

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

- Pag 31 | Comorbidità non infettive: la corretta personalizzazione dei trattamenti e delle strategie di screening nel paziente HIV anziano  
| *Giordano Madeddu*
- Pag 33 | Caratteristiche delle nuove infezioni tra le persone oltre i 50 anni e atteggiamento nei confronti del test  
| *Lara Tavoschi*
- Pag 40 | La terza età della terapia antiretrovirale di combinazione  
| *Giovanni Francesco Pellicanò*
- Pag 43 | Darunavir e incremento del peso corporeo: due diversi booster, stessi risultati  
| *Lucia Taramasso*
- Pag 49 | Tumore del polmone e infezione da HIV: dallo screening alle terapie innovative  
| *Silvia Negri*

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE  
2018 Volume 3 – Numero 2 - giugno 2018

### Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Lecco  
Antonio Di Biagio, Genova  
Paolo Maggi, Bari  
Giuseppe De Socio, Perugia  
Giordano Madeddu, Sassari

### Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania  
Giancarlo Orofino, Torino  
Canio Martinelli, Firenze  
Barbara Menzaghi, Busto Arsizio (VA)  
Laura Ambra Nicolini, Genova  
Giustino Parruti, Pescara  
Tiziana Quirino, Milano  
Nicola Squillace, Monza  
Francesca Vichi, Firenze

### Editorial Committee

Andrea Antinori, Roma  
Stefano Bonora, Torino  
Anna Maria Cattelan, Padova  
Paola Cinque, Milano  
Simona Di Giambenedetto, Roma  
Cristina Gervasoni, Milano  
Giuseppe Nunnari, Catania  
Massimo Puoti, Milano  
Teresa Bini, Milano  
Michele Bombelli, Monza  
Davide Croce, Castellanza  
Leonardo Calza, Bologna  
Andrea Gori, Monza  
Stefano Mora, Milano  
Giuliano Rizzardini, Milano  
Vincenzo Montinaro, Bari

### Editorial coordinator

Elena Ricci, Milano

### Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

### Editor

Peperosso srl  
Viale Monte Santo 1/3  
20100 Milano  
www.peperosso.it  
formazione@peperosso.it  
T. +39.02.74281173  
F. +39.02.29510473

### Managing Director

Roberto Maestri

### Editorial Coordinator

Lorenza Gulli

### Graphic

Concreo Srl, Varese

### Printing

AGF Spa - Sesto Ulteriano (MI)



ACID FREE

Pubblicazione registrata  
presso il Tribunale di Milano  
n. 314 del 17.11.2015  
Sped. in abb. Postale 70% - LO/MI

ISSN 2499-3638  
Journal of HIV and ageing

# Il nostro impegno contro l'**HIV**

02/01/16/20001/IT



## LA RICERCA

- **Rispondere ai bisogni non soddisfatti** di chi vive con l'HIV in Italia e in tutto il mondo è il nostro obiettivo.
- **Ricerca e innovazione** guidano la nostra strada per sviluppare nuove cure, facilitare l'aderenza ai trattamenti, minimizzare il rischio di resistenze, consentire una gestione più semplice dell'infezione.



## LA RESPONSABILITÀ SOCIALE

- Nel mondo con il programma Positive Action sosteniamo oltre **350 progetti per le comunità** collaborando con più di **230 partner**.
- In **Italia** collaboriamo al progetto EPICAL, consorzio internazionale di ricerca nell'HIV pediatrico, che coinvolge **26 istituzioni accademiche in 4 continenti**.



## L'ACCESSO ALLE TERAPIE

- Per favorire l'accesso ai farmaci assicuriamo prezzi preferenziali e not for profit nei Paesi in via di sviluppo.
- Con il programma di licenze volontarie **14 molecole antiretrovirali** possono essere prodotte da aziende locali nelle aree meno sviluppate.



ViiV Healthcare, unica azienda al mondo dedicata al 100% all'HIV

# Comorbidità non infettive: la corretta personalizzazione dei trattamenti e delle strategie di screening nel paziente HIV anziano

Non infectious comorbidity: correct personalization of treatment and screening strategies for older HIV patients

**Giordano Madeddu**

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari

Grazie ai successi ottenuti nel trattamento antiretrovirale i pazienti con infezione da HIV stanno vivendo di più e nuove sfide stanno emergendo, soprattutto nel campo dell'invecchiamento di questa popolazione. L'invecchiamento della popolazione da HIV è dovuto, inoltre, anche al fatto che le nuove diagnosi in pazienti con oltre 50 anni sono in progressiva e significativa ascesa nei pazienti dell'Unione Europea e dell' Area Economica Europea (1). Tali pazienti sono in gran parte nativi del paese in cui viene fatta la diagnosi, acquisiscono l'infezione per via eterosessuale e si presentano tardivamente alla diagnosi (1,2). Un recente studio basato su un modello matematico ha, inoltre, evidenziato come l'età media dei pazienti con infezione da HIV aumenterà da 46 a 59 anni in Italia nel periodo 2015-2035, e come la proporzione di pazienti con più di una comorbidità non infettiva aumenterà dal 60% all'89% nello stesso periodo (3).

L'armamentario terapeutico a disposizione del clinico è, oggi, munito di terapie dotate di numerose caratteristiche che ben si adattano alla gestione del paziente anziano e con comorbidità. Da una parte, infatti la disponibilità di terapie a minore impatto sul metabolismo osseo e sulla progressione del danno renale, e di farmaci a bassa probabilità di interazione farmacologiche, quali gli inibitori dell'integrasi, e dall'altra la compattezza delle terapie, spesso combinate in single tablet regimens (STR), concorrono nel semplificare la scelta rispetto al passato.

Nel bilancio tra comorbidità e tossicità farma-

cologiche, le prime sembrano essere attualmente nettamente prevalenti. Rimangono tuttavia aperte numerose questioni riguardanti le somiglianze tra il processo tipico di invecchiamento e aspetti unici dell'infezione da HIV, che interagendo con i fattori legati allo stile di vita possono concorrere a determinare l'insorgenza di tali patologie. Rimane anche da stabilire se, come riportato da studi sull'apparato cardiovascolare, le comorbidità si sviluppino in maniera accelerata o con frequenza maggiore nei pazienti con infezione da HIV. Si può affermare che i processi biologici che correlano con l'invecchiamento avvengano più precocemente nei pazienti con infezione da HIV (4). Le manifestazioni cliniche di tali processi si tramutano in comorbidità cliniche, che tendono ad accumularsi provocando una multimorbilità e la tendenza a sviluppare precocemente fenotipi compatibili con quadri di "frailty" già noti da tempo nel campo della medicina geriatrica. Quello che certamente si può dire è che la presenza dello stesso numero di comorbidità non infettive che si registra nel paziente con infezione da HIV si riscontra dai 5 ai 10 anni più tardi nei soggetti HIV negativi di controllo (6). Più specificamente, questo è applicabile alla malattia cardiovascolare, ad alcuni tumori non AIDS definenti e alla malattia renale cronica. La gestione di tale elevato rischio di comorbidità rappresenterà la principale sfida nel management dei pazienti con infezione da HIV, nei prossimi decenni. I sistemi sanitari, infatti, dovranno affrontare l'invecchiamento della popolazione

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Giordano Madeddu**  
Dipartimento di Scienze Mediche,  
Chirurgiche e Sperimentali,  
Università di Sassari, Viale San  
Pietro 8, 07100, Sassari, Italy

[giordano@uniss.it](mailto:giordano@uniss.it)

**Keywords:**  
HIV, older age, comorbidity,  
frailty

**Potenziali conflitti  
di interesse:**  
nessuno.

JHA 2018; 3(2): 31-32

DOI: 10.19198/JHA31447

con infezione da HIV applicando principi di prevenzione primaria e secondaria e di medicina geriatrica, nota per l'utilizzo di un approccio olistico al paziente anziano. D'altra parte, alcune condizioni possibilmente correlate all'assunzione di farmaci della nuove classi di antiretrovirali stanno emergendo. L'aumento di peso corporeo e la modificazione della composizione corporea, correlato all'assunzione di inibitori dell'integrasi (6-8), ad esempio, rappresenta certamente una causa di preoccupazione in quanto associati allo sviluppo di patologia cardiovascolare, anche se altri studi più recenti sembrano non confermare tale associazione (9,10). La BPCO e il cancro del polmone rappresentano patologie certamente degne di attenzione nel paziente anziano, in quanto la popolazione HIV infetta mostra preva-

lenze superiori rispetto alla popolazione generale (11-12). Non è ancora completamente chiarito se e come l'interazione tra HIV e fumo di sigaretta possa determinare uno sviluppo più precoce del tumore del polmone. Esiste, comunque, la necessità di adottare specifici interventi preventivi e di personalizzare l'approccio terapeutico nel paziente con infezione da HIV, soprattutto se anziano (13).

Sebbene, dunque, nel paziente più giovane le attuali terapie siano garanzia di successo e di scarso impatto in termini di tossicità, la personalizzazione della terapia antiretrovirale risulta cruciale nel paziente anziano (14). I criteri di scelta dovranno, quindi, includere non solo i parametri virologici e immunologici, ma anche la presenza di comorbidità e di politerapie. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Tavoschi L, Gomes Dias J, Pharris A; EU/EEA HIV Surveillance Network. *New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004-15: an analysis of surveillance data*. *Lancet HIV*. 2017 Nov; 4(11): e514-e521. Erratum in: *Lancet HIV* 2017; 4: e485.
2. Tavoschi L, Lopalco P. *Caratteristiche delle nuove infezioni tra le persone oltre i 50 anni e atteggiamento nei confronti del test*. *JHA* 2018; 3: 33-39.
3. Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, et al. *Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study*. *PLoS One*. 2017; 12: e0186638.
4. De Socio GV, Ricci E, Parruti G, et al. *Chronological and biological age in HIV infection*. *J Infect* 2010; 61: 428-30.
5. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. *Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population*. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1120-6.
6. Norwood J, Koethe JR, Turner M, et al. *Weight gain in persons with HIV switched from Efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based regimens*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76: 527-31.
7. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, et al. *Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect?* *AIDS* 2017; 31: 1499-500.
8. McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. *Body composition changes after initiation of raltegravir or protease inhibitors: ACTG A5260s*. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 853-62.
9. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. *Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals*. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx239.
10. Taramasso L, Ricci E, Di Biagio A. *CISAI study Group. Darunavir e incremento del peso corporeo: due diversi booster, stessi risultati*. *JHA* 2018; 3: 43-48.
11. Sigel K, Makinson A, Thaler J. *Lung cancer in persons with HIV*. *Curr Opin HIV AIDS* 2017; 12: 31-8.
12. Kiderlen TR, Siehl J, Hentrich M. *HIV-associated lung cancer*. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 88-92.
13. Negri S, Fois A. *Tumore del polmone e infezione da HIV: dallo screening alle terapie innovative*. *JHA* 2018; 3: 49-54.
14. Facciola A, D'Aleo F, Ceccarelli M, Pellicanò GF. *La terza età della terapia antiretrovirale di combinazione*. *JHA* 2018; 3: 40-42.

# Caratteristiche delle nuove infezioni tra le persone oltre i 50 anni e atteggiamento nei confronti del test

## Characteristics of new HIV infections among people aged 50 years and over in Europe and attitude towards test

Lara Tavoschi, Pierluigi Lopalco

Department of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, University of Pisa, Pisa, Italy

### Riassunto

La prevalenza e l'incidenza di HIV sono in crescita tra gli adulti nelle fasce di età più alta nell'Unione Europea (UE).

Definiamo adulti anziani i soggetti di età pari o superiore a 50 anni. Abbiamo ricercato su Embase e PubMed gli studi condotti in EU e in altri paesi a reddito elevato, usando i concetti: "HIV infection and disease", "older adults", "testing" e "attitude towards testing". Abbiamo incluso lavori originali o revisioni sistematiche pubblicate dal 2000 in poi, che riportavano dati su: caratteristiche socio-demografiche e cliniche associate con nuove diagnosi di HIV, modelli di utilizzo del test per HIV e atteggiamenti, barriere e fattori che influenzavano l'offerta e l'accettazione del test per HIV.

Secondo i nostri risultati, gli adulti anziani che ricevono una diagnosi di infezione da HIV sono più probabilmente uomini, nati nel paese dove la diagnosi è effettuata, e con diagnosi tardiva. L'evidenza pubblicata indicava una probabilità inferiore di effettuare il test rispetto ai gruppi di età più giovane, con ampie variazioni tra gli studi.

L'utilizzo del test era influenzato da diversi fattori legati sia al paziente che all'operatore sanitario, inclusa la percezione del proprio rischio di avere l'infezione da HIV. L'offerta attiva del test da parte dell'operatore sanitario era il fattore più significativo associato positivamente all'effettuazione del test.

Risulta necessario incrementare le opportunità del test, mirando agli adulti anziani, e agli adulti in generale.

### Abstract

*HIV burden among older adults in the European Union (EU) is increasing. We described factors associated with HIV infection, diagnosis and health seeking behaviour among older adults in the EU.*

*We defined older adults as  $\geq 50$  years of age. We searched Embase and PubMed to identify studies conducted in EU and other high-income countries using the concepts of HIV infection and disease; older adults, and; testing and attitude towards testing. We included original papers or systematic reviews published from 2000 onwards and reporting data on the following themes: socio-demographic and clinical characteristics associated with new HIV diagnosis, patterns of HIV test uptake and attitudes, barriers and enablers influencing offer and uptake of HIV testing.*

*According to our findings, older adults receiving a new HIV diagnosis were more likely to be men, originating in the country of diagnosis and to be diagnosed late. Published evidence indicated lower likelihood of HIV testing among older adults as compared to younger age groups, with great variation between studies. HIV test uptake was influenced by several patient and provider factors, including perception of one's risk. The active offer of an HIV test by the health care provider was the most significant factor positively associated with having a test among older adults.*

*Scaling up HIV testing opportunities targeting older adults, and the adult population at large, is needed.*

### Autore per la corrispondenza:

#### Lara Tavoschi

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Via Savi 10, Pisa

lara.tavoschi@unipi.it

#### Keywords:

HIV, Older adult, diagnosis, Europe

#### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2018; 3(2): 33-39

DOI: 10.19198/JHA31448

### Introduzione

Stime recenti dello UNAIDS indicano un continuo incremento della prevalenza da HIV nella popolazione degli adulti di almeno 50 anni di età (50+), con particolare rilievo nelle aree geografiche dell'Europa Centrale e Occidentale e America del Nord (1, 2). Questo fenomeno è dovuto sia all'au-

mento delle nuove diagnosi in questa fascia di età, che all'allungamento dell'aspettativa di vita tra le persone sieropositive (PLHIV) in terapia antiretrovirale (ART) (1-3).

Nonostante i tassi delle nuove diagnosi da HIV siano pressoché stabili nell'Unione Europea (UE) (4, 5), un'approfondita analisi dei dati di sorveglianza

recentemente pubblicata rivela un aumento significativo dei nuovi casi nella popolazione degli adulti 50+ nel corso della scorsa decade (6). Secondo questo studio, nell'UE la maggior parte delle nuove diagnosi in questa popolazione è dovuta a trasmissione eterosessuale o a sesso tra uomini, con una predominanza di nuovi diagnosticati maschi e originari del paese europeo in cui avviene la diagnosi (6).

I successi della ART nel controllare la progressione clinica della malattia e il progressivo aumento della copertura della terapia stessa, hanno contribuito a modificare il paradigma dell'infezione da HIV, portandolo all'attuale adagio di "aging with HIV". Tuttavia esiste ormai un'ampia evidenza scientifica relativa alle conseguenze a lungo termine dell'infezione anche in presenza di terapia, ed in particolare all'aumento della multimorbilità tra i PLHIV in confronto alla popolazione generale. Si tratta di un vasto spettro di condizioni cliniche che include malattie cardiovascolari, osteoporosi, ipertensione, diabete mellito di tipo 2 e neoplasie (7). Se anche la propensione a sviluppare multimorbilità sembra sia legata alla durata della terapia piuttosto che all'acquisizione dell'infezione in età avanzata (8), gli individui sieropositivi 50+ hanno un maggior rischio di mortalità, in particolare se la diagnosi viene eseguita tardivamente (9).

Le diagnosi tardive sono un problema generalizzato nella EU e costituiscono uno dei principali obiettivi delle iniziative volte al controllo dell'epidemia da HIV (10). L'identificazione tempestiva delle persone infette da HIV ha una doppia valenza, sia in termini di beneficio diretto per l'individuo che può quindi usufruire precocemente della terapia ART (11), sia in termini di sanità pubblica, per effetto della riduzione della trasmissione dell'infezione a livello di popolazione (12). Tuttavia, la proporzione delle diagnosi tardive nella popolazione degli adulti 50+ è particolarmente elevata tanto da raggiungere il 63% nel 2015 (6). Per contrastare tale fenomeno sono necessarie azioni congiunte volte ad aumentare la consapevolezza del rischio da HIV, ridurre lo stigma associato a questa infezione e aumentare l'offerta e le opportunità diagnostiche dirette alla popolazione degli adulti 50+ (13-15)

Con l'intento di identificare fattori, sia demografici che clinici, che caratterizzano gli individui diagnosticati con HIV in età avanzata e la loro propensione al test, si è condotta una revisione della lettera-

tura scientifica volta a raccogliere informazioni utili per l'eventuale disegno e sviluppo di programmi di diagnostica precoce rivolti alla popolazione degli adulti, con particolare riferimento all'UE.

## Metodi

Si è effettuata una ricerca bibliografica in PubMed e Embase volta ad identificare pubblicazioni posteriori al 1999 che riportassero dati relativi a nuove diagnosi da HIV tra adulti 50+, in accordo con la definizione usata in letteratura (13, 14, 16, 17). La strategia di ricerca è stata costruita intorno a tre concetti principali: infezione da HIV; adulti 50+; propensione al testing, utilizzando sia termini liberi che termini codificati nelle due banche dati bibliografiche (i.e. MeSH and Emtree terms). La ricerca bibliografica è stata limitata a studi svolti in paesi dell'UE, Australia, Canada, Nuova Zelanda, Svizzera e Stati Uniti d'America (USA) ed è stata effettuata in Marzo 2016 e successivamente integrata con voci bibliografiche identificate attraverso la revisione manuale delle referenze degli articoli inclusi.

I risultati della ricerca sono stati salvati in una libreria in Endnote® e si è proceduto alla deduplicazione automatizzata delle voci seguita da una revisione manuale. Le pubblicazioni sono poi state vagliate da un ricercatore in due fasi successive: sulla base del titolo/abstract e dell'intero testo. Sono stati quindi inclusi studi primari e revisioni sistematiche che riportassero dati sui seguenti temi: 1. Caratteristiche delle nuove diagnosi da HIV negli adulti 50+; 2. Accettazione del test; 3. Fattori favorenti e sfavorenti la diagnosi. Studi che presentavano unicamente dati relativi a paesi non inclusi nella lista di interesse, o a popolazioni ad alto rischio di infezione (e.g. utilizzatori di droga per via parenterale (IDU), maschi che fanno sesso con maschi (MSM)), o diagnosi da HIV non confermate da appropriate analisi diagnostiche (e.g. self-reported), o singoli casi (case report), sono stati esclusi. Per il tema 1 e 2 sono stati estratte le seguenti variabili: nuove diagnosi da HIV; diagnosi tardive; parametri epidemiologici e socio-economici. Per il tema 3, i fattori favorenti/sfavorenti l'esecuzione del test sono stati estratti e classificati come relativi al paziente o all'operatore sanitario (18).

## Risultati

La ricerca nelle banche dati bibliografiche ha prodotto 1374 pubblicazioni, a cui sono state aggiunte

14 identificate tramite ricerca manuale. Dopo la de-duplicazione, 1188 articoli sono stati esaminati per titolo/abstract e 164 sulla base del testo completo. Di questi, 65 sono stati selezionati e inclusi nel presente studio (figura 1). Le principali ragioni di esclusione degli articoli erano: la mancanza di informazioni sulla popolazione selezionata e l'assenza di dati primari.

Dei 65 articoli inclusi, 25 riportavano dati relativi al tema 1; 19 al tema 2; e 27 al tema 3; inoltre 3 articoli erano revisioni sistematiche (19-21).

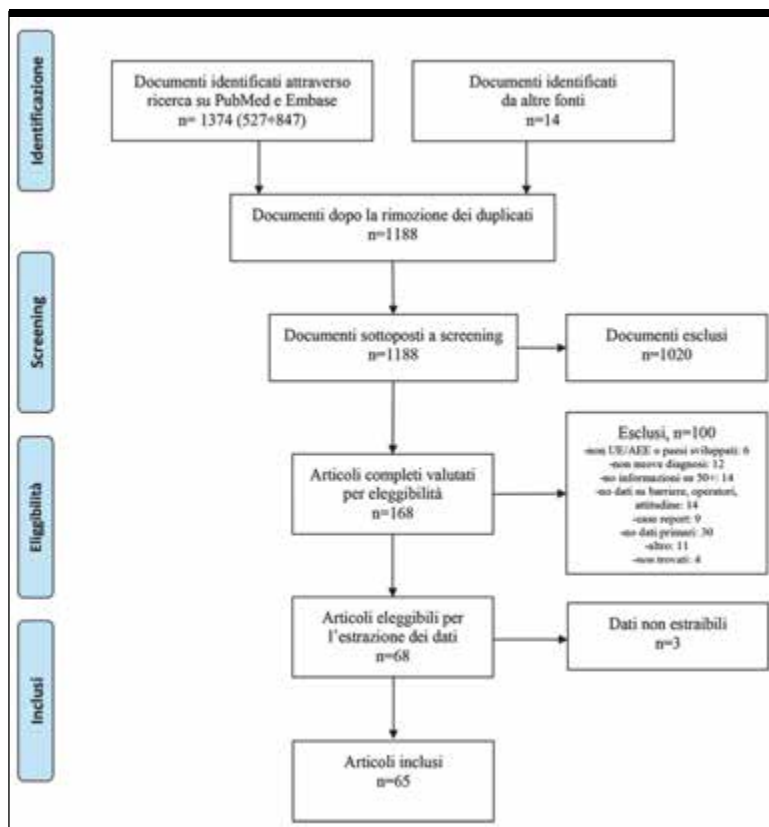
### **Caratteristiche delle nuove diagnosi da HIV negli adulti 50+**

Dei 25 articoli che presentavano dati sulle nuove diagnosi tra gli adulti 50+, 15 erano stati svolti nell'UE. Tra questi ultimi, cinque studi condotti in paesi UE diversi, analizzavano i fattori correlati alla diagnosi tardiva tra pazienti sieropositivi (22-26), riportando invariabilmente l'età (50+) come un fattore di rischio indipendente. Quando il dato veniva riportato, la conta delle cellule CD4+ alla diagnosi risultava essere <350 cells/mm<sup>3</sup> in più del 60% dei casi (13, 23, 26, 27), e <200 cell/mm<sup>3</sup> in più del 40% dei casi (13, 23, 28, 29).

Altri otto studi condotti in cinque diversi paesi UE analizzavano i fattori socio-demografici associati alle nuove diagnosi da HIV (o AIDS) in adulti 50+, e in adulti più giovani (13, 14, 27-32). Gli studi erano concordi nell'attribuire la maggior parte delle diagnosi a maschi adulti 50+ e di razza caucasica. Tra gli adulti 50+ la trasmissione era prevalentemente riportata essere per via eterosessuale (27-30) piuttosto che dovuta a sesso tra maschi (13), un pattern significativamente differente rispetto a quello descritto tra gli adulti più giovani. La trasmissione per via trasfusionale era identificata essere più frequente tra gli adulti 50+ in almeno uno studio (32). Alcuni studi riportavano una proporzione significativamente maggiore di nuovi casi senza una via di trasmissione accertata tra gli adulti 50+ (28, 31, 32). Infine, quando la mortalità era considerata tra gli outcome di interesse, l'età (50+) era significativamente associate ad una diminuita sopravvivenza post diagnosi (13, 26, 27, 29).

Un quadro simile viene descritto anche da quegli studi condotti in USA (17, 33-40), a cui si aggiunge l'osservazione che tra gli adulti 50+ la diagnosi da HIV avviene frequentemente durante una degenza ospedaliera (17, 35, 38).

**Figura 1.** Schema riassuntivo della revisione bibliografica secondo il modello PRISMA



### **Accettazione del test**

Dei 19 studi che riportavano dati sull'accettazione del test per l'HIV, sei erano stati condotti in UE (41-46), uno in Australia (47) e i restanti in USA (34, 48-58). In generale gli studi erano concordi nel riscontrare una proporzione più bassa di testati tra gli adulti 50+, nonostante la variabilità delle osservazioni. Inchieste condotte sia in UE (41, 43) che altrove (47, 48, 50, 54, 56, 58) riportano che una percentuale variabile tra il 50% e meno del 5% degli adulti 50+ ha effettuato un test per l'HIV. Tra gli adulti con condizioni cliniche associate ad una maggiore prevalenza di infezione da HIV, la proporzione di coloro che erano stati testati era generalmente bassa e comunque significativamente inferiore a quella osservata tra gli adulti più giovani (42, 46, 57). Infine, due studi condotti in USA riportano una elevata proporzione di nuovi casi di HIV diagnosticati tra gli adulti 50+ in pronto soccorso ospedaliero (34), nonostante l'accettazione possa non essere ottimale (52).



**Tabella 1.** Fattori sfavorenti e favorenti l'accettazione del test HIV tra gli adulti 50+ e i professionisti sanitari

	FATTORI SFAVORENTI	FATTORI FAVORENTI
<b>PAZIENTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limitata health literacy e conoscenze relative ad HIV (18, 64, 65)</li> <li>- Bassa percezione del rischio di infezione da HIV (18, 54, 66, 67)</li> <li>- Mancanza di interazione con l'operatore sanitario su tematiche relative alla sessualità e alla salute sessuale (50, 68, 69)</li> <li>- Ricerca di spiegazioni alternative per dare conto della presenza di sintomi (70)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Appartenenza ad un gruppo a più alto rischio di infezione (i.e. MSM, IDU)(41, 48, 66)</li> <li>- Frequente utilizzo dei servizi sanitari (18, 48, 50, 54)</li> <li>- Provider-initiated testing (54, 66)</li> <li>- Servizi di informazione al partner messi in atto dall'operatore sanitario (53)</li> <li>- Livello di educazione più elevato (41)</li> <li>- Interazione con l'operatore sanitario su tematiche relative alla sessualità e alla salute sessuale (71)</li> <li>- Sintomatologia clinica (66)</li> </ul>
<b>PROFESSIONISTI SANITARI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mancata offerta del test HIV a pazienti, anche se in presenza di indicator-conditions o fattori di rischio (42, 45, 46, 55-57, 65, 72, 73)</li> <li>- Mancata raccolta di informazioni sui comportamenti sessuali e comportamenti a rischio del paziente (18, 55, 62, 65, 74)</li> <li>- Mancanza di una educazione professionale specifica (18, 65, 75)</li> <li>- Mancanza di linee guida specifiche e di informazioni (18, 64)</li> <li>- Ageism e ridotta percezione del rischio (18)</li> <li>- Limitato tempo a disposizione per la consultazione (18, 65)</li> <li>- Bassa priorità attribuita all'HIV (18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Educazione professionale mirata (59-62)</li> <li>- Sistemi automatizzati di allerta (59)</li> <li>- Buon livello di interazione con il paziente (18, 75)</li> <li>- Richiesta di trattamento per disfunzione erettile (18, 55)</li> <li>- Linee guida per il test universale (CDC)(18, 49)</li> <li>- Servizi di informazione al partner (53)</li> </ul>

**Fattori favorenti e sfavorenti la diagnosi**

Tra i 27 studi che presentano dati sull'attitudine verso il test HIV, sei sono stati condotti in UE e 21 in USA. I risultati sono riassunti in tabella 1 e pre-

sentati sulla base delle due direttrici utilizzate per l'analisi: fattori favorenti/sfavorenti l'esecuzione del test e soggetto su cui agiscono, paziente o professionista sanitario.

**Discussione**

Questa revisione sistematica identifica una serie di caratteristiche socio-demografiche ed epidemiologiche associate alle nuove diagnosi da HIV nell'UE. In particolare si osserva che gli adulti 50+ che ricevono una nuova diagnosi da HIV sono in predominanza originari del paese in cui avviene la diagnosi (13, 14, 29), e prevalentemente uomini (13, 14, 28, 30-32). Quando riportata, l'acquisizione dell'infezione è imputata primariamente alla via sessuale, e in particolare alla trasmissione eterosessuale piuttosto che a quella dovuta a sesso tra uomini (27-31), con evidenze a livello di singoli paesi relative a utilizzo di sesso a pagamento (28, 32) e turismo sessuale (13). L'identificazione della via di trasmissione tuttavia, è meno comunemente riportata nelle notifiche di nuova diagnosi di HIV tra gli adulti 50+, elemento questo comune sia agli studi europei che extraeuropei (6, 14, 28, 31, 32, 35, 37). Questa carenza può essere il risultato di fattori legati alla fascia di età della popolazione in studio, come ad esempio una minore percezione e consapevolezza del rischio d'infezione, oltre che da una insufficiente valutazione del rischio e anamnesi raccolta da parte del professionista sanitario. Queste considerazioni possono essere ricondotte anche alla preponderanza di diagnosi tardive negli adulti 50+, che infatti caratterizzano oltre il 60% del totale delle notifiche a livello europeo (6). L'esistenza di una associazione significativa tra l'età della diagnosi da HIV e la diagnosi tardiva è riportata ampiamente in letteratura (13, 17, 22-26, 28, 29, 35, 38), con poche eccezioni (27, 34). Questo fenomeno può essere dovuto ad una minore propensione al test, come dimostrano numerosi studi sia europei che extraeuropei (28, 41, 43, 47, 48, 50, 54, 56, 58). Infatti al momento della diagnosi da HIV gli adulti 50+, rispetto ad individui più giovani, non avevano mai fatto un test in precedenza (28), o venivano diagnosticati durante una degenza ospedaliera (17, 35, 38), ad eccezione di quegli individui che, pur in età più avanzata, appartenevano ad un gruppo a rischio come IDU o MSM (41, 48, 66).

La ridotta percezione del rischio di infezione e

l'insufficiente conoscenza dell'HIV sono riportati essere tra le principali ragioni per non eseguire il test da HIV tra gli adulti 50+ (18, 54, 64-67), a volte anche condivisi dal professionista sanitario (18, 19, 21). Questi ultimi, come riporta una recente pubblicazione, sono spesso riluttanti a discutere le abitudini e i comportamenti sessuali dei pazienti 50+ e a proporre il test (21).

Tuttavia l'evidenza scientifica a disposizione è concorde nell'identificare l'offerta del test per HIV da parte di un operatore sanitario come il fattore di maggior rilevanza nell'influenzarne l'accettazione (21, 53, 54, 71). Tra i possibili interventi che possano promuovere l'offerta attiva del test rivolta al paziente 50+ la letteratura riporta l'esplorazione delle abitudini sessuali (69), l'esistenza di linee guida specifiche (18, 49) e iniziative mirate di diagnostica precoce (34, 52, 53). L'approccio dell'indicator condition guided testing è particolarmente promettente in questo ambito (76), in considerazione anche dell'aumentato accesso ai servizi sanitari che caratterizza la popolazione dei 50+. Tuttavia studi recenti dimostrano come il livello di

implementazione sia insufficiente, e in particolare proprio tra gli adulti 50+ (15, 77). Tra le alternative degne di nota si annoverano le iniziative che coinvolgono i medici di base o il test in pronto soccorso (34, 45, 51, 52).

Pur con le limitazioni tipiche di una revisione della letteratura, legate alla scelta della strategia di ricerca bibliografica e di screening, qui effettuato da un singolo individuo, questo studio offre una panoramica sulla popolazione degli adulti 50+ che ricevono una diagnosi da HIV in UE. Di particolare rilievo sono le osservazioni relative alle caratteristiche socio-demografiche ed epidemiologiche che contraddistinguono questa popolazione rispetto alle fasce più giovani, come la predominanza di uomini e la trasmissione eterosessuale. Particolarmente allarmanti sono i dati relativi alla diagnosi tardiva tra gli adulti 50+ e la riluttanza a fare il test. Allo stesso tempo questo studio mette in luce il ruolo del professionista sanitario nello svolgere una corretta valutazione del rischio di infezione anche tra gli adulti 50+ e nell'offrire e promuovere il test. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Mahy M, Autenrieth CS, Stanecki K, Wynd S. *Increasing trends in HIV prevalence among people aged 50 years and older: evidence from estimates and survey data*. AIDS 2014; 28 Suppl 4: S453-9.
2. UNAIDS. *HIV and aging - A special supplement to the UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2013*. Geneva, Switzerland: 2013.
3. Lazarus JV, Nielsen KK. *HIV and people over 50 years old in Europe*. HIV Med. 2010; 11: 479-81.
4. Pharris A, Quinten C, Tavoschi L, Spiteri G, Amato-Gauci AJ. *Trends in HIV surveillance data in the EU/EEA, 2005 to 2014: new HIV diagnoses still increasing in men who have sex with men*. Euro surveillance. 2015; 20(47).
5. European Centre for Disease Prevention and Control; World Health Organization, Office for Europe. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2016*. Stockholm: ECDC; 2017
6. Tavoschi L, Gomes Dias J, Pharris A; EU/EEA HIV Surveillance Network. *New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004-15: an analysis of surveillance data*. Lancet HIV. 2017; 4: e514-e521.
7. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, Dolci G, et al. *Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles*. PLoS One. 2015; 10: e0118531.
8. Shepherd L, Borges A, Ledergerber B, Domingo P, Castagna A, Rockstroh J, et al. *Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population*. HIV Med. 2016 Sep; 17: 590-600.
9. Davis DH, Smith R, Brown A, Rice B, Yin Z, Delpech V. *Early diagnosis and treatment of HIV infection: magnitude of benefit on short-term mortality is greatest in older adults*. Age Ageing. 2013 Jul; 42: 520-6.
10. Late presenters working group in COHERE in EuroCoord, Mocroft A, Lundgren J, Antinori A, Monforte A, et al. *Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013*. Euro Surveill. 2015; 20(47).
11. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. N Engl J Med. 2015 Aug 27; 373: 795-807.
12. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. *Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy*. JAMA. 2016 Jul 12; 316: 171-81.
13. Smith RD, Delpech VC, Brown AE, Rice BD. *HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over*. AIDS. 2010; 24: 2109-15.
14. Camoni L, Regine V, Raimondo M, Salfa MC, Boros S, Suligoi B. *The continued ageing of people with AIDS in Italy: recent trend from the*

*national AIDS Registry. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità. 2014; 50: 291-7.*

15. Agustí C, Montoliu A, Mascort J, Carrillo R, Almeda J, Elorza JM, Aragón M, Casabona J. *Missed opportunities for HIV testing of patients diagnosed with an indicator condition in primary care in Catalonia, Spain. Sex Transm Infect. 2016; 92: 387-92*

16. Manfredi R. *HIV infection and advanced age: Emerging epidemiological, clinical, and management issues. Ageing Res Rev 2004; 3: 31-54.*

17. Ellman TM, Sexton ME, Warshafsky D, Sobieszczuk ME, Morrison EAB. *A forgotten population: Older adults with newly diagnosed HIV. AIDS Pat Care STDs. 2014; 28: 530-6.*

18. Davis T, Teaster PB, Thornton A, Watkins JF, Alexander L, Zanjani F. *Primary Care Providers' HIV Prevention Practices Among Older Adults. J Applied Gerontol 2016; 35: 1325-42.*

19. Sankar A, Nevedal A, Neufeld S, Berry R, Luborsky M. *What do we know about older adults and HIV? a review of social and behavioral literature. AIDS Care 2011; 23: 1187-207.*

20. Chambers LA, Wilson MG, Rueda S, Gogolishvili D, Shi MQ, Rourke SB. *Evidence informing the intersection of HIV, aging and health: a scoping review. AIDS Behav 2014; 18: 661-75.*

21. Tillman JL, Mark HD. *HIV and STI testing in older adults: an integrative review. J Clin Nurs 2015; 24: 2074-95.*

22. Vincent A, Jonckheere S, Wilmes D, Belkhir L, Vandercam B, Yombi J. *Late presentation for HIV diagnosis: A single-centre experience. JIAS 2012; 15 (Suppl 4): 65-6.*

23. Wilson KD, Dray-Spira R, Aubrière C, Hamelin C, Spire B, Lert F. *Frequency and correlates of late presentation for HIV infection in France: Older adults are a risk group--results from the ANRS-VESPA2 study, France. AIDS Care 2014; 26 (Suppl 1): 83-93.*

24. Celesia BM, Castronuovo D, Pinzone MR, Bellissimo F, Mughini MT, Lupo G, et al. *Late presentation of HIV infection: Predictors of delayed diagnosis and survival in Eastern Sicily. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: 2218-24.*

25. Schouten M, Van Velde AJ, Snijdwind IJ, Verbon A, Rijnders BJ, Van Der Ende ME. *Late diagnosis of HIV positive patients in Rotterdam, the Netherlands: Risk factors and missed opportunities. Ned Tijdschr Geneesk 2013; 157: A5731.*

26. Iwuji CC, Churchill D, Gillece Y, Weiss HA, Fisher M. *Older HIV-infected individuals present late and have a higher mortality: Brighton, UK cohort study. BMC Public Health. 2013; 13: 397.*

27. Metallidis S, Tsachouridou O, Skoura L, Zebekakis P, Chrysanthidis T, Pilalas D, et al. *Older HIV-infected patients--an underestimated population in northern Greece: epidemiology, risk of disease progression and death. Int J Infect Dis 2013; 17: e883-91.*

28. Orchi N, Balzano R, Scognamiglio P, Navarra A, De Carli G, Elia P, et al. *Ageing with HIV: Newly diagnosed older adults in Italy. AIDS Care 2008; 20: 419-25.*

29. Davis DHJ, Smith R, Brown A, Rice B, Yin Z, Delpech V. *Early diagnosis and treatment of HIV infection: Magnitude of benefit on short-term mortality is greatest in older adults. Age Ageing 2013; 42: 520-6.*

30. Reuter S, Oette M, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Rockstroh JK, et al. *Risk factors associated with older age in treatment-naive HIV-positive patients. Intervirology 2012; 55: 147-53.*

31. Noguera MM, Navarro G, Antón E, Sala M, Cervantes M, Amengual M, et al. *Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. BMC Infect Dis 2006; 6: 159.*

32. Longo B, Camoni L, Boros S, Suligoi B. *Increasing proportion of AIDS diagnoses among older adults in Italy. AIDS Pat Care STDs. 2008; 22: 365-71.*

33. Goetz MB, Hoang T, Kan VL, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Asch SM. *Rates and Predictors of Newly Diagnosed HIV Infection Among Veterans Receiving Routine Once-Per-Lifetime HIV Testing in the Veterans Health Administration. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 69: 544-50.*

34. Shah B, Freiman H, Barnette A, Gaye-Bullard N, Hankin A. *Characteristics of older adults newly diagnosed with HIV via routine HIV screening in an urban emergency department. Academic Emerg Med 2015; 22: S294.*

35. Youmans E, Tripathi A, Gibson JJ, Stephens T, Duffus WA. *Demographic characteristics and behavioral risk factors of HIV infection and association with survival among individuals 50 years or older. South Med J 2011; 104: 669-75.*

36. Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, et al. *CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: Are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? AIDS Res Ther 2010; 7: 45.*

37. Luther VP, Wilkin AM. *HIV Infection in Older Adults. Clin Geriatr Med 2007; 23: 567-83.*

38. Mugavero MJ, Castellano C, Edelman D, Hicks C. *Late diagnosis of HIV infection: the role of age and sex. Am J Med 2007; 120: 370-3.*

39. Paul SM, Martin RM, Lu SE, Lin Y. *Changing trends in human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome in the population aged 50 and older. J Am Ger Soc 2007; 55: 1393-7.*

40. Butt AA, Dascomb KK, DeSalvo KB, Bazzano L, Kissinger PJ, Szerlip HM. *Human immunodeficiency virus infection in elderly patients. South Med J 2001; 94: 397-400.*

41. Lemcke A, Kjølner M, Ekholm O, Smith E. *HIV testing in the Danish population: A national representative survey, 2000. Scand J Public Health. 2007; 35: 631-9.*

42. Agustí C, Montoliu A, Mascort J, Carrillo R, Almeda J, Elorza JM, et al. *Missed opportunities for HIV testing of patients diagnosed with an indicator condition in primary care in Catalonia, Spain. Sex Transm Inf. 2016; 92: 387-92.*

43. Prati G, Mazzoni D, Zani B. *Psychosocial predictors and HIV-related behaviors of old adults versus late middle-aged and younger adults. J Aging Health 2015; 27: 123-39.*

44. Lebari D, Morgan E. *Sexually transmitted infections in over 50s: Does older really mean wiser? Int J STD AIDS 2015; 26: 73.*

45. Vas A, Whitfield C, Cousins D, Papoutsos C, Lee V. *New kids on the block - HIV diagnosis among adults aged 50 years and over. HIV Med*

2011; 12 (Suppl 1): 71.

46. Safavi S, Chua FJK, Reilly P, Russell GK. P246. *Suspicion-prompted testing reveals missed opportunities for diagnosing new HIV cases among patients with community-acquired pneumonia.* Thorax 2010; 65: A180.

47. Bourne C, Minichiello V. *Sexual behaviour and diagnosis of people over the age of 50 attending a sexual health clinic.* Australas J Ageing. 2009; 28: 32-6.

48. Ford CL, Godette DC, Mulatu MS, Gaines TL. *Recent HIV Testing Prevalence, Determinants, and Disparities among US Older Adult Respondents to the Behavioral Risk Factor Surveillance System.* Sex Transm Dis 2015; 42: 405-10.

49. Ford CL, Mulatu MS, Godette DC, Gaines TL. *Trends in HIV testing among U.S. Older adults prior to and since release of CDC's routine HIV testing recommendations: National findings from the BRFSS.* Public Health Rep 2015; 130: 514-25.

50. Glaude-Hosch JA, Smith ML, Heckman TG, Miles TP, Olubajo BA, Ory MG. *Sexual behaviors, healthcare interactions, and HIV-related perceptions among adults age 60 years and older: An investigation by race/ethnicity.* Curr HIV Res 2015; 13: 359-68.

51. Kotei E, Freiman H, Travis N. *Too old to get tested?: HIV test acceptance among patients 50 years and older in a routine HIV testing program at a primary care center in a high HIV prevalence area.* Journal of General Internal Medicine. 2015; 30: S283-54.

52. Setse RW, Maxwell CJ. *Correlates of HIV testing refusal among emergency department patients in the opt-out testing era.* AIDS Behav 2014; 18: 966-71.

53. Webster TR, Udeagu CC, Shephard CW. *Partner services complement routine testing for early HIV diagnosis among older adults.* Am J Public Health 2012; 102: e6.

54. Adekeye OA, Heiman HJ, Onyeabor OS, Hyacinth HI. *The new invincibles: HIV screening among older adults in the U.S.* PLoS ONE. 2012; 7: e43618.

55. Kirsch A, Sharma N, Kumar S, Sudhakar R, Patel V, Suneja A. *Hive: HIV in the elderly.* J Am Geriatr Soc 2011; 59 (Suppl 1): S59.

56. Harawa NT, Leng M, Kim J, Cunningham WE. *Racial/ethnic and gender differences among older adults in nonmonogamous partnerships, time spent single, and human immunodeficiency virus testing.* Sex Transm Dis 2011; 38: 1110-7.

57. Wigfall LT, Williams EM, Sebastian N, Glover SH. *HIV testing among deep south residents 50 to 64 years old with cardiovascular disease and/or diabetes.* J Natl Med Assoc 2010; 102: 1150-7.

58. Wigfall LT, Richter DL, Torres ME, Annang L, Lindley LL, Swayampakala K, et al. *HIV testing among midlife women in the deep south: An analysis of the 2008 behavioral risk factor surveillance system survey data.* J Womens Health 2011; 20: 933-41.

59. Wallace F, Webster J. P2. *Sexual history documentation and universal opt-out HIV testing in a regional infectious diseases unit.* Int J STD AIDS. 2013; 24 (Suppl): 9.

60. Wank D, Campbell J, Misak J. *HIV screening in the metrohealth system senior health outpatient clinic qi outcomes.* J Am Geriatr Soc 2015; 63 (Suppl 1): S218.

61. Seidel L, Karpiak SE, Brennan-Ing M. *Training Senior Service Providers about HIV and Aging: Evaluation of a Multi-Year, Multi-City Initiative.* Gerontol Geriatr Educ 2017; 38: 188-203.

62. Agate LL, Mullins JM, Prudent ES, Liberti TM. *Strategies for reaching retirement communities and aging social networks: HIV/AIDS prevention activities among seniors in South Florida.* J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33 (Suppl 2): S238-S242.

63. Kearney F, Moore AR, Donegan CF, Lambert J. *The ageing of HIV: Implications for geriatric medicine.* Age Ageing 2010; 39: 536-41.

64. Henderson SJ, Bernstein LB, George DM, Doyle JP, Paranjape AS, Corbie-Smith G. *Older women and HIV: how much do they know and where are they getting their information?* J Am Geriatr Soc. 2004; 52: 1549-53.

65. Iyer KV, Arumugam V, Castor T, Malik R, Ehrlich A. *Physicians' screening for HIV risk factors in older adults.* J Am Geriatr Soc 2011; 59 (Suppl 1): S200.

66. Lekas HM, Schrimshaw EW, Siegel K. *Pathways to HIV testing among adults aged fifty and older with HIV/AIDS.* AIDS Care 2005; 17: 674-87.

67. Maes CA, Louis M. *Knowledge of AIDS, perceived risk of AIDS, and at-risk sexual behaviors among older adults.* J Am Acad Nurse Pract 2003; 15: 509-16.

68. Slinkard MS, Kazer MW. *Older Adults and HIV and STI Screening: The Patient Perspective.* Geriatr Nurs 2011; 32: 341-9.

69. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. *A study of sexuality and health among older adults in the United States.* N Engl J Med 2007; 357: 762-74.

70. Siegel K, Lekas HM, Schrimshaw EW, Brown-Bradley CJ. *Strategies adopted by late middle-age and older adults with HIV/AIDS to explain their physical symptoms.* Psychol Health 2011; 26 (Suppl 1): 41-62.

71. Farrell J, Belza B. *Are older patients comfortable discussing sexual health with nurses?* Nurs Res 2012; 61: 51-7.

72. Mensforth S, Goodall L, Bodasing N, Coultas J. *Late diagnosis among our ageing HIV population: A cohort study.* J Int AIDS Soc 2014; 17 (Suppl 3): 19692.

73. Pratt G, Gascoyne K, Cunningham K, Tunbridge A. *Human immunodeficiency virus (HIV) in older people.* Age Ageing 2010; 39: 289-94.

74. Baugh A, Taylor R, Bellingham L, Ahmed I. *Do guidelines help promote sexual health screening (SHS) and detect sexually transmitted infections (STIs) in older adults with HIV?* Sex Transm Infect 2012; 88 (Suppl 1): A50.

75. Hughes AK. *HIV knowledge and attitudes among providers in aging: results from a national survey.* AIDS Pat Care STDs 2011; 25: 539-45.

76. Lazarus JV, Hoekstra M, Raben D, Delpech V, Coenen T, Lundgren JD. *The case for indicator condition-guided HIV screening.* HIV Med 2013; 14: 445-8.

77. Raben D, Mocroft A, Rayment M, Mitsura VM, Hadziosmanovic V, Stoeher ZM, et al. *Auditing HIV Testing Rates across Europe: Results from the HIDES 2 Study.* PLoS One. 2015; 10: e0140845

# La terza età della terapia antiretrovirale di combinazione

## The third age of combination antiretroviral therapy

**Alessio Facciola<sup>1</sup>, Francesco D'Aleo<sup>1</sup>, Manuela Ceccarelli<sup>1</sup> e Giovanni Francesco Pellicano<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Malattie Infettive, Università di Messina

<sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Unità di Malattie Infettive, Università di Messina

**Autore per la corrispondenza:**

**Giovanni Francesco Pellicano**

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Unità di Malattie Infettive, Università di Messina

gpellicano@unime.it

**Keywords:**

HIV, HAART, drugs, ageing, comorbidity

**Potenziali conflitti di interesse:**

nessuno

JHA 2018; 3(2): 40-42

DOI: 10.19198/JHA31449

### Riassunto

L'allungamento della vita media del paziente HIV positivo ha portato il medico infettivologo a confrontarsi con una serie di problematiche correlate all'invecchiamento. Patologie renali, cardiovascolari, osteo-muscolari e psichiatriche sono soggette a terapie che spesso limitano, insieme alle caratteristiche intrinseche del virus, le possibilità di scelta dei farmaci antiretrovirali. Questi sono soltanto alcuni tra i problemi più frequenti entrati nella pratica clinica dell'infettivologo che si occupa di pazienti HIV-positivi. Ma spetta davvero all'infettivologo la gestione di tutte queste problematiche?

### Abstract

*A longer life expectation in HIV-positive people brought the infectious diseases specialist to deal with a series of ageing-related disorders. Renal failure, cardiovascular diseases, bone and muscle disorders, psychiatric diseases are only few of the disorders needing treatment, which, together with HIV virus characteristics, can limit the choice of antiretrovirals. These problems entered the daily routine of the infectious disease specialist following up on HIV patients. But are they the only ones the patient can rely on?*

L'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha profondamente cambiato l'aspettativa di vita dei pazienti sieropositivi per HIV, trasformando una malattia mortale in un'infezione cronica. Come conseguenza, il numero di pazienti infettati dal virus che arrivano all'età anziana è aumentato in modo significativo: si stima che il numero di pazienti di età  $\geq 60$  anni aumenterà dall'attuale 8% al 39% nel 2030 (1).

Nei pazienti HIV positivi, rispetto a soggetti sani della stessa età anagrafica, l'invecchiamento è più spesso gravato da problematiche aggiuntive e comorbidità, come malattie cardiovascolari, osteoporosi, malattie renali e depressione, a causa del numero di anni vissuti con immunodeficienza, infiammazione cronica, co-infezioni e tossicità della terapia antiretrovirale (2-4). Numerosi studi hanno evidenziato che un esordio precoce di patologia cardiovascolare nei soggetti HIV-positivi sembra essere associato all'azione diretta dell'infezione e al trattamento antiretrovirale, oltre che all'invec-

chiamento. Seconde per frequenza, secondo i dati di letteratura, sono depressione e ansia, potenzialmente correlate alla solitudine e allo stigma ancora legati all'infezione da HIV (5-10).

Un numero basso di cellule CD4+ e l'età avanzata sono stati identificati come fattori di rischio per un incompleto ripristino delle funzioni immunologiche (11). Già in condizioni normali, l'invecchiamento del sistema immunitario determina numerose modifiche immunologiche tra cui una diminuzione delle riserve di cellule T-CD4+ e delle cellule T naive, che alla fine portano a senescenza immunitaria e ad un livello basale di infiammazione: si tratta del cosiddetto "inflammaging" (12,13). Nei soggetti HIV negativi, il rapporto CD4+/CD8+ rappresenta un marker funzionale delle cellule T. L'inversione di tale rapporto è stata associata a esiti negativi di eventi patologici negli anziani (14). L'associazione del rapporto CD4+/CD8+ con esiti avversi è stata osservata anche nel paziente HIV-positivo, con l'aggravante che nell'85-90% dei pazienti trattati con

cART e virologicamente soppressi il rapporto CD4+/CD8+ non si normalizza. Diversi studi confermano inoltre che un rapporto CD4+/CD8+ persistentemente basso durante la terapia è associato a un'aumentata attivazione del sistema immune innato e adattativo, a un fenotipo immunosenescente e a un più elevato rischio di morbidità/mortalità in questo gruppo di individui e, in particolare, nel genere femminile, dove a un conteggio più alto delle cellule CD4+ prima del trattamento e al controllo della carica virale plasmatica si associa un migliore esito immunologico (15,16).

Uomini e donne sembrano soffrire degli stessi cambiamenti immunologici legati all'età; tuttavia, gli uomini mostrano solitamente una senescenza immunitaria più rapida e una più frequente inversione del rapporto CD4+/CD8+ (17,18). Inoltre, una viremia persistente, anche se a basso livello, è stata associata a un aumento della risposta infiammatoria (19). Ciò evidenzia la necessità di un controllo virale ottimale per migliorare la funzione di un sistema immunitario senescente. Purtroppo, nonostante un perfetto controllo dei livelli di viremia circolante, un numero di CD4 e un rapporto CD4/CD8 vicini alla normalità, l'infezione da HIV si associa a multi-morbidità, indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali. Questi risultati potrebbero essere spiegati dalle tossicità associate alla cART (20).

Alla luce di quanto sopra esposto, si può facilmente capire come la terapia antiretrovirale vada adattata alle esigenze di ogni paziente e in particolare del paziente che invecchia.

Proprio per questo motivo, nelle "Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1" (21) è stata posta un'attenzione particolare alla gestione della terapia nel paziente

anziano che, per riepilogare, è un paziente con una risposta immunitaria peggiore, un maggior rischio di progressione di malattia e di morte per patologie non-AIDS relate, e un maggior rischio di interruzione di terapia per tossicità. Soprattutto, il paziente anziano è un paziente in cui bisogna porre una maggiore attenzione alle interazioni tra farmaci: alla terapia ART vengono infatti ad aggiungersi le terapie per le co-morbidità non-AIDS relate.

Nella scelta di una terapia antiretrovirale in un paziente anziano, pertanto, bisogna essere guidati da alcuni principi base: evitare farmaci che possano peggiorare le comorbidità già presenti o potenzialmente presenti (per età o per familiarità) in quel paziente, utilizzare un aumento graduale della posologia dei farmaci, servirsi, laddove possibile, il cosiddetto "Monitoraggio di Sostanze Terapeutiche" (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) e, infine, adottare un approccio multidimensionale, in cui il medico infettivologo non agisca da solo ma in armonia con un team composto da specialisti geriatri in primis, che aiutino l'infettivologo a decidere se l'età anagrafica del paziente che ha di fronte corrisponde all'età reale. Non tutti i pazienti, infatti, anche per le loro esperienze di vita, arrivano alla stessa età con le stesse caratteristiche (21).

Bisogna inoltre sempre tenere a mente che, nonostante le terapie di supporto psicologico, è stato stimato che i pazienti con malattia cronica non aderiscono in maniera continua al trattamento per motivi che possono essere correlati alla complessità del trattamento, agli effetti collaterali, alla mancanza di motivazione o all'interferenza con la loro routine quotidiana, e che questo fattore dovrebbe pesare nella scelta del migliore regime terapeutico, ritagliato sul paziente che il medico infettivologo si trova di fronte. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study*. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 810–8.
2. Calcagno A, Nozza S, Muss C, et al. *Ageing with HIV: a multidisciplinary review*. *Infection* 2015; 43: 509–22.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. *Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011; 53: 1120–6.
4. Hogg RS, Eyawo O, Collins AB, et al. *Health-adjusted life expectancy in HIV-positive and HIV-negative men and women in British Columbia, Canada: a population-based observational cohort study*. *Lancet HIV* 2017; 4: e270–e276.
5. Blanco JR, Caro AM, Perez-Cachafeiro S, et al. *HIV infection and aging*. *AIDS Rev* 2010; 12: 218–30.
6. Jung O, Bickel M, Ditting T et al. *Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity*. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2250–8.

7. Barelli S, Angelillo-Scherrer A, Foguena AK, Periard D, Cavassini M. *Controversies regarding the pathogenesis of cardiovascular diseases in HIV patients*. Rev Med Suisse 2011; 7: 905–10.
8. Maccaferri G, Cavassini M, Berney A. *Mood disorders in HIV patients: a challenge for liaison psychiatry consultation*. Revue Med Suisse 2012; 8: 362–4, 366–7.
9. Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG, McCoy K, Mahoney C, Catz S. *Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population*. AIDS care 2013; 25: 451–8.
10. Collaboration ATC. *Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies*. Lancet 2008; 372: 293–9.
11. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, et al. *CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy*. AIDS Lond Engl 2016; 30: 899–908.
12. Rickabaugh TM, Kilpatrick RD, Hultin LE, et al. *The dual impact of HIV-1 infection and aging on naive CD4 T cells: additive and distinct patterns of impairment*. PLoS One 2011; 6: e16459.
13. Franceschi C, Campisi J. *Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69 Suppl 1: S4–9.
14. Strindhall J, Nilsson BO, Löfgren S, et al. *No immune risk profile among individuals who reach 100 years of age: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study*. Exp Gerontol 2007; 42: 753–61.
15. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. *HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality*. PLoS Pathog 2014; 10: e1004078.
16. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, et al. *Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles*. PLoS One 2015; 10: e0118531.
17. Gubbels Bupp MR. *Sex, the aging immune system, and chronic disease*. Cell Immunol 2015; 294: 102–10.
18. Strindhall J, Skog M, Ernerudh J, et al. *The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: the Swedish HEXA immune study*. Age Dordr Neth 2013; 35: 985–91.
19. Reus S, Portilla J, Sánchez-Payá J, et al. *Low-level HIV viremia is associated with microbial translocation and inflammation*. J Acquir Immune Defic Syndr 1999; 62: 129–34.
20. Calcagno A, Piconi S, Focà E, et al. *Role of Normalized T-Cell Subsets in Predicting Comorbidities in a Large Cohort of Geriatric HIV-Infected Patients*. J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 76: 338–42.
21. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1*. SIMIT, 2017. Ultimo accesso 23 maggio 2018.

# Darunavir e incremento del peso corporeo: due diversi booster, stessi risultati

## Darunavir and Weight gain: two different booster, the same results

Lucia Taramasso<sup>1</sup>, Elena Ricci<sup>2</sup>, Antonio Di Biagio<sup>3</sup>; CISAI study group.

<sup>1</sup> Università degli studi di Genova, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Genova, Italia

<sup>2</sup> Dipartimento della donna, del bambino e del neonato, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale, Maggiore Policlinico, Milan, Italy

<sup>3</sup> Clinica di Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

### Riassunto

L'incremento del *body mass index* (BMI) in corso di terapia antiretrovirale (ART) può comportare un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare in pazienti con infezione cronica da HIV. Pochi dati sono disponibili sull'effetto degli inibitori delle proteasi (PI) potenziati con cobicistat in questo contesto. Il presente studio si propone di valutare il cambiamento di BMI nei pazienti ART-experienced che hanno avviato darunavir/cobicistat (DRV/c) e di confrontarli con i pazienti trattati con darunavir/ritonavir (DRV/r) nell'ambito del progetto SCOLTA. Sono stati inclusi nello studio 552 pazienti, 386 in trattamento con DRV/r e 166 con DRV/c. I pazienti erano prevalentemente di sesso maschile (72%), con età mediana di 46 anni (42.0-51.0) ed erano in ART da un periodo medio di 11.7 anni (11.5 ± 4.6 anni in DRV/r e 12.0 ± 7 anni in DRV/c). Nei pazienti in trattamento con DRV/r il BMI aumentava in media di 0.3 (±1.2) a sei mesi (T1) ( $p < 0.0001$ ) e di 0.5 (±1.3) a 12 mesi (T2) ( $p < 0.0001$ ), mentre nei pazienti in trattamento con DRV/c il BMI aumentava in media di 0.1 (±1.4) al T1 ( $p = 0.26$ ) e di 0.2 (±2.0) al T2 ( $p = 0.29$ ). L'aumento di BMI risultava significativo in entrambe le coorti in un modello generale lineare corretto per i possibili confondenti.

In conclusione, l'impatto di DRV/c sull'aumento del BMI non è differente da quello riscontrato in corso di DRV/r. DRV/c può essere quindi utilizzato nelle strategie di switch terapeutico nei pazienti che richiedano un PI, senza comportare un rischio aggiuntivo di incremento ponderale rispetto a DRV/r.

### Abstract

*An increase of the body mass index (BMI) in course of antiretroviral therapy (ART) might constitute an adjunctive cardiovascular risk factor in people living with HIV (PLWHIV). Few data are available on the impact of new cobicistat-boosted protease inhibitors (PI) on BMI. In this study, we aim at evaluating the BMI change in ART-experienced PLWHIV who were switched to either darunavir/cobicistat (DRV/c) or darunavir/ritonavir (DRV/r) in the context of SCOLTA study. Five hundred fifty-two patients were included (386 in DRV/r and 166 in DRV/c), 72% males, with median age of 46 (42.0-51.0) years, and in ART since mean 11.7 years (11.5 ± 4.6 years in DRV/r and 12.0 ± 7 years in DRV/c) before the switch. Patients treated with DRV/r experienced a BMI increase of 0.3 (±1.2) after 6 months (T1) ( $p < 0.0001$ ) and 0.5 (±1.3) after 12 months (T2) ( $p < 0.0001$ ), while in patients treated with DRV/c, the BMI increased of mean 0.1 (±1.4) at T1 ( $p = 0.26$ ) and 0.2 (±2.0) at T2 ( $p = 0.29$ ). BMI increase resulted significant in both cohorts, according to a general linear model, after adjusting for possible confounders. In conclusion, DRV/c had an impact on BMI that was similar to that found in DRV/r. DRV/c can be used in patients needing PI-based ART in alternative to DVR/r without increasing the risk of BMI increase.*

**Autore per la corrispondenza:**

**Lucia Taramasso**  
Dipartimento di Scienze della Salute  
Via Pastore, 1  
16132 Genova, Italia

taramasso.lucia@gmail.com

### Keywords:

darunavir; weight gain, cobicistat; ritonavir; BMI, cardiovascular risk, comorbidities

**Potenziali conflitti di interesse:** nessuno

JHA JHA 2018; 3(2): 43-48

DOI: 10.19198/JHA31450

### Introduzione

L'inizio della terapia antiretrovirale (ART), soprattutto nei primi mesi, è da sempre associato ad aumento del peso corporeo. Questo evento si verifica in particolare tra i pazienti con basso *body mass index* (BMI) pre-ART oppure nei pazienti con un minor numero di linfociti CD4 all'esordio (1-3). Nell'era *early ART* il recupero del peso durante il

trattamento era spesso segnalato come una conseguenza della riabilitazione nutrizionale, oppure provocato dal prolungamento della sopravvivenza, ed ancora come esito del recupero immunologico (4-7).

L'incremento del BMI era in passato un evento poco considerato ma oggi, con l'aumentata sopravvivenza della popolazione HIV in terapia ART,



avere un elevato valore di BMI significa incrementare il rischio di sviluppare diabete, deficit neurocognitivo ed altre comorbidità (9-10). Nell'era attuale definita modern ART, l'aumento di peso delle persone con infezione da HIV è stato attribuito all'impiego della classe degli inibitori della integrasi (INI) (11-12). L'introduzione degli INI ha radicalmente cambiato lo scenario terapeutico, con il posizionamento della classe come terzo agente preferito a scapito degli inibitori della proteasi (PI) ed inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Gli stessi INI sono diventati poi opzioni valide di switch terapeutico in pazienti già trattati con ART. Negli stessi lavori di switch è stato notato l'aumento di peso in molti pazienti che cambiavano un regime NNRTI based verso un regime basato su INI (11-12). Altri autori hanno però evidenziato come questo effetto di aumento del peso sia un fenomeno che non sembra differente rispetto a quello riscontrato in corso di altre terapie antiretrovirali, basate su inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) o su inibitori delle proteasi rinforzati con ritonavir (PI/r) (13).

Al momento nessun dato è stato ancora raccolto sull'incremento ponderale in corso di terapia con PI coformulati con cobicistat. Lo scopo del presente lavoro è quello di verificare se vi siano variazioni dell'indice di massa corporea (BMI) nei pazienti in trattamento con darunavir/cobicistat (DRV/c) e di confrontare l'andamento del BMI nei pazienti in trattamento con DRV/c con quello dei pazienti trattati con DRV/r.

### Materiali e metodi

La coorte SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals) origina con l'intento di potenziare il sistema di farmacovigilanza relativo ai farmaci antiretrovirali di nuova introduzione e come sistema di sentinella per le reazioni avverse inattese e ritardate che insorgono in corso di qualsiasi trattamento antiretrovirale (14).

Nell'ambito di tale progetto vengono arruolati in modo prospettico tutti i pazienti di maggiore età (>18 anni) che avviano una terapia antiretrovirale con un farmaco recentemente immesso in commercio e che accettino di partecipare allo studio.

Al momento dell'arruolamento vengono registrate le caratteristiche generali demografiche e cliniche del paziente (co-infezione HCV e/o HBV, terapie croniche concomitanti alla terapia antiretrovirale,

comorbidità, valori antropometrici e valori degli esami ematochimici di routine). I pazienti vengono seguiti prospetticamente con cadenza semestrale, con regolari aggiornamenti delle caratteristiche cliniche, dei valori di laboratorio riscontrati agli esami ematochimici di routine, e delle terapie assunte. Per tutti i pazienti che sospendono o modificano il trattamento antiretrovirale in atto, vengono registrati i motivi del cambio terapeutico. Eventuali eventi avversi insorti durante l'assunzione del farmaco oggetto di studio vengono segnalati tempestivamente e definiti dal grado di gravità, dal tempo di insorgenza, dall'evoluzione ed outcome dell'evento, e dalla possibile relazione causale con la terapia antiretrovirale. I pazienti che non effettuano visite presso il centro di riferimento per più di 6 mesi consecutivi vengono considerati persi al follow-up.

Per il presente studio sono stati esaminati i dati relativi a tutti i pazienti che sono stati seguiti prospetticamente dopo l'avvio di un regime contenente DRV/r o DRV/c.

Sono stati esclusi tutti i pazienti naive alla terapia antiretrovirale e tutti coloro che erano in trattamento antiretrovirale da meno di 1 anno e da più di 25, con lo scopo di rendere il più possibile omogenea la popolazione dello studio.

I dati della coorte DRV/r sono stati raccolti a partire da maggio 2006 (15), mentre i dati della coorte DRV/c sono stati raccolti a partire da Aprile 2016.

Per il presente studio sono stati analizzati i dati al momento dell'arruolamento (T0), a sei e dodici mesi dall'avvio del farmaco di studio (T1 e T2, rispettivamente). Il valore di filtrazione glomerulare (GFR) è stato calcolato sulla base della formula di Cockcroft-Gault. L'ipercolesterolemia è stata definita come un livello basale di colesterolo > 200 mg/ml o la terapia con statina. Le variabili continue sono state espresse in termini di media ( $\pm$  deviazione standard) o mediana (1°-3° quartile), mentre le frequenze sono state espresse in termini percentuali. Il confronto fra frequenze è stato effettuato tramite l'utilizzo del test Chi quadro, mentre le variabili continue sono state confrontate nei diversi gruppi tramite il test t di Student se avevano distribuzione normale, e il test U di Mann Whitney se avevano distribuzione non normale. Per analizzare l'andamento del BMI all'interno di ciascuna coorte durante i differenti tempi dello studio è stato utilizzato il test t di Student per campioni appaiati,

mentre il confronto della variazione del BMI fra la coorte DRV/r e la coorte DRV/c è stato effettuato tramite l'analisi della varianza ANOVA a una via, e utilizzando un modello generale lineare per includere le variabili significativamente differenti a T0 tra i due gruppi, come potenziali confondenti. Sono state considerate significative tutte le differenze caratterizzate da un valore  $p < 0.05$ .

Il progetto SCOLTA è stato approvato dai Comitati etici dei centri partecipanti e tutti i pazienti partecipanti alla coorte firmano un consenso informato al momento dell'arruolamento.

## Risultati

Sulla base dei criteri di inclusione, sono stati considerati eleggibili per il presente studio 552 pazienti, 386 in trattamento con DRV/r e 166 con DRV/c. I pazienti erano prevalentemente di sesso maschile (72%), con età mediana di 46 anni (42.0-51.0) e con un'equa rappresentazione dei tre stadi di malattia secondo CDC: 26% erano in stadio A, 37% in stadio B e 37% in stadio C. Le caratteristiche dei pazienti arruolati nella coorte DRV/r e DRV/c sono mostrate nel dettaglio in Tabella 1.

Le due coorti non differivano in termini di sesso, etnia, stadio CDC, prevalenza di co-infezione HBV o HCV all'arruolamento. Entrambi i gruppi avevano in media più di 11 anni di utilizzo del trattamento antiretrovirale (11.5 ± 4.6 anni in DRV/r e 12.0 ± 7 anni in DRV/c).

I pazienti avevano invece differenti fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV, con una maggior frequenza di pregresso abuso di sostanze per via iniettiva in DRV/r rispetto a DRV/c (43.0% vs 31.3%), ed una maggior frequenza di trasmissione sessuale o per altre vie di trasmissione in DRV/c rispetto a DRV/r (49.4% vs 46.4% e 29.8% vs. 10.6%, rispettivamente),  $p = 0.004$ . I pazienti che iniziavano DRV/c avevano più frequentemente HIV RNA < 50 copie/ml al momento dello switch rispetto a quelli che avviavano DRV/r (90.1% vs. 21.0%,  $p < 0.0001$ ) e linfociti T CD4+ significativamente più elevati (614 ± 350 cellule/ml vs. 333 ± 295 cellule/ml,  $p < 0.0001$ ). I pazienti in terapia con DRV/c avevano inoltre un'età media significativamente più elevata rispetto ai pazienti della coorte DRV/r (49.2 ± 9.6 vs 44.9 ± 7.6 anni,  $p < 0.0002$ ).

Per quanto riguarda le comorbidità presenti nelle due coorti, vi era una simile prevalenza di diabe-

te mellito, mentre i pazienti in DRV/c avevano più spesso una concomitante diagnosi di ipertensione (25.3 vs. 10.1%,  $p < 0.0001$ ) ed erano più spesso ipercolesterolemici al momento dell'arruolamento (47.6% vs. 30.8%,  $p = 0.0002$ ), ma anche più spesso in trattamento con statine (10.8% vs. 2.8%,  $p < 0.0001$ ). Il body mass index (BMI) era più elevato nei pazienti che iniziavano DRV/c rispetto a DRV/r (24.4 ± 9.6 vs 23.6 ± 4.4,  $p = 0.07$ ), ma con significatività borderline, mentre il GFR di partenza era minore in DRV/c (94.4 ± 21.9 ml/min vs. 99.2 ± 25.8 ml/min,  $p = 0.025$ ).

L'andamento del BMI non è risultato significativamente diverso nei due gruppi di pazienti quando confrontati direttamente (Tabella 2). Tuttavia, analizzando separatamente l'andamento del BMI nei pazienti in trattamento con DRV/r e con DRV/c, si è notato come nei primi il BMI sia aumentato in media di 0.3 (±1.2) al T1 ( $p < 0.0001$ ) e di 0.5 (±1.3) al T2 ( $p < 0.0001$ ), mentre nei pazienti in trattamento con DRV/c il BMI è aumentato in media di 0.1 (±1.4) al T1 ( $p = 0.26$ ) e di 0.2 (±2.0) al T2 ( $p = 0.29$ ). Per quanto riguarda il regime di provenienza, i pazienti già in trattamento con PI subivano un aumento di peso inferiore, ma non significativamente, a quelli che provenivano da altri trattamenti (principalmente NNRTI): 0.2 (± 1.1) versus 0.4 (±1.5) a T1, 0.6 (± 1.6) versus 0.3 (±1.5) a T2 ( $p = 0.26$  and  $p = 0.20$  rispettivamente). In particolare i soggetti in DRV/c provenienti da DRV/r presentavano una variazione di BMI pari a +0.2 (± 1.3) e 0.2 (± 1.6), non significative.

Analizzando la differenza tra le due coorti con un modello generale lineare in cui sono stati inserite le variabili differenti tra i due gruppi (età, fattore di rischio, CD4, HIV RNA a T0, ipertensione, ipercolesterolemia e uso di PI nella terapia precedente), gli incrementi rispetto a T0 risultano statisticamente significativi in entrambe le coorti, e principalmente determinate dal livello iniziale di CD4: per i pazienti con CD4 < 200 cellule/mm<sup>3</sup> a T0, la variazione era +0.5 a T1 e +0.8 a T2, per quelli con CD4 compresi tra 200 e 499 cellule/mm<sup>3</sup> i rispettivi valori erano +0.4 e +0.4, e per i soggetti con CD4 iniziali ≥ 500 cellule/mm<sup>3</sup> la variazione era +0.2 e +0.3.

## Discussione

Il presente studio affronta, fra i primi in letteratura, il problema dell'aumento di peso in corso di

**Tabella 1.** Caratteristiche generali della popolazione dello studio, nelle coorti trattate con darunavir/ritonavir (DRV/r) e darunavir/cobicistat (DRV/c).

	Coorte				Tutti		P
	DRV/r		DRV/c		N	%	
	N	%	N	%			
<b>Sesso</b>							
F	107	27.7	45	27.1	152	27.5	0.88
Età (anni), media ± DS	44.9 ± 7.6		49.2 ± 9.6		46.2 ± 8.5		<0.0001
<b>Etnia</b>							
Afro-caraibica	11	2.9	3	1.8	14	2.6	
Caucasica	361	93.5	161	97.0	522	94.6	
Latino-Americana	14	3.6	2	1.2	16	2.9	0.36
<b>Fattore di rischio</b>							
Sessuale	179	46.4	82	49.4	261	47.3	
Tossicodipendenza	166	43.0	52	31.3	218	39.5	
Altro	41	10.6	32	19.3	73	13.2	0.004
<b>Stadio CDC</b>							
A	98	25.4	45	27.1	143	25.9	
B	134	34.7	71	42.8	205	37.1	
C	154	39.9	50	30.1	204	37.0	0.11
<b>CD4 + cellule/mm<sup>3</sup></b>							
<200	145	37.6	14	8.4	159	28.8	
200-499	169	43.8	51	30.7	220	39.9	
≥500	72	18.6	101	60.8	173	31.3	<0.0001
Media ± DS	333 ± 295		614 ± 350		417.7 ± 338.5		<0.0001
<b>HBsAg +</b>	28	7.3	9	5.4	37	6.7	0.42
<b>HCV-Ab +</b>	166	43.0	63	38.0	229	41.5	0.19
<b>Comorbidità</b>							
Iperensione	39	10.1	42	25.3	81	14.7	<0.0001
Diabete	11	2.8	9	5.4	20	3.6	0.14
Ipercolesterolemia	119	30.8	79	47.6	198	35.9	0.0002
<b>HIV-RNA&lt;50 cp/ml</b>	81	21.0	151	90.1	232	42.0	<0.0001
<b>IP nel regime precedente</b>	227	58.8	153	92.2	380	68.8	
<b>Darunavir</b>	0	0	129	84.3	129	34.0	
<b>Atazanavir</b>	63	27.5	15	9.8	78	20.5	
<b>Lopinavir</b>	67	29.5	7	4.6	74	19.5	
<b>FosAmprenavir</b>	34	15.0	2	1.3	36	9.5	
<b>Altro</b>	63	27.8	0	0	63	16.6	<0.0001

S = Deviazione Standard; IP = Inibitori Proteasi

terapie con PI potenziati con il cobicistat. Poiché lo switch da DRV/r a DRV/c è stato recentemente posto in relazione con un significativo vantaggio metabolico in termini di riduzione sia del colesterolo totale, che del colesterolo LDL e dei trigliceridi nei pazienti con ipercolesterolemia (16), il riscontro di uno scarso impatto sul BMI conferma la possibilità di utilizzare questo farmaco anche in pazienti con fattori di rischio cardiovascolari che necessitano di essere trattati con un regime contenente un PI. Il basso impatto metabolico di DRV/c riveste un ruolo particolarmente importante se si considerano le caratteristiche generali dei pazienti che vengono candidati a tale switch nel progetto SCOLTA, caratterizzati da una non trascurabile prevalenza di ipercolesterolemia e ipertensione, noti fattori di rischio cardiovascolare. Tali fattori rispecchiano il profilo del paziente che, nella moderna era di terapia antiretrovirale, invecchia con l'infezione da HIV. Tale profilo appare tanto più evidente quando comparato con quello dei pazienti arruolati un decennio prima nella coorte DRV/r, caratterizzati invece da una più giovane età, da una migliore funzione renale, da minor prevalenza di comorbidità, ma anche da un assetto immunovirologico meno favorevole rispetto ai pazienti delle coorte DRV/c. Proprio per questo non stupisce che nella coorte DRV/r si sia riscontrato un significativo aumento del BMI, atteso nei pazienti con più bassi CD4, e con BMI di partenza più basso (13) e parzialmente interpretabile come un ritorno al benessere e non necessariamente come un effetto non desiderato (3). Tuttavia, dal confronto diretto fra l'andamento del BMI nei pazienti in trattamento con DRV/r e DRV/c, non si evidenziava un andamento del BMI significativamente differente nelle due coorti, anche se la significatività di questo risultato è limitata dal fatto che i pazienti non fossero perfettamente confrontabili per le caratteristiche di base non del tutto sovrapponibili. Infatti, nonostante le due coorti avessero simili caratteristiche demografiche e simile stadio CDC, vi era una significativa differenza nel controllo dell'HIV-RNA al momento dello switch, che riflette un differente uso di DRV/r e DRV/c in due differenti contesti storici, il primo utilizzato più frequentemente in un contesto di fallimento virologico ed il secondo scelto prevalentemente nell'ambito di una strategia di semplificazione nella coorte SCOLTA. Il differente anno di arruolamento dei pazienti rende anche ragione

**Tabella 2.** Andamento del BMI nelle due coorti a confronto.

BMI	Coorte		P
	DRV/r	DRV/c	
	Media±DS	Media±DS	
T0	23.6 ± 4.4	24.4 ± 4.3	0.07
T1	23.9 ± 4.5	24.5 ± 4.7	0.24
T2	24.0 ± 4.3	24.3 ± 4.7	0.56
T1-T0	0.3 ± 1.2	0.1 ± 1.4	0.21
T2-T0	0.5 ± 1.3	0.2 ± 2.0	0.15
T2-T1	0.1 ± 1.0	0.0 ± 1.4	0.32

DS = Deviazione Standard

della maggiore prevalenza di ipertensione ed ipercolesterolemia nei pazienti in DRV/c, arruolati nel periodo più recente, i quali avevano età più avanzata e conseguente maggior rischio di comorbidità (17).

In conclusione, nonostante lo studio sia limitato da un ridotto tempo di follow-up e dall'assenza di notizie cliniche sulle abitudini di vita e dietetiche della popolazione esaminata, esso evidenzia come il problema dell'aumento di peso in corso di terapia antiretrovirale nei pazienti che assumono DRV/c, non sia significativamente differente da quello riscontrato in corso di DRV/r. DRV/c può essere quindi utilizzato nelle strategie di switch terapeutico in alternativa a DRV/c nei pazienti con fattori di rischio per patologie cardiovascolari, che necessitano di un regime ART contenente il PI, senza comportare un aggiuntivo fattore di rischio in termini di aumento del BMI rispetto alla terapia con DRV/r.

### Ringraziamenti

Ringraziamo tutto il gruppo collaborativo CISAI (Coordinamento Italiano Studio Allergie e Infezione da HIV) per il contributo al presente lavoro. Coordinatori: T. Quirino, P. Bonfanti ed E. Ricci. Medici partecipanti allo studio: C. Bellacosa and P. Maggi (Bari); L. Calza (Bologna); C. Abeli and B. Menzaghi (Busto Arsizio); B.M. Celesia (Catania); C. Grosso and A. Stagno (Cesena); F. Vichi and F. Mazzotta (Firenze, S. Maria Annunziata); C. Martinelli (Firenze, Careggi); G. Penco and G. Cassola (Genova, Galliera); A. Di Biagio, L. Taramasso, LA Nicolini (Genova, S. Martino); C. Dentone (San

Remo); C. Molteni (Lecco); L. Palvarini and A. Scalzini (Mantova); L. Carezzi and G. Rizzardini (Milano, Ospedale Sacco, I Divisione); L. Valsecchi and L. Cordier (Milano, Ospedale Sacco, II Divisione); S. Rusconi, Valeria Colombo and M. Galli (Milano, Ospedale Sacco, Clinica Malattie Infettive); M. Franzetti (Padova); G.V. De Socio and A. Sgrelli (Perugia); E. Mazzotta and G. Parruti (Pescara); G.

Madeddu, P. Bagella and M. S. Mura (Sassari); R. Libertone and A. Antinori (Roma); S. Di Giambenedetto (Roma); G. Orofino, M. Guastavigna and P. Caramello (Torino).

### Finanziamenti

Il presente lavoro non ha ricevuto alcun finanziamento da parte di Enti privati o pubblici. ■

### BIBLIOGRAFIA

1. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, et al. *Rising Obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada.* AIDS Res Hum Retrovirus 2016; 32: 50-8.
2. Lakey WC, Yang LY, Yancy W, et al. *From wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV infected persons.* AIDS Res Hum Retroviruses 2013; 29: 435-40.
3. Yuh B, Tate J, Butt AA, et al. *Weight change after antiretroviral therapy and mortality.* Clin Inf Dis 2015; 60: 1852-9.
4. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. *The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy.* HIV Med 2006; 7: 323-30.
5. Madec Y, Szumilin E, Genevier C, et al. *Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries.* AIDS 2009; 23: 853-61.
6. Koethe JR, Limbada MI, Giganti MJ, et al. *Early immunologic response and subsequent survival among malnourished adults receiving antiretroviral therapy in Urban Zambia.* AIDS 2010; 24: 2117-21.
7. Koethe JR, Lusuka A, Giganti MJ, et al. *Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia.* J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 53: 507-13.
8. Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, et al. *Increasing rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemic.* Plos One 2010; 5: e10106.
9. Herrin M, Tate JP, Akgun KM, et al. *Weight gain and incident diabetic among HIV-infected Veterans initiating Antiretroviral Therapy compared with Uninfected individuals.* J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 73: 228-36.
10. Sattler FR, He J, Letendre S, et al. *Abdominal obesity contributes to neurocognitive impairment in HIV-infected patients with increased inflammation and immune activation.* J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 68: 281-88.
11. Norwood J, Turner M, Bofil C, et al. *Weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase Strand transfer inhibitor-based regimens.* J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 76: 527-31.
12. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, et al. *Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effects?* AIDS 2017; 31: 1499-502.
13. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. *Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals.* Open Forum Infect Dis. 2017; 4: ofx239.
14. Bonfanti P, Martinelli C, Ricci E, et al. *An Italian approach to postmarketing monitoring: preliminary results from the SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals) project on the safety of lopinavir/ritonavir.* J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39: 317-20.
15. Menzaghi B, Ricci E, Carezzi L, et al. *Safety and durability in a cohort of HIV-1 positive patients treated with once and twice daily darunavir-based therapy (SCOLTA Project).* Biomed Pharmacother 2013 ; 67: 293-8.
16. Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, Ornella A, Clotet B, Negro E. *Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia.* HIV Med 2017; 18: 782-6.
17. Boccara F. *Cardiovascular health in an aging HIV population.* AIDS. 2017; 31 (Suppl 2): S157-S163.

# Tumore del polmone e infezione da HIV: dallo screening alle terapie innovative

## Lung cancer and HIV infection: from screening to innovative therapies

Silvia Negri, Alessandro G. Fois

UOC di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari

### Riassunto

I tumori rappresentano oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità per il soggetto con infezione da HIV; in particolare, la neoplasia del polmone è una delle più frequenti nell'era della terapia antiretrovirale combinata, causata sia da effetti diretti dell'infezione da HIV che dalla modulazione dell'infiammazione sistemica e dell'immunodeficienza. Il tumore polmonare più frequente nei soggetti HIV positivi e nella popolazione generale è il carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer - NSCLC). Negli ultimi anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari del NSCLC che condizionano la terapia del tumore, alcune delle quali rappresentano un target terapeutico per trattamenti a bersaglio molecolare. Nei pazienti con NSCLC avanzato senza mutazione del recettore per il fattore di crescita epidermoide (epidermal growth factor receptor - EGFR) o riarrangiamento del gene ALK, la scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione di 1- PD-L1, aumentata anche sulla superficie delle cellule T CD4 in pazienti con infezione da HIV. Inibitori di PD-1 potrebbero essere un'opportunità terapeutica nei pazienti con NSCLC e HIV.

### Abstract

*Nowadays tumors represent one of the main causes of morbidity and mortality in HIV patients; in particular, lung cancer is one of the most frequent in the combined antiretroviral therapy era. It is caused by direct effects of HIV infection and by modulation of systemic inflammation and immunodeficiency. The most common lung cancer in HIV-positive subjects and in the general population is NSCLC (non-small cell lung cancer). In recent years, molecular alterations of NSCLC have been identified, some of which represent a therapeutic target for tumor therapy. In patients with advanced NSCLC without EGFR mutation or ALK rearrangement, treatment choice is primarily based on the expression level of PD-L1, that is also increased on the surface of HIV CD4- T cells. PD-1 inhibitors could be a good therapeutic option in patients with NSCLC and HIV.*

### Autore per la corrispondenza:

#### Silvia Negri

UOC di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari, viale San Pietro 43/B, Sassari

silvia.negri86@gmail.com

### Keywords:

HIV infection, lung cancer, treatment, screening

### Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2018; 3(2): 49-54.

DOI: 10.19198/JHA31451

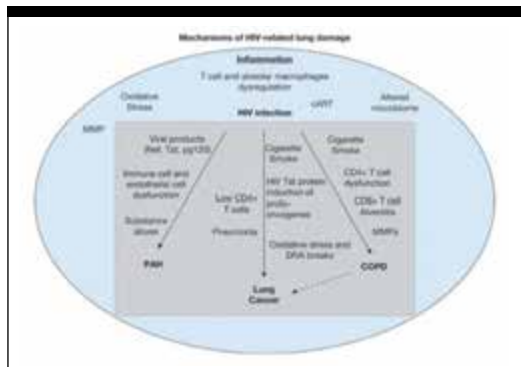
I tumori, sia diagnostici (AIDS defining cancers, ADCs) che non diagnostici per AIDS (Non-ADCs, NADCs), rappresentano oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità per il soggetto con infezione da HIV. Nell'era della terapia antiretrovirale combinata (cART) è progressivamente diminuita l'incidenza degli ADCs ma l'eccesso di rischio per il Sarcoma di Kaposi e per i linfomi non-Hodgkin (non-Hodgkin lymphoma, NHL) rimane elevato anche nei pazienti in risposta virologica alla terapia e con conta dei CD4+ > 500 cellule/ $\mu$ L (1). Il linfoma di Hodgkin, i tumori ano-genitali associati a Human Papilloma Virus (HPV), quale il carcinoma dell'ano, l'epatocarcinoma, il carcinoma del polmone e i carcinomi cutanei non-melanoma, sono i

NADCs più frequenti nella popolazione HIV in corso di ART. L'effetto cancerogeno sinergico dell'invecchiamento e di HIV sta amplificando il rischio e lo spettro dei tumori, con un incremento del 50% dopo i 65 anni rispetto alla popolazione generale della stessa fascia di età e con un aumento dei tumori tipici dell'anziano, quali cancro del polmone, prostata, colon-retto, mammella ed NHL (2). Con l'avvento dell'ART si è ridotta la mortalità dei pazienti HIV in relazione alla diminuzione dell'incidenza e della mortalità legate alle infezioni opportunistiche (3); le infezioni polmonari, in particolare Pneumocystis jirovecii, tubercolosi e polmonite acquisita in comunità, erano tra le principali cause di morte. Con l'avvento della cART, le complicanze

polmonari non infettive, tra cui broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ipertensione arteriosa polmonare e cancro polmonare, sono diventate più frequenti in persone che vivono con l'HIV (PLWH) (4-5).

Con il decremento delle morti infettive, la popolazione con HIV vive più a lungo ed il tumore è diventato una delle principali cause di morbilità e mortalità in questa popolazione di pazienti (6).

I meccanismi alla base dell'aumento dei tassi di malattia polmonare non infettiva sono multifattoriali. Alti tassi di consumo di tabacco e uso di droghe per via endovenosa probabilmente contribuiscono, oltre all'infiammazione polmonare cronica e al successivo stress ossidativo e al danno tissutale (Fig. 1).



**Figura 1.** Danno polmonare indotto da HIV.

Il fumo di tabacco costituisce il più importante fattore di rischio per l'insorgenza di tumore del polmone, e si ritiene sia responsabile dell'85% dei casi osservati.

Molte sostanze di origine lavorativa e/o ambientale (asbesto, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene, radon e altri) sono riconosciuti essere carcinogeni polmonari che spesso, come nel caso dell'amianto, potenziano il loro effetto in presenza di fumo di tabacco. Il ruolo dell'inquinamento atmosferico è oggi riconosciuto come un importante fattore causale per il tumore del polmone, oltre che per numerose altre patologie respiratorie (7). È molto probabile un effetto interattivo e di potenziamento dei cancerogeni presenti nell'ambiente atmosferico e nel fumo di tabacco. Negli ultimi

anni, si è evidenziato il ruolo della predisposizione genetica ed in particolare dei polimorfismi genici, anche se nell'eziologia di questo tumore rimane preponderante il peso dei fattori ambientali.

Il fumo di tabacco contiene oltre 60 agenti cancerogeni noti che causano addotti di DNA, i quali a loro volta portano a mutazioni di TP53, RAS e altri geni implicati nel cancro del polmone. L'ipermetilazione del promotore indotta dal tabacco è un evento epigenetico precoce che è coinvolto nella carcinogenesi polmonare. Oltre ad essere cancerogeno, il fumo di tabacco può avere effetti sul promotore del tumore innescando e mantenendo l'infiammazione cronica attraverso la modulazione della cascata infiammatoria. Il fumo è un fattore di rischio modificabile per il cancro. I pazienti a rischio di HIV hanno tassi di fumo relativamente alti rispetto alla popolazione generale e oltre il 70-85% di alcune popolazioni affette da HIV fumano. Il cancro del polmone nei soggetti HIV positivi non sembra essere strettamente correlato alla conta delle cellule CD4 + o alla carica virale dell'HIV (8-9), tuttavia i dati presenti in letteratura sono contrastanti (10).

Sigel et al. riportano invece che un basso numero di cellule T CD4 ma soprattutto polmonite progressiva sono associati al rischio di cancro del polmone (11).

Il fumo di sigaretta, l'infezione da HIV e l'infiammazione cronica possono aumentare lo stress ossidativo, causando lesioni del DNA e rotture del doppio filamento. L'incorporazione del genoma dell'HIV in cellule infette dipende dalle proteine di riparazione del DNA della cellula ospite. Infatti, le alterazioni indotte dall'HIV in queste proteine di riparazione sono implicate nell'aumento dell'integrazione genomica e della replicazione nelle cellule ospiti. La proteina HIV Tat in vitro può indurre espressione di proto-oncogeni (c-myc, c-fos, c-jun) e down regolano il gene soppressore del tumore p53 (12).

Sebbene la cART possa avere effetti genotossici, non è stata trovata alcuna associazione tra cART e rischio di cancro del polmone e la cART precoce è associata con un rischio ridotto.

La BPCO è un fattore di rischio per il cancro del polmone, indipendentemente dal fumo, nelle persone non infette da HIV (13). I soggetti con infezione da HIV sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare BPCO, probabilmente a causa di tassi

di fumo più elevati, aumento dell'infiammazione polmonare a causa di disfunzioni o aumento dei livelli di attività dei CD8 o di effetti deleteri di infezioni polmonari ricorrenti o croniche.

La patologia dell'HIV nei polmoni è determinata dall'infezione delle cellule T CD4 + e dei macrofagi alveolari, che svolgono un ruolo importante nello sviluppo della malattia polmonare (14-15).

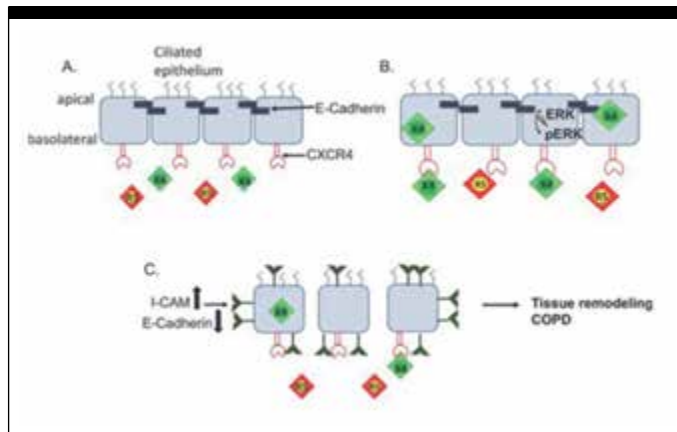
L'infezione da HIV risulta dall'integrazione del materiale genetico virale nel genoma cellulare. Questa integrazione può modificare l'espressione genica e la risposta immunitaria (16), altera la funzione delle cellule epiteliali delle vie aeree alterando l'adesione delle cellule e aumentando l'espressione di mediatori dell'infiammazione (17). Quindi l'infezione da HIV contribuisce alla malattia polmonare sia tramite effetti diretti dell'infezione che attraverso la modulazione dell'infiammazione sistemica e dell'immunodeficienza (Fig 2).

L'infezione da HIV è associata ad una alveolite da cellule T CD8 + che si verifica sia nei pazienti asintomatici che in quelli con sintomi respiratori e progressione della malattia da HIV.

Molte di queste cellule T citotossiche sono dirette contro cellule HIV o altri agenti patogeni opportunistici (es. Citomegalovirus, Pneumocystis) . Le cellule T CD8 + polmonari sembrano essere disfunzionali, esprimendo alti livelli del marker PD-1, in assenza di terapia antivirale.

Tuttavia, le cellule T CD8 + mantengono la capacità di secernere citochine effettrici proinfiammatorie in risposta agli antigeni dell'HIV in condizioni di scarso controllo virale e dopo la soppressione virale. Quindi, la presenza di linfociti terminalmente differenziati nei polmoni contribuisce ad infiammazione locale in risposta all'HIV stesso, così come ad altri patogeni. L'infezione da HIV può causare infiammazioni polmonari anche in altri modi. Ad esempio, i macrofagi alveolari (AM) sono infetti da HIV e le cellule infettate hanno una funzione fagocitaria alterata nonché un burst ossidativo anormale e una secrezione di citochine.

Il polmone è particolarmente a rischio di danni a causa dell'eccessivo stress ossidativo, perché è direttamente esposto all'ossigeno, agli inquinanti inalati e al microbioma. Livelli più elevati di marcatori di stress ossidativo e bassi livelli di glutazione antiossidante si riscontrano nei fumatori, così come nei pazienti con BPCO e /o HIV. L'infezione da HIV è associata a tassi elevati di stress



**Figura 2.** L'infezione da HIV altera la funzione delle cellule epiteliali delle vie aeree modificando l'adesione delle cellule e aumentando l'espressione di mediatori dell'infiammazione (17)

ossidativo (18), che può essere dovuto agli effetti diretti delle proteine virali gp120 e Tat sull'epitelio polmonare. L'uso di alcool e tabacco da parte di pazienti infetti da HIV contribuisce allo stress ossidativo, potenzialmente attraverso il coinvolgimento di vie antiossidanti e del sistema del citocromo P450.

Inoltre il fumo di sigaretta è coinvolto nella patogenesi dell'enfisema con la sovraespressione di metalloproteinasi della matrice (Matrix MetalloProteinase – MMP) MMP-9 o MMP-1; la riduzione, invece, di MMP-12 è un fattore protettivo dall'enfisema indotto dal fumo (19).

È noto che l'MMP-12 sia abbastanza reattivo alla cessazione dell'abitudine tabagica, e se questa proteasi ha un ruolo importante nella malattia polmonare mediata da HIV, la cessazione del fumo può comportare un ulteriore impatto significativo in questa coorte di pazienti.

Tutti i soggetti HIV devono essere regolarmente sottoposti a programmi di prevenzione per lo sviluppo del tumore del polmone come la cessazione dell'abitudine tabagica e a programmi di screening raccomandati come l'esecuzione di una tomografia computerizzata spirale a basso dosaggio a cadenza annuale in pazienti fumatori, con storia di > 30 pacchi di sigarette/anno, se ex-fumatori entro 15 anni dalla cessazione, età > 40 aa (20-21).

L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale di tutti i tumori, compresi i NADCs, con un aumento del loro rischio, della loro aggres-



sività biologica e della mortalità, correlati con l'entità del deficit immunitario stesso.

Tra i NADCs polmonari, quello maggiormente rappresentato è il NSCLC, seguito poi da carcinoma polmonare a piccole cellule (small cell lung cancer - SCLC). Il NSCLC è anche il tumore polmonare più frequente pari all'85% di quelli diagnosticati nella popolazione generale (22)

Smith et al. (23) hanno descritto che, dopo la diagnosi di NSCLC, la sopravvivenza era di 4 mesi per PLWH e 10 mesi per gli individui HIV-negativi, con probabilità di sopravvivenza a cinque anni rispettivamente del 9,1% e del 17,9% per PLWH e per gli individui HIV-negativi. Gli stessi autori hanno anche osservato che la diagnosi di NSCLC avveniva in una più giovane età rispetto ai pazienti HIV negativi, dato confermato anche da precedenti ricerche (24-27).

La maggior parte dei pazienti con cancro del polmone associato ad HIV è sintomatica alla diagnosi. Questo è probabilmente legato alla fase avanzata della malattia nel momento in cui viene diagnosticato il tumore polmonare. I disturbi respiratori sono particolarmente frequenti e includono in particolare tosse (40-86%), dolore toracico (25-75%) e dispnea (10-57%) (28-30). L'astenia è sempre presente e il 10-30% dei pazienti avrà anche emottisi. I segni e i sintomi del cancro del polmone tra le persone con infezione da HIV rispecchiano quelle dei controlli per il cancro del polmone abbinati per età (31). Il 70-90% dei pazienti affetti da tumore polmonare e HIV hanno diagnosi localmente avanzate o carcinoma metastatico (stadio IIIB o IV) (32).

Lo studio START ha confermato che l'inizio precoce della cART riduce il rischio di eventi AIDS/non AIDS (33). Nei pazienti che iniziano la terapia con CD4+ >500 cellule/ $\mu$ L, il rischio neoplastico si riduce del 64% per tutti i tumori e del 74% per i tumori associati a virus cancerogeni (33). La disponibilità di una terapia antiretrovirale efficace ha reso razionale la sua associazione con la terapia anti-blastica, garantendo benefici sulla risposta della terapia antitumorale e sulla sopravvivenza a lungo termine.

L'instabilità genomica delle cellule tumorali, vale a dire la propensione delle cellule tumorali di accumulare alterazioni genetiche nel tempo, favorisce lo sviluppo di cloni immunogenici, che sono riconosciuti dalle cellule del sistema immunitario. Le

cellule dendritiche e le cellule presentanti l'antigene stimolano, a loro volta, le cellule T CD8+, che attivano quei meccanismi normalmente impiegati per eliminare virus e batteri. La conseguenza è la morte delle cellule tumorali.

Per prevenire il danno tissutale, derivato da una prolungata attivazione del sistema immunitario, durante l'evoluzione, sono stati selezionati dei pathways che modulano e spengono la risposta immunitaria. Tra questi, il checkpoint PD-1/PD-L1 inibisce l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e viene sfruttato dalle cellule tumorali per sfuggirvi.

Farmaci che inibiscono il checkpoint PD-1 distruggono questi pathway inibitori e ripristinano l'attività antitumorale delle cellule T (34).

Negli ultimi 10 anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari del NSCLC che condizionano la terapia del tumore, alcune delle quali rappresentano un target terapeutico per trattamenti a bersaglio molecolare (35,36).

Nei pazienti con NSCLC avanzato senza mutazione di EGFR o riarrangiamento ALK, la scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione di PD-L1, sull'istologia e sulle condizioni del paziente. Nei pazienti con buon performance status (ECOG 0-1) e con livello di espressione di PD-L1  $\geq$  50%, indipendentemente dall'istotipo, il trattamento di scelta in prima linea è rappresentato dall'agente anti PD-1 pembrolizumab (37).

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, il trattamento con nivolumab, altro inibitore PD-1 (indipendentemente dall'espressione di PD-L1) o con pembrolizumab (in presenza di espressione di PD-L $\geq$ 1%) dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

L'espressione di PD-1 è anche aumentata sulla superficie delle cellule T CD4 in pazienti con infezione da HIV (38). La maggior parte degli studi clinici che hanno usato inibitori PD-1 e PDL-1 hanno escluso però i pazienti con HIV.

Porichis et al, (39) hanno dimostrato che le multiple funzioni effettrici delle cellule T CD4 HIV specifiche sono inibite da PD-1 e possono essere ripristinate dal blocco PD-L1.

Esaminando le cellule CD8 HIV-specifiche di pazienti sieropositivi non ancora in terapia, è stato verificato che in questi linfociti il recettore PD-1

era iperespresso, e che ciò riduceva la capacità delle cellule CD8 di proliferare in risposta all'infezione virale. Non solo, la sovraespressione del recettore PD-1 era associata a un'aumentata carica virale e a livelli ridotti di cellule T CD4.

Successivamente, analizzando campioni di sangue prelevati da pazienti prima e dopo la cura, è stato osservato che il trattamento antiretrovirale riusciva a ridurre l'espressione del recettore PD-1. E utilizzando anticorpi specificatamente diretti contro lo stesso recettore, è stato rilevato che si ripristinava la capacità delle cellule CD8 di moltiplicarsi in risposta al virus e che aumentavano anche le cellule CD4 HIV-specifiche.

Ostios-Garcia et al. (40), hanno analizzato sette pazienti con NSCLC metastatico e infezione da HIV trattati con inibitori PD-1 nivolumab (due casi)

o pembrolizumab (cinque casi di cui tre trattati in prima linea). Risposte parziali agli inibitori del checkpoint immunitario sono state osservate in tre dei sette casi. Tra quattro pazienti con PD-L1  $\geq 50\%$ , tre hanno avuto una risposta parziale. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia antiretrovirale durante il trattamento anti-PD-1. Nessuno dei pazienti ha presentato eventi avversi immuno-mediati di grado 3 e 4 e nessuno ha interrotto o sospeso le dosi degli inibitori del PD-1 a causa di tossicità.

Nivolumab e pembrolizumab sembrerebbero essere una terapia indicata nei pazienti con NSCLC e HIV ma saranno necessari studi più ampi per determinare la sicurezza e l'efficacia complessive di inibitori del checkpoint immunitario tra i malati di tumore polmonare ed HIV (40). ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Yanik E, Achenbach CJ, Gopal S et al. *Changes in Clinical Context for Kaposi' Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People with HIV Infection in the United States*. J Clin Oncol 2016; 34: 3276-83.
2. Yanik E, Hormuzd A, Engels A et al. *Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States*. AIDS. 2016; 30: 1663-8.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy*. N Engl J Med. 2011; 365(6): 493-505.
4. Grubb JR, Moorman AC, Baker RK et al. *The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy*. AIDS. 2006; 20: 1095-107.
5. Crothers, K., Thompson, B.W., Burkhardt, K. et al. *HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy*. Proc Am Thorac Soc. 2011; 8: 275-81.
6. Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. *Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey*. Clin Infect Dis. 2009; 48(5): 633-9.
7. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R et al. *Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)*. Lancet Oncol. 2013; 14: 813-22.
8. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, et al. *Elevated risk of lung cancer among people with AIDS*. AIDS. 2007; 21: 207-13.
9. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. *HIV as an independent risk factor for incident lung cancer*. AIDS. 2012; 26: 1017-25.
10. Pakkala S, Chen Z, Rimland D, et al. *Human immunodeficiency virus-associated lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy*. Cancer. 2012; 118: 164-72.
11. Sigel K, Makinson, A, Thaler J. *Lung cancer in persons with HIV*. Curr Opin HIV AIDS. 2017; 12: 31-8.
12. el-Solh A, Kumar NM, Nair MP et al. *An RGD containing peptide from HIV-1 Tat-(65-80) modulates protooncogene expression in human bronchoalveolar carcinoma cell line, A549*. Immunol Invest. 1997; 26: 351-70.
13. Hooker CM, Meguid RA, Hulbert A, et al. *Human immunodeficiency virus infection as a prognostic factor in surgical patients with non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg. 2012; 93: 405-12.
14. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR et al. *HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells*. Nature. 2002; 417: 95-8.
15. Le Douce V, Herbein G, Rohr O et al. *Molecular mechanisms of HIV-1 persistence in the monocyte-macrophage lineage*. Retrovirology. 2010; 7: 32.
16. Sherrill-Mix S, Ocwieja KE, and Bushman FD *Gene activity in primary T cells infected with HIV89.6: intron retention and induction of genomic repeats*. Retrovirology. 2015; 12: 79
17. Brune KA, Ferreira F, Mandke P et al. *HIV impairs lung epithelial integrity and enters the epithelium to promote chronic lung inflammation*. PLoS One. 2016; 11: e0149679.
18. Porter KM and Sutliff RL *HIV-1, reactive oxygen species, and vascular complications*. Free Radic Biol Med. 2012; 53: 143-59.
19. Foronjy R, Nkyimbeng T, Wallace A et al. *Transgenic expression of matrix metalloproteinase-9 causes adult-onset emphysema in mice associated with the loss of alveolar elastin*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008; 294(6): L1149-57.

20. Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R et al. *Cancer prevention in HIV-infected patients*. *Semin Oncol* 2016; 43: 173-88.
21. Aberle DR, Abtin F, Brown K. *Computed Tomography Screening for Lung Cancer: has it finally arrived? Implications of the National Lung Screening Trial*. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1002-8.
22. Wang YH, Shen XD *Human immunodeficiency virus infection and mortality risk among lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(15): e0361.
23. Smith DM, Salters KA, Eyawo O, *Mortality among people living with HIV/AIDS with non-small-cell lung cancer in the modern HAART Era*. *AIDS Care*. 2018; 30: 936-42
24. Engels EA, Brock MV, Chen J et al. *Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals*. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 1383-8.
25. Hooker CM, Meguid RA, Hulbert, A et al. *Human immunodeficiency virus infection as a prognostic factor in surgical patients with Non-small cell lung cancer*. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012; 93: 405–12.
26. Makinson A, Tenon JC, Eymard-Duvernay S et al. *Human immunodeficiency virus infection and Non-small cell lung cancer: Survival and toxicity of antineoplastic chemotherapy in a cohort study*. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 1022-9.
27. Suneja G, Shiels M S, Melville SK et al. *Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals*. *AIDS*. 2013; 27: 459-68.
28. D'Jaen G, Pantanowitz L, Bower M, et al. *Human Immunodeficiency Virus–Associated Primary Lung Cancer in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: A Multi-Institutional Collaboration*. *Clin Lung Cancer*. 2010; 11: 396–404.
29. Ruiz M. *Lung Cancer in HIV-Infected Patients: The Experience of an Urban Clinic*. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2010; 9: 214–7.
30. Cadranel J, Garfield D, Lavolé A et al. *Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges*. *Thorax*. 2006; 61: 1000–8.
31. Karp J, Profeta G, Marantz PR, et al. *Lung cancer in patients with immunodeficiency syndrome*. *Chest*. 1993; 103: 410–3.
32. Mani D, Haigentz M Jr., and Aboulaia DM. *Lung Cancer in HIV Infection*. *Clin Lung Cancer*. 2012; 13: 6–13.
33. *The INSIGHT-START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. *N Engl J Med*. 2015; 373: 795-807.
34. Pardoll DM. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-64.
35. *Cancer genome atlas research network Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma*. *Nature*. 2014; 511: 543-50.
36. *Cancer genome atlas research network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers*. *Nature*. 2012; 489: 519-25.
37. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. *Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 Positive non-small-cell lung cancers*. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1823-33.
38. Macatangay BJ, *Rinaldo CR PD-1 blockade: A promising immunotherapy for HIV?* *Cellscience* 2009; 5: 61-5.
39. Porichis F, Kwon DS, Zupkosky J et al. *Responsiveness of HIV-specific CD4 T cells to PD-1 blockade*. *Blood*. 2011; 118(4): 965-74.
40. Ostios-Garcia L, Faig J, Leonardi GC et al. *Safety and Efficacy of PD-1 Inhibitors Among HIV-Positive Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*. 2018; 6. pii: S1556-0864(18)30270-3

# Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:

**redazione@jhamagazine.net**

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –

**www.jhamagazine.net**

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE) Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** - Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

## Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (**Riassunto**) che in inglese (**Abstract**).

Stile e formato:

- formato **DOC, DOCX** o **RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

## Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. **Keywords:** 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto:** come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro  
Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel
- **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

## Lunghezza degli articoli

---

### Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

### Minority report, Report da congressi

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

### Casi clinici

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

### Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

### Lettere all'Editore:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

## Bibliografia

---

### Articoli standard:

- **fino a sei autori**, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- **titolo originale**. Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- **nome della rivista**, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity**. AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor**. Clin Ther 2008; 30:1747–65.

### Libri e monografie:

- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS**. Springer New York, 2014.

### Conference paper:

- come gli articoli standard

### Risorse online:

- come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia**. [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).