

NELL'ABISSO

I survey realizzati da Nadir nel 2017 e nel 2019 ci hanno permesso di conoscere le necessità delle persone con HIV, tra cui i nuovi riferimenti socio-assistenziali per affrontare i problemi di salute che emergono col passare del tempo e che mettono alla prova il benessere fisico e mentale.

Fino a poco tempo fa, l'assistenza sanitaria riusciva a gestire la salute fisica delle persone con HIV, mentre quella mentale, da insufficiente è passata ad essere assente. Il benessere mentale è sempre stato ignorato, malgrado sia proprio il motore del benessere fin dalla diagnosi, dall'impatto con la sieropositività.

Oggi non riusciamo più a ottenere un'assistenza interdisciplinare. Accade giorno dopo giorno, in modo inesorabile, senza nessun pudore, le PLWH, come tutte le cronicità, devono ricorrere al "privato". Oltre a dover ringraziare per la sincerità, lottiamo contro muri di gomma.

A marcia indietro, care istituzioni, riceviamo notizie che esiste l'inclusione, l'innovazione, mentre il SSN copre la metà delle spese di cui si fa carico il sistema tedesco.

Nel frattempo, il mondo celebra il 1° marzo come Giornata Contro la Discriminazione con l'obiettivo di "proteggere la salute di tutti, in quanto l'equità e l'inclusione sono i concetti di base per una risposta efficace all'HIV/AIDS e alle epidemie correlate in qualsiasi angolo del pianeta. Diventa più sconcertante quando leggiamo quali sono gli obiettivi UNAIDS 2025 e quelli dell' ONU 2030 e non possiamo fare a meno di sentire che viviamo su una superficie staccata dal mondo, in una zona oscura ove la salute è un concetto regionale e non universale, di una società gravemente colpita dalla schizofrenia che ancora non ha idea di quante realtà è costretta a vivere.

Volevamo essere di aiuto per le persone con HIV che continuano a vivere usufruendo dei vantaggi della ricerca, superando con difficoltà la vecchia equazione che legava inesorabilmente infezione e morte... ora vediamo il 4° novanta sparire come in un qualsiasi tramonto.



2 LINEE GUIDA TEST INTEGRATI:
HIV, HBV, HCV

5 CROI 2024:
TENDENZE DELLA RICERCA

11 CROI:
COMMUNITY BREAKFAST CLUB

12 STUDIO BIC ICONA:
RISULTATI A LUNGO TERMINE

14 U = U:
VALUTAZIONE DELL'IMPATTO

15 3rd GERIATRIC CONFERENCE

16 IST IN GRAVE AUMENTO

HIV | HBV | HCV

LINEE GUIDA PER I TEST INTEGRATI

Le linee guida dell'ECDC sui test integrati per l'epatite B (HBV), l'epatite C (HCV) e l'HIV sostengono i paesi nello sforzo globale per combattere l'epatite virale ed eliminare l'HIV come minaccia per la salute pubblica entro il 2030. Attualmente, raggiungere e testare le persone a rischio di infezione da HIV, HBV o HCV è ancora una sfida per la salute pubblica in tutta Europa.

Aumentare la copertura e la diffusione dei test, in particolare per le persone più a rischio, è un elemento essenziale di qualsiasi strategia per eliminare l'HIV, l'HBV e l'HCV nell'Unione europea e nello Spazio economico europeo (UE/SEE).

Al fine di interrompere catene di trasmissione esistenti e prevenire ulteriori infezioni, l'Europa deve concentrarsi maggiormente sulla stretta collaborazione con le popolazioni vulnerabili. Ciò migliorerà gli sforzi per identificare coloro che sono infetti ma non diagnosticati e collegarli a servizi sanitari adeguati.

I presenti orientamenti forniscono ai paesi dell'UE/SEE le più recenti evidenze scientifiche per contribuire a sviluppare, attuare, monitorare e valutare le linee guida e i programmi nazionali o locali per i test dell'HIV, dell'HBV e dell'HCV.

Offre una gamma di opzioni basate sull'evidenza per la progettazione di interventi di test in diversi contesti e popolazioni e supporta la variazione e l'integrazione dei servizi di collaudo.

Perché i test integrati?

I tre virus hanno modalità di trasmissione comuni, con sovrapposizioni significative nei gruppi di popolazione colpiti e alti livelli di co-infezione. I test integrati riflettono anche i modelli esistenti di fornitura dei servizi nei paesi dell'UE/SEE e un crescente movimento per integrare i test per l'HIV, l'HBV e l'HCV, la prevenzione e il collegamento alle cure.

Per massimizzare i benefici del trattamento individuale di tutte e tre le infezioni, è fondamentale testare e diagnosticare le persone il prima possibile nel corso dell'infezione, il che è impegnativo poiché queste infezioni possono in genere essere asintomatiche per anni.

Le linee guida dell'ECDC raccomandano lo sviluppo di una strategia o di un programma nazionale integrato di HIV, HBV e HCV.

Tali strategie o programmi di prova integrati dovrebbero applicare i sei principi fondamentali di prova, rispettare le esigenze individuali delle persone testate e incorporare interventi basati sull'evidenza. Il successo nell'aumentare la diffusione dei test dovrebbe contribuire in modo considerevole all'eliminazione dell'HIV e alla lotta contro l'epatite virale entro il 2030.

In questo contesto, ci sono sei principi generali per i programmi di test per l'HIV, l'HBV e l'HCV:

- Un'efficace strategia nazionale di test, che comprenda un quadro di monitoraggio e valutazione, è fondamentale per dare una risposta all'infezione da HIV, HBV e HCV.
- I test dovrebbero essere accessibili, volontari, riservati e subordinati al consenso informato.
- Devono essere disponibili informazioni adeguate prima e dopo la prova.
- Il collegamento all'assistenza è una parte fondamentale di un programma di test efficace.
- Normalizzare i test per l'HIV, l'HBV e l'HCV in tutti i contesti sanitari;
- Coloro che effettuano il test per l'HIV dovrebbero ricevere formazione e informazioni adeguate.

Le linee guida, in breve, si basano sul documento di orientamento completo che esamina la logica di tutti gli interventi chiave e fornisce la base di prove per i presenti orientamenti.



Combattenti, Francesco Verrengia

Chi testare?

Le linee guida identificano i seguenti gruppi di popolazione idonei per i test mirati per l'HIV, l'HBV e l'HCV a causa di rischio più elevato di infezione: uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM), persone transessuali, persone che fanno uso di sostanze per via parenterale, migranti, contatti di persone a cui è stato diagnosticato l'HBV e/o l'HCV, persone senza fissa dimora, operatori/operatrici del sesso, persone detenute, donne in gravidanza, pazienti in emodialisi, persone che hanno ricevuto emoderivati, organi o sono state sottoposte a interventi chirurgici senza ricevere le norme di sicurezza.

Normalizzazione dei test

Offrire nella routine i test HIV, HBV e HCV aiuta a ridurre la stigmatizzazione e a aumentarne la diffusione.

L'applicazione di questo metodo guidato dagli indicatori epidemiologici fornisce un utile complemento diagnostico alle persone che hanno comportamenti ad alto rischio. Inoltre, riduce il pregiudizio degli operatori sanitario verso queste popolazioni.

Dove fare il test?

Le linee guida dell'ECDC delineano dove, come e quando eseguire il test per l'epatite virale e l'HIV fornendo dati e strategie applicabili alle strutture sanitarie

nonché a strutture extraospedaliere.

Test in contesti comunitari

I servizi di test basati sulla comunità si riferiscono a programmi e servizi che offrono i test HIV e/o HBV, HCV al di fuori delle strutture sanitarie formali, (ad esempio ai check point community based, farmacie, carceri e a quelli della medicina territoriale. Sono concepiti per rivolgersi a gruppi specifici di popolazioni.

I test integrati e i test rapidi possono essere offerti a tutti coloro che accedono ai servizi di riduzione del danno per motivi di tossicodipendenza.

Test in ambito ospedaliero

I test per l'HIV, l'HBV e l'HCV in ambito ospedaliero sono generalmente accettati dai pazienti e dal personale.

Offrire test integrati alle persone che frequentano gli ospedali se identificati come membri di determinati popolazioni a rischio, se presentano sintomi clinici indicativi di una delle tre infezioni o hanno marcatori di laboratorio (compresi gli enzimi epatici elevati) compatibili con l'epatite acuta o cronica o se mostrano una condizione indicatore dell'HIV, inclusa un'infezione sessualmente trasmissibile.

Perché dobbiamo migliorare i test per l'HIV e le epatiti virali?

Una persona su due che vive con l'HIV è diagnosticata tardivamente nel corso dell'infezione. Gran parte dei 9 milioni di europei che vivono con l'epatite B cronica o la cura non sanno di essere infetti.

Perché il test integrato per l'HIV e le epatiti virali?

I tre virus hanno in comune le modalità di trasmissione. Lo screening per l'HBV, l'HCV e l'HIV consentono sinergie in tempi di scarsità di risorse.

Quali sono i vantaggi del test e della diagnosi precoce?

Il test è un punto di ingresso al trattamento e alla cura. Un trattamento efficace sopprime il virus, migliora la salute delle persone sottoposte al test e impedisce futuri contagi.

Alcuni dati indicano che i test di routine nei reparti di emergenza possono essere utili, compresi i test universali e gli auto test per i pazienti e per il personale ospedaliero, ma non sono supportati da studi ad hoc.



Frequenza dei test

Per le persone a rischio di infezione da HIV, almeno una volta all'anno e fino a ogni tre mesi, a seconda del comportamento sessuale, anamnesi di infezioni sessualmente trasmissibili, uso di farmaci pre- o post-esposizione (PrEP, PEP) e prevalenza/incidenza locale dell'HIV. Frequenza dei test.

Per le persone a rischio di infezione da HBV – testare le persone a rischio che non hanno avuto un ciclo completo di HBV vaccinazioni in base all'anamnesi vaccinale. Si consiglia di ripetere il test fino a ogni 6-12 mesi solo in caso di un rischio continuo sia per le persone non vaccinate che per i non responder ai vaccini.

Per le persone a rischio di infezione da HCV, prendere in considerazione la possibilità di sottoporre a test tutte le lavoratrici del sesso, le persone che si iniettano droghe, le persone trans, detenuti e migranti, e altre popolazioni a rischio ogni 6 -12 mesi a seconda del profilo di rischio.

Auto campionamento e autotest

L'auto campionamento per HIV, HBV e HCV, compreso l'eventuale campionamento integrato, è probabilmente accettabile tra le persone più a rischio e può contribuire ad aumentare la copertura dei test e l'individuazione dei casi.

Sono opzioni aggiuntive che offrono flessibilità e privacy alle persone che eseguono un test iniziale per l'HIV, l'HBV e l'HCV a casa propria o in un luogo che ritengono conveniente.

Ad oggi, ci sono poche evidenze scientifiche sull'efficacia dell'auto campionamento, in particolare per quanto riguarda l'HCV e l'HBV, per trarre conclusioni definitive in merito all'applicazione di strategie mirate.

Ci sono prove limitate che il kit distribuito alle persone che frequentano una clinica per le malattie sessualmente trasmissibili così come tra gli uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM) possa aumentare la copertura e la frequenza dei test.

Rapporto parziale delle linee guida europee Public health and social measures for health emergencies and pandemics in the EU/EEA: recommendations for strengthening preparedness planning, 20 Mar 2024

Nadir ricorda Stefano Pieralli, fondatore e vicepresidente di PLUS APS, membro del CTS



n. 98 PRIMAVERA 2024

Direttore responsabile
Filippo von Schlösser
Redazione
David Osorio
Filippo von Schlösser

COMITATO SCIENTIFICO

Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli, Sean Hosen (C), Francois Houyez, (F), Martin Markovitz (USA), Stefano Vella, Cristina Mussini, Fabrizio Starace.

GRAFICA
GL DESIGN

SUPERVISIONE TESTI E GRAFICA
David Osorio

STAMPA
Toara S.r.l. - Roma

EDITORE
Associazione Nadir ETS
Via Panama, 88 - 00198 Roma
C.F.: 96361480583
P.Iva: 078531002

Le fotografie non sono soggette a royalties e sono pagate quando dovuto. La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali di Nadir ETS.

Le opinioni espresse sono di esclusiva responsabilità degli autori e sono soggette all'approvazione del comitato scientifico.

È possibile abbonarsi gratuitamente a Delta tramite: oppure scrivendo a: redazione@nadironlus.org L'indirizzo è valido anche per altre richieste segnalazioni di farmacovigilanza.

Questa iniziativa è stata resa possibile grazie al contributo incondizionato di ViiV Healthcare



L'apertura di questa edizione è stata segnata dalla calda accoglienza che la sala ha dedicato alla persona che ha portato la voce del Sexual Minorities Uganda, ove tuttora non è stata abrogata la legge che perseguita penalmente chiunque abbia rapporti sessuali con persone dello stesso sesso.

Meno accogliente la clamorosa reazione della sala di fronte al membro ufficiale del governo dell'Uganda, quando sfacciatamente ha dichiarato che sia la PrEP, sia la terapia sono normalmente somministrate nel Paese.

È noto, infatti, che nessuno osa accedere ai servizi sanitari, dato che il bisogno di terapia o profilassi si traduce in un'automatica auto-accusa che consegna alle autorità la persona che sarà condannata alla prigione nelle condizioni più infamanti. È stata data notizia che anche Namibia e Ghana stanno per approvare leggi omofobe simili.

La Partecipazione

L'Istituto di Sanità Americano ha incontrato nello spazio dedicato agli incontri con la community il Dr. Laron Nelson per discutere di ricerca, della prevenzione dell'HIV e di un nuovo studio (**HPTN 096 Exit Disclaimer**) che sta conducendo per ridurre i tassi di HIV tra gli MSM di colore che hanno rapporti sessuali nel sud degli Stati Uniti. Il dottor Nelson (**Yale School of Nursing**) ha parlato con Louis Shackelford dell'HVTN chiedendo quale sia l'aspetto cruciale del coinvolgimento della community nel disegno e nel raggiungimento di risultati negli studi clinici. In particolare, il Dr. Nelson ha citato lo studio sull'anello vaginale dapirvina che sta ottenendo risultati esemplari in quanto è stato disegnato con l'aiuto della comunità. Auspica, pertanto, che la ricerca applichi un semplice criterio che deve diventare sempre più basilare e di routine: "ascoltare" ed in seguito, "correggere i propri piani" mettendoli in sintonia con le necessità espresse dalla comunità.

Verso una cura

In molte sessioni della CROI è stato detto che, ora che le PLWH vivono più a lungo, tra i tanti obiettivi per superare le difficoltà dell'epidemia, vi è quello sul quale si è dedicata poco la ricerca: la strategia per annullare i danni a lungo termine dell'infiammazione cronica e della ricostituzione immunitaria.

In attesa di riuscire a trovare la cura e il vaccino per l'HIV, la ricerca si concentra nella ricerca di uno strumento che riesca almeno a bloccare il virus, dopo avergli impedito la replicazione.

Si è usato il termine "block and lock" per descrivere questa strategia che per lo meno riesca ad evitare infiammazione e "tempesta citochinica" che a lungo termine causa la possibile accelerazione dell'invecchiamento precoce con tutte le patologie che ne derivano. Dunque, dopo una vittoria sulla quantità di vita, è necessario un passo avanti verso la qualità della vita.

Prevenzione delle IST: la nuova sfida

Sembra inutile descrivere quanto successo abbia avuto alla CROI 2024 il rapporto del programma **doxyPEP**, lanciato a San Francisco, accessibile a tutti negli USA.

Il primo studio presentato nel 2022 in Europa lasciando perplessi molti ricercatori sull'assunzione dell'antibiotico doxiciclina dopo il rapporto sessuale. Ora sono stati riportati altri dati aggiornati che mostrano come tale strategia di prevenzione abbia ridotto l'incidenza delle infezioni sessualmente trasmissibili (IST), nel mondo reale.

Nell'ottobre 2022, San Francisco era stata la prima città a raccomandare la profilassi post-esposizione con doxyciclina, o doxyPEP, per uomini gay, bisessuali e transgender. Nel corso dell'anno successivo, i casi di clamidia e sifilide sono diminuiti e si è registrato un lieve calo di prevalenza della gonorrea. I risultati della pratica e delle analisi su tutta la popolazione sono coerenti con i risultati di recenti studi clinici e afferma che doxyPEP è richiesto e sta già avendo un impatto sull'incidenza delle IST.

DoxyPEP (randomizzato in doppio cieco) prevede l'assunzione di una singola dose da 200 mg di doxiciclina entro 72 ore dal rapporto sessuale. Nel 2017, il prof Molina di Parigi aveva riferito che la doxyPEP ha ridotto il rischio di clamidia e sifilide di circa il 70% per gli uomini gay e bisessuali nello studio IPERGAY sulla profilassi pre-esposizione (PrEP).

Lo studio **DoxyPREP** ha arruolato più di 500 uomini HIV + o HIV – che assumevano PrEP. Tra i partecipanti HIV- le riduzioni delle infezioni sono state dell'88%, 87% e 55%.

Ieri i risultati finali dello studio **DoxyVAC** hanno dimostrato che l'antibiotico diminuisce il rischio di clamidia dell'86% e di sifilide del 79%, di gonorrea solo del 33%, mentre ha anche scoperto che il vaccino non fornisce una protezione significativa contro la gonorrea.

Luetkemeyer ha riportato i risultati di un'estensione in aperto dello studio, dimostrando che la riduzione del rischio di IST è stata sostenuta nel braccio che assumeva la doxiciclina.

Sull'onda dei primi dati del 2022, il CDC aveva emesso le prime linee guida sulla doxyPEP. La raccomandazione è diretta agli MSM e alle donne transgender che hanno avuto una IST in passato. L'uso della doxiciclina è aumentato costantemente, raggiungendo solo a San Francisco 1209 persone (39% di tutti gli utilizzatori di PrEP) entro settembre 2023.

Tra le persone che hanno iniziato il trattamento con doxyPEP, l'incidenza complessiva delle malattie sessualmente trasmissibili è scesa dal 18% all'8%, con una diminuzione del 58% della gonorrea.

Nel mondo reale, così come nello studio, la diminuzione è stata maggiore per la clamidia (un calo del 67%) e per la sifilide (un calo del 78%) che per la gonorrea (un calo dell'11% che non era statisticamente significativo). Gli studi dimostrano l'evidenza dell'efficacia di interventi con l'antibiotico come Profilassi post esposizione.

NOTA: Questo articolo non intende essere un suggerimento per la prevenzione di IST con l'uso di antibiotici, ma dà un'informazione di quanto si tenti di ridurre stigma e infezioni nel resto del mondo. Prima di assumere un antibiotico basilare come la doxiciclina, vi è necessità del parere medico. Noi, comunque, richiamiamo l'attenzione anche sulla carenza di nuove molecole e su quella di non bruciare le classi a disposizione, soprattutto nel caso di persone che hanno un sistema immunitario fragile.

•Luetkemeyer A et al. Sustained reduction of bacterial STIs during the DoxyPEP study open-label extension. CROI Denver, abstract 125, 2024.

•Scott H et al. Doxycycline PEP: High uptake and significant decline in STI after clinical implementation. CRFOI, Denver, abs 126, 2024.

•Sankaran M et al. Doxy-PEP associated with declines in chlamydia and syphilis in MSM and trans women in San Francisco. CROI Denver, abs 127, 2024.

•Liu A et al. Bacterial STI trends associated with the October 2022 doxy- prophylaxis recommendation, San Francisco. CROI, Denver, abs 1150, 2024.

•Bacon O et al. Doxy-PEP effectiveness in men who have sex with men (M and transgender women (TGW) on HIV PrEP. CROI, Denver, abs 1151, 2024.

Benefici dei trattamenti iniettabili a lunga durata d'azione

L'innovazione che comporta la terapia ARV a lunga durata d'azione è diventata uno "statement" sulla base dei risultati di due grandi studi sponsorizzati da National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) e in collaborazione con NIH che confermano l'efficacia nelle persone con difficoltà ad assumere regimi orali quotidiani.

È chiaro che la tendenza all'innovazione mira a creare farmaci a più lunga durata per facilitare l'aderenza e diminuire la carica di ansia che produce l'assunzione quotidiana di un farmaco. I benefici viro immunologici che bloccano la replicazione virale e la trasmissibilità del virus sono confermati. Altri aspetti quali l'accelerazione dell'invecchiamento e la stabilità in età avanzata, sono ancora in fase di studio.

I risultati nel mondo reale di regimi Long Acting sono sotto gli occhi di coloro che li usano, li studiano e si può affermare che rispondono agli interrogativi sui benefici per il trattamento e la prevenzione dell'HIV, "Aprono nuove possibilità per milioni di persone", come affermato dalla direttrice del NIAID, Prof. Jeanne Marrazzo, che da un anno sostituisce Anthony Fauci, in particolare quelle la cui salute soffre a causa delle sfide dell'assunzione quotidiana di pillole".



Il primo grande studio clinico **ACTG 5359** ha esaminato l'efficacia di cabotegravir iniettabile a lunga durata d'azione e rilpivirina su 294 partecipanti per aiutare le persone che hanno difficoltà nell'assunzione di una terapia orale giornaliera. I risultati hanno indicato che non vi è stata soppressione virale nel 7% dei partecipanti del braccio a lunga durata d'azione rispetto al 25% di quelle che assumevano ART orale quotidiana. Queste percentuali hanno valore statistico.

La probabilità di interrompere il regime a causa di eventi avversi era del 10% tra le persone che assumevano ART a lunga durata d'azione rispetto al 26% tra quelle che assumevano ART giornaliera.

Anche se questi risultati sono stati statisticamente significativi, il DSMB ha interrotto lo studio in quanto il braccio randomizzato con il regime iniettabile era notevolmente migliore a quello del regime orale. Più della metà dei partecipanti che assumeva ART a lunga durata d'azione ha manifestato reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento o gonfiore) e hanno interrotto l'uso per questo motivo.

Un secondo studio clinico (International Maternal Pediatric Adolescent IMPAACT MOCHA, con il supporto di NIAID, NICHD e NIMH) ha esaminato la sicurezza dello stesso regime con la somministrazione a adolescenti in soppressione virale.

Sono stati arruolati partecipanti tra i 12 e i 17 anni in Botswana, Sud Africa, Thailandia, Uganda e Stati Uniti. Dei 142 partecipanti per i quali i dati erano disponibili a 24 settimane, tutti hanno confermato la soppressione virale e nessuno ha manifestato eventi avversi gravi. Il 35% dei partecipanti ha riportato una reazione al sito di iniezione lieve e si è risolta entro sette giorni. Le concentrazioni di cabotegravir e rilpivirina negli adolescenti erano paragonabili ai livelli generalmente osservati negli adulti.

Questi dati supportano l'uso di cabotegravir e rilpivirina anche negli adolescenti con soppressione virale.

Efficacia anche dopo fallimento terapeutico o in presenza di resistenze

Anche lo studio CARES con gli stessi farmaci iniettabili ha confermato a 96 settimane in tre paesi africani l'efficacia virologica in 512 persone che avevano fallito in altri regimi terapeutici. Il 97% delle persone in studio aveva dopo 48 settimane la viremia non quantificabile, confermando il dato anche alla fine dello studio. Dopo 48 settimane, in particolare, anche in presenza di resistenze pre-esistenti alla rilpivirina, il fallimento virologico non è stato confermato.

NOTA: Ricordiamo a questo proposito che le mutazioni tipiche di rilpivirina sono la V108I, E138K e la V179L. Le mutazioni di cabotegravir sono E92E/V, N155H, L74M.

- ¹Rana et al. Rana et al. Long-acting Injectable CAB/RPV is Superior to Oral ART in PWH with adherence challenges: ACTG A5359. CROI, Denver, Wednesday, March 6, 2024.
- ²Gaur et al. Long-acting Cabotegravir Plus Rilpivirine in Adolescents with HIV: Week 24 IMPAACT 2017 (MOCHA), CROI Denver, Wednesday, March 6, 2024
- ³Kityo CM et al (presenter Paton N). Randomized trial of cabotegravir and rilpivirine long acting in Africa (CARES): week 48 results. CROI Denver, abs 122, 2024.

La concentrazione di dolutegravir negli organi

Un gruppo di ricercatori italiani e americani ha studiato i tessuti di sei persone appena decedute, con viremia non quantificabile. Assumevano dolutegravir da due a 36 mesi. Riportano che la distribuzione di farmaco non raggiungeva in modo omogeneo tutti gli organi che hanno analizzato. Viceversa, un farmaco dovrebbe raggiungere concentrazioni ottimali in tutti i compartimenti e nei tessuti importanti come il Sistema Nervoso Centrale o nell'intestino, zona target della traslazione microbica.

Il numero di nanogrammi riscontrati nei compartimenti variava molto, mentre era molto omogenea la presenza di darunavir e di rilpivirina. Gli sperimentatori sostengono che una concentrazione sub-ottimale all'interno degli organi può portare a fallimento terapeutico senza che la persona ne abbia la percezione perché la diagnostica analizza i dati che riceve dal prelievo di sangue e non dagli organi ove si può annidare l'HIV.

- Ferrara, Bonora et al. Farmacologia e Santuari, CROI, Denver, abs 608, 2024.

I risultati di un approccio interdisciplinare che ancora non c'è

Un'iniezione settimanale di semaglutide è risultata sicura e ha ridotto la quantità di grasso nel fegato fino al 31% nelle persone con HIV e malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD). Questo è il primo studio clinico di semaglutide per MASLD in persone con HIV.

La ricerca è stata sponsorizzata dal **NIAID**, parte del National Institutes of Health, e condotta negli Stati Uniti e in Brasile da ACTG, rete globale di studi clinici focalizzata sull'HIV e altre malattie infettive. ACTG è finanziato dal NIAID e anche la McGovern Medical School Health Houston ha contribuito al finanziamento.

Precedentemente nota come steatosi epatica non alcolica, la **MASLD** è caratterizzata dall'accumulo di grasso in eccesso nel fegato che non è causato dal consumo di alcol o dall'epatite virale. Gli studi epidemiologici informano che la MASLD è presente in oltre il 20% delle persone con HIV. Nel tempo, i depositi di grasso possono causare infiammazioni e danni cellulari e possono provocare malattie cardiovascolari ed epatiche.

La **MASLD** è anche associata all'obesità, al diabete di tipo 2 e ad altri disturbi metabolici. È la causa più comune di malattia epatica cronica negli Stati Uniti e una delle principali ragioni per ricorrere al trapianto di fegato. Semaglutide è un farmaco già approvato per le patologie citate con una iniezione sottocutanea alla settimana.

A 24 settimane, lo studio ha valutato il cambiamento nel contenuto di grasso epatico dei partecipanti utilizzando risonanza magnetica e hanno riscontrato una riduzione media del 31% del grasso epatico, con il 29% dei partecipanti che ha registrato una risoluzione completa di NASLD, il che significa che il loro grasso epatico è diminuito al 5% o meno del contenuto epatico complessivo. Riscontrate anche perdita di peso, riduzione della glicemia a digiuno (la quantità di zucchero nel sangue) e riduzione dei trigliceridi a digiuno (un tipo di grasso nel sangue), in linea con gli effetti osservati negli studi su semaglutide nelle persone senza HIV.

Un'analisi separata ha mostrato che anche il volume del muscolo psoas, che collega il busto alla parte inferiore del corpo, è diminuito senza cambiamenti significativi nella funzione fisica. Semaglutide è stato generalmente ben tollerato con un profilo di eventi avversi simile a quello osservato nelle persone senza HIV.

Gli eventi avversi più comuni sono stati gastrointestinali: nausea, diarrea, vomito e dolore addominale. Due partecipanti hanno manifestato eventi avversi più significativi, possibilmente correlati a semaglutide, ma sono stati in grado di continuare lo studio. Tutti i partecipanti hanno completato le 24 settimane di terapia alla dose originariamente prescritta.

Gli sperimentatori hanno concluso che semaglutide è una terapia sicura ed efficace per la MASLD nelle persone con HIV.

Lo studio può aiutare a informare il proprio medico, come parte di un approccio per un invecchiamento più sano con l'HIV.

Secondo i ricercatori, sono in corso ulteriori studi per valutare se le persone con HIV hanno cambiamenti immunologici o infiammatori durante l'assunzione.

Un limite riconosciuto dallo sperimentatore è quello che con la sospensione del farmaco finiscono anche gli effetti benefici guadagnati nel tempo. Negli ultimi tempi, molti pazienti si sono trovati di fronte a un problema inaspettato: la mancanza di Ozempic in farmacia. Utilizzato nel trattamento del diabete di tipo 2, sembra essere diventato improvvisamente difficile da reperire, causando disagi a chi ne fa uso regolare. Le persone possono chiedere al prescrittore farmaci alternativi che contengono lo stesso principio attivo.

- Lake et al. Semaglutide riduce la malattia epatica steatosica metabolica nelle persone con HIV: lo studio SLIM LIVER. CROI, Denver, Colorado. Martedì 5 marzo 2024.
- Ditzenberger et al. Effetti di semaglutide sulla struttura e sulla funzione muscolare nello studio SLIM Liver. CROI, Denver, Colorado. Lunedì 4 marzo 2024.

Obiettivo: una somministrazione orale alla settimana

Islatravir

Il primo studio è quello sul dosaggio di Islatravir in 37 persone, dopo le cautele che hanno rallentato lo sviluppo del farmaco nel 2022. I cinque bracci hanno sperimentato l'efficacia virologica a sette giorni di distanza da una somministrazione all'altra in persone mai trattate con terapia ARV.

Il profilo di concentrazione ematica del farmaco conferma la lunga emivita oltre i 10 giorni in presenza di ceppo selvaggio con la dose di 5 mg. I ricercatori stanno disegnando, quindi, un utilizzo anche per la PrEP a un mese.

GS – 1720

In parallelo, la ricerca Gilead ha sviluppato un nuovo inibitore dell'integrasi da assumere una volta alla settimana. Il dosaggio intermedio di 450 mg conferma che fino all'11° giorno si sono avute diminuzioni di carica virale fino a 2,44 log. Se il dato si conferma e se questo farmaco potrà diventare compagno di viaggio di altri antiretrovirali.

Lenacapavir con Islatravir

Il regime orale di lenacapavir e islatravir potrà essere assunto una sola volta alla settimana con la stessa efficacia richiesta da regimi orali quotidiani. Il lenacapavir (sviluppato da Gilead) è il primo inibitore del capsido dell'HIV, mentre l'islatravir (Merck) è primo di una nuova classe di farmaci chiamata inibitori della traslocazione nucleosidica della trascrittasi inversa che in passato ci diede alcune preoccupazioni per la grande potenza virologica che non andava d'accordo con quella immunologica.

Lo studio di fase II in aperto ha previsto 104 partecipanti trattati con Biktarvy (bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabina), già con viremia non quantificabile, già in soppressione virale, di età mediana 40 anni.

Un braccio in studio prevedeva l'assunzione di Islatravir. Delle persone che hanno assunto il nuovo regime farmaceutico, alla 24° settimana, soltanto una del braccio islatravir più lenacapavir aveva una carica virale superiore a 50 copie, ma ha comunque raggiunto la soppressione virale alla 30° settimana. Negli altri due bracci si è poi osservato il medesimo tasso di soppressione virale (94,2%).

Entrambi i regimi di trattamento sono risultati sicuri e ben tollerati. Il follow-up proseguirà fino alla 48° settimana. Dunque nuove molecole, nuovi dosaggi e senza iniezioni. Salvo i limiti burocratici di prescrivibilità, di lentezza AIFA e proutari regionali, questi farmaci, così associati, sono pronti per essere distribuiti nelle farmacie File F.

Colson ha concluso che il regime è risultato "efficace e ben tollerato" e che la combinazione di islatravir più lenacapavir "ha tutto il potenziale per diventare il primo regime orale completo a monosomministrazione settimanale per il trattamento dell'HIV. La combinazione potrebbe diventare il regime a più lunga durata d'azione che non prevede somministrazione iniettiva.

- Colson A et al. Efficacy and safety of weekly islatravir plus lenacapavir in PWH at 24 weeks: CROI, Denver, abs 208, 2024.

Una necessaria richiesta di sperimentazione

La terapia a lunga durata d'azione è utilizzata sia per i pazienti con viremia soppressa che per quelli viremici con problemi di aderenza. La combinazione LA-ART attualmente approvata – cabotegravir (CAB) e rilpivirina (RPV) – è limitata dalla prevalenza relativamente elevata (fino al 10%) del virus resistente agli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI) e non è approvata nei paesi a basso e medio reddito.

La combinazione di LA lenacapavir (LEN) e CAB non è stata ancora sperimentata in uno studio clinico, ma rappresenta una promessa di grande efficacia a lungo termine.

I medici della UCSF, della UCSD Owen Clinic, della Metro Health Ohio e la U Penn HIV hanno somministrato LEN per via sottocutanea ogni 6 mesi.

dopo il periodo di induzione orale in combinazione con CAB somministrato per via intramuscolare ogni 4 o 8 settimane in pazienti con problemi di aderenza all'ART orale.

Tra i criteri di inclusione vi erano parità di genere, età, insicurezza abitativa e/o uso di sostanze, carica virale (VL) prima di iniziare il LEN/CAB, durata tra le dosi di CAB (ogni 4 o 8 settimane), se l'RPV è stato mantenuto, mutazioni virali, se la soppressione virale (VL <75 copie/ml) è stata raggiunta con LEN/CAB e, in caso affermativo, in quanto tempo.

I partecipanti erano 34; 76% maschi, 24% femmine cis/trans; 41% neri; 38% latini/a; età mediana 47 (range 28-75) anni; 71% con CAB ogni 8 settimane). Tutti avevano avuto difficoltà ad aderire alla terapia antiretrovirale orale, con il 56% che ha riferito insicurezza abitativa, uso di sostanze o entrambi.

Le ragioni per l'aggiunta di LA LEN a CAB/RPV (68%) o per l'utilizzo di LEN/CAB senza RPV (32%) erano le mutazioni del NNRTI documentate/sospette (21, che rappresentano il 59%), mutazioni INSTI (5, 15%), viremia elevata quando si passa o si inizia LA ART (6, 18%) o viremia continuata con CAB/RPV (4, 12%). Un partecipante ha iniziato con LEN + CAB/ RPV a causa di un alto indice di massa corporea e un altro aveva un'intolleranza a RPV. Le reazioni nei siti di iniezione con LEN sono state riportate nel 44% (32% grado I, 12% grado 2). Tutti i pazienti tranne 2 hanno raggiunto la non quantificazione (VL <75) dopo aver iniziato LEN (94%) a una mediana di 8 settimane (4-16), con solo 16 (47%) che avevano soppressione al basale.

In questa casistica, di 34 pazienti che hanno iniziato il trattamento con LEN ogni 6 mesi in combinazione con CAB ogni 4 o 8 settimane (con o senza RPV), sono stati osservati tassi di soppressione virale molto rari (94%). I motivi per la scelta di questa combinazione, oltre ai problemi di aderenza, erano dovuti a NNRTI nella combinazione o al CAB/RPV.

Questi dati su una piccola popolazione difficile da trattare clinicamente ed esposta alle mutazioni degli NNRTI, ci inducono a chiedere uno studio clinico di LEN/CAB, combinazione unica per l'uso nella pratica clinica. Ma affinché ciò avvenga, vi è bisogno della collaborazione tra le due società farmaceutiche proprietarie delle due combinazioni terapeutiche.

- M.Gandhi, UCSF,... examining the long-acting combination of lenacapavir and cabotegravir: call for a trial, CROI, Denver, abs 6

Sperimentazioni sui vaccini contro l'HIV

Il Dr. Dieffenbach ha anche discusso della ricerca in corso per trovare un vaccino per prevenire l'HIV, l'argomento di diverse presentazioni alla conferenza. Dal momento che ci sono un certo numero di sperimentazioni di vaccini contro l'HIV di Fase I attualmente in corso, Dieffenbach ha parlato di ciò che si intende ottenere da questi studi più piccoli. In un'intervista durante la conferenza ha descritto obiettivi e metodi degli studi sui vaccini contro l'HIV, che ora comprendono anche il concetto mRNA. Sono fasi molto precoci, con difficili approcci al vettore, alcuni studi sono ancora in fase di valutazione per le tossicità, altri in quella dell'immunogenicità e mancano vari anni per avere certezze sul loro funzionamento. Per ora, abbiamo solo speranze. Probabilmente, il primo passo per l'eliminazione completa dell'HIV, potrà essere quello verso una cura funzionale.

Gli anticorpi neutralizzanti

Che cosa sono? Pur se ne parliamo da anni, l'associazione di bNabs con Lenacapavir, farmaco a lunga durata d'azione, già approvato per le persone con resistenze, sono tuttora in fase di sperimentazione come parte della terapia dell'HIV. Agiscono sulle diverse varianti dell'HIV come metodo di trattamento. Dato che sono suscettibili di creare resistenze, è opportuno studiarli in associazione con antiretrovirali. Attualmente sono in studio per l'associazione con lenacapavir, per la PrEP, e per la cura funzionale. Sono in corso di valutazione altri bNabs per l'uso in associazione con cabotegravir.

Lenacapavir

Lenacapavir, farmaco approvato anche in Italia per la terapia in persone con multi-resistenze è somministrato per via iniettiva una volta ogni sei mesi. Ma ancora non vi è un altro farmaco con pari durata per poterlo associare e costruire così, una formulazione completa 2 volte l'anno. Sembra che tra le varie opzioni, la ricerca abbia trovato due potenziali candidati tra i bNabs.

Teropavimab (GS-5423) è derivato da un bnAb chiamato 3BNC117 che prende di mira il sito di legame CD4 sulla proteina gp120 dell'HIV e Zinlirvimab (GS-2872), derivato da un bnAb che si lega all'anello V3 dell'involucro dell'HIV.

Entrambi i bnAb sono stati modificati per prolungarne l'emivita e consentire un dosaggio che permetta l'uso due volte l'anno, valorizzando la lunga durata d'azione del

lenacapavir (J. Eron, Università della North Carolina).

Dai risultati riportati a CROI più della metà dei soggetti aveva alla settimana 26 oltre 500 CD4 ed era altamente sensibile a entrambi gli anticorpi e oltre il 90% è sensibile all'uno o all'altro. Il risultato immunologico ha mostrato che avevano oltre 500 CD4. L'età media era di 49 anni ed era stato loro diagnosticato l'HIV da una media di 16 anni.

Dopo le 26 settimane, hanno ripreso la terapia ART di base. A quel punto, otto dei 10 (80%) hanno mantenuto la soppressione virale. Ma la risposta è stata diversa nei due gruppi in studio, a causa del dosaggio di zinlirvimab. Solo due delle quattro persone che hanno ricevuto la dose più bassa avevano ancora una carica virale non rilevabile, rispetto a tutte e sei quelle che hanno ricevuto la dose più alta. Non sono stati identificati fattori di rischio per il rebound virale oltre al dosaggio di zinlirvimab.

Non è stata rilevata alcuna resistenza emergente dal trattamento. Il trattamento è stato ben tollerato e nessuno ha interrotto la terapia a causa degli effetti collaterali. Gli unici eventi avversi sono state lievi reazioni nel sito dell'iniezione dovute a lenacapavir, come dolore, prurito, gonfiore o noduli. Non si è manifestata alcuna reazione all'infusione degli anticorpi.

Tutti i partecipanti nel gruppo trattato con la dose più alta di zinlirvimab hanno mantenuto la soppressione virale per sei mesi oltre lo studio, suggerendo che "criteri di sensibilità ai bnAb più inclusivi potrebbero essere appropriati per studi con lenacapavir +teropavimab+zinlirvimab, si sono mantenute concentrazioni di bnAb più elevate", hanno concluso i ricercatori.

- Eron J et al. Lenacapavir plus bnAbs for people with HIV and sensitivity to either teropavimab or zinlirvimab. CROI ,Denver, abs 120, 2024.

Anche la combinazione di **cabotegravir iniettabile** e **rilpivirina** una volta al mese o ogni due mesi sperimenta formulazioni con **bNabs** per le persone in cui l'HIV è resistente agli NNRTI come la rilpivirina.

Lo studio di fase II **ACTG A5357 (NCT03739996)** ha arruolato adulti con soppressione virale da almeno due anni e nessun cambio di trattamento a causa di fallimento virologico.

Dopo il periodo di induzione è stato somministrato il **bnAb VRC07-523LS** ogni 8 settimane. Il 7% dei partecipanti però non ha mantenuto la soppressione virale (200 copie o meno a 48 settimane).

Tre persone hanno manifestato fallimento virologico dopo aver ricevuto un vaccino contro il COVID o il MPOX e due hanno riacquisito la soppressione virale mantenendo lo stesso regime, ma uno ha continuato ad avere carica virale quantificabile dopo aver ripreso un regime orale. Una persona ha avuto resistenza all'integrasi (R263K). Nessuno ha sviluppato anticorpi contro VRC07-523LS.

Dodici partecipanti hanno avuto eventi avversi gravi (grado 3) o hanno interrotto la terapia. Riportati brividi, affaticamento, dolori muscolari o altri sintomi possibilmente correlati a VRC07-523LS. Una persona ha interrotto il trattamento a causa di una lieve reazione all'infusione.

La combinazione di CAB+RPV e un singolo bnAb "ha il potenziale per il mantenimento della soppressione dell'HIV-1, ma richiede una migliore comprensione di vari meccanismi", hanno concluso i ricercatori.

- Tiwo B et al. Safety and efficacy of VRC07-523LS plus long-acting cabotegravir in the phase II ACTG A5357 trial. CROI, Denver, abstract 119, 2024

NOTA: pur avendo dimostrato che gli bNabs possono giocare un ruolo interessante nella terapia, lo studio ACTG a 48 settimane presenta qualche criticità che i ricercatori intendono approfondire. Per ora, quello con lenacapavir soddisfa maggiormente la domanda della lunga durata d'azione e il problema degli eventi avversi.

Certamente anche quest'ultimo è candidabile agli studi sulla PrEP, strumento di prevenzione al quale in Italia non vi è accesso gratuito, pur avendo ampiamente dimostrato nei paesi in cui è disponibile, l'abbassamento della curva delle nuove diagnosi.

Dove siamo nel 2024?

- Molto meno interesse per i farmaci una volta al giorno?
- DOR/ISL, LEN/BIC, GS 9770 sono tra gli ultimi?
- Nuova strategia: dosaggio orale settimanale
- Gli iniettabili a lunga durata d'azione mirano a intervalli di dosaggio di 3 mesi
- L'iniezione di SC meno fattibile con l'aumentare del volume, l'obiettivo è l'autoiniezione
- bNabs alla ricerca della loro nicchia
- Molti composti promettenti in cantiere per il 2025 e oltre
- Il costo continua ad essere una sfida: un'opportunità di difesa
- L'equità di accesso deve essere prioritaria per porre fine all'epidemia in TUTTE le persone

Melanie A. Thompson, MD

COMMUNITY BREAKFAST CLUB AT #CROI2024

Equità nell'accesso?

Nella serie di **interviste aperte a mille partecipanti dei Gruppi HIV della comunità mondiale, organizzata da EATG (Vanderperre) e AVAC (Pickett)**, i partecipanti pongono quesiti al **Dr. Carlos Del Rio, Dist. Prof della Emory Univ. School of Medicine di Atlanta** su tutti i temi emersi alla CROI 2024.

Mentre la community condivide l'entusiasmo dei clinici sui risultati della ricerca, si domanda: è davvero la risposta che serve a me oggi? E per avere accesso a quelle che più sono utili alla mia comunità e a me, quanto ancora dovrò combattere?

Il dott. Del Rio, nella sua interlocuzione, non percepisce il problema esistenziale e sociale dell'intervistatore, ma fornisce solo risposte tecniche sull'efficacia e maggiore facilità delle terapie disponibili.



[https://www.nadironlus.org/croi-2024-terza-parte/\(min. 18:51 a 22:52\)](https://www.nadironlus.org/croi-2024-terza-parte/(min. 18:51 a 22:52))

Diverso l'approccio di Judith Courier, consapevole del problema di accesso che trascende gli aspetti tecnici, si rende conto dell'urgenza delle comunità a **low income** di non voler perdere opportunità in un periodo di grande innovazione, cui non si assisteva da anni.



[https://www.nadironlus.org/croi-2024-quinta-parte/\(min. 3:19 a 9:11\)](https://www.nadironlus.org/croi-2024-quinta-parte/(min. 3:19 a 9:11))

BIC - ICONA

RISULTATI A LUNGO TERMINE



I risultati dello studio a lungo termine di bicitgravir-emtricitabina-tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) come terapia di prima linea e come strategia di switch nelle persone con soppressione virologica.

Al meeting **ICONA 2024**, lo scorso febbraio, sono stati presentati i risultati a lungo termine di efficacia e tollerabilità ottenuti da questa combinazione sperimentata in uno studio osservazionale di 2.500 persone per 7 anni.

L'ampia dimensione del campione e il lungo periodo di follow-up, punto di forza dello studio, hanno permesso ai ricercatori di trarre diverse conclusioni.

Nel periodo da giugno 2016 a agosto 2023 l'efficacia di **BIC/FTC/TAF** è stata confermata anche tra le persone potenzialmente a più alto rischio di risposta non ottimale alla terapia ARV.

Malgrado ciò, lo studio -affermano i ricercatori- ha diverse limitazioni: in un contesto osservazionale, la scelta dei regimi potrebbero essere influenzate dalle caratteristiche dei singoli pazienti e le interruzioni della combinazione. Inoltre, non sono stati valutati tutti gli eventi avversi, ma solo quelli che hanno portato all'interruzione del trattamento, e non sono stati esaminati in dettaglio i migranti e le loro vulnerabilità in quanto popolazioni scarsamente rappresentate nella nostra coorte.

BIC/FTC/TAF è ben tollerato ed efficace nella maggior parte delle PWH, sia come regime di prima linea che come regime di switch tra individui con carica virale non rilevabile, ma gli sperimentatori osservano che deve essere usata una maggiore cautela nel caso sia somministrata a persone >50 anni di età, anche se la prevalenza di fallimenti anche in questi casi rappresenta una percentuale molto bassa.

Infatti, le principali preoccupazioni sono legate alle persone con disabilità più anziane e a quelle "late presenter" con HIV avanzato che possono fallire al trattamento più spesso di altre; tuttavia, una volta raggiunta la soppressione virologica si è osservato che la loro risposta è simile a quella dei pazienti più giovani o con malattia da HIV non avanzata.

Comunque, i ricercatori hanno suggerito che queste persone devono essere monitorate attentamente per diagnosticare precocemente e trattare eventi clinici gravi che possono portare a esiti peggiori.

LO STUDIO

End-point principale: il tempo al fallimento della combinazione.

End-point secondari: il tempo per l'interruzione della terapia per tossicità o per fallimento virologico (HIV RNA >50 copie).

Metodologia

I partecipanti sono stati divisi in due bracci:

- Persone in terapia di prima linea (anche in AIDS)
- Persone che hanno iniziato ad assumere la combinazione con viremia già soppressa.

I partecipanti erano 933 ART-naives e 1.655 PWH con storia di HAART. Nel corso di un follow-up mediano di 146,3 settimane, 109 (6,6%) su 1.655 PWH hanno riscontrato fallimento, ma non sono state registrate particolari differenze nel rischio di insuccesso virologico, immunologico e di tollerabilità.

Rischio di fallimento in prima linea

Non sono state riscontrate differenze nel rischio di fallimento di BIC/FTC/TAF in prima linea dovute al genere, mentre le persone sopra i 50 anni hanno subito fallimenti con maggior frequenza. Bisogna sottolineare però che il numero di fallimenti era molto basso: solo 89 (9,6%).

In tutto lo studio, a 144 settimane, il motivo principale dell'interruzione in questo gruppo è stata la scelta di semplificazione della terapia antiretrovirale, che si è verificata in 170 (73,3% delle interruzioni), criterio soggettivo che non sempre si accompagna con quello oggettivo della personalizzazione, seguito da altri motivi in 57 (24,6%) o per tossicità/intolleranza in 50 persone, come già rilevato.

Nei soggetti che hanno iniziato tale regime dopo l'ottenimento della soppressione virologica non sono state riscontrate differenze di risposta in base a sesso ed età.

Effetti indesiderati

Gastro-intestinali (2,4% e il 2,7%), reazioni allergiche nel 2,4%, aumento di peso rispettivamente nell'1,8% e nell'1%. Inferiori ai dati precedenti, rilevati effetti

delle dislipidemie e a carico del sistema neuropsichiatrico. Un gruppo piccolo eterogeneo di motivi è stato classificato come "altre cause" di interruzione, dovute all'arruolamento in un altro studio o all'interazione farmaco-farmaco nelle persone che devono assumere polifarmacia

Conclusioni

- Dimostrata l'efficacia virologica della combinazione BIC/FTC/TAF a lungo termine nel mondo reale sia come terapia di prima linea che per persone pre-trattate.
- I pazienti più anziani con diagnosi avanzata di HIV possono rispondere alla terapia in maniera meno ottimale dato che le co-patologie potrebbero compromettere l'efficacia della combinazione.
- Raccomandata, quindi, maggiore cautela la somministrazione a persone >50 anni di età, malgrado la prevalenza di fallimenti in questi casi rappresenta una percentuale molto esigua.



Antonella D'ARMINIO MONFORTE, Alessandro TAVELLI, Antonio DI BIAGIO, Loredana SARMAT, Giulia C. MARCHETTI, Francesca BAI, Antonella CINGOLANI, Eugenio QUIROS ROLDAN, Cristina MUSSINI, Miriam LICHTNER, Alessandra VERGORI, Stefania PICONI, Giancarlo OROFINO, Francesco Maria FUSCO, Alessandra BANDERA, Silvia NOZZA, Antonella CASTAGNA, Andrea ANTINORI

COMMUNITY ADVISORY BOARD:

A Bove, M Cernuschi, L Cosmaro, M Errico, A Perziano, V Calvino.

PARTICIPATING PHYSICIANS AND CENTERS:

A Giacometti, A Costantini, V Barocci (Ancona); A Saracino, C Santoro, E Milano (Bari); L Comi, C Suardi (Bergamo); P Viale, L Badia, S Cretella (Bologna); EM Erne, A Pieri (Bolzano); E Quiros Roldan, E Focà, C Minardi (Brescia); B Menzaghi, C Abeli (Busto Arsizio); L Chessa, F Pes (Cagliari); P Maggi, L Alessio (Caserta); B Cacopardo, B Celesia (Catania); J Vecchiet, K Falasca (Chieti); A Pan, S Dal Zoppo (Cremona); D Segala (Ferrara); MA Di Pietro, C Costa (Firenze); S Lo Caputo, S Ferrara (Foggia); M Bassetti, E Pontali, S Bianchi, N Bobbio, G Mazzaello (Genova); M Lichtner, L Fondaco (Latina); S Piconi, C Molteni (Lecco); S Rusconi, G Canavesi (Legnano); G Nunnari, G Pellicanò (Messina); G Marchetti, S Antinori, G Rizzardini, M Puoti, A Castagna, A Bandera, V Bono, MV Cossu, A Giacomelli, R Lolatto, MC Moioli, L Pezzati, S Diotallevi, C Tincati (Milano); C Mussini, C Puzzolante (Modena); P Bonfanti, G Lapadula (Monza); V Sangiovanni, I Gentile, V Esposito, N Coppola, FM Fusco, G Di Filippo, V Rizzo, N Sangiovanni, S Martini (Napoli); AM Cattelan, D Leoni (Padova); A Cascio, C Colomba (Palermo); D Francisci, E Schiaroli (Perugia); G Parruti, F Sozio (Pescara); P Blanc, SI Bonelli (Pistoia); C Lazzaretti, R Corsini (Reggio Emilia); A Antinori, R Cauda, C Mastroianni, L Sarmati, A Latini, A Cingolani, V Mazzotta, S Lamonica, M Capozzi, A Mondì, M Rivano Capparuccia, G Iaiani, C Stingone, L Gianserra, J Paulicelli, MM Plazzi, G d'Ettore, M Fusto (Roma); I Coledan (Rovigo); G Madeddu, A De Vito (Sassari); M Fabbiani, F Montagnani (Siena); A Franco, R Fontana Del Vecchio (Siracusa); BM Pasticci, C Di Giuli (Terni); GC Orofino, G Calleri, G Di Perri, S Bonora, G Accardo (Torino); C Tascini, A Londero (Udine); V Manfrin, G Battagin (Vicenza); G Starnini, D Farinacci (Viterbo).

U=U È GIÀ ICONA

La valutazione di impatto della campagna **U = U: impossibile sbagliare**, è stata affidata alla **Fondazione ICONA**.

Sono stati distribuiti 820 questionari in ambiente ospedaliero alle PLWH dei centri che fanno parte della coorte ICONA. I questionari erano composti da 12 voci della Scala dello stigma dell'HIV e 3 domande su U=U:

1. *Conosci U = U?*
2. *Credi sia affidabile?*
3. *Ti ha cambiato la vita?*

Le risposte dimostrano che ancora oggi U = U non è conosciuto o credibile dal 40% degli intervistati. L'impatto numerico tra il prima e il dopo-campagna è stato di circa il 5%. Solo 487 di essi ha ammesso di conoscere l'acronimo. Ci chiediamo, quindi, quanto sia conosciuto il concetto indipendentemente dalla formula.

Alcune interpretazioni suggeriscono che gli infettivologi e i medici di medicina generale, oltre alle istituzioni,

non ne parlano affatto malgrado gli studi di conferma a cui hanno partecipato migliaia di persone, durati oltre 7 anni, malgrado vi sia **un documento di consenso tra organizzazioni HIV, SIMIT e il Ministro della Salute, firmato nel 2019**.

Se il problema è quello della conoscenza della sigla, il survey non ha colto il punto che interessava alla campagna di informazione.

Se, invece, il concetto è davvero sconosciuto al 40% della popolazione intervistata, il survey ha dimostrato che di non trasmissibilità non ne parla chi avrebbe dovuto: è dovere della comunità scientifica e delle istituzioni promuovere uno strumento che può prevenire danni alla salute fisica, mentale e sociale e che ormai nel resto d'Europa è perfino scontato.

Se si vogliono perseguire gli obiettivi che si è posto il mondo, spetta al Ministero della Salute attivarsi in questo senso. Confidiamo anche che la prossima gestione SIMIT lo renda un obiettivo di punta per la sconfitta dell'HIV.

LA CAMPAGNA

U=U

www.impossiblesbagliare.it

**UN PASSO AVANTI DELLA SCIENZA
NELLA LOTTA CONTRO L'HIV**

Numerosi studi hanno dimostrato che le persone con HIV in terapia efficace hanno livelli di virus non rilevabili, quindi non possono trasmettere l'infezione nemmeno attraverso rapporti sessuali non protetti.

U = U significa:

- "Undetectable equals Untransmittable" ovvero "Non Rilevabile = Non Trasmissibile";
- Poter avere rapporti sessuali non protetti con la certezza di non contagiare il virus;
- Avere la stessa aspettativa di vita di chiunque altro.
- Poter avere figli con la certezza di non trasmettere loro il virus.



U=U significa che il rischio di trasmissione dell'HIV è ZERO

3rd GERIATRIC HIV CONFERENCE

Le proiezioni future stimano che la percentuale di persone anziane (di età compresa tra ≥ 50 anni) che vivono con il virus dell'immunodeficienza umana (PLHIV) all'interno della popolazione sieropositiva è in crescita e si prevede che questo numero continuerà ad aumentare.

L'invecchiamento globale è accompagnato da una maggiore prevalenza di comorbidità legate all'età, multimorbidità, polifarmacia, declino cognitivo, depressione, compromissione ossea e fragilità che vengono rilevate più frequentemente e/o si verificano in età precoce tra le persone con PLHIV, rispetto alle persone non infette.

In questo contesto, una valutazione geriatrica potrebbe fornire una visione completa della funzione, della cognizione e della salute di un paziente e potrebbe migliorare la prognosi, le decisioni terapeutiche e potrebbe migliorare la qualità dell'assistenza. Inoltre, la gestione del paziente HIV che invecchia include l'importanza di una diagnosi e di un trattamento precoci, misure preventive per le comorbidità: semplificare i regimi terapeutici evitando così la polifarmacia e misurare la fragilità

Da questa prospettiva, il concetto di appropriatezza della prescrizione dei farmaci, la fattibilità della deprescrizione, la valutazione delle prestazioni fisiche e della fragilità sono diventati una sfida per la corretta gestione della salute degli anziani con HIV.

La terza edizione della conferenza, composta da lezioni frontali e di sessioni pratiche, intende:

- Fornire conoscenze ai clinici per personalizzare i regimi di trattamento in base all'età, alla durata dell'HIV, alla multimorbidità, alla polifarmacia e alla vaccinazione nei pazienti anziani con HIV;
- Discutere l'importanza delle misurazioni degli esiti riferiti dai pazienti e le loro applicazioni sulla clinica dell'invecchiamento;
- Esplorare la salute sessuale nelle persone anziane con HIV;
- Offrire strategie che possano migliorare la gestione futura delle persone che invecchiano con l'HIV.
- Previste per la seconda giornata sessioni dedicate ad alcune problematiche emergenti nelle PLWH più anziane quali l'immunosenescenza e le strategie vaccinali, il deterioramento neurocognitivo, la demenza e le loro implicazioni cliniche, le comorbidità e la loro gestione.

Altri temi in programma sono Il fenomeno nascosto dell'invecchiamento accelerato, le sfide sociali e assistenziali che affrontano le persone anziane con HIV, esplorate nel recente articolo (**The Lancet HIV**), discutendo il trauma di entrare in una struttura di anziani a lungo termine con medici e persone di cui non hanno familiarità.

I servizi multidisciplinari

Tra le molte raccomandazioni, i ricercatori suggeriscono che "i sistemi di assistenza clinica devono essere rimodellati per soddisfare le esigenze delle persone anziane che vivono con l'HIV, compreso lo screening della sindrome geriatrica, l'assistenza integrata e sistemi di supporto e di riferimento che includano la fornitura di tempo adeguato per le visite mediche" con particolare attenzione al miglioramento del benessere e dello stato funzionale" e che "i medici e i clinici dell'HIV dovrebbero ricevere una formazione specifica sull'assistenza completa che si può offrire alle persone anziane che vivono con l'HIV".

A fine programma, **il corso E.C.M** prevede una discussione sui potenziali interventi nelle sindromi geriatriche e i partecipanti collaborano alla stesura di un documento di base.

Ringraziamo i Professori Guaraldi (Modena), Calcagno (Torino) e Focà (Brescia), responsabili del Comitato Scientifico, che hanno invitato le Organizzazioni del Terzo Settore a partecipare alla Conferenza sull'innovazione che la scienza sta apportando alla tematica dell'invecchiamento in HIV.



GERIATRIC HIV CONFERENCE

EXPLORING UNMET NEEDS OF AGING PEOPLE LIVING WITH HIV: BEST CLINICAL PRACTICE AND RESEARCH PERSPECTIVE

IN GRAVE AUMENTO

Lo scorso marzo il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) ha pubblicato gli ultimi rapporti epidemiologici annuali sullo stato delle infezioni trasmesse sessualmente (IST) nell'Unione europea/Spazio economico europeo (UE/SEE),

I dati rivelano un preoccupante aumento dei casi di sifilide, gonorrea e clamidia, indicando un bisogno urgente di una maggiore consapevolezza della trasmissione delle IST e la necessità di migliorare la prevenzione, l'accesso ai test e un trattamento efficace per affrontare questa sfida di sanità pubblica.

Nel 2022, il numero di casi segnalati ha registrato un aumento significativo rispetto all'anno precedente, con un aumento dei casi di gonorrea del 48%, di sifilide del 34% e di clamidia del 16%. Inoltre, sono aumentati notevolmente anche i casi di linfogranuloma venereo (LGV) e di sifilide congenita (causata dalla trasmissione dalla madre al feto).

Queste tendenze sottolineano l'urgente necessità di un'azione immediata per prevenire un'ulteriore trasmissione e mitigare l'impatto delle IST sulla salute pubblica (<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/sti-cases-rise-across-europe>)

Anche in Italia si è assistito ad un aumento dei casi di IST. Il nostro Paese, tramite l'Ufficio 5 della DGPRE, ha fornito i dati a ECDC rilevati sia dal sistema di notifica delle malattie infettive del Ministero della Salute che dai due sistemi sentinella (lab e clin) dell'ISS.

Per completezza di informazioni si comunica che con DPCM 3 marzo 2017 è stato istituito e regolamentato con Decreto ministeriale 7 marzo 2022 il PREMAL, sistema di notifica delle malattie infettive.

Questo sistema informativo permette la comunicazione, dalla ASL di rilevazione, e la condivisione in tempo reale, con tutte le autorità competenti, delle informazioni di un caso conclamato (confermato) e/o di un caso potenziale, aumentando e garantendo la tempestività, la semplicità dello scambio di informazioni e una rapida attivazione delle azioni di sanità pubblica, se necessario.

In particolare, riportiamo i dati delle IST con maggior incremento negli ultimi anni:

- **CLAMYDIA**

Nel 2022, sono stati segnalati 216.508 casi confermati di infezione da clamidia in 27 paesi UE/SEE, con un tasso globale di notifica di 88 casi per 100.000 abitanti.

Ciò rappresenta un aumento del 16% del tasso di notifica rispetto al 2021, e un aumento del 15% rispetto al 2018. La clamidia si trasmette attraverso qualsiasi tipo di rapporto sessuale (vaginale, anale e orale). Si stima che circa il 70-80% delle donne e il 50% degli uomini siano asintomatici.

Le manifestazioni cliniche, quando rilevabili, compaiono dopo 1-3 settimane dall'infezione. Nelle donne, la manifestazione clinica principale è la cervicite che può causare secrezioni mucose filanti, sanguinamento, una sensazione di irritazione, e talvolta l'uretrite, con piuria e disuria. Negli uomini, l'infezione da clamidia può dar luogo a uretrite con secrezioni o sensazione di irritazione e prurito. Occasionalmente si possono presentare infiammazione, ingrossamento e dolore ai testicoli (epididimite).

Nota: la clamidia non produce immunizzazione, quindi l'essere umano può essere esposto a reinfezione.

- **Gonorrea (detta anche blenorragia o scolo)**

Nel 2022, sono stati segnalati 70.881 casi confermati di gonorrea nei 28 paesi dell'Unione Europea/UE che rappresenta un aumento del 48% rispetto al 2021. Gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM) rappresentano più della metà dei casi segnalati (60%).

La sintomatologia comune si presenta come uretrite negli uomini e come uretrite e cervicite nelle donne, ma si può presentare un ampio spettro di eventi clinici e complicanze quali epididimite e prostatite tra uomini ed endometrite e salpingite tra le donne, nonché diffusione sistemica con febbre.



Notte brava, Francesco Verrengia

Possono verificarsi anche infezioni della gola e della zona ano-rettale, nonché la trasmissione della malattia ai neonati. Molte infezioni sono asintomatiche, soprattutto tra le donne, con conseguente ritardo nella diagnosi, complicazioni e interruzione della gravidanza.

• Sifilide

Nel 2022, sono stati segnalati 35.391 casi confermati di sifilide in 29 Stati membri dell'UE/SEE, che rappresenta un aumento del 34% rispetto al 2021 e un aumento del 41% rispetto al 2018.

- I tassi di sifilide erano otto volte più alti negli uomini che nelle donne e più alti negli uomini di età compresa tra 25 e 34 anni (40 casi su 100.000 abitanti).

- La maggior parte (74%) dei casi di sifilide con informazioni sul tipo di trasmissione è stata segnalata in uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM).

- Nel 2022, dieci paesi hanno segnalato più della metà dei casi come sifilide primaria e/o secondaria, rispetto a cinque nel 2021.

- Nel complesso, la tendenza delle notifiche di sifilide è aumentata tra il 2013 e il 2022, principalmente a causa di un aumento del numero di casi tra gli MSM. Nello stesso periodo si sono registrate fluttuazioni molto piccole nelle notifiche di sifilide tra gli eterosessuali a livello UE/SEE, Tuttavia, il 2022 segna il primo anno negli ultimi dieci con aumenti notevoli di sifilide tra uomini e donne eterosessuali.

- Nei cinque anni tra il 2018 e il 2022, il numero di notifiche di sifilide tra gli MSM HIV negativi è aumentato del 59% (nei sette paesi che hanno segnalato in modo coerente), continuando il trend di aumento osservato dal 2015.

Tra il contagio e l'insorgenza dei primi sintomi possono passare da 10 a 90 giorni (stadio primario). E' caratterizzato dalla presenza di un'ulcera (sifiloma) che può comparire sui genitali, sull'ano, in bocca o in gola, e che si presenta come una lesione nodulare, rotondeggiante, dura al tatto, indolente, di colore rosso scuro. Le localizzazioni extragenitali dei sifilomi sono di più rara osservazione e generalmente sono più dolorosi.

L'ulcera guarisce spontaneamente senza esiti nel giro di 3-6 settimane, ma la malattia continua il suo corso, fino al coinvolgimento del sistema nervoso centrale, se non diagnosticata e curata tempestivamente.

▪ Linfogranuloma venereo

Il linfogranuloma venereum (LGV) è un'infezione sistemica a trasmissione sessuale (STI) causata dai serotipi di *Chlamydia trachomatis* L1, L2 o L3.

Nel 2022, 2.059 casi di LGV sono stati segnalati da 23 Stati membri dell'UE/SEE, con un aumento del 58% rispetto al 2021.

Il linfogranuloma venereo evolve in tre fasi. Nella prima, si manifesta con un'ulcera (lesione primaria) nella sede di inoculo (principalmente frenulo, prepuzio, nell'uomo; parete vaginale posteriore, labbra e vulva, nella donna) che guarisce rapidamente senza esiti cicatriziali. Un'adenopatia satellite inguino-crurale o ano-rettale (dipende dalla sede di infezione) a cui si accompagna una sintomatologia generale con febbre, cefalea, artralgie.

La terza fase è caratterizzata da linfangite cronica progressiva che produce danni irreversibili caratterizzati da fibrosi, stenosi e formazione di fistole con possibili edemi cronici.

Nel maschio, può comparire un'elefantiasi linfogranulomatosa al pene o allo scroto. Nel caso in cui i linfonodi coinvolti non sono quelli inguinali, ma quelli ano-rettali, si può avere come complicanza una proctite cronica linfogranulomatosa che può portare a stenosi, che nella donna si complica con stasi linfatica cronica ed edema duro dell'area ano-genitale.

Preparedness

Un documento sulle azioni da intraprendere in caso di emergenze di salute o epidemie, è stato emesso il mese scorso dai paesi membri di ECDC e mira a fornire raccomandazioni sulla protezione della popolazione, con particolare riguardo agli anziani.

Si tratta di un documento preliminare che prevede l'elaborazione di un successivo documento che conterrà le procedure che terranno in conto le diverse realtà dei paesi europei, dalle infrastrutture esistenti ai servizi in essere per la popolazione in difficoltà.

Le misure di salute pubblica e sociali (PHSM) si riferiscono a misure non farmaceutiche attuate in contesti comunitari per ridurre la diffusione di malattie infettive. Questo documento delinea le principali considerazioni strategiche e operative per informare la pianificazione della preparazione alle pandemie in merito alla progettazione e all'attuazione di PHSM in contesti comunitari nell'Unione europea (UE) e nello Spazio economico europeo (SEE)

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-and-social-measures-health-emergencies-and-pandemics>