendo correlate a un aumentato tasso di fallimento a 48 e 96 settimane nei vari regimi terapeutici, come illustra la Figura che segue^[5].

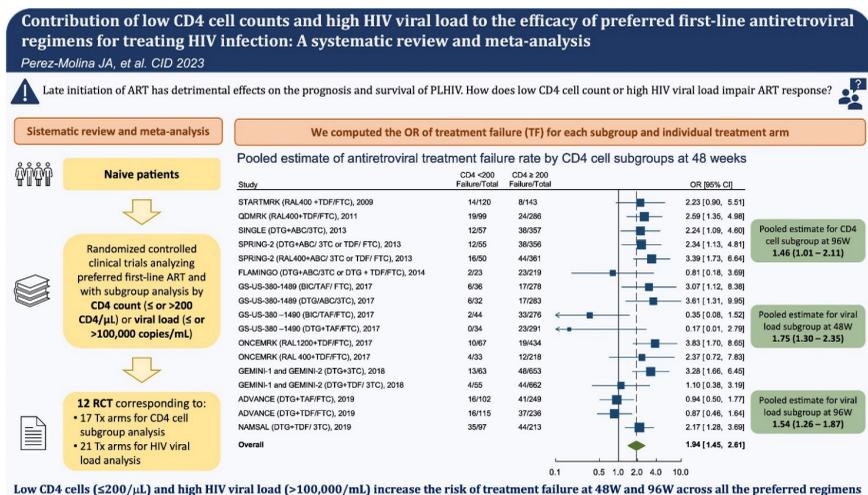


Figura 3: sintesi di metodi e risultati della metanalisi, fonte: Jose A Perez-Molina and others, Contribution of Low CD4 Cell Counts and High Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viral Load to the Efficacy of Preferred First-Line Antiretroviral Regimens for Treating HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis, Clinical Infectious Diseases, Volume 76, Issue 11, 1 June 2023, Pages 2027–2037, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad177>

I dati della coorte OPERA (Observational PharmacoEpidemiology Research and Analysis) evidenziano un minor tasso di discontinuazione o di modifica del regime terapeutico tra coloro che intraprendono una ART a base di bictegravir STR rispetto a tutti gli altri regimi; questa terapia si è inoltre rivelata più efficace rispetto a regimi basati su Darunavir, ed ugualmente efficace rispetto a regimi con altri inibitori dell'integrasi, nel far raggiungere la soppressione virologica^[7].

BIBLIOGRAFIA

[1] Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, Girardi E, Johnson M, Kirk O, Lundgren J, Mocroft A, D'Arminio Monforte A, Phillips A, Raben D, Rockstroh JK, Sabin C, Sönnnerborg A, De Wolf F; European Late Presenter Consensus Working Group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med.* 2011 Jan;12(1):61-4. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x. PMID: 20561080. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x>.

[2] Croxford S, Stengaard AR, Brännström J, Combs L, Dedes N, Girardi E, Grabar S, Kirk O, Kuchukhidze G, Lazarus JV, Noori T, Pharris A, Raben D, Rockstroh JK, Simões D, Sullivan AK, Van Beckhoven D, Delpech VC; EuroTEST HIV Late Diagnosis Definition Working Group. Late diagnosis of HIV: An updated consensus definition. *HIV Med.* 2022 Dec;23(11):1202-1208. doi: 10.1111/hiv.13425. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36347523; PMCID: PMC10100195. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.13425>.

[3]https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-Annual_HIV_Report_final.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[4] <https://www.epicentro.iss.it/aids/pdf/coa-2022.pdf> (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[5] Jose A Perez-Molina and others, Contribution of Low CD4 Cell Counts and High Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viral Load to the Efficacy of Preferred First-Line Antiretroviral Regimens for Treating HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 76, Issue 11, 1 June 2023, Pages 2027–2037, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad177>.

[6]«European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - - ultimo accesso 15/06/2024.

[7]Mounzer K, Brunet L, Fusco JS, Mcnicholl IR, Diaz Cuervo H, Sension M, Mccurdy L, Fusco GP. Advanced HIV Infection in Treatment-Naïve Individuals: Effectiveness and Persistence of Recommended 3-Drug Regimens. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Jan 13;9(3):ofac018. doi: 10.1093/ofid/ofac018. PMID: 35169590; PMCID: PMC8842315. <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofac018/6507347>.

LTOs

Gli Heavily treatment-experienced (HTE) sono persone che vivono con HIV e che di solito hanno sulle loro spalle una storia molto lunga di terapia antiretrovirale e anche fallimenti terapeutici, tanto da inquadrarsi spesso tra i cosiddetti LTOs (limited treatment options o pazienti con limitate opzioni terapeutiche), cioè soggetti con poche/pochissime opzioni terapeutiche residuali e che incontrano dunque rilevanti difficoltà nel controllo dell'infezione.

I "pazienti con limitate opzioni terapeutiche" costituiscono dunque una ristretta minoranza degli attuali pazienti affetti da HIV che hanno a disposizione non più di due classi terapeutiche di farmaci antiretrovirali, e all'interno di queste una-due classi non tutti i principi attivi sono effettivamente attivi.

Spesso si tratta di pazienti che hanno iniziato la terapia antiretrovirale decenni fa, quando i farmaci disponibili avevano una potenza inferiore e una tollerabilità inferiore rispetto agli attuali, e questo ha comportato una aderenza incompleta con progressivo sviluppo di resistenze^[1].

In uno studio americano si rileva una sostanziale riduzione nel corso del tempo di pazienti HIV con limitate opzioni terapeutiche, come si nota dal grafico in **Figura 1**, e nel contempo un aumento progressivo, negli LTOs, della soppressione virologica, marker di efficacia della terapia, vedere la **Figura 2**; la pubblicazione rivela altresì che gli LTOs, alla fine del follow-up, risultavano aver ricevuto il doppio dei farmaci antivirali rispetto ai pazienti non LTOs, e risultavano avere resistenza a farmaci antiretrovirali tre volte quella dei soggetti non LTOs^[2].

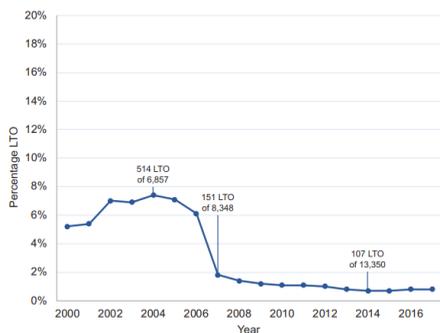


Figura 1: numerosità dei pazienti LTOs nel tempo (estratto da Bajema KL, Nance RM et al. Substantial decline in heavily treated therapy-experienced persons with HIV with limited antiretroviral treatment options. AIDS. 2020 Nov 15;34(14):2051-2059).

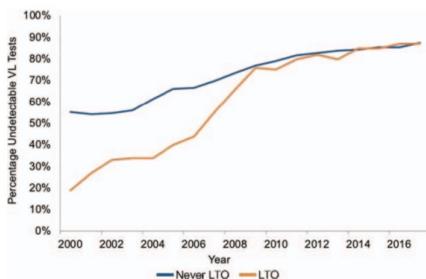


Figura 2: andamento delle cariche virali tra pazienti LTO e pazienti non LTO nel tempo (estratto da Bajema KL, Nance RM et al. Substantial decline in heavily treated therapy-experienced persons with HIV with limited antiretroviral treatment options. AIDS. 2020 Nov 15;34(14):2051-2059).

La condizione di LTO ha sia implicazioni di carattere individuale che di salute pubblica. Si tratta infatti di persone che vanno più frequentemente incontro a fallimento virologico, con viremia rilevabile e possibilità di trasmissione dell'infezione stessa; molteplici studi hanno evidenziato un maggiore carico di malattia, ed una peggiore prognosi per questi pazienti, ad esempio una maggiore incidenza di neoplasie^[3].

BIBLIOGRAFIA

[1] Spivack S, Pagkalinawan S, Samuel R, Koren DE. HIV: how to manage heavily treatment-experienced patients. *Drugs Context*. 2022 Mar 1;11:2021-9-1. doi: 10.7573/dic.2021-9-1.

[2] Bajema KL, Nance RM, Delaney JAC, Eaton E, Davy-Mendez T, Karris MY, Moore RD, Eron JJ, Rodriguez B, Mayer KH, Geng E, Garris C, Saag MS, Crane HM, Kitahata MM; Centers for AIDS Research Clinical Network of Integrated Systems (CNICS). Substantial decline in heavily treated therapy-experienced persons with HIV with limited antiretroviral treatment options. *AIDS*. 2020 Nov 15;34(14):2051-2059. doi: 10.1097/QAD.0000000000002679.

[3] Laura Galli and others, Burden of Disease in PWH Harboring a Multidrug-Resistant Virus: Data From the PRESTIGIO Registry, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 11, November 2020, ofaa456, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa456>.

AGING IN HIV

La terapia antiretrovirale ha aumentato l'aspettativa di vita delle persone con HIV. Grazie a questa oggi le persone con HIV possono invecchiare.

Chi si occupa di HIV si trova e si troverà sempre più spesso di fronte persone che oltre al virus dell'HIV manifesteranno le problematiche tipiche dell'età che avanza.

Tra gli oltre 40 milioni di persone che al mondo vivono con HIV, il 10% circa al momento supera i 50 anni di età. Negli USA il 50% supera questa soglia e si stima che nel 2030 saranno il 70%.¹

Uno degli aspetti più importanti dell'invecchiamento nell'HIV è l'accelerazione di alcune condizioni cliniche tipicamente legate all'età: l'HIV può portare a un aumento dell'infiammazione e a una disregolazione dell'attività immunitaria, anche quando il virus è adeguatamente controllato dalla terapia antiretrovirale.²

L'infiammazione cronica può contribuire all'invecchiamento precoce dei meccanismi del sistema immunitario, fenomeno noto con il nome di immunosenescenza. Come risultato, gli individui che vivono con HIV potrebbero presentare un maggior rischio di complicanze come malattie cardiovascolari, osteoporosi o insorgenza di alcune neoplasie ad un'età più giovane rispetto alle loro controparti sieronegative, a parità di fattori di rischio.³

I pazienti che invecchiano potrebbero inoltre andare incontro a cambiamenti metabolici che modificano l'assorbimento della terapia, la sua farmacodinamica e persino la modalità di assunzione della ART (si pensi al rischio di disfagia che aumenta con l'età).⁴

Questo potrebbe alterare efficacia e tollerabilità della terapia, richiede quindi vigilanza da parte del medico e del farmacista e disponibilità a rivedere le scelte terapeutiche per minimizzare gli effetti avversi e mantenere la soppressione della carica virale.

L'altra necessità emersa nell'ambito dell'anziano con l'HIV è la lotta alla marginalizzazione sociale e al carico psicologico a cui appare maggiormente esposto se confrontato con la popolazione generale di pari età: è stato dimostrato che fattori di isolamento sociale già presenti nelle altre fasi della vita del paziente agiscono come determinanti di salute via via più impattanti sull'outcome quanto più il paziente invecchia.⁴

Il fenomeno dell'invecchiamento con HIV rappresenta una vittoria per per chi in questi anni si è occupato di HIV, ma rappresenta anche un terreno di studi e di pratica clinica attiva i cui soggetti necessitano di un approccio multidisciplinare che travalica il concetto di malattia infettiva.

BIBLIOGRAFIA

[1] WING EJ. The Aging Population with HIV Infection. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2017;128:131–44. PMID: PMC5525433.

[2] Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, Klatt NR, Hunt PW. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection. *Adv Immunol.* 2013;119:51-83. doi: 10.1016/B978-0-12-407707-2.00002-3. PMID: 23886064; PMID: PMC4126613.

[3] Deeks, S. G. (2011). HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annual Review of Medicine*, 62, 141-155.

[4] Smit, M., Brinkman, K., Geerlings, S., Smit, C., Thyagarajan, K., & Sighem, A. et al. (2015). Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(7), 810-818.

WEIGHT GAIN in HIV

L'aumento di peso nelle persone con infezione da HIV è diventato un argomento di crescente importanza negli ultimi anni. Mentre i primi tempi dell'epidemia di HIV erano caratterizzati da una grave perdita di peso e dalla *wasting syndrome*, il panorama si è evoluto con l'avvento della ART. L'ART, oltre a permettere alle persone con HIV di passare da uno stato di malattia a uno stato di convivenza con l'infezione, ha prolungato l'aspettativa di vita e reso necessario il focus sulle malattie metaboliche.¹

L'HIV di per sé può favorire l'aumento di peso anche quando si è raggiunta la soppressione virologica, dal momento che mantiene un livello di infiammazione cronica non presente nella popolazione generale assimilabile.

L'ART stessa può portare a cambiamenti metabolici. Alcuni farmaci antiretrovirali favoriscono l'accumulo di grasso, le alterazioni del profilo lipidico e l'insulino-resistenza, portando all'aumento di peso e all'incremento del rischio di patologie come il diabete e le malattie cardiovascolari.¹ Non tutti i pazienti che utilizzano lo stesso farmaco vanno incontro agli stessi effetti, ma gli studi clinici hanno in particolar modo dimostrato un'associazione tra alcuni farmaci e un maggiore aumento del peso:

- Inibitori della proteasi (PI): Alcuni vecchi inibitori della proteasi, come ritonavir, sono stati collegati all'aumento di peso. I PI possono influenzare il metabolismo lipidico, portando a un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi, con un accumulo di grasso in particolare nella zona addominale. Sono farmaci associati anche con un aumento del rischio cardiovascolare.²
- Tra gli NRTIs (Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa) il tenofovir alafenamide fumarato (TAF) è quello con più certezza collegato all'aumento di peso, specie in regimi con bictegravir e dolutegravir.³
- Gli inibitori dell'integrasi ampiamente utilizzati (dolutegravir e bictegravir), sono stati associato a un aumento di peso specialmente se utilizzati con TAF/FTC (tenofovir alafenamide fumarato/emtricitabina) e TDF/FTC (tenofovir disoproxil/emtricitabina).^{4,5}

Il monitoraggio delle variazioni di peso, della circonferenza addominale e dei parametri metabolici (in particolare lo screening laboratoristico dei livelli di colesterolo e trigliceridi) è fondamentale per stimare un rischio/beneficio ed eventualmente portare alla decisione di modificare il regime antiretrovirale.⁵

BIBLIOGRAFIA

- [1] Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink HJ, Post FA, Waters L, Koethe JR. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1379-1389. doi: 10.1093/cid/ciz999. PMID: 31606734; PMCID: PMC7486849.
- [2] Silva M, Skolnik PR, Gorbach SL, Spiegelman D, Wilson IB, Fernández-DiFranco MG, Knox TA. The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. *AIDS*. 1998 Sep 10;12(13):1645-51. doi: 10.1097/00002030-199813000-00012. PMID: 9764784.
- [3] Mallon PW, Brunet L, Hsu RK, Fusco JS, Mounzer KC, Prajapati G, Beyer AP, Wohlfeiler MB, Fusco GP. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. *J Int AIDS Soc*. 2021 Apr;24(4):e25702. doi: 10.1002/jia2.25702. PMID: 33838004; PMCID: PMC8035674.
- [4] Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, Orofino G, Squillace N, Menzaghi B, De Socio GV, Madeddu G, Pellicanò GF, Pagnucco L, Celesia BM, Calza L, Conti F, Martinelli CV, Valsecchi L, Cascio A, Bolla C, Maggi P, Vichi F, Dentone C, Angioni G, Mastroianni A, Falasca K, Cenderello G, Di Biagio A. Factors Associated With Weight Gain in People Treated With Dolutegravir. *Open Forum Infect Dis*. 2020 May 26;7(6):ofaa195. doi: 10.1093/ofid/ofaa195. PMID: 32577427; PMCID: PMC7295329.
- [5] «European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - ultimo accesso 15/06/2024.

SOPPRESSIONE VIROLOGICA

La soppressione virologica nell'HIV, spesso equiparata al concetto di carica virale non rilevata, è l'obiettivo più importante da raggiungere nella gestione di questa patologia.

Questo è tipicamente definito come l'averne meno di 50 copie di RNA/ml di sangue, anche se differenti cut off sono utilizzati presso diversi laboratori (20 copie, 30 copie, 40 copie).

La corretta assunzione della corretta terapia antiretrovirale, al netto quindi di mutazioni del virus, interazioni con altri farmaci e scarsa aderenza, sopprime la replicazione virale permettendo la ricostruzione del sistema immunitario e impedendo la progressione ad AIDS quando questa non è ancora avvenuta, contrastando la distruzione delle cellule T CD4.

La scelta della terapia antiretrovirale è subordinata alla presenza di mutazioni che causano farmacoresistenza o di specifici ceppi di HIV (HIV 2, HIV 1 sottotipi A1, C, D, etc), alla progressiva esperienza di trattamento del paziente e alle

caratteristiche del singolo antivirale, che potrebbe interagire con la terapia cronica del paziente o causare effetti collaterali individualmente mal tollerati.

Oltre ai benefici sul singolo paziente, la soppressione virologica svolge un ruolo fondamentale nella riduzione del rischio di trasmissione dell'HIV. Studi fondamentali hanno dimostrato che le persone con cariche virali non rilevabili non trasmettono l'HIV ai propri partner sessuali.^{1,2}

Questo concetto è racchiuso nell'espressione "Undetectable = Untransmittable" (U=U), non rilevabile = non trasmissibile.²

Va inoltre sottolineato che il virus dell'HIV è considerato non trasmissibile se nel sangue sono presenti <200 copie/ml.

Di fronte a questo fatto appare evidente come gli sforzi della comunità scientifica vadano indirizzati verso una diffusione della pratica dello screening per HIV in chi ha una vita sessuale attiva, a un rapido avvio della terapia antiretrovirale e a un monitoraggio dell'aderenza alla terapia come parte di una strategia globale per il controllo dell'epidemia.³

I tempi di raggiungimento e la durata della soppressione possono variare da individuo a individuo: fattori come la carica virale basale all'inizio della terapia, la presenza di eventuali resistenze virologiche, le comorbidità e l'assunzione di altre terapie in cronico sono considerati fattori di rischio che allungano il tempo necessario al raggiungimento della non rilevabilità o la ostacolano richiedendo l'utilizzo di seconde e terze linee di terapia.⁴

Il monitoraggio della carica virale e della tipizzazione linfocitaria con il numero dei CD4+ è effettuato con una cadenza di 6 mesi per i pazienti a basso rischio e può essere ulteriormente diluito nel tempo in pazienti con un lungo follow-up e carica virale sempre soppressa, mentre per i pazienti a rischio di fallimento o all'inizio della terapia antiretrovirale è più serrato, con controlli ogni 3-4 mesi.⁵

BIBLIOGRAFIA

[1] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Raben D, Coll P, Antinori A, Nwokolo N, Rieger A, Prins JM, Blaxhult A, Weber R, Van Eeden A, Brockmeyer NH, Clarke A, Del Romero Guerrero J, Raffi F, Bogner JR, Wandeler G, Gerstoft J, Gutiérrez F, Brinkman K, Kitchen M,

Ostergaard L, Leon A, Ristola M, Jessen H, Stellbrink HJ, Phillips AN, Lundgren J; PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):2428-2438.

[2] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Final Results of the HPTN 052 Randomized Controlled Trial: Antiretroviral Therapy Prevents HIV Transmission. *JAMA*. 2013;310(18):1851-1860.

[3] Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 15;52(6):793-800. doi: 10.1093/cid/ciq243. PMID: 21367734; PMCID: PMC3106261.

[4] Nachega JB, Marconi VC, van Zyl GU, et al. HIV Treatment Adherence, Drug Resistance, Virologic Failure: Evolving Concepts. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2014;28(3):477-497.

[5] «European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - ultimo accesso 15/06/2024.

4 LA PERSONA

ART E MEGA ART

ART è l'acronimo della terapia antiretrovirale.

Nel corso degli anni si è passati tramite diversi acronimi, HAART e cART su tutti. Recentemente ART ha sostituito tutte le altre definizioni.

Stando alle attuali linee guida europee l'inizio della ART è consigliato, se non vi siano controindicazioni all'inizio precoce, per tutte le persone che vivono con l'HIV, indipendentemente dal conteggio dei CD4+. Un inizio precoce della ART è finalizzato a: ridurre le complicanze legate all'infezione da HIV, migliorare la sopravvivenza e prevenire la trasmissione del virus^[1].

Trattandosi di una terapia da assumere per tutto il corso della vita, il successo della ART richiede che la persona sia pronta a iniziare il trattamento e aderire al regime in modo continuativo. Il clinico che deve proporre l'inizio di una terapia antiretrovirale deve essere in grado di instaurare un rapporto di fiducia reciproco con il paziente in modo tale che quest'ultimo sia cosciente dei benefici

e degli eventuali effetti avversi (es. tossicità dei farmaci) legati all'inizio e al mantenimento della terapia antiretrovirale, in modo tale che ci sia una completa aderenza da parte del paziente.

La ART si basa per lo più sull'utilizzo di una terapia di combinazione tra due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) in associazione ad un inibitore dell'integrasi (INSTI), oppure di un NRTI associato ad un INSTI. Altre combinazioni che prevedono 2 NRTI in associazione ad un inibitore della proteasi (PI) oppure ad un analogo non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) sono limitate a determinate popolazioni di pazienti.

Soprattutto nel passato, con regimi terapeutici a più bassa barriera genetica, potevano comparire mutazioni di resistenza a varie classi di farmaci, motivo per il quale all'inizio degli anni 2000 venne introdotto il termine MEGA ART, e cioè l'utilizzo di terapia di combinazione con 4-5 o più classi di antiretrovirali. Questa veniva utilizzata per i pazienti con infezione da HIV che presentava resistenze multiple, situazione spesso dovuta ad una scarsa e incompleta aderenza alla terapia o ad una esposizione ad un regime di minore potenza ^[2,3].

Tuttavia, questa associazione di più farmaci attivi comportava non poche problematiche legate agli effetti tossici dei farmaci stessi, alle varie interazioni con altre terapie e alla già scarsa aderenza dei soggetti.

Dato il grande progresso e l'avvento di nuove classi di farmaci come NRTI, NNRTI, PI, INSTI le persone caratterizzate da infezione (multi)resistente sono in diminuzione, dunque la MEGA ART non trova sostanzialmente più spazio nella pratica clinica odierna^[4].

BIBLIOGRAFIA

[1] «European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - ultimo accesso 15/06/2024.

[2] V. Miller et al., «HIV Drug Susceptibility and Treatment Response to Mega-Haart Regimen in Patients from the Frankfurt HIV Cohort», *Antivir. Ther.*, vol. 5, fasc. 1, pp. 49–55, gen. 2000, doi: 10.1177/135965350000500113.

[3] V. D. Lima et al., «Epidemiology of Antiretroviral Multiclass Resistance», *Am. J. Epidemiol.*, vol. 172, fasc. 4, pp. 460–468, ago. 2010, doi: 10.1093/aje/kwq101.

[4] K. L. Bajema et al., «Substantial decline in heavily treated therapy-experienced persons with HIV with limited antiretroviral treatment options», *AIDS*, vol. 34, fasc. 14, pp. 2051–2059, nov. 2020, doi: 10.1097/QAD.0000000000002679.

STR - SINGLE TABLET REGIMEN

Indica la presenza di diversi farmaci in un'unica compressa o capsula da assumere una volta al giorno. Sinonimi sono *one-pill-a-day* o "combinazioni a dosi fisse".

Il primo bisogno di una persona con HIV oggi, che sia *naive* o *experienced*, è avere una terapia efficace, che possa essere assunta facilmente nel medio/ lungo periodo, che sia ben tollerata, indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla presentazione e dalla situazione immunologica del soggetto.

Pertanto, da alcuni anni si è consolidata l'idea di perseguire una semplificazione terapeutica ogni qual volta possibile, anche alla luce dell'elevata efficacia nel sopprimere la replicazione virale da parte dei farmaci introdotti più recentemente^[1].

Uno dei primi passi nella strada della semplificazione è stata l'introduzione dei single tablet regimens: più principi attivi in una sola compressa. Questo tipo di approccio semplifica di sicuro l'assunzione, concentrata in un solo momento durante il giorno, senza impattare sull'esposizione cumulativa ai farmaci. In tal senso strategia ulteriore è la dual therapy, con passaggio a un regime a due anziché tre farmaci (talora tale approccio può essere considerato come prima scelta terapeutica)^[2].

Il regime posologico in STR ha rivoluzionato la terapia antiretrovirale: se si devono assumere diversi farmaci per l'HIV separatamente, si aumenta infatti la probabilità di saltarne l'assunzione e questo favorisce l'emergere di resistenza ai farmaci e abbassa il tasso di efficacia della terapia, come dimostrano i maggiori casi di ospedalizzazione e mortalità registrati fra questi pazienti^[3]. Ecco perché la rivoluzione portata dall'introduzione delle STR ha rivoluzionato la vita dei pazienti con HIV: ha reso più facile la gestione della terapia, aumentato l'aderenza e quindi reso più efficace il trattamento. Nell'arco di 10 anni siamo passati da una terapia dell'HIV complessa che richiedeva l'assunzione di molte compresse ogni giorno, a una sola capsula che racchiude la terapia antivirale completa. E l'innovazione continua a trasformare il panorama terapeutico.

Si riporta a titolo esemplificativo e non esaustivo il seguente elenco (Tabella 1) che annovera diversi farmaci STR.

Co-formulazioni a dose fissa (3 principi attivi +/- booster)

CLASSE	MEDICINALE	CP/DIE
combi NRTI	Abacavir/lamivudina/zidovudina (300 mg/150 mg/300 mg)	2
STR	Doravirina/lamivudina/TDF (100 mg/300 mg/300 mg)	1
STR	Emtricitabina/TDF/efavirenz (200 mg/245 mg/600 mg)	1
STR	Abacavir/lamivudina/dolutegravir (300 mg/150 mg/50 mg)	1
STR	Bictegravir/emtricitabina/TAF (50 mg/ 200 mg/25 mg)	1
STR	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)	1
STR	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg)	1
STR	Emtricitabina/TAF /darunavir /cobicistat (200 mg/10 mg/800 mg/150 mg)	1
STR	Emtricitabina/TAF /rilpivirina (200 mg/20 mg/25 mg)	1
STR	Emtricitabina/TDF/rilpivirina (200 mg/245 mg/25 mg)	1

Tabella 1: esempi di Single Tablet Regimens per la terapia dell'infezione da HIV

BIBLIOGRAFIA

[1] «European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - - ultimo accesso 15/06/2024.

[2] V. Miller et al., «HIV Drug Susceptibility and Treatment Response to Mega-Haart Regimen in Patients from the Frankfurt HIV Cohort», *Antivir. Ther.*, vol. 5, fasc. 1, pp. 49–55, gen. 2000, doi: 10.1177/135965350000500113.

[3] V. D.

2DRs 3DRs

La terapia antiretrovirale per l'HIV si è costantemente evoluta negli ultimi 30 anni e nella maggior parte dei pazienti risulta oggi costituita da regimi contenenti tre farmaci (three-drug-regimens, 3DRs) o due farmaci (two-drug-regimens, 2DRs)^[1]. A proposito dei 3DRs i dati della coorte Icona mostrano come il 46,9% dei pazienti assuma un regime a tre farmaci non boosterizzato

in singola compressa; l'8,66% a tre farmaci con booster in singola compressa; l'8,3% sia in terapia con un regime a tre farmaci che richiede l'assunzione di multiple compresse^[2].

I regimi terapeutici raccomandati dalle attuali Linee Guida Europee nel paziente naive ricadono in toto tra i regimi 2DRs e 3DRs. Tra i regimi 2DRs l'unico raccomandato dalle Linee Guida Europee nel paziente naive è la combinazione di dolutegravir e lamivudina^[3].

BIBLIOGRAFIA

[1] Pérez-González A, Suárez-García I, Ocampo A, Poveda E. Two-Drug Regimens for HIV-Current Evidence, Research Gaps and Future Challenges. *Microorganisms*. 2022 Feb 14;10(2):433. doi: 10.3390/microorganisms10020433. PMID: 35208887; PMCID: PMC8880461.

[2] Cingolani, A.; Tavelli, A.; Maggiolo, F.; Perziano, A.; Saracino, A.; Vichi, F.; Cernuschi, M.; Guaraldi, G.; Quiros-Roldan, E.; Castagna, A.; et al. Correlates of Treatment and Disease Burden in People Living with HIV (PLHIV) in Italy. *J. Clin. Med.* 2022,11, 471. <https://doi.org/10.3390/jcm11020471>.

[3] «European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - ultimo accesso 15/06/2024.

PILL BURDEN

Il carico di compresse, capsule che una persona assume regolarmente. Un carico elevato di pillole può rendere difficile l'aderenza a un regime di trattamento dell'HIV.

Spesso il *pill burden* è accompagnato da un *comorbidity burden*; infatti alla ART assunta dal paziente si aggiunge la necessità di effettuare trattamenti per le comorbidità di tipo cronico e ciò aumenta il rischio di trovarsi nella condizione della cosiddetta "polifarmacia".

Questa condizione, per i soggetti più fragili, potrebbe inoltre favorire il fenomeno della cosiddetta "pill aversion", definita come la difficoltà ad ingoiare le compresse senza che vi sia una causa medica ben identificata e connessa allo stato ansioso che genera la stessa azione deglutitoria. Tale fenomeno, ampiamente studiato nella popolazione pediatrica, inizia ad essere oggetto di

studio anche nei pazienti adulti con elevato *pill burden* e negli HIV positivi potrebbe rappresentare una barriera al mantenimento nel tempo della aderenza al regime terapeutico e dunque della soppressione virologica.

In uno studio sulla polifarmacia è emerso che un'elevata percentuale di pazienti si mostrava aderente alla ART e alle altre terapie. Elevati livelli di aderenza erano correlati con un elevato livello di istruzione, con il co-abitare ed avere uno stabile impiego. A fronte di una continua riduzione del numero di compresse per la ART, oltre la metà dei pazienti (71,8%) si sottoponeva comunque ad altre terapie non HIV relate, con un *pill burden* giornaliero notevole (>4)^[1].

Tra i farmaci che concorrevano al *burden* erano ricomprese vitamine e terapie per la profilassi delle infezioni opportunistiche.

BIBLIOGRAFIA

[1] «European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - - ultimo accesso 15/06/2024.

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA – SWITCH – SEMPLIFICAZIONE

Negli ultimi 30 anni l'infezione da HIV si è progressivamente trasformata da patologia inevitabilmente letale a condizione cronica trattabile, in relazione alla disponibilità di terapie antiretrovirali (ART) sempre più efficaci^[1].

Questo successo terapeutico (che ha portato l'aspettativa di vita dei soggetti sieropositivi a essere pressochè sovrapponibile a quella della popolazione sieronegativa), si è però accompagnato al riscontro di un'aumentata incidenza di malattie cronic-degenerative, es. patologie cardiovascolari, metaboliche, renali ed ossee, legate sia allo stato di infiammazione cronica e all'invecchiamento dei soggetti sieropositivi, che ad effetti a lungo termine dovuti all'esposizione ai farmaci antiretrovirali (ARV)^[2].

Riguardo all'aspettativa di vita, un modello basato sui dati della coorte ATHENA ha, infatti, previsto che l'età media della popolazione con HIV in ARV aumenterà dai 44 anni del 2010 ai 56,6 nel 2030, con una percentuale di soggetti ultracinquantenni in aumento dal 28% del 2010 al 73% nel 2030^[1].

Una pubblicazione relativa a una coorte di pazienti italiani di Guaraldi et al., ha mostrato come la presenza di comorbidità (in particolare malattia cardiovascolare, ipertensione, diabete mellito, osteoporosi e insufficienza renale) sia significativamente più frequente nelle persone con HIV rispetto alla popolazione generale, in particolar modo nelle fasce di età più anziane, come si evidenzia nella **Figura 1**

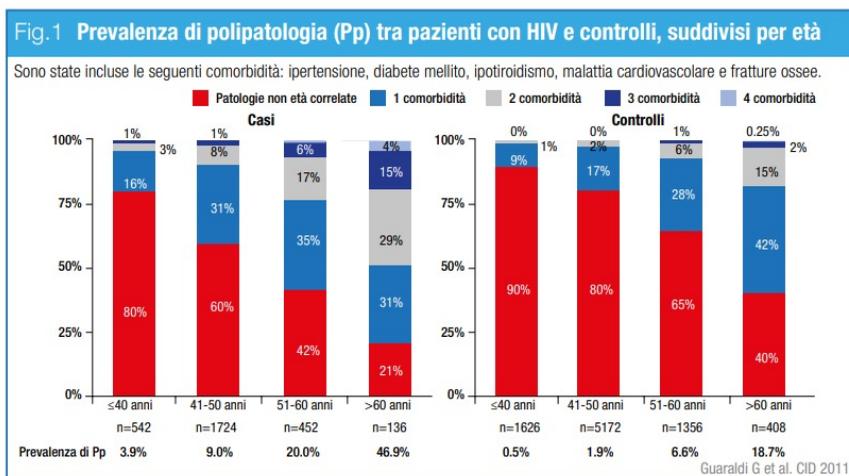


Figura 1: la presenza di comorbidità è significativamente più frequente nelle persone con HIV rispetto alla popolazione generale, soprattutto nelle età più anziane – fonte: https://www.readfiles.it/download/quaderno/2020/2020_3.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024).

Come ben spiegato dalle "Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 – edizione 2017", "il limite delle terapie antiretrovirali di combinazione (ART) attualmente disponibili consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione: il trattamento deve quindi essere continuato a tempo indefinito". E' dunque assai probabile che, per motivi differenti (tossicità, invecchiamento,

comorbidità, prevenzione di danni d'organo, interazioni farmacologiche, ridotta aderenza), nel corso degli anni si rendano necessarie modifiche al regime in atto, anche in assenza di fallimento virologico^[3].

Ottimizzare la ART significa dunque attuare delle modifiche (switch = cambio) alla terapia finalizzate alla miglior salute psico-fisica del paziente, mantenendo però la soppressione virologica e garantendo che i potenziali benefici per il paziente siano superiori ai potenziali rischi^[3].

Le principali indicazioni all'ottimizzazione sono:

- documentata tossicità causata da uno o più antiretrovirali inclusi nel regime;
- necessità di prevenire tossicità a lungo termine;
- necessità di gestire interazioni tra farmaci, ad esempio al momento in cui si intraprende un trattamento per l'Epatite C;
- programmazione e gestione di una gravidanza;
- gestione di terapia con impatto sfavorevole rispetto a comorbidità quali: malattia cardiovascolare, malattia metabolica;
- esigenza di semplificazione del regime;
- esigenza di fortificazione del regime (esigenza cioè di implementare la barriera alla resistenza per prevenire un fallimento virologico, ad esempio in persone con ridotta aderenza);
- necessità di proteggere dall'infezione da HBV o sua riattivazione;
- rivalutazione del regime in atto se non più raccomandato dalle Linee Guida;
- richiesta specifica da parte del paziente^[3,4].

La semplificazione rientra tra le strategie di ottimizzazione e può consistere nella:

- riduzione del numero di assunzioni al giorno;
- riduzione del numero di compresse;
- riduzione del dosaggio;
- riduzione del numero di farmaci nel regime terapeutico;
- aumento dell'intervallo tra le dosi.

I regimi di semplificazione annoverati dalle attuali Linee Guida europee EACS sono distinti in regimi orali supportati da grandi RCTs o metanalisi (regimi a base di: dolutegravir + rilpivirina; lamivudina o emtricitabina + dolutegravir o darunavir boosterato) e regime iniettivo intramuscolare long-acting (cabotegravir + rilpivirina)^[4].

BIBLIOGRAFIA

- [1] https://www.readfiles.it/download/quaderno/2020/2020_3.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024).
- [2] Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H, Fux CA, Battegay M, Cavassini M, Vernazza P, Zwahlen M, Egger M; Swiss HIV Cohort Study, Swiss National Cohort. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS*. 2017 Jan 28;31(3):427-436. doi: 10.1097/QAD.0000000000001335. PMID: 27831953; PMCID: PMC5302412.
- [3] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf (ultimo accesso in data 15/06/2024).
- [4] «European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines», vol. 12.0, ott. 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> - - ultimo accesso 15/06/2024.

SAME DAY TREATMENT – TEST-AND-TREAT

Diversi studi anche recenti hanno indagato l'impatto di un inizio precoce della terapia (idealmente, lo stesso giorno della diagnosi) rispetto agli esiti clinici e al *linkage to care*. La strategia dietro il "Same day treatment" è raggiungere più precocemente possibile lo stato di non trasmissibilità ed inoltre rinforzare l'adesione alle cure e al centro clinico soprattutto nei pazienti che hanno maggiore probabilità di essere poi persi tra la diagnosi e l'inizio della ART^[1].

Ad esempio nello studio FAST la ART a base di bictegravir veniva iniziata durante la prima visita infettivologica, prima dunque rispetto al completamento dei test di laboratorio effettuati routinariamente alla diagnosi.

Nello studio, a singolo braccio, su 112 pazienti, è stata raggiunta una carica virale inferiore a 50 copie/ml nell'80% dei pazienti a 24 settimane, con un tasso di fallimento virologico del 9,8% e nessuna emergenza di resistenza^[2].

Il regime dolutegravir/lamivudina è molto utilizzato sia nei pazienti naive che experienced; lo studio STAT lo ha testato in un setting test-and-treat, al fine di far luce su alcuni ostacoli all'impiego in questo setting, quali la trasmissione di virus già mutati o la gestione dell'epatite B. Nel trial STAT, in aperto a singolo braccio, i pazienti iniziavano dolutegravir/lamivudina entro 14 giorni dalla diagnosi e prima dell'esito degli esami di laboratorio; la terapia veniva poi rivalutata, e se del caso, modificata, nel breve periodo in relazione all'eventuale presenza di epatite B, di resistenze o di carica virale elevata.

Su 116 pazienti la terapia è stata modificata in 8, tra i quali 5 per co-infezione con epatite B e uno per mutazione M184V^[3].

E' interessante tenere in mente come ogni giorno di inizio precoce del trattamento è in ultima analisi un giorno in meno di possibile contagiosità del paziente. Una sfida aperta è riuscire a coniugare un inizio molto rapido con la migliore personalizzazione della terapia antiretrovirale. Al momento, la maggior parte dei clinici ritiene che in assenza di tutti i risultati degli esami di laboratorio sia più prudente privilegiare la solidità del regime iniziale, utilizzando regimi a 3 farmaci anziché iniziare con solo due farmaci, ma numerosi studi clinici su questo tema sono in corso^[4, 5].

BIBLIOGRAFIA

[1] Labhardt ND, Brown JA, Sass N, Ford N, Rosen S. Treatment outcomes after offering same-day initiation of HIV treatment - how to interpret discrepancies between different studies? *Clin Infect Dis*. 2023 May 25;ciad317. doi: 10.1093/cid/ciad317. Epub ahead of print. PMID: 37229594.

[2] Bachelard A, Isernia V, Charpentier C, Benalycherif A, Mora M, Donadille C, Duvivier C, Lacombe K, El Mouhebb M, Spire B, Landman R, Descamps D, Peytavin G, Assoumou L, Ghosn J; FAST study group. Same-day initiation of bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide: Week 48 results of the FAST study-IMEA 055. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Mar 2;78(3):769-778. doi: 10.1093/jac/dkad008. PMID: 36659824.

[3] Rolle CP, Berhe M, Singh T, Ortiz R, Wurapa A, Ramgopal M, Leone PA, Matthews JE, Dalessandro M, Underwood MR, Angelis K, Wynne BR, Merrill D, Nguyen C, van Wyk J, Zolopa AR. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS*. 2021 Oct 1;35(12):1957-1965. doi: 10.1097/QAD.0000000000002979. PMID: 34115650; PMCID: PMC8462441.

[4] Same day treatment (readfiles.it) (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[5] Gan, L., Xie, et al. (2023). Comparison of dolutegravir+Lamivudine and bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in antiretroviral therapy-naïve patients infected with HIV: preliminary results from clinical practice. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2279719>

FORGIVENESS-PERDONANZA

Indica la capacità che un regime terapeutico ha di mantenere la propria efficacia antivirale oltre l'intervallo previsto tra le assunzioni^[1]; in altri termini è la capacità di "perdonare" la dimenticanza dell'assunzione del farmaco. Un tipo di regime con una "perdonanza" modesta richiede molto di più al paziente in termini di aderenza e non permette nessuno "sgarro".

Indipendentemente dall'aderenza, il controllo della viremia, in un periodo molto

lungo, può non essere assoluto, questo vuol dire che si possono verificare blip viremici indipendentemente all'aderenza alla terapia per l'HIV.

La forgiveness di un regime antiretrovirale è funzione delle emivite sia plasmatiche che intracellulari dei differenti principi attivi costituenti il regime stesso; in particolare il ricorso a un backbone basato su due principi attivi supporta la forgiveness, come nel caso di tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide e emtricitabina (TDF/TAF and FTC), che rappresentano i farmaci antiretrovirali con la più prolungata emivita intracellulare^[1].

Nel caso delle duplici terapie, si è riscontrato che l'aderenza minima necessaria per mantenere l'efficacia virologica era del 90% (regime dolutegravir/lamivudina)^[2]. Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, il regime di bictegravir/emtricitabina/TAF ha una forgiveness migliore rispetto agli altri regimi; già al 70% di utilizzo del farmaco, l'aderenza è massimale e si ottiene il 100% di risposta che si mantiene elevata nel tempo; in altri termini la terapia è così "forgiving" che appare tollerare un'aderenza del 70% nell'arco di un anno^[3].

La forgiveness è una caratteristica importante che andrebbe quindi aggiunta alla caratterizzazione complessiva della terapia, che può impattare anche sugli esiti clinici a lungo termine, secondo quanto emerso in uno studio presentato all'Italian Conference on Aids and Antiviral Research (ICAR) 2022^[4].

Nello studio di Maggiolo F et al. Forgiveness to imperfect adherence to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide l'aderenza è stata misurata come proporzione di giorni coperti dalla terapia erogata dall'ospedale, ovvero per quanto tempo il paziente aveva il farmaco rispetto al periodo che intercorre tra due ritiri (refill) della terapia alla farmacia^[3].

In caso di residuo di farmaco o se venivano effettuate delle ricariche anticipate, il residuo è stato applicato alle successive assenze di farmaci. È stata poi calcolata la forgiveness, definita come il tasso di successo terapeutico sensibile (ad es. soglia selezionata di Hiv-Rna) raggiunto con un determinato livello di aderenza imperfetta. Sono stati utilizzati tre differenti cut-off virologici: target non rilevato (TND, target not detected), ovvero un valore di Hiv-Rna che non viene rilevato dagli attuali metodi standard, Hiv-Rna <50 copie/ml come gold standard per definire l'efficacia terapeutica e Hiv-Rna <200 copie/ml come valore che impedisce la trasmissione del virus per via sessuale (U=U).

Lo studio ha coinvolto 281 persone adulte che vivono con l'HIV (PLWH) in terapia con il regime B/F/TAF, con un'età media di 49 anni e per il 75% maschi. Il follow-up mediano è stato di 590 giorni per un totale di 343 anni-paziente^[3].

BIBLIOGRAFIA

[1] Taramasso L, Andreoni M, Antinori A, Bandera A, Bonfanti P, Bonora S, Borderi M, Castagna A, Cattelan AM, Celesia BM, Cicalini S, Cingolani A, Cossarizza A, D'Arminio Monforte A, D'Ettorre G, Di Biagio A, Di Giambenedetto S, Di Perri G, Esposito V, Focà E, Gervasoni C, Gori A, Gianotti N, Guaraldi G, Gulminetti R, Lo Caputo S, Madeddu G, Maggi P, Marandola G, Marchetti GC, Mastroianni CM, Mussini C, Perno CF, Rizzardini G, Rusconi S, Santoro M, Sarmati L, Zazzi M, Maggiolo F. Pillars of long-term antiretroviral therapy success. *Pharmacol Res.* 2023 Oct;196:106898.

[2] Maggiolo F, Valenti D, Teocchi R, Comi L, Filippo ED, Rizzi M. Adherence to and Forgiveness of 3TC/DTG in a Real-World Cohort. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC).* 2022;21.

[3] Maggiolo F, Valenti D, Teocchi R, Comi L, Di Filippo E, Rizzi M. Real World Data on Forgiveness to Uncomplete Adherence to Bicitgravir/ Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC).* 2022;21.

PREP - PEP

Uno degli obiettivi di sviluppo sostenibili fissati dalla comunità internazionale per il 2030 è la fine dell'epidemia di HIV/AIDS^[1,2]. Tra gli strumenti a disposizione per la prevenzione delle nuove infezioni vi è la profilassi pre-esposizione (PrEP), ovvero l'uso di farmaci antiretrovirali in persone HIV-negative.

L'iter autorizzativo della PrEP a livello mondiale ha inizio nel 2012 quando la Food and Drug Administration (FDA) ne approva l'indicazione d'uso, mentre l'European Medicine Agency (EMA) nel 2017. L' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con determina n°1483/2017 recepisce la decisione di esecuzione della commissione europea del 18 agosto 2016, pubblicata in Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 30 settembre 2016, che modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano "emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato" relativamente all'autorizzazione dell'indicazione "Profilassi pre-esposizione (pre-exposure prophylaxis, PrEP)"^[3]. Questo recepimento ha permesso anche in Italia l'acquisto della PrEP in autonomia, presso le farmacie sul territorio, ed il costo di una confezione negli anni è passata da circa 500-600€ a 60-70€ con l'introduzione dei farmaci equivalenti.

A febbraio 2023, l'ECDC ha pubblicato il documento "*Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia Monitoring implementation of the Dublin Declaration - 2022 progress report*" per fare il punto sull'uso della PrEP^[4]. L' AIFA con Determina 8 maggio 2023 successiva alla Delibera Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (CdA) n°15 del 26 aprile 2023 riconosce infine la PrEP come uno strumento aggiuntivo di prevenzione per le persone HIV-negative e come misura di notevole impatto sulla sanità pubblica, tanto da ammettere alla rimborsabilità da parte del SSN l'associazione tenofovir disproxil/emtricitabina (FTC/TDF)^[5]. Con questa Determina l'AIFA ha accolto la proposta mossa dalla Sezione per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute, condividendone l'impostazione generale, i criteri di selezione dei pazienti e la strategia di presa in carico globale. Questa scelta si inserisce appieno nel contesto delle strategie di contrasto all'infezione HIV, tra cui il "Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e l'AIDS (PNAIDS)". Il programma di profilassi prevede l'assunzione dell'associazione dei principi attivi tenofovir disproxil/emtricitabina da parte di persone HIV-negative che hanno comportamenti ad alto rischio di acquisizione di HIV. La somministrazione può avvenire in maniera continua (quotidiana, ovvero 1 compressa/die in modo regolare) o intermittente ("on demand", ovvero 2 compresse tra le 2 e le 24 ore prima del rapporto sessuale, seguite da un'altra compressa a 24 ore di distanza dalla prima assunzione e infine un'altra compressa dopo ulteriori 24 ore.)

L'attuale regime di fornitura dell'associazione FTC/TDF è la ricetta medica limitativa non ripetibile (RNRL) redatta dallo specialista infettivologo^[5]. Quest'ultimo può prescrivere la terapia, subordinandola alla compilazione di una scheda di prescrizione contenente i criteri di inclusione ed esclusione al trattamento e le principali caratteristiche del programma di presa in carico e monitoraggio^[6]. La distribuzione della profilassi viene svolta unicamente da parte delle farmacie ospedaliere. Questa modalità prescrittiva permette una ottima presa in carico del cittadino, con attività di counseling da parte dell'infettivologo e del farmacista atto a monitorarne l'aderenza.

Il rischio connesso all'uso della PrEP non è tanto negli effetti avversi dei farmaci quanto nel "risk compensation", ovvero nella possibilità che, tra gli utilizzatori di PrEP, l'effetto protettivo farmacologico possa comportare un aumento dei

comportamenti sessuali a rischio e, conseguentemente, un aumento dell'incidenza delle malattie sessualmente trasmissibili (MST). Per monitorare questo rischio connesso alla PrEP è stato previsto nel programma il follow up del partecipante in termini sia di esami laboratoristici (test HIV) che di aderenza alla terapia ad un mese e a tre mesi. Ad ogni follow up viene ridiscussa l'eleggibilità del partecipante al programma stesso^[7].

Ad oggi, i soggetti aventi accesso al Programma sono persone adulte (>18 anni), HIV-negative, senza esposizione recente ad HIV, e ad alto rischio di acquisire infezione da HIV per via sessuale, in particolare:

- Uomini che fanno sesso con uomini (MSM);
- Donne transgender che fanno sesso con uomini (TGW);
- Sex workers;
- Uomini e donne eterosessuali;
- Uomini o donne partners di persone HIV positive

La condizione di alto rischio di acquisizione di HIV per via sessuale è definita dalla presenza di comportamenti o di fattori recenti (ultimi 3 mesi) che comportino un elevato rischio di acquisizione dell'infezione da HIV.

Il razionale scientifico della PrEP trova fondamento nell'uso consolidato dei farmaci antiretrovirali, non solo come terapia ma anche come profilassi, in gravidanza, al fine di ridurre in modo efficace il rischio di trasmissione materno-fetale, stimata oggi a <1% in presenza di un appropriato trattamento della donna stessa. Inoltre, i farmaci antiretrovirali sono da tempo utilizzati per ridurre il rischio di trasmissione in caso di esposizione accidentale al virus HIV sia per via sessuale che negli operatori sanitari (profilassi post-esposizione, PEP). Numerosi studi di popolazione e randomizzati in coppie sierodiscordanti per HIV hanno fornito evidenze consistenti sull'efficacia della terapia antiretrovirale nel ridurre il rischio di trasmissione del virus.

L'efficacia è stata dimostrata in diversi studi clinici: nello studio iPrex condotto su 2.499 uomini che fanno sesso con uomini (MSM) e donne transgender che fanno sesso con uomini, che assumevano una volta al giorno per via orale TDF/FTC o placebo, il rischio di trasmissione è stato ridotto del 44%. È stato stimato un tasso di protezione del 92%, con tassi di aderenza al trattamento elevati. Nello studio iPrex l'incidenza di eventi avversi e di eventi avversi seri è risultata non differente

tra PrEP e placebo. Riguardo la tossicità ossea, è stata documentata una maggiore riduzione della densità minerale ossea (BMD) nei soggetti randomizzati a TDF/FTC rispetto a placebo, sia a livello della testa del femore che della colonna lombare. Le alterazioni della BMD si sono dimostrate reversibili dopo 6 mesi dalla sospensione della PrEP e non si osserva nessuna differenza nella frequenza di fratture tra TDF e placebo. Lo studio PROUD, che comprendeva 544 pazienti a rischio di trasmissione HIV per via sessuale randomizzati a ricevere TDF/FTC come PrEP immediatamente o dopo un periodo differito di 1 anno, ha riportato una riduzione relativa dell'86% del rischio di trasmissione^[7].

Cosa aspettarsi nel prossimo futuro? Prossimo obiettivo al fine di minimizzare lo stigma e aumentare l'aderenza alla profilassi sarà superare, nella popolazione a rischio, il burden legato all'assunzione quotidiana delle compresse. Basti pensare ai Paesi Africani, dove l'introduzione della PrEP ha modificato l'incidenza dell'HIV ma dove resta forte lo stigma per chi la assume. Queste premesse stanno portando ad orientarsi verso un approccio farmacologico iniettivo long acting. I principi attivi candidabili sono cabotegravir e rilpivirina, finora autorizzati e rimborsati per il trattamento dell'infezione da HIV^[7].

Nel 2023 l'EMA ha approvato la formulazione long acting di cabotegravir, somministrata mensilmente i primi 2 mesi, successivamente ogni 2 mesi^[8].

Il raggiungimento della rimborsabilità a carico della SSN della PrEP rappresenta un traguardo importante per rafforzare la lotta alla diffusione dell'HIV, incentivando la profilassi nei pazienti ad alto rischio e cercando di spegnere una pandemia che arde dagli anni '80.

BIBLIOGRAFIA

[1] Obiettivo 3: Assicurare la salute e il benessere per tutti e per tutte le età - ONU Italia (unric.org) (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[2] HIV e profilassi pre-esposizione: a che punto siamo? (iss.it) (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[3] Determina AIFA 10 agosto 2017. Nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano "Truvada non rimborsate dal Servizio sanitario nazionale". (GU n.203 del 31-8-2017).

[4] Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia (europa.eu) (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[5] Determina AIFA 8 maggio 2023 n°349. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Mylan». GU Serie Generale n.115 del 18-05-2023.

[6] Determina AIFA 9 novembre 2023 n°424. Aggiornamento scheda prescrizione cartacea per l'associazione

emtricitabina/tenofovir disoproxil nella profilassi pre-esposizione (PrEP). GU Serie Generale n.269 del 17-11-2023.

[7] C_17_pagineAree_5209_listaFile_itemName_0_file.pdf (salute.gov.it) (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[8] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apretude> (ultimo accesso in data 15/06/2024).

LONG ACTING

Regime antiretrovirale a lunga durata d'azione, che richiede pertanto un numero limitato di somministrazioni all'anno e che è dunque molto promettente sul fronte dell'aderenza e della compliance alla terapia^[1].

Come in terapia antibiotica abbiamo a disposizione molecole con una cinetica particolarmente favorevole, tale da consentire somministrazioni a distanza di giorni e/o in singola dose (es. dalbavancina, oritavacina), anche nella ARV di recente si sono rese disponibili in Italia opzioni "long": l'iniezione intramuscolare bimestrale di rilpivirina (un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa) più cabotegravir (inibitore dell'integrasi virale), e l'iniezione a base di lenacapavir, ed altre sono in arrivo^[2,3,4].

La combinazione rilpivirina/cabotegravir long è indicata nei soli soggetti adulti affetti da HIV in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) e in regime antiretrovirale stabile senza evidenza presente o passata di resistenza virale ad agenti della classe degli NNRTI e degli INI e senza precedenti fallimenti virologici con gli stessi^[2,3]. Lenacapavir è d'altra parte indicato in adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco - resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo^[4].

In sviluppo clinico ci sono regimi long acting con differenti modalità di somministrazione (es. sottocute; intramuscolo; endovena) e con differente meccanismo di azione; si basano infatti su farmaci appartenenti a diverse classi di inibizione del ciclo replicativo virale (inibitori dell'ingresso, inibitori della trascrittasi inversa; anticorpi neutralizzanti ecc), come illustra la Figura 1^[5].

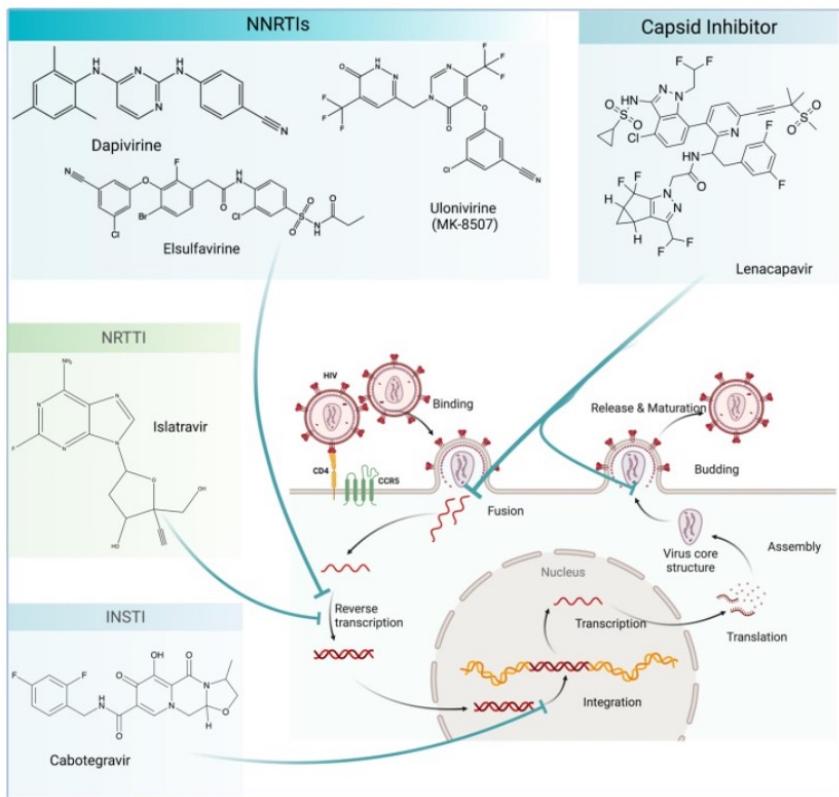


Figura 1: punti di attacco sul ciclo replicativo di HIV da parte dei farmaci di più recente sviluppo – fonte: 5. Ullah Nayan M, Sillman B, Hasan M, Deodhar S, Das S, Sultana A, Thai Hoang Le N, Soriano V, Edagwa B, Gendelman HE. Advances in long-acting slow effective release antiretroviral therapies for treatment and prevention of HIV infection. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023 Jul 13;200:115009.

La combinazione iniettiva rilpivirina/cabotegravir è stata oggetto di diversi studi tra i quali i trial FLAIR e ATLAS-2M; taluni fattori aumentano il rischio di fallimento virologico per questo regime terapeutico: la presenza di mutazioni archiviate a rilpivirina, il Body Mass Index superiore a una certa soglia e la presenza di un sottotipo virale A6/A1; risulta dunque fondamentale l'attenta selezione e poi monitoraggio dei pazienti^[6,7].

Lenacapavir è un long acting a somministrazione sottocutanea; ha un'attività antivirale molto potente e si tratta di un inibitore di una proteina del capsido

virale che ha azione in diversi punti del ciclo replicativo virale, quali l'ingresso del materiale genetico virale nel nucleo; l'assemblaggio della particella virale utile al rilascio; la formazione del core capsidico. E' somministrato due sole volte l'anno e sarà impiegato nei pazienti multiresistenti e che hanno limitate opzioni terapeutiche^[8].

Il prossimo futuro vedrà combinazioni di farmaci orali con long acting e strategie totalmente long; infine, il futuro della ricerca nel campo dei long acting si sta orientando anche su anticorpi neutralizzanti che si legano a porzioni diverse della gp120 per ostacolare l'ingresso del virus nelle cellule ospiti^[9].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Nachega JB, Scarsi KK, Gandhi M, Scott RK, Mofenson LM, Archary M, Nachman S, Decloedt E, Geng EH, Wilson L, Rawat A, Mellors JW. Long-acting antiretrovirals and HIV treatment adherence. *Lancet HIV*. 2023 May;10(5):e332-e342. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00051-6. Epub 2023 Apr 14.
- [2] Det. AIFA n° 350/2022 del 9 maggio 2022 "Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rekambyss», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 (GU Serie Generale n.115 del 18-05-2022).
- [3] Det. AIFA n°351/2022 del 9 maggio 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vocabria», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 (GU Serie Generale n.115 del 18-05-2022).
- [4] Det. AIFA n°557/2023 del 31 luglio 2023 "Riclassificazione del medicinale per uso umano «Sunlenca», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537". (GU Serie Generale n.193 del 19-08-2023).
- [5] Ullah Nayan M, Sillman B, Hasan M, Deodhar S, Das S, Sultana A, Thai Hoang Le N, Soriano V, Edagwa B, Gendelman HE. Advances in long-acting slow effective release antiretroviral therapies for treatment and prevention of HIV infection. *Adv Drug Deliv Rev*. 2023 Jul 13;200:115009. doi: 10.1016/j.addr.2023.115009.
- [6] Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Thalme A, Girard PM, Wong A, Porteiro N, Swindells S, Reynes J, Noe S, Harrington C, Español CM, Acuipl C, Aksar A, Wang Y, Ford SL, Crauwels H, van Eygen V, Van Solingen-Ristea R, Latham CL, Thiagarajah S, D'Amico R, Smith KY, Vandermeulen K, Spreen WR. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1 Type 1 Infection: 152-Week Results From ATLAS-2M, a Randomized, Open-Label, Phase 3b, Noninferiority Study. *Clin Infect Dis*. 2023 May 3;76(9):1646-1654. doi: 10.1093/cid/ciad020.
- [7] Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Patel P, DeMoor R, Dorey D, Wang Y, Han K, Van Eygen V, Crauwels H, Ford SL, Latham CL, St Clair M, Polli JW, Vanveggel S, Vandermeulen K, D'Amico R, Garges HP, Zolopa A, Spreen WR, van Wyk J, Cutrell AG. Expanded Multivariable Models to Assist Patient Selection for Long-Acting Cabotegravir+Rilpivirine Treatment: Clinical Utility of a Combination of Patient, Drug Concentration, and Viral Factors Associated With Virologic Failure. *Clin Infect Dis*. 2023 Jun 21;ciad370. doi: 10.1093/cid/ciad370.
- [8] Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwan W, Avihingsanon A, Brinson C, Workowski K, Antinori A, Yazdanpanah Y, Trottier B, Wang H, Margot N, Dvory-Sobol H, Rhee MS, Baeten JM, Molina JM; GS-US-200-4625 investigators. Efficacy and safety of the novel capsid inhibitor lenacapavir to treat multidrug-resistant HIV: week 52 results of a phase 2/3 trial. *Lancet HIV*. 2023 Aug;10(8):e497-e505. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00113-3. Epub 2023 Jul 11.
- [9] Frattari GS, Caskey M, Sogaard OS. Broadly neutralizing antibodies for HIV treatment and cure approaches. *Curr Opin HIV AIDS*. 2023 Jul 1;18(4):157-163. doi: 10.1097/COH.0000000000000802. Epub 2023 May 4. PMID: 37144579. https://journals.lww.com/co-hivandaids/Abstract/2023/07000/Broadly_neutralizing_antibodies_for_HIV_treatment.2.aspx

5 LA NORMATIVA

LEGGE 135/1990

Il 5 giugno 2023 la legge 135/90 ha compiuto trentatré anni.

Nel 1990 viene redatto il piano di interventi urgenti in materia di prevenzione e lotta all'AIDS, dopo dieci anni dall'avvento del virus in Italia e quando l'epidemia mieteva innumerevoli vittime in tutto il mondo.

L'importanza della legge, i cui obiettivi principali sono: contrastare la diffusione delle infezioni da HIV mediante le attività di prevenzione, garantire assistenza e cure alle persone che ne sono colpite e condannare le discriminazioni contro le persone con HIV nel mondo del lavoro e non solo, prevedendo norme a tutela della loro privacy e della loro dignità, nasce dal contesto storico in cui viene emessa, che si presentava ricco di pregiudizi e discriminazioni inaccettabili contro le persone con HIV, alimentati soprattutto dalla paura e da una totale disinformazione.

Con la legge 135/1990 lo stato decide di assumersi la responsabilità della tutela dei propri cittadini colpiti dall'HIV/AIDS, sancendo il principio del diritto alla salute di tutti e di tutte ^[1,2].

Ma quali sono i principali punti introdotti dalla legge 135/90?



1. L'attuazione di **interventi di carattere pluriennale** riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca scientifica, la sorveglianza epidemiologica ed il sostegno dell'attività del volontariato;

2. **La costruzione e riorganizzazione dei reparti** di ricovero per malattie infettive, la realizzazione di spazi per attività di ospedale diurno e l'istituzione o il potenziamento **dei laboratori** di virologia, microbiologia e immunologia negli ospedali;
3. **L'assunzione di personale medico e infermieristico** per rafforzare le strutture di ricovero di malattie infettive e dei laboratori;
4. Lo svolgimento di **corsi di formazione e di aggiornamento** professionale obbligatori per il personale;
5. **Il potenziamento di servizi** di assistenza ai **tossicodipendenti** e dei servizi per le malattie sessualmente trasmissibili;
6. Vengono emanate **leggi di protezione dalla trasmissione professionale da HIV** nelle strutture sanitarie ed assistenziali, sia pubbliche che private.
7. Viene **fondato il Comitato interministeriale per la lotta all'AIDS** con il compito di provvedere all'attuazione del piano globale di lotta all'AIDS e indicare le misure necessarie per adattare gli interventi e le risorse finanziarie alle evoluzioni dell'epidemia da HIV.

Vengono introdotte importanti novità in materia di privacy e tutela della persona:

8. I **professionisti sanitari** che, nell'esercitare la loro professione, vengano a conoscenza di un **caso di infezione da HIV** sono tenuti a **prestare la necessaria assistenza** applicando tutte le misure che occorrono per **garantire la riservatezza** della persona.
9. La tutela della riservatezza della persona deve essere mantenuta anche nel contesto della **rilevazione statistica della infezione da HIV**, adottando **modalità che non consentano l'identificazione del paziente**.
10. Il ricovero in ospedale non autorizza gli operatori sanitari a **sottoporre a screening i pazienti**, poiché **sottoporsi al test HIV**



diventa un **atto volontario** e per la sua esecuzione è necessario il consenso della persona interessata. Anche **in carcere, il test Hiv non può essere effettuato senza l'autorizzazione dell'interessato.**

11. Le persone che si sottopongono al test hanno **diritto all'anonimato** e la **comunicazione dei risultati** del test per infezione da HIV può essere data **esclusivamente alla persona interessata.**

12. Il paziente con accertata infezione da HIV **non** può essere **discriminato**, in particolare per l'iscrizione alla scuola, per lo svolgimento di attività sportive, per l'accesso o il mantenimento di posti di lavoro.

E diventa **vietato, per i datori di lavoro, svolgere indagini** per accertare un possibile stato di sieropositività nei dipendenti



Quali sono le prospettive future della legge 135/90?

Ultimamente si sta sempre più pensando ad un aggiornamento della legge 135/90 per rispondere ai cambiamenti, epidemiologici e socioassistenziali, che l'evoluzione dell'infezione da HIV ha portato.

Sicuramente, il PNAIDS 2017 resta la base da cui partire per delineare un aggiornamento della legge 135 realmente efficace, adeguato ed ispirato al pieno rispetto dei diritti umani ^[1,2].

BIBLIOGRAFIA

[1] www.salute.gov.it (ultimo accesso in data 15/06/2024)

[2] www.lila.it (ultimo accesso in data 15/06/2024)

PNAIDS

L'inizio dell'intervento dello stato nella lotta all'AIDS in Italia si ha con la proclamazione della legge 135/90, dopo più di 25 anni da questo evento la Conferenza Stato-Regioni ha stabilito l'intesa sul "Piano nazionale di interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS)".

Gran parte degli obiettivi definiti dalla legge 135/90 sono stati realizzati, consentendo al paese di affrontare l'emergenza AIDS, ma rimangono ancora questioni irrisolte, come: il perdurare della diffusione dell'infezione, le poche conoscenze sul virus dell'HIV, in particolare sulla prevenzione, nella popolazione e lo scarso ricorso al Test HIV da parte dei cittadini.

Dalla necessità di disegnare un nuovo piano di intervento fondato sull'analisi della situazione epidemiologica attuale e sulla valutazione basata sull'evidenza dei risultati fin qui conseguiti, sorge la stesura del PNAIDS, che definisce obiettivi in linea con quelli delle principali agenzie internazionali (UNAIDS, OMS, ECDC), le quali puntano a debellare l'AIDS entro il 2030.

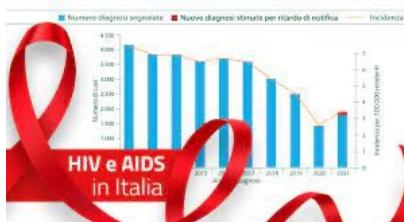
Le principali agenzie internazionali hanno definito gli obiettivi i "**target 90-90-90**". Secondo questa strategia, il **90%** della popolazione stimata con HIV deve avere consapevolezza della propria situazione, il **90%** delle persone HIV positive deve ricevere il sostegno della terapia antiretrovirale, il **90%** dei pazienti in trattamento devono raggiungere la soppressione della carica virale.

Per poter rendere praticabili questi obiettivi il piano prevede specifici interventi e per ogni obiettivo definito, i risultati da raggiungere e gli indicatori di risultato e di percorso ^[1,2].

Vengono affrontate le questioni rimaste irrisolte nonostante i progetti approvati a partire dal 1990, e nuove problematiche, che riguardano:

- **EPIDEMIOLOGIA** - il Piano propone che siano unificati i due sistemi di sorveglianza HIV e AIDS e che sia implementata una scheda di segnalazione unica, uniforme per tutto il territorio Nazionale ed utilizzata per la prima diagnosi sia di HIV e AIDS. Prevede, inoltre, l'utilizzo di una

piattaforma, per l'inserimento dei dati, centralizzata e nazionale, che segnali i duplicati dei casi ed il monitoraggio del numero di test HIV effettuati annualmente, così come la misura dell'incidenza delle infezioni recenti da HIV tra le nuove diagnosi.



- **PREVENZIONE** - deve essere prevista una prevenzione combinata, per far fronte alla natura complessa dell'epidemia, che implichi interventi sui comportamenti a rischio, con programmi di offerta gratuita e promozione dell'uso di siringhe sterili e profilattici ed un'offerta attiva di test HIV. Ci devono essere strategie di prevenzione basate sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali (Prep-*profilassi pre esposizione*, Pep-*profilassi post esposizione*, TasP-*trattamento come prevenzione*, terapia per prevenire la trasmissione materno-fetale) ed interventi volti a ridurre la vulnerabilità all'infezione da HIV legata a condizioni socio-culturali quali la povertà, la disuguaglianza di genere, la discriminazione e l'emarginazione sociale. Inoltre, la prevenzione deve comprendere programmi per la riduzione dello stigma e della discriminazione.



- **DIAGNOSI** - l'identificazione precoce delle persone con infezione da HIV, diventa un obiettivo primario del Piano Nazionale, per l'importanza di inserirle velocemente nel continuum of care. Diventa, quindi, importante aumentare e variare le occasioni/modalità di accesso al test, per questo ci si propone di potenziare la presenza di centri sanitari (ambulatori/punti



prelievo) che prevedano l'offerta del Test gratuito e del counselling, senza necessità di prescrizione medica e di incentivare anche strategie che promuovano l'esecuzione del Test in contesti non sanitari (sedi di associazioni, luoghi di aggregazione). Inoltre, c'è la volontà di potenziare l'utilizzo delle nuove tecnologie (prenotazioni via web, App) al fine di semplificare all'utente l'accesso ai servizi esistenti, di promuovere strumenti divulgativi di autovalutazione del rischio e di definire le procedure che permettano l'accesso al Test ai minori, senza che sia prevista la richiesta del consenso da parte dei genitori.

• **INFORMAZIONE** - Il

Piano propone campagne di comunicazione ed informazione rivolte ad una popolazione con una ridotta conoscenza del virus HIV, in particolare

nell'ambito della prevenzione. Le campagne, pur avendo un obiettivo di base comune, sono diverse a seconda del target da raggiungere e coinvolgono rappresentanti dei principali gruppi e figure professionali esperte, affinché le informazioni possano essere credibili e le raccomandazioni convincenti. Queste verranno trasmesse anche sui canali web e sui social network e saranno mirate alla popolazione generale e a target ritenuti vulnerabili e a maggior rischio (mondo giovanile, uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini, consumatori di sostanze per via iniettiva, detenuti, sex worker, persone transgender, persone che afferiscono ai centri dedicati alle infezioni sessualmente trasmesse, persone che vivono con diagnosi di Hiv e loro partner, migranti).

• **CURA e ASSISTENZA** – il piano mette in luce la necessità di garantire una diagnosi in tempi brevi ed un conseguente percorso di cura, per evitare la dispersione delle persone risultate positive ad Hiv.



Inoltre, c'è la volontà migliorare gli interventi relativamente: all'accesso alla terapia antiretrovirale, l'aderenza ai farmaci e il mantenimento in cura, importanti sia per garantire una buona qualità di vita delle persone con HIV, sia per limitare la diffusione dell'epidemia, considerando che circa il 15% delle 120.000 persone con HIV/AIDS stimate in Italia , non è stato inserito o mantenuto in un programma di cura; alle nuove necessità di cura e di assistenza associate all'allungamento della aspettativa di vita dei pazienti ed al conseguente invecchiamento che portano ad un aumento delle comorbidità; agli interventi sulla popolazione con co-infezione HIV/HCV; alla promozione di specifici programmi vaccinali personalizzati per le persone con HIV e all'omogeneizzazione nazionale dell'offerta; all'organizzazione di interventi in merito alla gravidanza e a favore dei minori con infezione da HIV (diagnosi precoce e formulazioni pediatriche)^[1,2].

BIBLIOGRAFIA

[1] <https://www.epicentro.iss.it/aids/pnaids> (ultimo accesso in data 15/06/2024)

[2] Piano Nazionale di Interventi contro Hiv e AIDS 2017 (ultimo accesso in data 15/06/2024)

COA

Il Centro operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità a partire dal 1984 raccoglie i dati relativi alle notifiche di AIDS ed inoltre, dal 2008, raccoglie anche i dati delle nuove diagnosi di infezione da HIV, con copertura nazionale dal 2012^[1]. Attualmente i due sistemi di segnalazione sono indipendenti, con ognuno una propria scheda di segnalazione/raccolta dati ed un proprio flusso. L'unificazione dei sistemi di sorveglianza HIV e AIDS con l'implementazione di una scheda di segnalazione univoca è una priorità del Piano nazionale di interventi contro l'HIV e l'AIDS 2017 (PNAIDS).

Annualmente viene prodotta una pubblicazione con i dati delle nuove diagnosi di HIV e AIDS riferite all'anno precedente ^[2].

Il "Notiziario dell'ISS (Volume 36 - Numero 11, Novembre 2023) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022" riporta i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV e sui casi di AIDS

segnalati in Italia aggiornati a dicembre 2022^[3].

Anche lo European Centre for Disease Prevention and Control pubblica annualmente, a novembre, dati aggiornati e riferiti all'anno precedente, dei casi di AIDS e HIV diagnosticati in Europa ^[4].

BIBLIOGRAFIA

1. Aids - Aspetti epidemiologici in Italia (iss.it) – ultimo accesso 15/06/2024.
2. Notiziario Iss-Coa – ultimo accesso 15/06/2024.
3. "Notiziario dell'ISS (Volume 36 - Numero 11, Novembre 2023) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022", link 6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409 (iss.it) – ultimo accesso 15/06/2024.
4. HIV/AIDS surveillance in Europe 2023 (2022 data) (europa.eu) – ultimo accesso 15/06/2024.

COORTI HIV/REGISTRI HIV

Le coorti HIV sono il cuore pulsante della ricerca clinica e della *real world evidence* in Italia e in tutto il mondo; si tratta di registri di popolazione che raccolgono ed analizzano una serie di dati di grande rilievo riferiti ai pazienti affetti da HIV e che rientrano nei criteri definiti nelle specifiche coorti.

La più nota è la Coorte ICONA (Italian CohOrt Naive Antiretrovirals, simbolo in **Figura 1**), progetto promosso dalla Fondazione Icona e che è la prosecuzione dello studio osservazionale ICONA, partito nel 1997. Attualmente, la casistica di Icona è costituita da oltre 18.800 persone HIV-positive.

L'unico criterio di inclusione è rappresentato dal non avere mai assunto farmaci antiretrovirali. Icona è nata dunque come coorte nazionale di soggetti "*naive*" per la terapia antiretrovirale ed è in grado di restituire dati attendibili sul ruolo dei primi trattamenti su parametri clinici, biologici e comportamentali, epidemiologici; vengono presi in considerazione anche gli aspetti legati al vissuto della persona sieropositiva e l'ambiente con cui interagisce^[1].



Figura 1: immagine simbolo della coorte ICONA – fonte: https://www.fondazioneicona.org/_new2/pages/publicArea/laCoorteICONA/ (ultimo accesso in data 26/08/2023).

Il Registro PRESTIGIO (Registro Italiano Dei Pazienti Con Infezione da HIV-1 Con RESistenza Agli Inibitori Della Trascrittasi Inversa, Dell'InteGrasi e Della PrOteasi Virale) è uno Studio Osservazionale, prospettico, multicentrico che include pazienti, regolarmente seguiti dai Centri Malattie Infettive Italiane, con infezione da HIV-1 e resistenza documentata alle quattro classi di farmaci antiretrovirali: inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), inibitori della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitori della proteasi (PI) e inibitori dell'integrasi (INSTI).

Tra gli obiettivi del Registro Prestigio c'è la valutazione dell'efficacia delle terapie in questa popolazione caratterizzata dalla resistenza alle classi di farmaci più comuni; il rilievo dei dati relativi a marcatori virologici/immunologici/inflammatori che correlano con gli esiti clinici; la valutazione dell'incidenza di eventi AIDS correlati e la mortalità ^[2].

Tra i registri internazionali, si cita lo Studio svizzero della coorte HIV (Swiss HIV Cohort Study -SHCS), attivo dal 1988; ha seguito oltre 18.500 pazienti affetti da HIV ed è dunque rappresentativo dei pazienti HIV svizzeri ^[3].

BIBLIOGRAFIA

[1] https://www.fondazioneiconacona.org/_new2/pages/publicArea/laCoorteIcona/ (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[2] <https://ichgcp.net/it/clinical-trials-registry/NCT04098315> (ultimo accesso in data 15/06/2024).

[3] <https://www.shcs.ch/157-about-shcs> (ultimo accesso in data 15/06/2024).



Bassetti Matteo, Dirigente Medico Policlinico San Martino Genova, Professore Associato di Malattie Infettive – Scienze Mediche e Farmaceutiche – Università degli Studi Genova, Presidente SITA

Carissimi Ahimsa, Dirigente Farmacista Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Componente ASC Infettivologia SIFO

Cavaliere Arturo, Direttore UOC Farmacia Aziendale ASL Viterbo, Lazio, Presidente SIFO

Del Bono Luna, Farmacista Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (Pisa), Componente ASC Infettivologia SIFO

Di Biagio Antonio, Dirigente Medico Policlinico San Martino Genova, Professore Associato di Malattie Infettive – Scienze Mediche e Farmaceutiche – Università degli Studi Genova

Gambitta Lorenzo, Dirigente Farmacista ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, Componente ASC Infettivologia SIFO

Marra Roberta, Dirigente Farmacista ASL Napoli 1 Centro P.O. Ospedale del Mare, Napoli, Componente ASC Infettivologia SIFO, ASL Napoli 1 Centro P.O. Ospedale del Mare, Napoli

Omodeo Salè Emanuela, Direttore Struttura Complessa Divisione Farmacia IEO-CCM Milano Membro CDSifo - responsabile dipartimento scientifico

Parati Chiara, Dirigente Farmacista ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Componente ASC Infettivologia SIFO

Picerno Vincenzo, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (Bari) Componente ASC Infettivologia SIFO

Urso Filippo, Dirigente Farmacista AO Cosenza, Componente ASC Infettivologia SIFO, AO Cosenza

Vivaldi Francesca, Dirigente Farmacista Azienda USL Toscana Nord Ovest, Pontedera (Pisa), Coordinatore ASC Infettivologia SIFO



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Stampato nel mese di ottobre 2024
A cura di Grafiche Arrara

ISBN 979-12-210-7307-2



9 791221 073072