

EDIZIONE SPECIALE  
PER IL MEDICO DI  
MEDICINA GENERALE

# ReAdfiles

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS



**Mauro Moroni**  
editoriale  
**L'endemia  
da HIV e da virus  
epatitici: il perché  
di questa iniziativa**

pag. 3



**Claudio Cricelli**  
editoriale  
**Il ruolo del MMG  
nei confronti delle  
infezioni da HBV,  
HCV e HIV**

pag. 5

## Infezione da HIV

9

con il contributo di:

A. AMMASSARI, A. ANTINORI, C. BALOTTA, P. BONFANTI, S. BONORA, A. CASTAGNA, M. CLEMENTI, E. GIRARDI, G. IPPOLITO, A. LAZZARIN, K. LUZI, P. MASSETTI, M. MORONI, C. MUSSINI, L. TRENTINI, G. REZZA, B. SCARAMELLI, V. VULLO

## Infezioni da virus epatitici

45

con il contributo di:

F. BONINO, M. BRUNETTO, R. BRUNO, G. CAROSI, M. COLOMBO, M. FASANO, G.B. GAETA, A. MELE, M. PUOTI, T. SANTANTONIO, M. TAVIO, P. VIALE, M. VIGANÒ



**Giampiero Carosi**  
editoriale  
**Perché c'è bisogno  
del Medico di  
Medicina Generale**

pag. 73

Sommario

# Faculty

direttore scientifico **M. Moroni, Milano**

comitato di redazione

A. Antinori, Roma	R. Bruno, Pavia	L. Milazzo, Milano
C. Balotta, Milano	A. Castagna, Milano	L. Monno, Bari
T. Bini, Milano	A. Gori, Monza	C. Mussini, Modena
S. Bonora, Torino	F. Maggiolo, Bergamo	L. Palmisano, Roma
M. Borderi, Bologna	L. Meroni, Milano	M. Puoti, Brescia
		S. Rusconi, Milano

comitato scientifico

M. Andreoni, Roma	G. Di Perri, Torino	L. Minoli, Pavia
G. Angarano, Foggia	R. Esposito, Modena	L. Monno, Bari
A. Antinori, Roma	G. Filice, Pavia	J.S.G. Montaner, Vancouver (CA)
S. Antinori, Milano	M. Galli, Milano	C. Mussini, Modena
C. Balotta, Milano	J. Gatell, Barcellona (ES)	L. Palmisano, Roma
S. Bonora, Torino	C. Giaquinto, Padova	C.F. Perno, Roma
C. Boucher, Utrecht (NL)	G. Ippolito, Roma	M.B. Regazzi, Pavia
L. Calza, Bologna	C. Katlama, Parigi (FR)	G. Rezza, Roma
G. Carosi, Brescia	D.R. Kuritzkes, Boston (USA)	D.D. Richman, San Diego (USA)
A. Castagna, Milano	J. Lange, Amsterdam (NL)	S. Rusconi, Milano
R. Cauda, Roma	B. Larder, Cambridge (UK)	F. Starace, Roma
M. Clementi, Milano	A. Lazzarin, Milano	F. Suter, Bergamo
R.T. D'Aquila, Nashville (USA)	S. Lo Caputo, Firenze	C. Torti, Brescia
A. d'Arminio Monforte, Milano	F. Maggiolo, Bergamo	S. Vella, Roma
A. De Luca, Roma	F. Mazzotta, Firenze	C. Viscoli, Genova
A. De Rossi, Padova	L. Meroni, Milano	V. Vullo, Roma
		M. Zazzi, Siena

editore

**Editore:** **effetti**® srl  
Via Gallarate, 106 - 20151 Milano  
email: [readfiles@effetti.it](mailto:readfiles@effetti.it)  
[www.effetti.it](http://www.effetti.it) - [www.readfiles.it](http://www.readfiles.it)  
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

**Direttore Responsabile:** F. Tacconi

**Coordinamento editoriale:** C. Balotta, L. Meroni

**Redazione:** A. Invernizzi, M. Luciani

**Progetto grafico:** A. Bastida

**Segreteria di Redazione:** F. Rebora, E. Valli

**Stampa:** Magicgraph srl - Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

## L'endemia da HIV e da virus epatitici: il perché di questa iniziativa

ReadFiles è una rivista dedicata all'infezione da HIV ed ai problemi ad essa connessi, come le coinfezioni da virus epatitici, che si rivolge in prima istanza ai Medici Infettivologi ed ai sempre più numerosi specialisti che affiancano gli Infettivologi nella prevenzione, diagnosi e cura dell'infezione da HIV e delle infezioni opportunistiche e tumori ad essa associate.

La nostra Rivista ha un'impronta monografica: in ogni numero è affrontato un argomento prevalente, affidato ai più prestigiosi *opinion leaders* esperti sul tema. Giunta al decimo anno di attività, ReadFiles è oggi uno strumento di approfondimento particolarmente apprezzato.

Per il paziente, l'infezione da HIV e i virus epatitici rappresentano un problema clinico sempre più complesso con rilevanti problemi sociali. Innanzitutto si tratta di infezioni trasmissibili ove per il solo virus dell'epatite B esiste una pratica vaccinale efficace. L'infezione da HIV cronicizza nella totalità dei casi e le infezioni di virus epatitici in un'elevata percentuale.

Esistono oggi possibilità di diagnosi e cura efficaci e innovative ma ad elevato costo, con farmaci non privi di effetti collaterali indesiderati, somministrati indefinitamente nell'infezione da HIV e per tempi estremamente protratti per la cura delle epatiti croniche.

L'infezione da HIV e da virus epatitici rappresentano pertanto problemi complessi, articolati e di rilevanza sociale che nella prevenzione, diagnosi e cura richiedono l'impegno di più operatori sanitari, su più fronti.

Alla luce di queste considerazioni, il Comitato di Redazione di ReadFiles ha ritenuto utile raccogliere in un numero speciale dedicato ai Colleghi che operano sul territorio lo "stato dell'arte" sull'infezione da HIV e da virus epatitici, rivolgendosi ai Medici di Medicina Generale, per un maggior collegamento tra le diverse figure professionali coinvolte nella gestione del paziente HIV-positivo.

ReadFiles è la testata editoriale idonea che con quest'iniziativa intende rafforzare il dialogo e la collaborazione tra i Medici Specialisti che operano nelle Aziende Ospedaliere ed il Medico di Medicina Generale.

Il Comitato di Redazione ringrazia quanti hanno permesso la realizzazione di questo numero, si augura che i contenuti siano ritenuti utili e resta in attesa di rilievi critici al fine di rendere migliori eventuali ulteriori iniziative.

**Mauro Moroni**

*Vice Presidente  
Commissione Nazionale  
AIDS, Roma*

# ReAd files

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

festeggia 10 anni di pubblicazioni,  
di impegno costante **in infettivologia.**

Un **traguardo importante** che **ReAd files** vuole condividere  
assieme al Medico di Medicina Generale con un'**Edizione Speciale**  
dedicata all'**infezione da HIV e virus epatici.**

ReAd files è raggiungibile anche su web [www.readfiles.it](http://www.readfiles.it)

## Il ruolo del MMG nei confronti delle infezioni da HBV, HCV e HIV

La presa in carico dei pazienti a rischio o affetti da patologie virali (epatite B e C, HIV) è stata a lungo problematica per il Medico di Medicina Generale del nostro paese, a causa della difficoltà nel definire un ruolo preciso nella prevenzione, nel *counselling* e nella cura di tali patologie.

Negli ultimi anni, tale ruolo si è assai ben definito ed è stato oggetto di documenti operativi condivisi, anche grazie alla forte integrazione e collaborazione con le associazioni specialistiche e dei pazienti.

Le strategie di presa in carico sono legate alle forti connotazioni sociali e personali di queste patologie ed alla loro epidemiologia, al costo sociale elevato ed alla necessità di individuare interventi attivi sulla prevenzione, la diagnosi precoce e il monitoraggio, allo scopo di potenziare le campagne vaccinali, le possibilità terapeutiche e l'evoluzione e la disponibilità di nuovi farmaci e vaccini. La necessità di seguire con attenzione le modificazioni sociali e dei costumi determinanti per la diffusione di queste malattie, ha reso indispensabile un crescente coinvolgimento della Medicina Generale nella focalizzazione sugli interventi strutturali di prevenzione e supporto al paziente anche in trattamento specialistico.

Le singolari affinità tra le popolazioni a rischio, le abitudini e, in parte, la sovrapposibilità epidemiologica delle tre infezioni, hanno facilitato una riflessione globale sul problema qui trattato.

### Epatite C

In particolare è stato nostro compito definire i compiti del Medico di Medicina Generale (MMG) nella gestione dell'infezione da virus dell'epatite C, così identificati nei nostri documenti ufficiali:

- *screening* dei soggetti a rischio
- invio allo specialista dei soggetti HCV-RNA positivi
- adozione di un corretto stile di vita
- *counselling* su prevenzione del contagio
- vaccinazione per l'Epatite A e B nei soggetti non immuni (anche conviventi)
- gestione integrata della terapia antivirale.

Abbiamo in particolare suggerito una strategia di *case-finding*, con la quale il MMG deve ricercare l'infezione da HCV in tutti i soggetti a rischio di contrarre l'infezione, anche senza segni clinici e/o biochimici di possibile malattia epatica. Ad oggi non è considerato costo-efficace uno *screening* di popolazione per l'infezione da virus C ma tutte le linee guida raccomandano, invece, lo *screening* dei soggetti a rischio.

Determinante è, infine, il ruolo del MMG nel *counselling* sulle abitudini e stili di vita, sottolineando i fattori che influenzano in senso peggiorativo l'evoluzione della malattia da infezione del

virus C e che siano modificabili, su cui deve concentrarsi l'attività preventiva del MMG. L'individuazione delle categorie a rischio assume in questo ambito una particolare e strategica rilevanza. In particolare sono da ricordare l'astensione assoluta dall'alcol, l'evitare e ridurre il sovrappeso, il correggere l'eventuale dismetabolismo glucidico e/o lipidico.

Il MMG deve educare il paziente al corretto utilizzo dei farmaci e di altri prodotti (integratori, da banco, di erboristeria) che non devono essere assunti senza il suo diretto controllo.

Tra le abitudini voluttuarie va sconsigliato il fumo (associato a maggior rischio di epatocarcinoma) e l'uso di cannabinoidi (favoriscono la progressione della fibrosi).

L'azione di *counselling* del MMG, estesa anche a familiari e conviventi, deve essere condotta sulle misure atte a prevenire il contagio: attività sessuale, igiene personale, viaggi, tatuaggi, *piercing*, agopuntura.

E' noto che una coinfezione con altri virus epatitici aggrava il danno epatico negli infetti da virus C per cui deve essere offerta la vaccinazione contro il virus dell'epatite A e B nei soggetti non immuni a questi virus; questa misura preventiva deve essere estesa ai conviventi degli infetti da virus C.

E' necessario che il MMG conosca le controindicazioni e gli effetti collaterali dei farmaci impiegati nel trattamento dell'infezione da virus C (interferone, ribavirina) ai fini di una corretta gestione integrata con lo specialista, specialmente per quanto attiene al monitoraggio degli effetti collaterali e/o interazioni farmacologiche e alla *compliance* del paziente.

Molte di queste riflessioni sono comuni nel metodo e nel merito con le altre due infezioni e sono finalizzate ad una crescente identificazione del ruolo e soprattutto delle operatività del MMG.

## Epatite B

Anche per l'infezione da virus B ci siamo concentrati sull'esigenza e sui criteri per individuare l'infezione nella popolazione a rischio con indicazioni su quando ricercare l'HBsAg e quando ricercare anche anti-HBc ed anti-HBs per vaccinare i non esposti al rischio.

Le raccomandazioni, ormai ampiamente diffuse, tra i MMG sull'*at risk targeting* riguardano in particolare i soggetti a rischio, sui quali focalizzare l'attenzione e gli interventi:

- *partner* sessuali e conviventi ed ex conviventi di soggetti HBsAg+
- fecondazione artificiale con uso di sperma da donatori non testati
- storia di tatuaggi o *piercing*
- detenzione attuale o pregressa
- rapporti sessuali promiscui.

Occorre, inoltre, identificare gli adulti cui raccomandare la vaccinazione e somministrare loro il vaccino routinariamente, informare tutti gli adulti sui benefici forniti dalla vaccinazione, sottolineando i fattori di rischio e aiutarli nella valutazione del loro bisogno vaccinale, insistendo sull'anamnesi relativa al rischio sessuale e di esposizione al sangue e, infine, somministrare il vaccino a tutti coloro che risultano a rischio e che ne fanno richiesta.

### L'infezione da HIV

Per quanto, infine, attiene all'infezione da HIV, i MMG sono particolarmente concentrati sui cosiddetti pazienti di "seconda generazione" (nuove diagnosi, attuale epidemiologia): essi rappresentano la vera scommessa per la Medicina Generale e nei loro confronti va rivolta un'attività preventiva contro la diffusione del contagio.

In documenti recenti i compiti del MMG nei confronti dell'infezione da HIV sono stati così riassunti:

- collaborare alla prevenzione della diffusione dell'infezione da HIV nella popolazione generale
- ipotizzare e diagnosticare l'infezione da HIV
- prendersi cura del paziente sieropositivo mediante interventi integrati con gli altri operatori sanitari
- occuparsi delle problematiche relazionali, psicologiche e sociali legate alla malattia
- aggiornarsi sugli sviluppi della pratica diagnostica e terapeutica e sulle normative vigenti.

### Conclusioni

Il futuro della Medicina Generale sta nella sua transizione verso la medicina integrata delle cure primarie. Cardine di questa trasformazione è la presa in carico della persona e il supporto attivo a tutte le fasi dell'intervento sanitario, dall'analisi epidemiologica, al *targeting* della popolazione a rischio, alla prevenzione, diagnosi precoce, monitoraggio e collaborazione con i livelli e le terapie specialistiche.

A questo processo sono finalizzate le indicazioni che ho riportato, sottolineando la grande opportunità che ci è stata offerta dalla crescente disponibilità e collaborazione delle società dei colleghi specialisti e dei pazienti nell'individuare un percorso comune di condivisione delle cure e degli interventi.

**Claudio Cricelli**

*Presidente Società  
Italiana di Medicina  
Generale, Firenze*



# CELSENTRI<sup>®</sup>

(maraviroc) compresse

Depositato presso l'AIFA in data 09-04-09 V 1.0





**Infezione da HIV**

9

L'infezione da HIV in Italia oggi: i nuovi <i>trends</i> epidemiologici	G. REZZA	10
La gestione della persona con infezione da HIV, le cure, la speranza di vita	A. CASTAGNA A. LAZZARIN	12
HIV-1 e HIV-2: dalla variabilità genetica le nuove implicazioni diagnostiche e cliniche	C. BALOTTA	15
Nuove strategie per una diagnosi tempestiva dell'infezione da HIV	E. GIRARDI G. IPPOLITO	18
Riconoscere i segni precoci dell'infezione da HIV	P. MASSETTI V. VULLO	22
L'adesione alle prescrizioni e i fallimenti terapeutici	A. AMMASSARI A. ANTINORI	24
Il rischio cardiovascolare nei pazienti HIV-positivi	P. BONFANTI	27
Le interazioni dei farmaci antiretrovirali	S. BONORA L. TRENTINI	29
Il desiderio di genitorialità	C. MUSSINI K. LUZI	32
Depressione in corso di infezione da HIV	B. SCARAMELLI	35
Il vaccino anti-HIV-1 è vicino o lontano?	M. CLEMENTI	38

**Perché c'è bisogno del Medico di Medicina Generale**

M. MORONI

41

GIOVANNI REZZA

Dipartimento Malattie Infettive,  
Parassitarie e Immunomediate,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

## L'infezione da HIV in Italia oggi: i nuovi trends epidemiologici

### Da epidemia a endemia

In Italia, dall'inizio degli anni '80 e fino al 1995 (l'anno del "picco", con oltre 5.500 nuovi casi), l'incidenza di nuovi casi di AIDS ha mostrato un continuo aumento, raggiungendo un totale di oltre 60mila casi di malattia conclamata. Dopo il picco del 1995 si è verificata, però, una diminuzione del numero dei nuovi casi di AIDS. Il declino dell'incidenza, come è noto, è stata una conseguenza diretta dell'effetto della terapia antiretrovirale combinata.

Non bisogna però dimenticare che, nonostante sia diminuita l'incidenza di nuovi casi di AIDS (oggi si verificano meno di 2.000 nuovi casi l'anno), aumenta la prevalenza di persone viventi con AIDS, in conseguenza del notevole aumento della sopravvivenza dei malati, che hanno ormai superato quota 20.000.

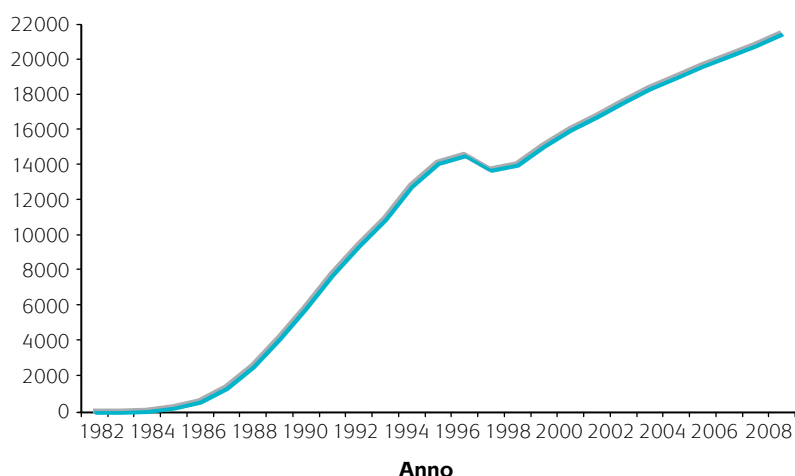
Il ritmo del declino dell'incidenza dei nuovi casi di AIDS nell'ultimo periodo è però rallentato, soprattutto a causa del ritardo nell'accesso alla terapia antiretrovirale (Figura 1). Infatti, oltre il 60% dei pazienti a cui oggi viene diagnosti-

**La diminuzione dell'incidenza di nuovi casi di AIDS, osservata dal 1996, è attribuibile all'effetto della HAART e si osserva in tutte le categorie di trasmissione**

cata la malattia conclamata non ha effettuato terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS (Figura 2). Tale fenomeno, che si rileva soprattutto nelle persone che acquisiscono l'infezione per via sessuale e/o negli stranieri, è la conseguenza della mancata

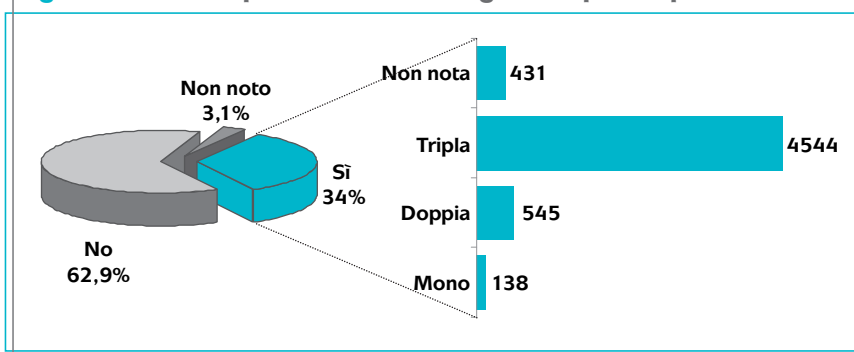
conoscenza dello stato di sieropositività per HIV. Infatti, se all'inizio degli anni '90, solo una persona su cinque (circa il 20% del totale dei nuovi casi di AIDS) veniva a conoscenza del proprio stato di sieropositività al momento della diagnosi di AIDS o poco prima (negli ultimi 6 mesi prima della diagnosi di malattia conclamata), oggi ciò avviene in più di un caso su due (per la precisione, quasi nel 60% dei casi). Il ritardo nell'esecuzione del test non è solo un fenomeno italiano, ma è co-

**Figura 1** Casi prevalenti di AIDS in Italia dall'inizio dell'epidemia al 31-12-2008



L'infezione da HIV in Italia oggi: i nuovi trends epidemiologici G. Rezza

**Figura 2** Uso di terapie antiretrovirali e regime terapeutico pre-AIDS



mune a diversi Paesi europei. La probabilità di arrivare tardi alla diagnosi di sieropositività è più elevata in chi vive al sud o nelle isole, negli stranieri, nei maschi, e nei non tossicodipendenti. Diversamente dall'incidenza dei casi di AIDS, il cui andamento risente dell'effetto della terapia antiretrovirale, le nuove diagnosi di infezione da HIV tendono ad essere stabili da almeno un decennio. Ciò contribuisce, congiuntamente all'aumento della sopravvivenza delle persone con infezione da HIV, ad un aumento del serbatoio di infezione costituito dalle persone sieropositive. Nonostante non siano disponibili stime accurate, si ritiene che le persone sieropositive in Italia siano almeno 140.000-150.000. Il fenomeno HIV, quindi, ha

**Negli ultimi anni è aumentata progressivamente la quota di persone che scopre di essere infetta solo in fase avanzata di malattia e costituisce una possibile fonte di diffusione dell'infezione**

assunto caratteristiche endemiche, e la trasmissione sessuale dell'infezione sembra essere in grado di sostenere una stabilizzazione o addirittura un aumento della popolazione di sieropositivi.

### Chi è a rischio?

Cambiano, rispetto al passato, le caratteristiche delle persone colpite. Nella prima fase dell'epidemia, l'*identikit* tipico della persona infetta era quello di un maschio, giovane, tossi-

codipendente. Oggi, le persone a rischio non sono più così riconoscibili: aumentano le donne (anche se risultano sempre meno colpite degli uomini), l'età media delle persone colpite, gli stranieri (circa una diagnosi di infezione su tre), e la trasmissione sessuale è ormai la modalità principale di trasmissione dell'infezione.

In conclusione, la terapia antiretrovirale ha determinato una diminuzione dell'incidenza di nuovi casi di malattia conclamata e di decessi. Al contrario, l'andamento delle nuove diagnosi di infezione mostra una stabilizzazione. L'incidenza di nuove infezioni, seppur inferiore rispetto a quella rivelata negli anni '80, insieme all'aumento della sopravvivenza, determina una tendenza all'aumento della prevalenza del "serbatoio di infezione" costituito dalle persone sieropositive.

Infine, la percezione del rischio nella popolazione sembra essere diminuita: ciò comporta un ritardo nell'accesso a test e terapia antiretrovirale. Quanto sopra riportato indica che è necessario elaborare strategie utili a far emergere il fenomeno del "sommerso" e a favorire interventi di prevenzione appropriati.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

**Centro Operativo AIDS – Istituto Superiore di Sanità.** Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2007 e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2008. *Notiziario Istituto Superiore di Sanità* 2009; 22 (3; suppl 1): 3-23. Disponibile sul sito: [http://www.iss.it/binary/pres/cont/Rapporto\\_31\\_dicembre\\_2008.pdf](http://www.iss.it/binary/pres/cont/Rapporto_31_dicembre_2008.pdf).

ANTONELLA CASTAGNA,  
ADRIANO LAZZARIN

Divisione di Malattie Infettive,  
IRCCS San Raffaele, Milano

## La gestione della persona con infezione da HIV, le cure, la spettanza di vita

Grazie alla disponibilità, sul finire degli anni 90, degli inibitori della proteasi, l'utilizzo della HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) si è tradotta in una progressiva e sostanziale riduzione delle morbidità e della mortalità correlate all'infezione da HIV, per lo meno nei paesi in cui l'accesso ai farmaci è un diritto garantito (Figura 1) (1).

In questi ultimi anni vi è in corso una seconda rivoluzione nel campo della terapia antiretrovirale. I primi regimi potenti di cui disponevamo inibivano il ciclo di replicazione virale di HIV-1 bloccando sostanzialmente due enzimi fondamentali per la replicazione virale: la trascrittasi inversa e la proteasi virale. Erano inoltre regimi difficilmente sostenibili nel tempo perché associati a un numero di compresse elevato, a istruzioni complesse circa la modalità di assunzione e a frequenti, qualche volta gravi, problemi di intolleranza e tossicità a breve e medio termine. Oggi l'armamentario terapeutico si è notevolmente ampliato (2), sono entrati recentemente in commercio farmaci in grado di inibire altri punti

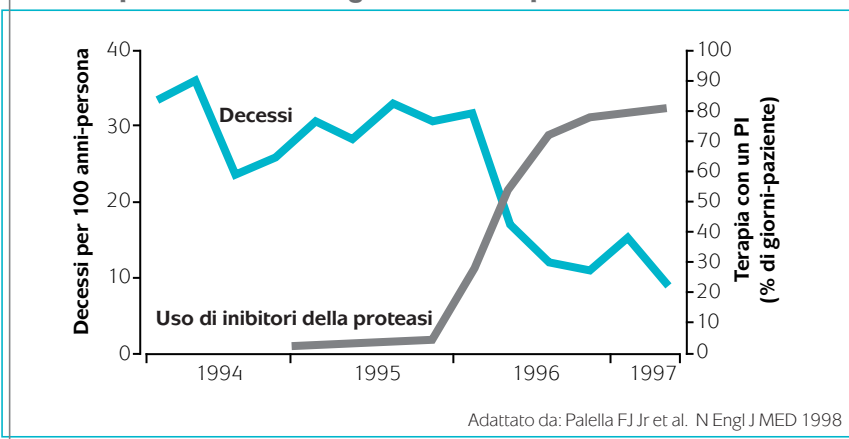
chiave della replicazione virale, quali l'ingresso del virus nella cellula sia attraverso un blocco del legame tra la proteina virale gp120 e il recettore CD4 che del corecettore CCR5. Disponiamo di farmaci in grado di inibire l'integrazione del virus nel DNA cellulare e all'orizzonte si profilano farmaci in grado di inibire il processo di matu-

**Sono oggi disponibili nuovi farmaci in grado di inibire altri punti chiave della replicazione virale rispetto agli ARV utilizzati finora: gli inibitori dell'entry e dell'integrasi, più tollerabili in una strategia long-life**

razione virale (Figura 2); possiamo oggi pertanto costruire regimi individualizzati in base alla storia clinica del paziente e in grado di superare fenomeni di ridotta sensibilità del virus ai farmaci.

L'altro elemento fondamentale di innovazione risiede nel fatto che alcuni farmaci antiretrovirali sono stati compattati in una singola compressa, cosicché nella stragrande maggioranza dei casi, la terapia antiretrovirale prevede la somministrazione di poche compresse e frequentemente in un'unica somministrazione giornaliera. Inoltre, i far-

**Figura 1** Mortalità associata all'infezione da HIV dall'introduzione nella terapia antiretrovirale degli inibitori delle proteasi



La gestione della persona con infezione da HIV, le cure, la speranza di vita  
A. Castagna, A. Lazzarin

maci di recente registrazione sono ben tollerati e sempre più lontani dalla possibilità di favorire l'insorgenza di uno degli spettri temuti, e a ragione, dal paziente, la "lipodistrofia", quell'insieme di gravi alterazioni della distribuzione del grasso corporeo, che è

diventata purtroppo uno stigma dell'infezione da HIV.

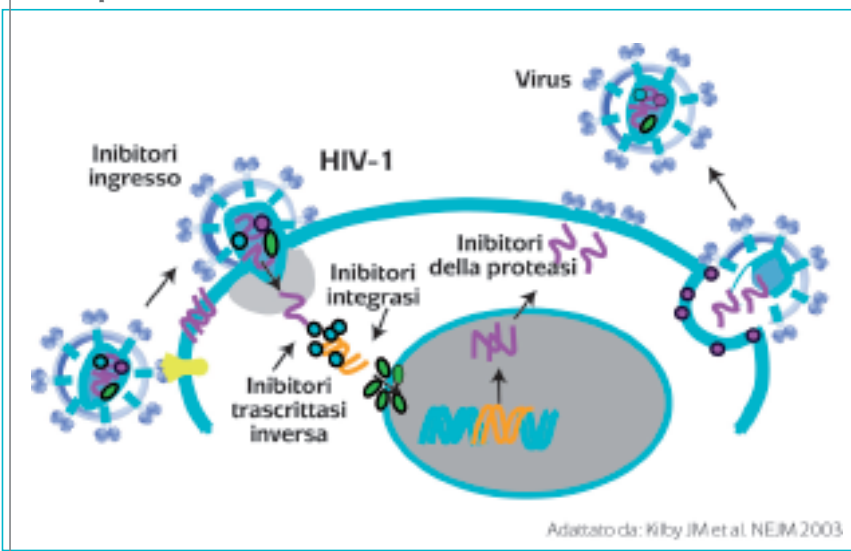
**In molti pazienti la ARV non è la parte più importante della politerapia quotidiana per le cure delle sempre più frequenti complicanze dell'infezione da HIV**

Questa importante rivoluzione farmacologica ha reso possibile il miracolo di una raggiungibile "normalizzazione" del paziente con infezione da HIV. Stime recenti, pubblicate su riviste scientifiche prestigiose (3), evidenziano bene come l'inizio della terapia antiretrovirale in età giovanile sia associato ad una speranza di vita di circa 40 anni, una speranza di vita che rende leciti e sostenibili anche i progetti più ambiziosi sul fronte del lavoro, delle responsabilità, degli affetti e della vita sociale.

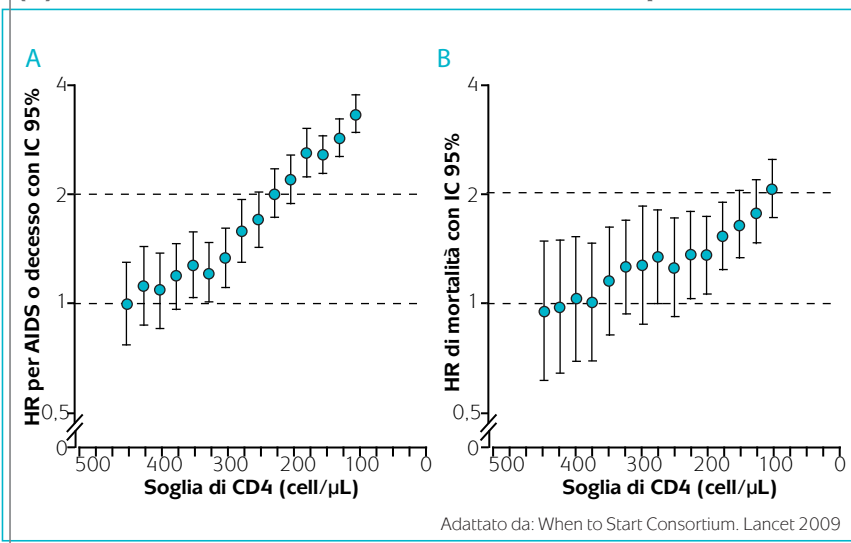
E' in questo scenario che una stretta collaborazione tra infettivologo e Medico di Medicina Generale diventa fondamentale nel favorire l'accesso precoce al test di *screening* per l'infezione da HIV e di conseguenza l'accesso precoce alle cure. Dati recenti derivanti da studi osservazionali documentano infatti, chiaramente, come l'inizio precoce della terapia antiretrovirale, quindi a valori di CD4 più elevati, sia associato ad una significativa riduzione del rischio di progressione ad AIDS e di morte sia per patologie HIV-correlate che non correlate (Figura 3) (4).

Nonostante il radicale cambio nella aspettativa di vita, i pazienti con infezione da HIV sono pazienti "fragili" (5). Oltre all'infezione da HIV, possono essere presenti altre coinfezioni che complicano il quadro clinico e prognostico, quali l'infezione da HBV, da HCV, la lue, le infezioni da HPV e le altre malattie sessualmente trasmesse. Fre-

**Figura 2** Il ciclo replicativo di HIV e i punti chiave per l'inibizione della replicazione virale



**Figura 3** Rischio di progressione a AIDS o morte (A) e morte in generale (B) in relazione ai valori di linfociti CD4 all'inizio della terapia antiretrovirale



quentemente sia per un ruolo diretto del virus HIV, sia per l'esposizione prolungata a terapie che hanno come bersaglio *target* importanti per la funzionalità cellulare dell'ospite, il paziente con infezione da HIV ha un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale di complicanze metaboliche, quali il diabete, le malattie cardiovascolari, l'insufficienza renale, l'osteoporosi e di sviluppare neoplasie,

**La nuova prospettiva di cura del paziente HIV-positivo al centro della collaborazione tra specialista e medico di base**

non solo quelle classicamente HIV-correlate come i linfomi, il sarcoma di Kaposi, il carcinoma della cervice uterina ma anche quelle non HIV-correlate tra le quali l'epatocarcinoma e il carcinoma polmonare. In una quota piccola ma misurabile di pazienti, la terapia antire-

trovirale non rappresenta la parte più rilevante della terapia quotidiana che sempre più frequentemente include ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti, diuretici, antipertensivi, antiaggreganti, bifosfonati; in questo scenario un rapporto di stretta collaborazione tra specialista e Medico di Medicina Generale rappresenta la premessa indispensabile per costruire una prospettiva di cura del paziente e non della malattia.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Palella FJ Jr et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J Med.* 1988; 338:853-860.
2. **Wilkin TJ et al.** Advances in antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2008;16(1):31-6.
3. **The Antiretroviral therapy cohort collaboration.** Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372(9635):293-9.
4. **When to start consortium, Sterne JA, May A et al.** Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1 infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373 (9672): 1352-63.
5. **Llibre JM et al.** The changing face of HIV/AIDS in treated patients. *Curr HIV Res* 2009;7(4):365-77.

CLAUDIA BALOTTA

Dipartimento di Scienze Cliniche,  
Sezione di Malattie Infettive  
e Immunopatologia  
Ospedale "L. Sacco",  
Università di Milano

## HIV-1 e HIV-2: dalla variabilità genetica le nuove implicazioni diagnostiche e cliniche

**H**IV-1, con oltre 40 milioni di persone infettate nel mondo, di cui il 70% vive nell'Africa sub-sahariana, ha raggiunto una tale distribuzione geografica da risparmiare solo la Groenlandia (1).

I due sierotipi, HIV-1 e HIV-2, si differenziano oltre che per l'organizzazione genomica, per trasmissibilità e replicazione virale, molto più basse per il secondo, che conferiscono un più esteso periodo di latenza clinica e una bassa infettività. A causa di queste differenze, HIV-1 è la causa primaria della pandemia di AIDS, mentre HIV-2 rimane confinato all'area dell'Africa occidentale e nei paesi con immigrazione di soggetti provenienti da queste aree (1).

### L'origine

HIV è stato trasmesso all'uomo attraverso l'esposizione cutanea o mucosale a sangue infetto di scimmie (origine zoonotica), causata dalle attività venatorie o di macellazione di animali infetti. I virus HIV hanno avuto origine da eventi multipli di trasmissione interspecie tra scimmia e

uomo, uno per ogni gruppo di HIV-1 (M per *Major*, O per *Outlayer*- e N per Non-M, Non-O o *New*), e sei per HIV-2. Il gruppo M di HIV-1, che sostiene la maggioranza delle infezioni, viene a sua volta suddiviso in 9 sottotipi puri (da A a D, da F a H, J e K) e sottosottotipi per i ceppi A e F (A1, A2 e A3, F1 e F2) (2). I gruppi O ed N sono stati isolati solo nell'Africa centrale (3). L'analisi filogenetica ha permesso di stabilire che entrambi i sierotipi di HIV sono altamente correlati con i virus delle scimmie (SIV, *Simian Immunodeficiency Virus*). HIV-1 risulta correlato con SIVcpz (*SIV Chimpanzees*), che infetta una sottospecie di scimpanzè (*Pan troglodytes troglodytes*), la cui distribuzione territoriale coincide con le zone di endemicità dell'infezione (4) (Figura 1). Ogni sottotipo di HIV-2 correla, invece, strettamente con SIVsm (*SIV Sooty*

*Mangabeys*), un virus che infetta i cercocebi con collare (5).

### Sottotipi, Forme Circolanti Ricombinanti (CRF) e Forme Ricombinanti Uniche (URF) di HIV-1

La straordinaria eterogeneità di HIV-1 è stata raggiunta, per i sottotipi puri, a causa di intrinseche proprietà del virus (bassa fedeltà della trascrittasi inversa ed elevato *turnover* replicativo) e a causa della capacità di salto da un'elica all'altra dell'RT che governa la ricombinazione tra sottotipi distinti (6).

Alla base della ricombinazione vi è la cocircolazione di diversi sottotipi e la possibilità che un soggetto venga coinfectato o superinfettato da più ceppi virali. La coinfezione è un evento raro *in vivo*, mentre la superinfezione è alla base del numero elevato di CRF e URF. La ricombinazione è oggi considerata la principale fonte di variabilità genetica per HIV-1; stime recenti indicano una prevalenza delle forme ricombinanti del 20% su scala mondiale (7).

**L'ampia variabilità genetica per HIV è legata alla forte prevalenza delle forme ricombinanti, con cocircolazione di più sottotipi e alto rischio di superinfezione**

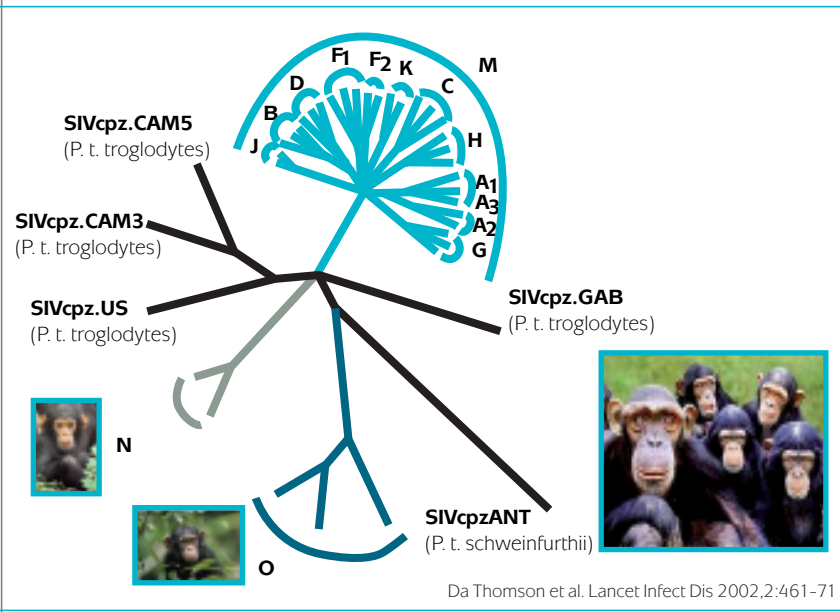
**In molti paesi europei è stato evidenziato di recente un aumento delle infezioni sostenute da sottotipi non B, a trasmissione eterosessuale, legate prevalentemente all'immigrazione dall'Africa sub-sahariana**

**Distribuzione geografica delle forme genetiche di HIV-1**

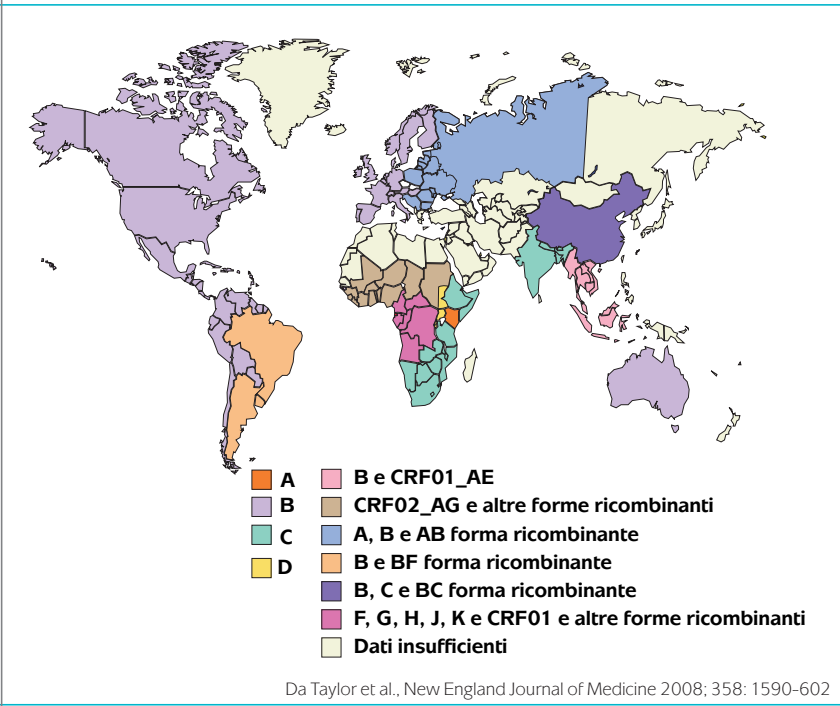
In accordo con studi recenti, i ceppi di HIV-1 con maggior prevalenza su scala globale sono i sottotipi C (47,2%), A (30% del totale includendo il sotto-sottotipo A1, CRF\_01AE e CRF\_02AG), B (12,3%)<sup>7</sup>. La **Figura 2** mostra le stime relative alla distribuzione dei sottotipi al 2008 (9).

Il ceppo B è il principale sottotipo circolante nell'Europa occidentale e centrale, negli Stati Uniti e in Australia, ed è comune anche in numerosi Paesi del Sud-Est asiatico, dell'Africa del Nord. In numerosi Paesi dell'Europa occidentale è stata osservata una percentuale significativa di infezioni sostenute da sottotipi non B, trasmessi prevalentemente per via eterosessuale (8). Molte di queste infezioni sono correlate in maniera diretta all'immigrazione, soprattutto dall'Africa sub-sahariana. Il primo studio italiano, che ha segnalato la penetrazione di ceppi non-B in Italia, ha stabilito che il 5,9% dei pazienti studiati albergavano sottotipi non B. La loro prevalenza era 1,9% prima del 1997 e aumentava significativamente all'8,4% dopo il 1997. Tra i soggetti di razza caucasica, l'infezione eterosessuale e il sesso femmi-

**Figura 1** Albero filogenetico dei gruppi M e relativi sottotipi, N e O di HIV-1



**Figura 2** Distribuzione attuale dei sottotipi di HIV-1 delle Forme Ricombinanti nel mondo



nile sono risultati significativamente associati alla presenza di sottotipi non B (9). I dati nazionali preliminari dei re-

centi studi europei SPREAD e CASCADE, a cui l'Italia ha partecipato, hanno indicato che la penetrazione



dei sottotipi non B ha raggiunto rispettivamente l'8,4% e il 19,9% dei pazienti. Infine, lo studio condotto su oltre 3.500 pazienti, afferenti alla *database* ARCA, ha dimostrato che la prevalenza dei sottotipi non B aumentava dal 6,4% nel periodo '80-'97 al 21,5% nel '96-'08 (10).

### L'impatto sulla patogenesi

La distribuzione nel mondo di distinti sottotipi di HIV-1 ha un impatto importante sull'epidemiologia, la patogenesi, la diagnosi e il trattamento dell'infezione.

E' stato ipotizzato che la circolazione dei diversi sottotipi in specifiche aree abbia implicazioni importanti per il decorso della malattia. Studi recenti hanno dimostrato importanti differenze tra i diversi sottotipi nell'uso dei corecettori di HIV-1 e di conseguenza

nel tropismo cellulare (11). La capacità dei ceppi di adattarsi *in vivo* può influenzare a lungo termine la capacità di HIV-1 di colonizzare nuovi tipi cellulari e può riflettere un diverso decorso della storia naturale della malattia.

Le metodiche molecolari (RT-PCR,

**L'approccio diagnostico-terapeutico ai sottotipi non B e alle CRFs è complicato sia da limiti nelle metodiche di rilevazione sia dalla mancanza di studi sulla risposta alla terapia**

*branched DNA e nucleic acid sequenced-based amplification*), messe a punto nei paesi industrializzati per il sottotipo B, per la misurazione della viremia plasmatica di HIV-1 che viene utilizzata sia per la valutazione della progressione della malattia, sia per monitorizzare la risposta alla terapia, hanno mostrato alcuni limiti nella rile-

vazione dei sottotipi non B (12-14).

Ad oggi non è nota la capacità delle nuove versioni di questi saggi di rilevare sottotipi che circolano a bassa frequenza nei paesi industrializzati (F, H, J e K) e le CRFs, che stanno acquisendo un ruolo importante nell'epidemia in Africa e nel Sud Est asiatico. Infine, la suscettibilità dei diversi sottotipi di HIV-1 alle classi di farmaci antiretrovirali disponibili e di conseguenza l'efficacia delle diverse combinazioni terapeutiche è ancora poco studiata in particolare per ciò che concerne gli inibitori degli enzimi proteasi e integrasi. Studi preliminari hanno indicato che la risposta alla terapia dei sottotipi non B è comparabile a quella dei ceppi B e che il *pattern* di mutazioni associate a resistenza può essere molto diverso aprendo importanti problemi interpretativi (15-16).

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic. <http://www.unaids.org/en/resources/epidemiology.asp>.
2. Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA et al. *Science*. 2000;288:55-6.
3. McCutchan F. *AIDS* 2000, 14: S31-S44.
4. Hahn BH, Shaw GM, DeCock KM, Sharp PM et al. *Science* 2000;287:607-14.
5. Lemey P, Pybus OG, Rambaut A et al. *AIDS*. 1994; 8:1405-12.
6. Hu WS, Temin HM. *Science* 1990, 250:1227-1233.
7. Osmanov S, Pattou C, Walker N et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:184-90.
8. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G et al. *J Infect Dis*. 2005;192:958-66.
9. Balotta C, Facchi G, Violin M et al. *J Acq Immun Def Synd* 2001; 27: 499-505.
10. Riva C, Caramma I, Corvasce S et al. 13th CROI. Denver, CO, USA, February, 5-8 2006. Abs 908.
11. Huang W, et al. *J Virol*. 2007;81:7885-7893.
12. Chew CB, Herring BL, Zheng F et al. *J Clin Virol* 1999, 14:87-94.
13. Parekh B, Phillips S, Granade TC et al. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:133-142.
14. Burgisser P, Vernazza P, Flepp M et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23:138-144.
15. Frater J. *J HIV Ther*. 2002;7:92-6.
16. Taylor BS, Sobieszczyk ME, Mc Cutchan FE et al. *N Engl J Med* 2008; 358:1590-602.

ENRICO GIRARDI,  
GIUSEPPE IPPOLITO

Dipartimento di Epidemiologia  
e Direzione Scientifica  
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive  
IRCCS Lazzaro Spallanzani, Roma

## Nuove strategie per una diagnosi tempestiva dell'infezione da HIV

Il ritardo con cui è frequentemente posta la diagnosi di infezione da HIV costituisce tuttora un serio ostacolo al controllo di questa malattia.

È stato infatti dimostrato che in Italia, come del resto in molti paesi industrializzati, circa un terzo delle persone con infezione da HIV viene diagnosticata a molti anni dal momento del contagio, quando l'infezione ha già causato una grave deficienza immunitaria che può anche avere già determinato il quadro clinico dell'AIDS (1). E ormai nel nostro paese tra le persone che sviluppano l'AIDS, circa il 60% scopre lo stato di infezione solo nel momento in cui insorgono i segni di malattia (2). Il ritardo di diagnosi ha importanti conseguenze negative per il singolo paziente che non ha l'opportunità di assumere terapie antiretrovirali di combinazione, che possono impedire l'evoluzione della malattia da HIV verso una fase sintomatica. Fondamentali, poi, le possibili conseguenze legate all'ulteriore diffusione del contagio. Infatti, più a lungo una persona

resta all'oscuro dello stato di infezione (e non riceve cure appropriate), più alta è la possibilità che la trasmetta ad altri (Figura 1).

### Gli ostacoli al test

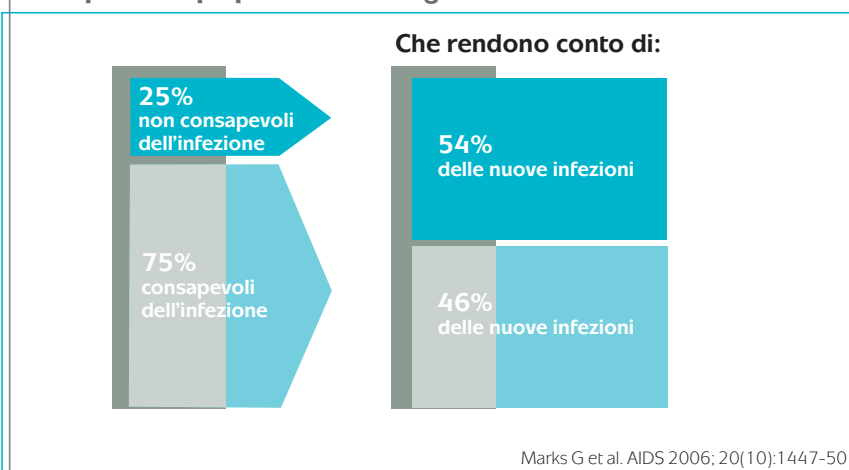
I motivi del ritardo di diagnosi possono, da un lato, essere legati al paziente stesso. Il paziente può, infatti, non avere la percezione di aver corso rischi di contagio, o può evitare di chiedere il test per paura delle conseguenze in termini di discriminazione e rottura delle relazioni interpersonali e può non avere chiari

**Il ritardo nelle diagnosi, spesso dovuto a problematiche del paziente, ha un impatto negativo sull'inizio della terapia antiretrovirale e sulla diffusione del contagio**

i vantaggi clinici di una diagnosi tempestiva dell'infezione (3). I pazienti immigrati possono, poi, presentare barriere culturali e pratiche nell'accesso ai servizi dove è possibile ottenere il test (Tabella 1).

Ma in molti casi è anche in gioco la riluttanza dei medici a raccomandare l'esecuzione del test. Studi condotti

**Figura 1** Aumentata trasmissione dell'HIV da parte dei pazienti non consapevoli del proprio stato sierologico



**Tabella 1 Ostacoli al test per HIV**

	Pubblica amministrazione	Medico	Paziente
<b>Pazienti STD</b> (STD= malattie sessualmente trasmesse)	Mancanza di risorse economiche	?	?
<b>Pazienti TB</b>	Non collaborazione tra servizi TB/HIV	?	Stigmatizzazione; no informazione sulla progressione della malattia
<b>Prostituite</b>	Legislazione repressiva	Mancanza di risorse	Stigmatizzazione; no documenti identità
<b>Tossicodipendenti</b>	Legislazione repressiva	?	Stigmatizzazione; timore risultato; mancanza di risorse economiche; difficoltà a ricordare appuntamenti; non accettazione del counselling
<b>Omosessuali maschi</b>	?	?	Timore risultato; no percezione rischio; no supporto, timore per privacy
<b>Migranti</b>	Ostacoli legali e finanziari all'accesso alle strutture sanitarie	Ostacoli socio-culturali; mancanza di tempo; non conoscenza	Timore risultato; no percezione rischio; no conoscenza dell'importanza del test; timore per privacy; ostacoli socio-culturali
<b>Detenuti</b>	Mancanza di servizi	Mancata conoscenza dell'importanza del test; poche risorse economiche	Stigmatizzazione; barriere proprie del carcere

European Centre for Disease Prevention and Control, 2009

negli Stati Uniti mostrano che tra i motivi che portano i medici a non richiedere il test per HIV ci sono la non conoscenza dell'attività sessuale del paziente, la convinzione che i propri pazienti non siano a rischio per l'infezione, la percezione che la richiesta del test debba seguire una procedura particolare in termini di *counselling* o richiesta del consenso (4).

### Identificare il rischio

Le radici di questi comportamenti dei medici vengono da lontano. Inizialmente l'infezione da HIV era stata presentata come infezione limitata a "categorie a rischio" (i tossicodipendenti, gli omosessuali maschi) e ciò sembrava implicare quasi l'inutilità di andare a ricercarla in pazienti non appartenenti a queste categorie. In seguito, l'accento è stato spostato sui "comportamenti a rischio", ma anche questo sembra talora prestarsi ad in-

**Sono necessarie nuove strategie di offerta attiva del test per HIV, accanto ai servizi in cui il paziente può richiedere il test anonimo, sempre con informazioni-counselling pre e post test**

terpretazioni non corrette. Senza dubbio l'anamnesi epidemiologica è un elemento importante del processo diagnostico. Ma è prassi consolidata, ad esempio, richiedere i test sierologici per epatite virale ad un paziente itterico anche se non si riescono ad identificare le possibili occasioni del contagio.

Di contro, capita frequentemente di osservare pazienti che hanno avuto una sindrome similmononucleosica (una possibile manifestazione iniziale dell'infezione da HIV) con test di laboratorio negativi per i comuni agenti eziologici di questa sindrome, ai quali non è stato prescritto un test

per HIV "perché non avevano comportamenti a rischio". Allo stesso modo si osservano, ad esempio, pazienti anziani per i quali la diagnosi di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (in precedenza definito *Pneumocystis carinii*, uno dei più comuni agenti opportunisti che colpiscono i pazienti con malattia da HIV) viene diagnosticata dopo settimane dall'insorgenza dei sintomi, perché non appare verosimile che un anziano abbia contratto l'infezione da HIV.

### La problematica del consenso

La percezione di una sorta di "eccezionalità" della richiesta del test per HIV appare anche legata al problema del consenso. Nel nostro paese una legge del 1990 (la legge n. 135) ha stabilito chiaramente che nessuno può essere sottoposto al test per HIV senza il suo consenso. Ma, a ben vedere, nei quasi vent'anni trascorsi dalla

**Tabella 2** Condizioni cliniche dell'adulto nelle quali è indicata l'esecuzione *routinaria* del test per HIV (10)

	Malattie indicative di AIDS	Altre condizioni cliniche associate all'infezione da HIV
Apparato respiratorio	Tubercolosi Pneumocistosi	Polmonite batterica Aspergillosi
Sistema nervoso	Toxoplasmosi cerebrale Linfoma cerebrale primitivo Meningite da criptococco Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Meningoencefalite asettica Ascesso cerebrale Lesione cerebrale occupante spazio di natura non determinata Mielite traversa Neuropatia periferica Demenza
Cute	Sarcoma di Kaposi	Dermatite seborroica grave o resistente Psoriasi grave o resistente Herpes zoster grave o multidermatomero
Apparato gastrointestinale	Criptosporidiosi di durata protratta	Candidosi orale Leucoplachia orale villosa Diarrea cronica di natura non determinata Epatite virale B Epatite virale C
Malattie oncologiche	Linfoma non Hodgkin	Carcinoma anale o displasia intraepiteliale Carcinoma polmonare Seminoma Neoplasie della testa e del collo Linfoma di Hodgkin Malattia di Castelman
Apparato genitale femminile	Cancro della cervice uterina	Neoplasia intraepiteliale vaginale Neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 2 o superiore
Malattie ematologiche		Qualsiasi alterazione di natura non determinata, quale: • trombocitopenia • neutropenia • linfopenia
Malattie dell'occhio	Retinite da Citomegalovirus	Infezioni della retina incluse quelle da Herpes virus e da Toxoplasma Qualsiasi retinopatia di natura non determinata
Malattie ORL		Linfadenopatia di natura non determinata Parotite cronica Cisti linfoepiteliale della parotide
Altro		Sindrome simil mononucleosica Febbre prolungata di natura non determinata Qualsiasi linfadenopatia di natura non determinata Qualsiasi infezione a trasmissione sessuale

promulgazione di questa legge la richiesta, e la documentazione del consenso del paziente all'esecuzione di atti medici, è diventata prassi comune nei più diversi ambiti. E la Corte di Cassazione, in una recente sentenza, ha ribadito che il consenso va richiesto per l'esecuzione del test per HIV, come per qualsiasi altro atto medico, in tutti casi in cui sia possibile farlo senza pregiudizio per il paziente stesso o per terzi, sottolineando come questo principio discenda non solo dalla legge 135/1990 ma anche dalla

stessa Costituzione e dal Codice di Deontologia Medica (Sentenza n. 2468/2009).

### La strategia di *opt-out*

Il problema può essere in alcuni casi la modalità con cui si richiede il con-

**Il test andrebbe eseguito in tutte le donne in gravidanza e nei loro partner, in tutti i pazienti che presentano patologie HIV-correlate, per migliorare la prognosi e favorire la prevenzione di nuovi casi**

senso. È stato recentemente suggerito che in alcune circostanze si possa utilizzare la strategia dell'*opt-out*, che potremmo definire una sorta di "dis-senso informato". In pratica al paziente, ad esempio la donna in gravidanza, viene proposta una lista di accertamenti di *routine* che comprendono il test per HIV, viene spiegato il significato dei vari test e viene chiesto se ritiene di non volersi sottoporre a qualcuno degli esami proposti. In assenza di un diniego, il test viene eseguito. Esistono dati recenti che

indicano come la strategia dell'*opt-out* possa incrementare l'esecuzione del test nelle donne in gravidanza o nei pazienti assistiti nei servizi per malattie a trasmissione sessuale (5,6). Ovviamente l'*opt-out* non può trasformarsi in un modo surrettizio di eseguire il test senza consenso e, quindi, è sempre necessario far precedere alla richiesta del test una corretta informazione.

### Aumentare l'offerta attiva

In definitiva, vi è ormai un largo accordo sulla necessità di nuove strategie di offerta attiva del test per HIV che si aggiungano alla disponibilità di servizi dedicati nei quali il test è eseguito su richiesta del paziente, in modo confidenziale e/o anonimo e accompagnato da *counselling* pre e post test (7-9).

**La diagnosi tempestiva dell'infezione da HIV può contribuire a modificare la prognosi del paziente e a prevenire la trasmissione**

Da un lato è, quindi, necessario raggiungere, anche al di fuori dei servizi sanitari persone a più alto rischio di infezione. Dall'altro appare opportuno che i medici aumentino l'offerta attiva del test ai propri pazienti, sia identificando elementi anamnestici di rischio di infezione, ma soprattutto raccomandando il test, anche in assenza di fattori di rischio rilevabili in una serie di condizioni cliniche. Innanzitutto il test andrebbe eseguito da tutte le donne in gravidanza, e possibilmente anche ai loro *partner*, perché una adeguata terapia antiretrovirale riduce drasticamente il rischio di trasmissione dell'in-

fezione da madre a figlio.

Poi è importante prescrivere il test a tutti i pazienti che presentano patologie associate ad una più alta prevalenza di HIV o perché causate da agenti infettivi che hanno le stesse modalità di trasmissione di HIV (malattie a trasmissione sessuale, infezioni da virus dell'epatite) o perché la loro comparsa è favorita dall'azione patogena di HIV.

La **Tabella 2** riporta una lista di queste patologie elaborata dalla *British HIV Association*, lista che, vale la pena di ricordarlo, non è assolutamente limitata alle patologie comprese nella diagnosi di caso di AIDS (10).

Favorire una diagnosi tempestiva dell'infezione da HIV in questi pazienti può migliorarne radicalmente la prognosi e contribuire efficacemente alla prevenzione di nuovi casi di infezione.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A.** Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46 (Suppl 1):S3-8.
2. **Centro Operativo AIDS – Istituto Superiore di Sanità.** Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2007 e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2008. *Notiziario Istituto Superiore di Sanità* 2009;22 (3; suppl 1):3-23.
3. **de Wit JB, Adam PC.** To test or not to test: psychosocial barriers to HIV testing in high-income countries. *HIV Med* 2008;9 (Suppl 2):20-2.
4. **Burke RC, Sepkowitz KA, Bernstein KT, Karpati AM, Myers JE, Tsoi BW, Begier EM.** Why don't physicians test for HIV? A review of the US literature. *AIDS* 2007;21:1617-24.
5. **Hughes CA, Zuk D, Foisy M, Robinson J, Singh AE, Houston S.** Prenatal Screening and Perinatal HIV Transmission in Northern Alberta, 1999-2006. *Am J Public Health*. 2009 Apr 16. [Epub ahead of print].
6. **Heijman T, Stolte I, Thiesbrummel H, van Leent E, Coutinho R, Fennema H, Prins M.** Opting out increases HIV testing in a large STI outpatient clinic. *Sex Transm Infect.* 2008 Dec 22. [Epub ahead of print].
7. **Janssen RS, Holtgrave DR, Valdiserri RO, Shepherd M, Gayle HD, De Cock KM.** The Serostatus Approach to Fighting the HIV Epidemic: prevention strategies for infected individuals. *Am J Public Health*. 2001 ; 91:1019-24.
8. **ECDC. Meeting report.** HIV testing in Europe: From policies to effectiveness. Stockholm, 21-22 January 2008. *Disponibile su:* [http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/HIV\\_testing\\_in\\_Europe\\_meeting\\_report.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/HIV_testing_in_Europe_meeting_report.pdf).
9. **WHO-UNAIDS.** Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. WHO, Geneva 2007. *Disponibile su:* <http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc2007/en/index.html>.
10. **British HIV Association, British Association for Sexual Health and HIV, British Infection Society.** UK National Guidelines for HIV Testing 2008. *Disponibile su:* [www.bhiva.org](http://www.bhiva.org).

PAOLA MASSETTI,  
VINCENZO VULLO

Dipartimento di Malattie  
Infettive e Tropicali,  
Università La Sapienza, Roma

## Riconoscere i segni precoci dell'infezione da HIV

**N**egli ultimi anni è stato osservato un netto incremento di diagnosi tardive di infezione da HIV. Tale fenomeno è estremamente preoccupante per le sue conseguenze sulla salute individuale e collettiva e deve essere efficacemente combattuto, elevando la soglia di attenzione per tutte quelle patologie che precedono lo sviluppo dell'AIDS conclamato.

### Linfoadenopatia persistente generalizzata

È la manifestazione clinica di più frequente riscontro nei soggetti con infezione da HIV ed è spesso per lungo tempo l'unico segno della malattia. Interessa almeno 2 stazioni extralinguali e si manifesta con linfonodi persistentemente aumentati di volume fino a 0,5-2 cm di diametro, mobili, non dolenti, senza alterazioni della cute sovrastante.

### Sintomi costituzionali

Fin dai primi anni dell'epidemia sono stati identificati una serie di sintomi che precedono lo sviluppo della malattia conclamata, quali febbre persistente,

astenia, sudorazioni notturne, diarrea cronica, calo ponderale. Di particolare rilievo ed estremamente debilitanti per il paziente sono la febbre persistente (>38°C per oltre un mese) e la diarrea cronica (>1 mese), in genere non imputabile ad uno specifico agente eziologico, cui spesso conseguono disidratazione, netto calo ponderale (>10% del peso corporeo) ed astenia intensa. Concomitano alterazioni ematologiche e, in particolare, un'anemia a genesi multifattoriale ed una piastrinopenia cronica cui spesso si associa un quadro di porpora trombotica trombocitopenica. Costante il riscontro di leucopenia.

### Infezioni minori

#### CANDIDOSI

La candidosi oro-faringea colpisce fino al 90% dei pazienti con infezione da HIV.

**Nelle prime fasi dell'infezione sono presenti una linfoadenopatia generalizzata e alcuni sintomi come astenia, sudorazioni notturne, diarrea cronica, calo ponderale, con febbre persistente e alterazioni ematologiche**

Può manifestarsi inizialmente in forma eritematosa, con diffuso arrossamento della mucosa orale, sulla quale compaiono in seguito chiazze biancastre tendenti a confluire in una patina friabile che può arrivare a ricoprire tutto il cavo orale. Sono possibili anche forme più gravi con lesioni granulomatose, ipercheratosiche e verrucose o localizzazioni minori come la cheilite angolare. Possono essere presenti inappetenza, disfagia di vario grado e talora febbre e nausea. Anche episodi ricorrenti di candidosi vaginale possono essere indice di infezione da HIV.

#### DERMATITE SEBORROICA

È una patologia dermatologica che si manifesta con aree di arrossamento e lesioni papulo-desquamate prevalentemente a carico del volto e del cuoio capelluto, spesso ricorrente e resistente ai comuni trattamenti; in genere si alternano fasi asintomatiche con periodi caratterizzati da bruciore e prurito delle zone interessate.

#### HERPES SIMPLEX

Le riattivazioni erpetiche sia orali che genitali tendono ad essere più frequenti e gravi nei pazienti con infezione

da HIV. Le classiche lesioni eritemato-vescicolari tendono spesso a confluire, dando origine ad ampie aree ulcerate, a risoluzione lenta e con frequente sovrainfezione batterica.

**HERPES ZOSTER**

Nei pazienti con infezione da HIV l'herpes zoster si presenta spesso con episodi ricorrenti o con localizzazione multimetamerica, talora anche in forma disseminata.

**LEUCOPLACHIA VILLOSA**

E' una manifestazione caratteristica delle fasi iniziali dell'infezione da HIV. Si localizza più tipicamente sui margini laterali della lingua con lesioni biancastre, piangeggianti o con estroflessioni filiformi, non facilmente asportabili, indolenti.

**MOLLUSCO CONTAGIOSO**

Si manifesta con caratteristiche lesioni papulari, in genere multiple, non dolenti, di colorito roseo o grigio-perla, che presentano un'ombellicatura centrale, dalla quale alla pressione fuoriesce un denso materiale biancastro.

**ANGIOMATOSI BACILLARE**

E' una patologia cutanea di non frequente osservazione, ma che se non trattata può evolvere nella forma viscerale, estremamente grave. Si manifesta con papule o noduli cutanei di colorito violaceo, talora ulcerati, o con

**Tabella 1** Patologie infettive spesso associate all'infezione da HIV

Malattie a trasmissione sessuale	Sifilide
	Gonorrea
	Uretriti non gonococciche
	Condilomatosi
Malattie a trasmissione oro-fecale che possono essere trasmesse anche per via sessuale	Epatite A
	Amebiasi
	Giardiasi
Malattie a trasmissione parenterale	Epatite B
	Epatite C

**La tubercolosi e altre patologie infettive, come sifilide, gonorrea, epatiti, condilomatosi, risultano spesso associate all'infezione da HIV**

lesioni lichenoidi, indolenti, facilmente sanguinanti in seguito a traumi. La forma viscerale può interessare principalmente il fegato ma anche altri organi e si manifesta in genere con febbre e sintomi gastrointestinali.

**Altre manifestazioni**

Nelle fasi precoci dell'infezione da HIV si possono osservare con frequenza e gravità variabile una serie di altre manifestazioni, quali quadri di neuropatia periferica, mononeuriti, patologie genito-urinarie (malattia infiammatoria pelvica, displasia cervicale), infezioni respiratorie ricorrenti, onicomicosi, psoriasi, stomatiti ulcerative o aftose,

periodontiti, scabbia, leishmaniosi viscerale. Una particolare considerazione merita, inoltre, la tubercolosi, in quanto, pur essendo inserita tra le infezioni opportunistiche indice di AIDS conclamato, è spesso la prima manifestazione clinica dell'infezione, potendosi verificare anche con una situazione immunitaria ancora parzialmente conservata. E' pertanto essenziale che la ricerca degli anticorpi anti-HIV venga effettuata in tutti i casi di diagnosi di infezione tubercolare, sia polmonare che extrapolmonare. E', infine, importante ricordare la frequente associazione tra infezione da HIV ed altre patologie infettive (**Tabella 1**), prevalentemente a trasmissione sessuale che, quando identificate, devono fungere da "campanello d'allarme" per un'accurata anamnesi epidemiologica e per l'esecuzione del test per anticorpi anti-HIV.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Mehta P, Gulevich SJ, Thal LJ, Jin H, Olichney JM, McCutchan JA, Heaton RK, Kirson D, Kaplanski G, Nelson J, Atkinson JH, Wallace MR, Grant I, Group H. Neurological Symptoms, Not Signs, Are Common in Early HIV Infection. *J Neuro-AIDS*. 1996;1(2):67-85.
2. Moroni M, Esposito R, de Lalla F. *Malattie Infettive*. VII ed. Elsevier Masson srl, Milano 2008.
3. Willard S, Holzemer WL, Wantland DJ, Cuca YP, Kirksey KM, Portillo CJ, Corless IB, Rivero-Méndez M, Rosa ME, Nicholas PK, Hamilton MJ, Sefcik E, Kemppainen J, Canaval G, Robinson L, Moezzi S, Human S, Arudo J, Eller LS, Bunch E, Dole PJ, Coleman C, Nokes K, Reynolds NR, Tsai YF, Maryland M, Voss J, Lindgren T. Does "asymptomatic" mean without symptoms for those living with HIV infection? *AIDS Care*. 2009 Mar; 21(3):322-8.

ADRIANA AMMASSARI,  
ANDREA ANTINORI

Istituto Nazionale di Malattie Infettive,  
IRCCS Lazzaro Spallanzani, Roma

## L'adesione alle prescrizioni e i fallimenti terapeutici

### Come si definisce la scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale?

L'aderenza alla terapia antiretrovirale viene definita come il grado con cui l'assunzione dei farmaci anti-HIV da parte del paziente coincide esattamente con le prescrizioni dell'*équipe* curante. Come in tutte le patologie a carattere cronico, anche nell'infezione da HIV l'aderenza alla terapia è ben inferiore a quella prescritta e, nonostante negli anni recenti, con l'avvento di regimi sempre più semplificati, il livello complessivo di aderenza alla terapia sia progressivamente aumentato, la problematica rimane attuale in circa il 10-35% dei pazienti. Le stime di prevalenza nelle diverse casistiche riportate sono variabili in ragione della popolazione valutata, delle diverse definizioni di non-aderenza e dei sistemi di misurazione adottati. Il monitoraggio della aderenza alla terapia deve, infatti, comprendere la rilevazione di distinti tipi di non-aderenza, includendo sia le omissioni di pillole o di dosi, sia le deviazioni dall'orario prestabilito, e le in-

terruzioni non concordate della terapia. Inoltre, non esistendo un *gold standard* per la misurazione della aderenza alla terapia ci si avvale, a seconda dell'obiettivo dell'indagine e del contesto nel quale essa viene svolta, di diversi metodi come la misura autoriportata dal paziente, la somma dei farmaci dispensati rispetto al periodo di trattamento, la conta delle pillole assunte, il monitoraggio elettronico mediante dispositivi specifici (1).

### Quali sono i fallimenti terapeutici riconducibili alla scarsa aderenza?

La scarsa aderenza agli antiretrovirali è strettamente associata al fallimento del regime terapeutico (2) e, quindi, agli indicatori di progressione

della malattia da HIV, quali la mancata soppressione virologica, l'insufficiente ricostituzione immunologica, la progressione clinica della malattia e, in ultimo, all'evento morte (3).

L'aderenza ai farmaci antiretrovirali rappresenta, infatti, l'elemento di congiunzione basilare tra la potenza antiretrovirale dei farmaci ed il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

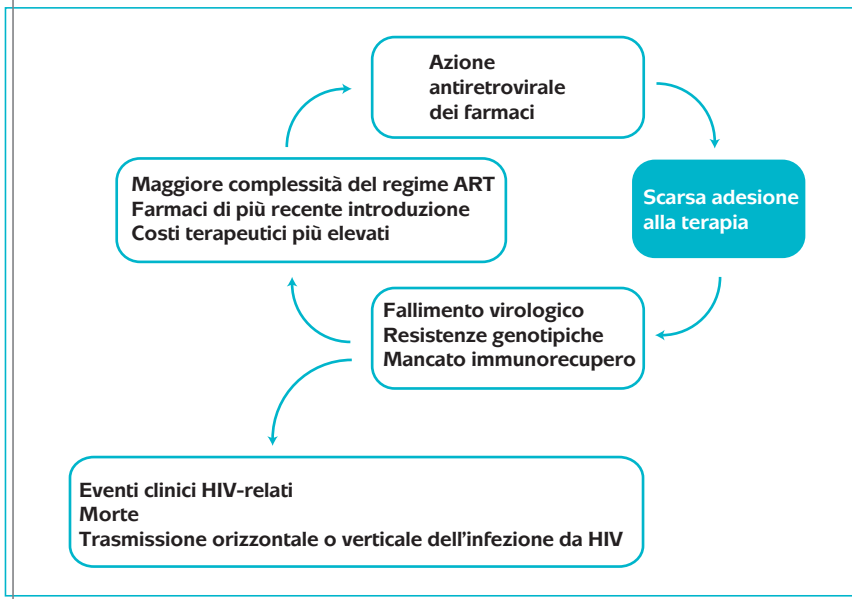
Da rilevare che la buona aderenza alla terapia è necessaria, non solo al fine di ottenere il risultato terapeutico in coloro che iniziano la terapia, ma anche per poter mantenere una efficace soppressione virale nel corso del tempo (4).

È fondamentale sottolineare che, in corso di replicazione virale conseguente ad una scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale, si può selezionare un ceppo virale di HIV parzialmente o completamente resistente a specifici farmaci o intere classi di antiretrovirali (5), limitando potenzialmente anche in maniera incisiva e definitiva le future opzioni terapeutiche per la persona sieropositiva. Il trattamento antiretrovirale in questi

**L'aderenza rappresenta l'elemento di congiunzione tra la potenza antiretrovirale dei farmaci e l'ottenimento degli obiettivi della terapia, ed è necessaria per poter mantenere un buon controllo della replicazione e ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione**



**Figura 1** Relazione tra farmaci antiretrovirali, scarsa aderenza alla terapia e fallimento terapeutico



**In questo scenario, il Medico di Medicina Generale ricopre una posizione strategica, fornendo al paziente un ulteriore riferimento gestionale e rassicurandolo sulla rete di supporto multidisciplinare per favorire il mantenimento di una buona aderenza**

spesa sanitaria pro capite (Figura 1). È importante sottolineare che le conseguenze associate ad una aderenza sub-ottimale alla terapia antiretrovirale non si limitano al livello clinico individuale, ma possono comportare implicazioni in termini di salute pubblica (6).

La mancata inibizione della replicazione virale di HIV nel sangue e nelle secrezioni genitali della persona con scarsa aderenza alla terapia si associa, in presenza di un uso incostante del preservativo, ad una maggior probabilità di trasmettere l'infezione al *partner* sessuale. Inoltre, nel caso di mutazioni genotipiche già selezionate, il *partner* sessuale si espone non solo al rischio di acquisire l'infezione da HIV ma anche all'eventualità di contrarre un ceppo virale con mutazioni genomiche associate a resistenza agli antiretrovirali e, quindi, di avere opzioni terapeutiche limitate *a priori*.

Infine, una considerazione speciale deve essere fatta riguardo all'assunzione della terapia da parte della donna sieropositiva in corso di gravidanza.

Durante tale periodo la corretta aderenza ai farmaci antiretrovirali appare

**Tabella 1** Fattori associati ad una scarsa aderenza ai farmaci antiretrovirali

**Fattori associati alla terapia antiretrovirale**

- Elevato numero di pillole/dosi quotidiane
- Complessità del regime
- Sintomi e effetti collaterali

**Fattori associati al paziente**

- Giovane età
- Bassa scolarità
- Tossicodipendenza attiva
- Alcolismo
- Sindrome depressiva
- Basso livello di *self-efficacy* (convinzione da parte del paziente di riuscire ad eseguire il compito)
- Insufficiente motivazione
- Scarso supporto familiare e sociale
- Mancata comprensione dello schema farmacologico prescritto
- Stigma sociale e paura di discriminazione

**Fattori associati al rapporto medico-paziente e alla struttura di cura**

- Insufficiente fiducia nel medico curante
- Assenza dello psicologo o dell'assistente sociale
- Difficoltà di accesso alla struttura di cura

pazienti implica spesso l'uso di schemi antiretrovirali più complessi basati anche sull'impiego di farmaci di ultima generazione e identificati sulla base del test genotipico del

virus circolante. È evidente inoltre, che, in un sistema sanitario con risorse economiche limitate, la necessità di dovere ricorrere a tali schemi può determinare un incremento della

**Tra ospedale e territorio va costituita una rete efficiente di alleanze terapeutiche per collegare le varie figure professionali e per ridurre l'isolamento del paziente sieropositivo**

ancor più indispensabile al fine di ottenere la soppressione virologica necessaria ad evitare la trasmissione verticale di HIV (7).

### Perché la terapia antiretrovirale a volte viene assunta con difficoltà?

I fattori determinanti una aderenza alla terapia antiretrovirale sub-ottimale sono generalmente multifattoriali (8) e riconducibili a fattori associati al regime antiretrovirale, al paziente, alla relazione medico-paziente, e alla struttura di cura (**Tabella 1**).

### Come si può favorire una buona aderenza alla terapia antiretrovirale?

Sicuramente negli anni più recenti la buona aderenza alla terapia antiretrovirale è stata agevolata dall'impiego di regimi antiretrovirali a base di formulazioni "compatte" e con migliore profilo di tollerabilità. Oggi la più ampia scelta di farmaci e le nuove classi di antiretrovirali permettono il *tailoring* della prescrizione in base alle esigenze del singolo paziente. Elemento fondamentale per limitare le conseguenze negative della scarsa aderenza è una gestione tempestiva del problema.

Un attento monitoraggio della corretta assunzione della terapia da parte del paziente deve essere attuato costantemente dallo *staff*

medico-infermieristico mediante un atteggiamento empatico e non giudicante. Nella risoluzione delle problematiche legate ad una aderenza sub-ottimale dei farmaci è essenziale una gestione multidisciplinare che integri professionalità specifiche, quali ad esempio quelle dello psichiatra, psicologo, assistente sociale, mediatore culturale (9). In questo scenario, il Medico di Medicina Generale ricopre una posizione strategica, fornendo al paziente un ulteriore riferimento gestionale e assicurandolo sulla rete di supporto. L'alleanza terapeutica tra ospedale specialistico e medicina di territorio costituisce la premessa essenziale per ridurre progressivamente l'isolamento psicologico e sociale che spesso avvolge la persona con infezione da HIV.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Berg KM, Arnsten JH.** Practical and Conceptual Challenges in Measuring Antiretroviral Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:579-587.
2. **d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, Angarano G, Colangeli V, De Luca A, Ippolito G, Caggese L, Soscia F, Filice G, Gritti F, Narciso P, Tirelli U, Moroni M.** Insights into reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS* 2000;14:499-507.
3. **Lima VD, Harrigan R, Bangsberg D et al.** The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:529-536.
4. **Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, Trota MP, Nauwelaers D, Hoetelmans R, Murri R, Melzi S, Narciso P, Nasta P, Zaccarelli M, Santopadre P, Vecchiet J, Izzo CM, Monforte A; AdCoNA Study Group.** Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNRTI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding to HAART. *Antivir Ther.* 2004 Apr;9(2):291-6.
5. **Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, Anderson PL, Bangsberg DR.** Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS* 2009. 23(9):1035-46.
6. **Lima VD, Johnston K, Hogg RS, Levy AR, Harrigan PR, Anema A, Montaner JS.** Expanded access to highly active antiretroviral therapy: a potentially powerful strategy to curb the growth of the HIV epidemic. *J Infect Dis.* 2008;198(1):59-67.
7. **Bardeguez AD, Lindsey JC, Shannon M, Tuomala RE, et al.** Adherence to antiretrovirals among US women during and after pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Aug 1;48:408-17.
8. **Ammassari A, Trota MP, Murri R, Castelli F, Narciso P, Noto P, Vecchiet J, D'Arminio Monforte A, Wu AW, Antinori A; AdCoNA Study Group.** Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31 Suppl 3:S123-7.
9. **Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, Glazier RH.** Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD001442.

PAOLO BONFANTI

I Divisione Malattie Infettive,  
Ospedale Luigi Sacco, Milano

## Il rischio cardiovascolare nei pazienti HIV-positivi

**A**lcuni studi epidemiologici hanno evidenziato come il tasso di incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti HIV-positivi sia basso, ma probabilmente maggiore rispetto alla popolazione generale. Considerata l'estrema diffusione della patologia cardiovascolare nei paesi sviluppati, un incremento anche piccolo del rischio diventa, però, rilevante: questo aspetto giustifica la particolare attenzione che viene posta su questo argomento nell'ambito della malattia da HIV.

Il maggior rischio di aterosclerosi osservato nei soggetti HIV-positivi è da ascrivere soprattutto a tre fattori.

■ **Il ruolo della malattia da HIV.** Vi sono recenti evidenze che sembrano mostrare un ruolo dell'infezione da HIV per sé nella patogenesi degli eventi cardiovascolari. I pazienti nel braccio di terapia intermittente dello studio SMART, uno studio che confrontava una strategia di trattamento intermittente *versus* terapia conti-

nua, hanno presentato più eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti in terapia continua. Inoltre, i pazienti nel braccio di terapia intermittente avevano più alti valori di D-dimero e IL-6 rispetto all'altro braccio e i livelli di questi marcatori erano in correlazione con i livelli di HIV-RNA.

■ **Una maggiore frequenza dei fattori di rischio tradizionali.** Alcuni fattori di rischio cardiovascolari, quali ad esempio il fumo, la dislipidemia e il diabete, sono più frequenti nella popolazione HIV-positiva rispetto alla popolazione generale.

**L'infezione da HIV e la presenza dei fattori di rischio cardiovascolare, unite all'esposizione ad alcuni farmaci ARV, sono alla base dell'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti HIV-positivi**

**Tabella 1** Variabili usate per stimare il rischio cardiovascolare secondo il Framingham risk score (FRS), il Progetto italiano CUORE, lo studio PROCAM e l'europeo SCORE

	FRS	CUORE	PROCAM	SCORE
Variabili	Età Sesso Pressione Terapia antipertensiva Abitudine al fumo Colesterolo totale Colesterolo HDL Diabete	Età Sesso Pressione sistolica Abitudine al fumo Colesterolo totale Diabete	Età Sesso maschile Pressione sistolica Abitudine al fumo Colesterolo LDL Colesterolo HDL Diabete Storia familiare di IMA	Età Sesso Pressione sistolica Abitudine al fumo Colesterolo totale Paese di origine
End-point	Coronaropatia	Malattia cardiovascolare	Coronaropatia	Malattia cardiovascolare fatale

De Socio GVL et al, J Infect 2008;57:33-40

**Tabella 2** Guida alla prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nel paziente HIV-positivo

Intervento	Scopo
Fumo	Completa sospensione del fumo Evitare il fumo passivo
Controllo della pressione arteriosa	< 140/90; < 130/80 se paziente affetto da danno renale, proteinuria, alto rischio cardiovascolare o diabete
Uso di basse dosi di aspirina	Usare basse dosi di aspirina nelle persone con un alto rischio cardiovascolare (soprattutto quelle con rischio a 10 anni $\geq$ 20% secondo il Framingham score)
Lipidi plasmatici	Colesterolo LDL ( <i>goal</i> primario): < 160 mg/dL se $\leq$ 1 fattore di rischio presente; < 130 mg/dL se $\geq$ 2 fattori di rischio presenti o rischio cardiovascolare $\geq$ 10% a 10 anni; < 100 mg/dL se cardiopatia ischemica e/o equivalenti o rischio cardiovascolare > 20%
Attività fisica	Almeno 30 minuti di attività fisica di moderata intensità almeno 3 giorni la settimana
Controllo del peso	Raggiungere e mantenere il peso ideale (BMI 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )
Diabete	Cercare di mantenere una glicemia a digiuno < 110 mg/dL ed emoglobina glicata (HbA1c) < 7%

**E' fondamentale identificare precocemente il rischio cardiovascolare e impostare interventi di prevenzione primaria**

analoghi nucleosidici (abacavir e didanosina) costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di eventi coronarici.

Per tutte queste ragioni è importante, sia per l'infettivologo che per il Medico di Medicina Generale, anzitutto un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare globale anche attraverso algoritmi quali quello di Framingham (**Tabella 1**) e, accanto a questo, un intervento volto a modificare e correggere i fattori di rischio tradizionali.

La **Tabella 2** riassume alcune indicazioni da utilizzare per la gestione clinica del rischio cardiovascolare nel paziente HIV-positivo.

■ **I farmaci antiretrovirali.** I risultati di diversi studi epidemiologici, in particolare lo studio D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV

Drugs), hanno evidenziato il possibile ruolo dei farmaci antiretrovirali nella genesi degli eventi: l'esposizione agli inibitori della proteasi ed ad alcuni

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **SMART study group.** CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
2. **SMART study group.** Elevated levels of IL-6 and D-dimer are associated with an increase risk of death in patients with HIV. *15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston 2008*, [abstract 139].
3. **D:A:D study group.** Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356(17):1723-35
4. **D:A:D study group.** Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008 Apr 1; [Epub ahead of print].

STEFANO BONORA,  
LAURA TRENTINI

*Clinica Universitaria di Malattie  
Infettive, Ospedale Amedeo  
di Savoia, Torino*

## Le interazioni dei farmaci antiretrovirali

Un'interazione farmacologica è un'alterazione dei parametri farmacocinetici o farmacodinamici di un farmaco determinata dalla somministrazione contemporanea di un'altra sostanza.

### Il sistema del citocromo P450

Le principali interazioni che coinvolgono i farmaci antiretrovirali sono di tipo farmacocinetico e sono prevalentemente determinate a livello del loro metabolismo epatico ad opera del citocromo P450 e dalla loro attività di inibizione o induzione di tale sistema enzimatico.

I farmaci della classe degli NRTI, così come enfuvirtide (inibitore della fusione) e raltegravir, l'unico inibitore delle integrasi in commercio, non sono metabolizzati a livello epatico dal CYP450 e non hanno su di esso azione inibitoria né di induzione, presentano pertanto poche interazioni farmacocinetiche, generalmente prive di significato clinico.

Gli **NNRTI**, invece, agiscono come induttori del CYP450, soprattutto dell'isoenzima 3A4; particolare attenzione

bisogna dunque prestare qualora a soggetti in terapia con NNRTI vengano prescritti farmaci substrato di tale enzima, poiché l'induzione si traduce in un aumento del loro metabolismo, riduzione delle concentrazioni plasmatiche e compromissione dell'efficacia terapeutica. Questi farmaci, inoltre, sono essi stessi metabolizzati dal CYP450 e le loro concentrazioni possono risultare alterate in presenza di induttori o inibitori.

**Quasi tutti gli antiretrovirali hanno un metabolismo epatico mediato dal citocromo P450 (inibizione o riduzione) e presentano interazioni farmacocinetiche importanti**

Tutti gli **inibitori della proteasi (PI)**, ad eccezione di tipranavir, hanno azione inibitoria sul citocromo e determinano riduzione del metabolismo dei substrati con conseguente aumento delle loro concentrazioni con potenziale maggior tossicità. Il potente effetto inibitorio di ritonavir è sfruttato per aumentare le concentrazioni degli altri PI e di elvitegravir, inibitore delle in-

tegrasi non ancora commercializzato, e permetterne una riduzione posologica, garantendo al tempo stesso una maggior efficacia antiretrovirale. Tipranavir, agendo da induttore, ha un effetto opposto, anche se, ai dosaggi utilizzati in terapia antiretrovirale, l'azione inibitoria di ritonavir risulta prevalente.

Maraviroc, unico farmaco in commercio tra gli **inibitori dell'ingresso**, non presenta azione di induzione né di inibizione, ma è substrato del CYP3A4; le sue concentrazioni plasmatiche possono quindi risentire dell'azione di farmaci concomitanti.

### Il ruolo della glicoproteina p

La glicoproteina P170 presente a livello intestinale ed epatico funziona come pompa estrusiva nei confronti di molti farmaci, tra cui i PI. Alcuni farmaci, tra cui alcuni antiaritmici e gli inibitori di pompa protonica inibiscono la sua attività, determinando un maggior assorbimento del farmaco a livello intestinale e una sua ridotta eliminazione a livello epatico e renale, causando pertanto un aumento della AUC.

## Le interazioni con gli altri farmaci

Interazioni significative si possono verificare quando gli antiretrovirali sono somministrati con alcuni farmaci comunemente utilizzati nella pratica clinica.

Una problematica di frequente riscontro, data la relativamente elevata frequenza con cui i farmaci antiretrovirali determinano ipercolesterolemia, è quella legata alle interazioni dei PI con le **statine**, che si traducono in aumentate concentrazioni di queste ultime e aumentato rischio di effetti collaterali anche gravi quali miopatia, rabdomiolisi ed epatotossicità. Per tale ragione è da considerarsi assolutamente controindicata la somministrazione di simvastatina e lovastatina contemporaneamente ai PI. Va, inoltre, posta cautela con somministrazione di dosaggi ridotti e stretto monitoraggio clinico e laboratoristico quando vengono utilizzate rosuvastatina e atorvastatina, i cui parametri farmacocinetici sono aumentati dai PI. Le statine che possono essere somministrate con relativa sicurezza nei pazienti in terapia con PI sono fluvastatina e pravastatina, le cui concentrazioni non paiono essere modificate in maniera significativa.

Sono presenti in letteratura dati relativi a un'interazione, in un numero limitato di soggetti, tra darunavir e pravastatina, che si traduce in concentrazioni di quest'ultima notevolmente superiori alle attese; si consiglia, quindi, di pre-

ferire la prescrizione di fluvastatina nei pazienti in terapia con darunavir. Non sembrano esserci problemi di interazioni con fibrati e acidi grassi insaturi. Interazioni significative si verificano con alcuni farmaci **antiepilettici**, in particolare con carbamazepina, fenitoina e fenobarbital, i cui valori plasmatici possono essere ridotti dagli NNRTI e la cui azione può determinare un'importante riduzione delle concentrazioni di NNRTI e PI. Sebbene non ci sia una controindicazione assoluta all'utilizzo di tali farmaci, la loro prescrizione va riservata a casi particolari e altri farmaci, come valproato, levetiracetam e topiramato andrebbero preferiti.

**E' frequente il rischio di interazioni tra farmaci di uso comune nella pratica clinica e alcuni antiretrovirali, soprattutto inibitori della proteasi**

Tra i farmaci **antistaminici**, vanno evitate le associazioni di PI e di efavirenz con terfenadina e astemizolo, a causa del significativo aumento delle concentrazioni di questi ultimi e il conseguente elevato rischio di aritmie cardiache.

Interazioni potenzialmente pericolose sono quelle che si possono verificare quando gli inibitori della proteasi sono somministrati assieme a farmaci **antiaritmici**. Sono stati segnalati casi di aumentate concentrazioni di amiodarone, che ne controindicano la prescrizione in soggetti in terapia con PI a

causa dell'aumentato rischio tossicità grave. Per lo stesso motivo, pur in assenza di dati clinici, è controindicata la somministrazione di flecainide e propafenone in questi pazienti. Al contrario, gli NNRTI possono determinare una riduzione dei livelli plasmatici di questi farmaci e richiedere un aggiustamento posologico.

Tra i farmaci **beta-bloccanti** atenololo è preferito nei pazienti in terapia con PI in quanto ha interazioni limitate con ritonavir, a differenza di altri farmaci quali carvedilolo e propranololo le cui concentrazioni possono invece risultare aumentate. L'unica eccezione pare essere rappresentata da atazanavir, per il quale è segnalato il rischio di aumento delle concentrazioni di atenololo; è, pertanto, consigliato iniziare terapia con atenololo a bassi dosaggi da aumentarsi gradualmente.

Anche le concentrazioni dei farmaci **calcio-antagonisti** possono risultare aumentate in caso di somministrazione contemporanea a inibitori delle proteasi, mentre è controindicata, per l'elevato rischio di gravi aritmie, l'assunzione di bradipil. Per gli altri farmaci di questa classe è raccomandata estrema cautela, iniziando la terapia con il più basso dosaggio possibile da aumentarsi gradualmente e lentamente.

Le concentrazioni dei farmaci utilizzati per il trattamento delle **disfunzioni erettili** risultano significativamente aumentate dalla somministrazione contemporanea degli inibitori delle

proteasi. È pertanto raccomandata estrema cautela nella prescrizione di tali farmaci, riducendone il dosaggio e allungando l'intervallo tra assunzioni successive del farmaco. La maggior disponibilità di dati clinici e la più breve emivita che determina un'interazione meno importante, rendono sildenafil il farmaco da preferirsi in questa classe. In ogni caso si consiglia l'assunzione di un massimo di 25 mg nelle 48 ore di sildenafil, di 10 mg nelle 72 ore di tadalafil e di 2,5 mg nelle 72 ore in caso di utilizzo di vardenafil.

I farmaci utilizzati per il trattamento dei **disturbi gastrici**, non sembrano avere effetti clinicamente significativi sull'assorbimento e sulle concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiretrovirali. Un'eccezione è rappresentata da atazanavir, le cui concentrazioni risultano ridotte quando il farmaco viene assunto contemporaneamente ad antiacidi e H<sub>2</sub> antagonisti, per cui è raccomandata l'assunzione di atazanavir 2 ore prima o 10 ore dopo quella di tali farmaci. La co-somministrazione

**Sono molte, e in continuo aggiornamento, le risorse disponibili per approfondire l'argomento delle interazioni tra farmaci nel paziente con infezione da HIV**

degli inibitori della pompa protonica e atazanavir è, invece, controindicata per la notevole riduzione della AUC dell'inibitore delle proteasi.

Sono presenti in letteratura dati relativi ad alterazioni dei valori farmacocinetici dei **contraccettivi orali**, in particolare di etinilestradiolo, la cui concentrazione plasmatica risulta ridotta in soggetti in terapia con PI. Il significato clinico di questi dati non è chiaro, le pazienti dovrebbero di conseguenza essere informate della possibile interazione con riduzione dell'efficacia anticoncezionale e consigliate su possibili metodi contraccettivi alternativi.

Tra le **benzodiazepine**, i farmaci che presentano i minori problemi di interazioni sono lorazepam, temazepam e oxazepam.

Cautela va, invece, osservata nell'utilizzo di alprazolam, flurazepam e clonazepam le cui concentrazioni possono essere aumentate dai PI, determinando un'eccessiva e prolungata sedazione. Per lo stesso motivo sono controindicate le associazioni di PI con midazolam e triazolam.

Sono presenti in letteratura pochi dati relativi alle interazioni tra **warfarin** e i farmaci antiretrovirali, pertanto un monitoraggio più frequente dei valori di INR viene raccomandato nei pazienti in terapia con PI e NNRTI. È stato osservato un caso di aumentata attività di warfarin in un paziente in terapia con efavirenz, che ha richiesto una significativa riduzione dei dosaggi di anticoagulante; questo effetto può essere spiegato sulla base dell'induzione da parte di efavirenz del CYP2C9, di cui warfarin è substrato. Per quanto riguarda i PI, i dati disponibili sembrano indicare una ridotta esposizione a warfarin, con conseguente necessità di aumento del suo dosaggio in pazienti in terapia con lopinavir e darunavir.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Winston A, Boffito M.** The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J. Antimicrob. Chemother* 2005 Jul; 56: 1-5.
2. **Soodalter J, Sousa M, Boffito M.** Drug-drug interactions involving new antiretroviral drugs and drug classes. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Feb;22(1):18-27.
3. **Aberg JA.** Drug-drug interactions with newer antiretroviral agents. *Top HIV Med.* 2008 Dec;16(5):146-50.
4. **Ray GM.** Antiretroviral and statin drug-drug interactions. *Cardiol Rev.* 2009 Jan-Feb;17(1):44-7.
5. **Bonora S, Lanzafame M, D'Avolio A, Trentini L, Lattuada E, Concia E, Di Perri G.** Drug interactions between warfarin and efavirenz or lopinavir-ritonavir in clinical treatment. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 1;46(1):146-7.

CRISTINA MUSSINI,  
KETY LUZIClinica di Malattie Infettive  
e Tropicali, Policlinico di Modena

## Il desiderio di genitorialità

**N**ei paesi occidentali l'introduzione della terapia altamente efficace (HAART) ha progressivamente cambiato il decorso dell'infezione da HIV. Uno dei primi effetti di questo cambiamento intervenuto nella storia naturale dell'infezione e della conseguente diminuita mortalità ad essa legata si è concretizzato, per i pazienti HIV-positivi, nella possibilità di una progettualità di vita non più esclusa alla soddisfazione del loro naturale desiderio di genitorialità.

### La riduzione della trasmissione

La messa a punto di misure di prevenzione sempre più efficaci contro la trasmissione materno-fetale, come le terapie antiretrovirali in gravidanza e *intrapartum*, il parto cesareo elettivo e l'allattamento artificiale hanno permesso di ridurre il rischio di trasmissione del virus dalla madre al feto dal 30% a meno del 2%.

Ognuno degli interventi applicabili si correla ad un significativo ed indipendente abbassamento del tasso di trasmissione, evidenziando la validità

dello *screening* per HIV-Ab proposto a tutte le donne gravide e a tutti i neonati da madri, il cui stato sierologico per HIV non sia noto.

### Il counselling preconcezionale

Laddove sia già stata presa la decisione del concepimento, al fine di limitare anche il rischio di trasmissione dell'infezione al *partner*, risulta determinante il ruolo dello specialista, come del Medico di Medicina Generale, nel fornire un adeguato ed aggiornato *counselling* preconcezionale.

Nel caso sia il *partner* maschile ad essere HIV-positivo si calcola, *coeteris paribus*, ossia in assenza di altri fattori, un rischio di trasmissione del virus di circa 0,1-0,5% per ogni rapporto sessuale non protetto. Non esistendo, inoltre, correlazione diretta tra la carica

virale (VL) plasmatica e la presenza del virus nel liquido seminale, i pazienti con VL plasmatica non rilevabile non hanno l'assoluta certezza di non trasmettere l'infezione (1). Si può, dunque, proporre oggi l'accesso ai programmi di riproduzione assistita che, attraverso la tecnica dello *sperm washing* (un metodo di processazione del liquido seminale), consente di separare gli spermatozoi mobili dal resto delle componenti del liquido seminale (spermatozoi non mobili, plasma seminale) e soprattutto dal virus HIV libero o legato a leucociti o ad altre cellule. La successiva inoculazione diretta intrauterina o, nel caso di problemi di infertilità della coppia, l'inseminazione extracorporea del liquido seminale così processato, limita sensibilmente ogni rischio di trasmissione del virus al *partner* (1-3).

Nel caso sia, invece, soltanto la donna ad essere HIV-positiva è possibile ricorrere alla autoinoculazione del liquido seminale nel periodo della fase ovulatoria o alla inseminazione medicalmente assistita. Da tenere presente per queste pazienti il maggior rischio di

**L'aumento della sopravvivenza, le misure efficaci di prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione e il progresso delle tecniche di riproduzione assistita hanno riaperto un progetto di vita che non esclude ai pazienti HIV-positivi la possibilità di diventare genitori**



**Tabella 1** Raccomandazioni per la terapia antiretrovirale in gravidanza (4)

Criteri per iniziare la terapia HAART in gravidanza (vedi differenti scenari)	Analogo ai criteri per inizio HAART in paziente non gravida
Obiettivo della terapia nella donna gravida	Soppressione della VL plasmatica dal terzo trimestre e in particolare al momento del parto
Test di resistenza	Prima di iniziare HAART e in caso di fallimento virologico
Scenario: 1. Donna gravida già in terapia HAART 2. Donna gravida <i>naive</i> alla terapia che risponde ai criteri per iniziare HAART 3. Donna gravida <i>naive</i> alla terapia che non risponde ai criteri per iniziare HAART 4. Donna gravida valutata per la prima volta dopo la 28 <sup>°</sup> settimana di gestazione	1. Si mantiene la terapia modificando i farmaci potenzialmente teratogeni 2. Si inizia la terapia HAART possibilmente dall'inizio del 2 <sup>°</sup> trimestre  3. Si inizia terapia HAART come profilassi dal 2 <sup>°</sup> trimestre  4. Si inizia immediatamente la terapia HAART
Regime di terapia antiretrovirale in gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triplice terapia</li> <li>• Evitare EFV</li> <li>• TDF da non preferire; mantenere tale terapia se compresa nel regime prima della gravidanza</li> <li>• Se possibile inserire sempre AZT nel regime di terapia</li> </ul>
Farmaci controindicati	EFV, ddl +d4t, triplice combinazione di NRTI
Profilassi <i>intrapartum</i>	AZT ev da iniziare 1h prima del parto a dose di carico 2 mg/kg e continuare a 1 mg/kg fino ad espletamento del parto
Modalità del parto	Parto cesareo programmato alla 38 <sup>°</sup> settimana (linee guida DHHS prevedono la possibilità del parto vaginale per VL < 1000 copie/mL)
Profilassi <i>post-partum</i>	AZT sciroppo al neonato per 6 settimane da iniziare entro 6-12 h dalla nascita

**Tabella 2** Raccomandazioni nelle donne in gravidanza e con coinfezione con il virus dell'epatite B (4)

Screening HBsAg	Raccomandato in tutte le donne gravide HIV-positivo mai testate prima
Terapia con INF	Non raccomandata in gravidanza
Donna gravida con coinfezione HIV-HBV che necessita di terapia per entrambe	Inserire nel regime di terapia HAART tenofovir e lamivudina o emtricitabina
Donna gravida con coinfezione HIV-HBV che non necessita di continuare la terapia dopo il parto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerare un regime alternativo che non preveda l'uso di farmaci attivi anche su HBV (TDF, 3TC, FTC)</li> <li>• Se vengono utilizzati NRTI attivi anche su HBV, alla sospensione della terapia dopo il parto monitorare la possibile riattivazione acuta di HBV</li> </ul>
Donne gravide con coinfezione HIV-HBV che iniziano la terapia HAART	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eseguire <i>counselling</i> alla donna su segni e sintomi di possibile tossicità epatica da farmaci</li> <li>• Monitorare le transaminasi a 2 settimane dall'inizio della terapia, poi mensilmente</li> </ul>
Profilassi <i>post-partum</i>	A tutti i nati da donna HBsAg positiva somministrare le immunoglobuline specifiche (HBIG) e iniziare la vaccinazione per HBV in tre dosi entro 12 h dalla nascita

sviluppare complicanze in gravidanza, in parte correlato all'assunzione della stessa terapia antiretrovirale. A tale proposito sarebbe opportuno introdurre in ogni Clinica di Malattie Infettive un percorso strutturato, comprensivo di un Servizio di Ginecologia ed Eco-

grafia Ostetrica, che assicuri uno stretto monitoraggio della paziente.

### Raccomandazioni nelle donne HIV-positivo in gravidanza

Le **Tablelle 1, 2 e 3** espongono le indicazioni per la gestione della terapia

nella donna HIV-positivo in gravidanza (4).

Le coppie discordanti per epatite C, sebbene ancora oggi non ci sia accordo sull'entità del rischio di trasmissione del virus HCV per via sessuale, possono essere indirizzate,

**Tabella 3** Raccomandazioni nelle donne in gravidanza e con coinfezione con il virus dell'epatite C (4)

Screening anti HCV	Raccomandato in tutte le donne gravide HIV-positive mai testate prima
Terapia con INF e ribavirina	Terapia con INF non raccomandata in gravidanza e ribavirina controindicata
Terapia HAART in gravidanza	Terapia HAART da considerare in tutte le donne gravide con coinfezione HIV-HCV indipendentemente da CD4 e VL con possibilità di sospendere la terapia dopo il parto
Donne gravide con coinfezione HIV-HCV che iniziano la terapia HAART	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eseguire counselling alla donna su segni e sintomi di possibile tossicità epatica da farmaci</li> <li>• Monitorare le transaminasi a 2 settimane dall'inizio della terapia, poi mensilmente</li> </ul>
Modalità del parto	Seguire le indicazioni necessarie per la prevenzione dell'infezione da HIV
Profilassi <i>post-partum</i>	A tutti i nati da donne HIV-HCV, eseguire HCV-RNA tra 2 e 6 mesi di età e test anti-HCV dopo il 15° mese di età

come nel caso dell'infezione da HIV, agli stessi programmi di fecondazione assistita. Per quanto riguarda, infine, la presenza di epatite cronica B, l'intervento medico sicuramente più efficace consiste nel proporre alla coppia la vaccinazione del *partner* negativo (5).

**Per limitare il rischio di trasmissione dell'infezione al partner, è centrale il ruolo dello specialista e del Medico di Medicina Generale nel counselling preconcezionale**

In conclusione, il medico può oggi affrontare la coppia sierodiscordante

che abbia deciso per il concepimento di un figlio proprio, avendo a disposizione metodi efficaci che minimizzano, nella tutela della salute della madre, il rischio della trasmissione verticale dell'infezione al nascituro e che evitano, nel concepimento, il rischio di sieroconversione del *partner* negativo.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Gilling-Smith C et al.** HIV and reproductive care-a review of current practice. *Bjog*, 2006. 113(8): p. 869-78.
2. **Semprini AE, Vucetich A, and Hollander L.** Sperm washing, use of HAART and role of elective Caesarean section. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2004. 16(6): p. 465-70.
3. **Savasi V et al.** Reproductive assistance in HIV-1 discordant couples. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008. 20(3): p. 205-10.
4. **Group P.H.G.W.** Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>, April 29, 2009: p. 1-90.
5. **Honeck P et al.** Assisted procreation in cases of hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus infection of the male partner. *Hum Reprod*, 2006. 21(5): p. 1117-21.

BARBARA SCARAMELLI

Dirigente I livello SPDC  
Ospedale Luigi Sacco, Milano

## Depressione in corso di infezione da HIV

I disturbi di natura psichiatrica e comportamentali tendono ad essere più frequenti nelle persone affette da HIV.

Ciò è dovuto sia all'azione diretta del virus sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) sia all'impatto psicologico che l'infezione da HIV determina nelle persone colpite e nei loro familiari, alla condizione di stigma ed emarginazione sociale, che ancora si realizza ai danni dei soggetti sieropositivi.

In oltre il 50% dei pazienti con infe-

zione da HIV sono presenti disturbi dell'adattamento, disturbi ansiosi e depressivi.

Elevati livelli di comorbidità psichiatrica sono presenti nei pazienti HIV-positivi che fanno abuso di alcol e di droghe.

**I disturbi psichiatrici sono più frequenti nelle persone HIV-positivo, legati anche all'impatto psicologico e allo stigma, oltre che all'azione diretta del virus sul Sistema Nervoso Centrale**

E' importante non razionalizzare la depressione come una normale reazione del paziente di fronte ad una malattia a prognosi grave, in quanto il non trattamento del disturbo porta a:

- un'alterata qualità della vita ed influenza negativamente l'aderenza alla terapia antiretrovirale
- un aumento del rischio di comportamenti suicidari
- un peggioramento della risposta immunitaria e, quindi, del decorso dell'infezione da HIV.

**Tabella 1** Criteri del DSM -IV- TR per l'episodio Depressivo Maggiore

**A.** Cinque o più dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è costituito da (1) umore depresso o (2) perdita di interesse o piacere.

*Nota: non includere sintomi chiaramente dovuti ad una condizione medica generale, o a deliri e allucinazioni incongruenti con l'umore.*

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato dal soggetto (p.es., si sente triste o vuoto) o come osservato dagli altri (p.es., appare incline al pianto). *Nota: nei bambini o negli adolescenti l'umore può essere irritabile.*
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno.
3. Significativa perdita di peso, in assenza di dieta, o significativo aumento di peso (per es. più del 5% corporeo in un mese).
4. Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno.
5. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile dagli altri, non semplicemente sensazioni soggettive di irrequietezza o rallentamento).
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno.
7. Sentimenti di autosvalutazione oppure sentimenti eccessivi o inappropriati di colpa.
8. Diminuzione della capacità di pensare o concentrarsi, o difficoltà a prendere decisioni, quasi ogni giorno.
9. Ricorrenti pensieri di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicida senza elaborazione di piani specifici, oppure un tentativo di suicidio o l'elaborazione di un piano specifico per commettere suicidio.

**B.** I sintomi non soddisfano i criteri per un episodio misto.

**C.** I sintomi causano disagio clinicamente significativo o un'alterazione di funzionamento sociale, lavorativo o di altre importanti aree.

**D.** I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o a una condizione medica generale.

**E.** I sintomi non sono meglio giustificati da lutto, cioè dopo la perdita di una persona cara i sintomi persistono per più di 2 mesi o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio.

**Tabella 2** Somiglianza e sovrapposizione del quadro sintomatologico depressivo e demenziale in AIDS

AIDS Dementia Complex	Depressione Maggiore
Mutismo	Umore depresso
Parkinsonismo	Deficit cognitivo moderato
Grave ritardo psicomotorio	Apatia
Apatia	Ideazione suicidaria
Anedonia	Anedonia
Ritiro sociale	Ritiro sociale
Confusione	Confusione
Negazione	Negazione
Labilità emotiva	Labilità emotiva
Perdita di energia	Perdita di energia
Disturbi del sonno	Disturbi del sonno
Disturbi dell'appetito	Disturbi dell'appetito
Cambiamento di personalità	Cambiamento di personalità

### Quadri clinici

E' difficile differenziare i sintomi somatici dell'infezione del virus dell'HIV da quelli della depressione, poiché i sintomi neurovegetativi della depressione si sovrappongono a quelli della infezione dell'HIV, delle infezioni opportunistiche e delle comorbidità (es. epatite C).

Prima di porre diagnosi di depressione secondo il DSM-IV TR (**Tabella 1**), bisogna escludere i disturbi dell'umore che possono accompagnare:

- i processi infettivi (toxoplasmosi, meningite criptococcica, sifilide, endocardite sub-acuta, tubercolosi, malattia di Lyme)
- le alterazioni metaboliche (ipotiroidismo, ipopituitarismo, ipoparatiroidismo, anomalie dell'equilibrio elettrolitico, deficit di vitamine, anemia)
- le complicazioni neurologiche (ematoma subdurale cronico, demenza HIV-correlata, vedi **Tabella 2**, idrocefalo a pressione normale)

- le complicazioni cardiovascolari (scompenso cardiovascolare)
- l'uso di farmaci (farmaci antiretrovirali, vedi **Tabella 3**, antibiotici come ampicillina o sulfamidici, steroidi, rilassanti muscolari)
- l'uso di sostanze oggetto di abuso.

La prevalenza della depressione maggiore aumenta con il progredire della malattia: dal 15-27% nei tre anni precedenti la diagnosi di AIDS al 34% nei 6 mesi precedenti la diagnosi sino al 46% nei 6 mesi successivi alla diagnosi di AIDS.

### L'approccio terapeutico

Il trattamento farmacologico della depressione maggiore associata all'infezione da HIV si è dimostrato efficace.

Tipicamente i farmaci impiegati sono gli

**Nel trattamento delle sindromi depressive nei soggetti HIV-positivi è stata dimostrata l'efficacia di interventi farmacologici (SSRI) e di interventi psicoterapici di tipo cognitivo-comportamentale o interpersonale**

inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), in quanto hanno mostrato una ridotta frequenza ed intensità di effetti collaterali ed assenza di effetti immunosoppressivi.

I triciclici vengono impiegati con cautela sia per gli effetti collaterali indesiderati (secchezza delle fauci, costipazione, sudorazione, tremori e disfunzioni sessuali) sia per il rischio di una esacerbazione della compromissione cognitiva o di induzione di *delirium*.

Bisogna ricordare che gli inibitori delle proteasi sono metabolizzati principalmente dall'isoenzima P450 3A del citocromo e secondariamente dal sistema 2D6. Queste vie sono condivise da molti farmaci psicotropi (**Tabella 4**), è necessario pertanto un'osservazione clinica accurata dei pazienti per l'eventuale comparsa di eventi collaterali correlati alla terapia farmacologica.

Durante il periodo di trattamento antidepressivo, il paziente va monitorato frequentemente.

E' opportuno sottolineare che gli antidepressivi richiedono 2-6 settimane per raggiungere l'effetto terapeutico.

Se si assiste ad una remissione della sintomatologia il trattamento deve essere prolungato per 16-20 settimane.

Se il paziente non risponde alla terapia o peggiora bisogna verificare se la diagnosi iniziale è corretta (l'episodio potrebbe essere per es. l'espressione di un disturbo bipolare), se il dosaggio è adeguato, se l'aderenza al trattamento è ottimale, se coesistono altre patologie psichiatriche (disturbo di personalità, abuso di so-

**Tabella 3** Principali sintomi psichiatrici potenzialmente indotti da farmaci antiretrovirali

Principio attivo	Potenziali sintomi psichiatrici indotti
Zidovudina	Mania, sedazione
Didanosina	Insonnia
Lamivudina	Insonnia
Stavudina	Ansia, insonnia, mania
Abacavir	Anoressia
Efavirenz	Insonnia, sonnolenza, depressione, euforia, allucinazioni, confusione
Indinavir	Ansia, agitazione, depressione
Ritonavir	Ansia, agitazione, depressione, allucinazioni
Saquinavir	Ansia, agitazione, depressione, allucinazioni irritabilità, euforia
Nelfinavir	Riduzione della capacità di concentrazione

**Tabella 4** Principali interazioni tra antidepressivi e farmaci antiretrovirali

Farmaco antidepressivo	Potenziali interazioni
Citalopram	I livelli plasmatici aumentano con lopinavir e ritonavir
Fluoxetina	I livelli plasmatici si riducono con nevirapina Induce aumenti dei livelli plasmatici di saquinavir, nelfinavir, lopinavir e ritonavir
Fluvoxamina	I livelli plasmatici si riducono con nevirapina Induce aumenti dei livelli plasmatici di saquinavir, nelfinavir, lopinavir e ritonavir
Paroxetina	I livelli plasmatici aumentano con lopinavir e ritonavir
Sertralina	I livelli plasmatici aumentano con lopinavir e ritonavir

stanze). Escluse queste possibilità è utile un trattamento con un altro farmaco. Nel trattamento delle sindromi depressive in soggetti HIV-positivi è stata, inoltre, dimostrata l'efficacia di interventi psicoterapici individuali e di gruppo caratterizzati da un approccio di tipo cognitivo-comportamentale o interpersonale. Il rischio suicidario appare strettamente correlato alla valutazione della depressione. In particolare, dovrebbe

essere attentamente ricercata la presenza di sentimenti di perdita di speranza (*hopelessness*), che rappresentano il nucleo centrale dell'esperienza depressiva e che sono alla base del rischio autolesivo anche nell'infezione da HIV. Un'ideazione suicidaria può essere presente in tutti i soggetti affetti da HIV, con una frequenza maggiore subito dopo la comunicazione della sieropositività e dopo la comparsa di sintomi somatici.

Il suicidio rappresenta una delle cause principali di morte prematura nei soggetti italiani HIV-positivi di età compresa tra i 25 e i 44 anni.

Nei soggetti HIV-positivi asintomatici, l'infezione da HIV non è un fattore indipendente di rischio per le condotte suicidarie, che sembrano piuttosto essere facilitate da fattori predittivi, come una pregressa patologia psichiatrica, in particolare di tipo depressivo.

Nella fase di AIDS conclamato, il rischio di suicidio appare circa il doppio rispetto alla popolazione generale e simile a quello delle patologie terminali, quali quelle oncologiche.

### Conclusioni

L'avvento della HAART e della speranza di una cura comporta nuovi compiti terapeutici legati alla necessità di comprendere e prevenire le interazioni tra farmaci e di promuovere interventi volti al miglioramento dell'aderenza terapeutica.

Ciò pone il Medico di Medicina Generale in un'area di confine tra competenze (infettivologica, tossicologica, psicologica, relazionale) e approcci diversi (bio-medico, psico-sociale), dalla cui integrazione dipende il successo dei programmi assistenziali.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali *Masson 2000*.
2. **Basu S.** HIV and depression Review. *AIDS 2005*;19:2057-2067.
3. **Campione G.** "La Consulenza psichiatrica nei servizi Socio Sanitari per pazienti affetti da HIV e AIDS". *Franco Angeli 2002*.
4. **Storace F e Maj M.** Manifestazioni psichiatriche nell'infezione da HIV. *Psicopatologia e clinica Psichiatrica a cura di G.B Casano. Edizione UTET 2005*.
5. **Rabkin JG.** HIV and depression: 2008 review and update. *HIV/AIDS Rep.2008 Nov; 5(4): 163-7*.

MASSIMO CLEMENTI

Direttore Laboratorio di Microbiologia  
e Virologia, Università Vita-Salute San  
Raffaele, Milano

## Il vaccino anti-HIV-1 è vicino o lontano?

**A**lcune caratteristiche del virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) e dei rapporti HIV-1/ospite hanno sino ad oggi ostacolato lo sviluppo di un vaccino. HIV-1 ha, infatti, un'elevata variabilità che gli consente di sfuggire alla risposta adattativa anticorpale e cellulare, e una fase di latenza, in cui il virus è trascrizionalmente silente. Malgrado i risultati negativi registrati sino ad oggi nella sperimentazione clinica di possibili vaccini, le nuove tecnologie di virologia e immunologia molecolare, i nuovi sistemi di espressione genica e trasporto di antigeni, e, infine, le conoscenze sui meccanismi di ingresso del virus, forniscono una base sufficiente per ritenere che nuovi efficaci candidati vaccini potranno presto passare dalla ricerca alla sperimentazione *in vivo*.

### Effettori dell'immunità antivirale: il vaccino antivirale ideale

Le componenti importanti della risposta adattativa verso i virus sono gli anticorpi neutralizzanti prodotti dai linfociti B e l'attività citolitica mediata

dalle cellule T CD8+. La neutralizzazione virale da anticorpi è spiegata dal legame di immunoglobuline a specifici siti delle glicoproteine di superficie. Gli anticorpi sono la sola componente immunitaria che neutralizza la particella virale prima dell'infezione. Al contrario, le cellule T riconoscono il virus nel contesto di cellule infette, attraverso interazioni tra *T-cell receptor* e peptidi derivati dagli antigeni virali; le cellule T, quindi, contrastano il virus dopo l'infezione.

**Oggi è possibile superare gli ostacoli incontrati nei primi tentativi di vaccinazione contro HIV-1, identificando strutture antigeniche migliori per anticorpi neutralizzanti e per l'immunità mucosale**

Il riconoscimento è ristretto dalle molecole MHC (*major histocompatibility complex*); pertanto, gli epitopi riconosciuti sono legati ai caratteri ereditari delle molecole MHC e la gerarchia di riconoscimento e la dominanza dell'epitopo varia individualmente.

In questo contesto, un ideale vaccino antivirale deve sia indurre anticorpi

neutralizzanti, che contenere un repertorio di epitopi che includa gli aplo tipi MHC dei potenziali vaccinati.

### Valutazione clinica di candidati vaccini anti-HIV-1

Finora sono stati condotti oltre 65 *trial* clinici di fase 1 per valutare circa 30 candidati vaccini anti-HIV-1. I primi studi sono stati orientati alle proteine dell'*envelope* (gp120 e gp41), bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Il primo *trial* di fase 1 fu iniziato in Uganda nel 1999; altri *trial* di fase 2 più recenti hanno riguardato vaccini diversi, incluso il canarypox-gp120 (CP-gp120) e il vaccino basato su *Salmonella* attenuata quale vettore per p24. Mentre CP-gp120 ha mostrato di indurre una buona risposta CTL e anticorpale, i risultati relativi alla protezione sono stati negativi. Nel 2003 la conclusione di un *trial* di fase 3 placebo-controllo con gp120 monomerica condotto su 5.009 soggetti a rischio ha mostrato in 3 anni infezione nel 5,7% dei vaccinati e nel 5,8% dei controlli, indicando che il vaccino non ha portato alcun beneficio. Simili risultati sono stati rilevati in altri studi. Al mo-

Il vaccino anti-HIV è vicino o lontano? M. Clementi

**Tabella 1** Principali studi eseguiti o in corso per la validazione clinica di potenziali vaccini anti-HIV-1

Nome dello studio	Descrizione del vaccino
<b>1. Vaccini a DNA</b>	
HIVA	<i>gag</i> p17 e p24 + epitopi CTL Clade A
VRC4302	<i>gag-pol</i> in frame espressione di Pro, RT, IN
VRC HIV DNA-009	Clade B <i>gag</i> , <i>nef</i> ; Clade A, B, C <i>env</i>
EP HIV-1090	Clade B epitopi CTL <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>env</i> , <i>nef</i> , <i>rev</i> , <i>vpr</i>
WLV003 (IL-12)	Clade B <i>gag</i> + DNA IL-12 (come adiuvante)
WLV003 (IL-15)	Clade <i>gag</i> + DNA IL-15 (come adiuvante)
<b>2. Vettori virali ricombinanti</b>	
ALVAC vCP 205	Clade B gp120-gp41, <i>gag</i> , <i>pol</i>
ALVAC vCP 1452	Clade B <i>env</i> , <i>pol</i> , <i>gag</i> + CTL epitope <i>nef</i> , <i>pol</i>
MVA/HIVA	<i>gag</i> p17 e p24 + epitopi CTL Clade A
VRC-HIVADV-010	Clade B <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> ; Clade A, B, C <i>env</i>
AIDSVAX BB (vaxGen)	Clade B <i>env</i> ; R5-rgp120
<b>3. Subunità proteiche ricombinanti</b>	
Nef-tat + gp120W61D	Clade B <i>nef-tat</i> + gp120
<b>4. Vaccini prime-boost*</b>	
DNA\MVA	Clade B <i>env</i> , <i>gag</i> , <i>pro</i> , RT, <i>tat</i> , <i>rev</i> <i>vpu</i>
DNA\Ad5	Clade B <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> ; Clade A, B, C <i>env</i>
DNA\protein subunit	Clade B <i>gag</i> , <i>env</i> ; adiuvante PLG clade B <i>env</i>

\*una prima somministrazione di un vettore virale ricombinante (the prime), è seguita da (o combinata a) diverse dosi di proteine ricombinanti (the boost)

La messa a punto di un vaccino ideale contro HIV prevederà anche la scelta di adiuvanti adeguati, la guida degli antigeni alle cellule dendritiche, il miglioramento dell'ampiezza, della durata e della cinetica della immunizzazione

mento, a seguito del lavoro preclinico svolto, una serie di vaccini innovativi sono stati proposti, inclusi vaccini basati su nuovi vettori e nuovi adiuvanti. La **Tabella 1** elenca i principali studi effettuati di recente o in corso.

### Un vaccino ideale contro HIV-1

Per le caratteristiche del virus, un vaccino ideale contro HIV-1 deve indurre una risposta immune articolata (antigeni multipli) per neutralizzare il virus li-

bero e una risposta efficace verso le cellule infettate. Di recente, sono stati sviluppati in questa prospettiva approcci vaccinali innovativi. Oltre alle proteine dei vaccini di prima generazione, sono state incluse le proteine Nef, Vif, Tat e testati peptidi sintetici, virioni non replicativi (*pseudovirions*), DNA virale (libero, coniugato a liposomi o a vettori virali o batterici), anticorpi anti-idiotipo. Con l'obiettivo di realizzare un'immunizzazione potente, ampia e duratura, alcuni

studi hanno condotto a vaccini di seconda-terza generazione con componenti plurimi. Infine, l'immunizzazione conferita da un vaccino contro HIV-1 deve idealmente coprire tutti i sottotipi genetici.

### Considerazioni conclusive

Una serie di ostacoli sono emersi dai primi tentativi di vaccinazione contro HIV-1. Identificarli e sviluppare strategie per superarli sembra oggi possibile. Tra i più importanti aspetti c'è l'identificazione delle migliori strutture antigeniche per anticorpi neutralizzanti e per l'immunità mucosale, l'identificazione di adiuvanti adatti, la strategia adeguata per guidare gli antigeni alle cellule dendritiche, nuovi approcci per migliorare l'ampiezza dell'immunizzazione, la sua durata e la sua cinetica. Un vaccino che comprenda tutte queste caratteristiche al momento non esiste, ma il suo sviluppo futuro è un obiettivo realistico.

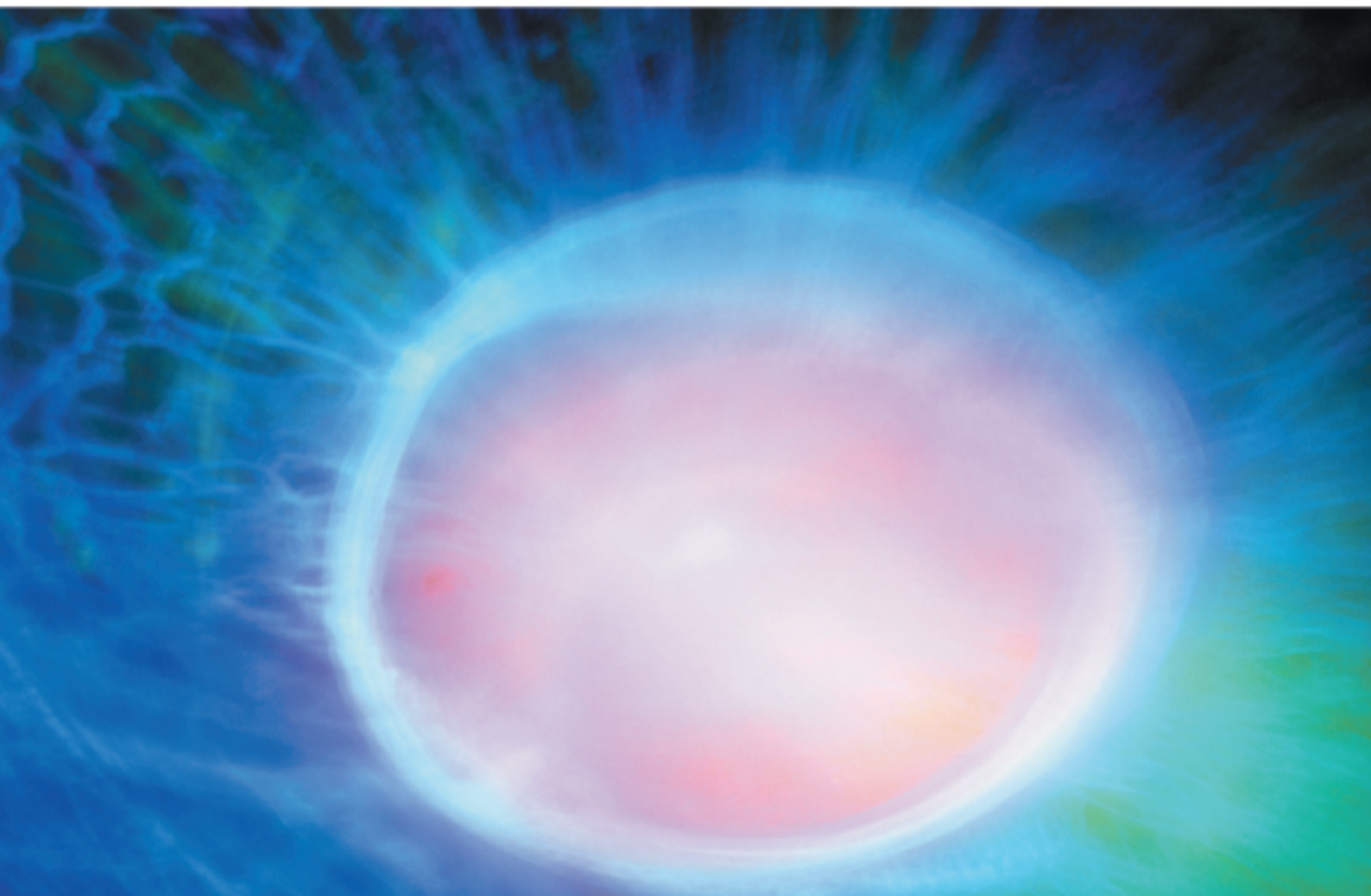
#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Pantaleo G, Koup RA.** Correlates of immune protection in HIV-1 infection: what we know, what we don't know, what we should know. *Nat Med* 2004. 10: 806-810.
2. **Burton DR et al.** Antibody and virus: binding and neutralization. *Virology* 2000. 270:1-3.
3. **Cohen J.** AIDS vaccine trial produces disappointment and confusion. *Science* 2003. 299: 1290-1291.
4. **Newman MJ.** Heterologous prime-boost vaccination strategies for HIV-1: augmenting cellular immune responses. *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2002. 3:374-378.
5. **Zolla-Pazner S.** Identifying epitopes of HIV-1 that induce protective antibodies. *Nat Rev Immunol* 2004. 4: 199-210.

Innoviamo, per tradizione. Da sempre, puntiamo sulla ricerca e lo sviluppo di soluzioni terapeutiche all'avanguardia, capaci di migliorare la qualità della vita. Innoviamo, rimanendo saldamente radicati alla nostra tradizione.

Una tradizione fatta di ricerca, ma anche di valori, gli stessi che, da oltre un secolo, guidano le azioni e le decisioni di tutti i dipendenti del nostro Gruppo Johnson & Johnson.

# Innovazione per tradizione.





**MAURO MORONI**  
Vice Presidente  
Commissione Nazionale AIDS,  
Roma

## Perché c'è bisogno del Medico di Medicina Generale

**L**'AIDS, "esploso" nel mondo occidentale alla fine degli anni '70, ha colto tutti di sorpresa.

Erano gli anni in cui gli scienziati alertavano l'umanità sulle conseguenze del sovraffollamento, della desertificazione del pianeta o dell'esaurimento delle riserve energetiche e dell'effetto serra.

Nessuno aveva, invece, previsto un'epidemia che si sarebbe diffusa in tutto il mondo con milioni di morti.

### La paura del contagio

Il virus nuovo, inatteso, sconosciuto, ha creato attorno a sé sin dall'inizio una forte sensazione di disagio, un'atmosfera di mistero, di interrogativi inquietanti, paura, eccezionalità.

L'atmosfera di "mistero" ha anche dato credito ad ipotesi fantasiose, e che vedevano HIV come un virus creato in laboratori da menti perverse al fine di "annientare i gay ed i tossicodipendenti". La "paura" era legittima perché la mortalità è subito apparsa elevatissima; attorno al

100% e le modalità di contagio incerte.

La sensazione di trovarsi di fronte ad un evento eccezionale è stata la conseguenza inevitabile e ha portato in tutto il mondo i legislatori a varare norme specifiche per il controllo dell'epidemia e in Italia alla promulgazione di una legge dedicata all'AIDS, la legge 135/90.

### Il Medico di Medicina Generale nel processo di normalizzazione dell'infezione

Oggi, molto è mutato ma le impronte del passato restano vive sotto vari aspetti.

Il processo di "normalizzazione" dell'infezione da HIV è in atto e molti passi sono stati compiuti, ma molto resta ancora da fare nell'interesse

**Il Medico di Medicina Generale può svolgere un ruolo importante nell'identificare la sieropositività, proponendo attivamente il test diagnostico ai propri pazienti e combattendo lo stigma che ancora segna la persona HIV-positiva**

della persona HIV-positiva, delle famiglie e della collettività. Ed è in questo percorso che il Medico di Medicina Generale può esercitare un ruolo importante.

### Lo stigma dell'HIV

HIV non è causa di un problema clinico come tanti altri, perché lo stato di sieropositività è una condizione ancora oggi sottoposta a "giudizio". Dal giudizio deriva lo "stigma" che segna la persona HIV-positiva e la confina nella clandestinità.

Le 150.000 persone HIV-positivo presenti in Italia non si vedono, non appaiono, è proprio come se non esistessero. Di fatto esistono, ma sono costrette a nascondere il proprio stato con preoccupazione perché avvertono l'impreparazione della società ad accettarli e dividerne i problemi.

Il primo obiettivo nel percorso di normalizzazione è l'abbattimento dello stigma, il ricondurre lo stato di sieropositività ad un problema clinico oggi curabile e compatibile con una vita attiva, lunga e di buona qualità.

## Il calo dell'attenzione e la sieropositività "sommersa"

Il tempo ed i successi della terapia anti-HIV hanno spento i riflettori sull'epidemia. E' calato l'interesse dei "media" e si sono fortemente ridotte le campagne di informazione.

Tutto ciò induce a ritenere che il problema si sia estinto ed HIV sia pressoché scomparso. Purtroppo non è così.

In Italia si stimano 4-6000 nuove infezioni all'anno ma di queste, oltre la metà restano sconosciute per anni perché chi le contrae non ricorre al test.

Lo scarso ricorso al test è un problema importante, che alimenta il bacino della sieropositività "sommersa". In Italia sono stimate in oltre 60.000 le persone HIV-positivo ignare del proprio stato e ad esse va attribuito il maggior numero delle nuove infezioni: scopriranno, infatti, la sieropositività in stadi già avanzati di immunodeficienza, quando i farmaci saranno meno tollerati e meno efficaci.

## L'offerta attiva del test

Occorre uno sforzo comune per far emergere il sommerso. Altri Paesi si sono posti obiettivi ambiziosi. In Francia per esempio si lavora affinché tutti i cittadini tra i 18 e 65 anni conoscano il proprio stato circa la sieropositività per HIV. Ciò comporta il passaggio dalla disponibilità del test gratuito e riservato all'offerta attiva. Il

test dovrà, quindi, essere offerto e promosso attivamente. Sarà questo un salto strategico importante per far emergere la sieropositività sommersa. Andrà offerto con discrezione e discernimento, e questo fa parte dell'arte medica, ma anche senza riserve, accanto ai numerosissimi esami di laboratorio, il più delle volte prescritti nell'ambito di legittimi approfondimenti di carattere generale. "L'eccezionalità" ha di fatto interamente appaltato alle U.O. di Malattie Infettive la cura delle persone HIV-positivo. Questa scelta si è dimostrata efficace, ma alla luce dei nuovi andamenti epidemiologici e della lunga vita oggi garantita a chi ha contratto l'infezione, qualche cosa deve cambiare.

**E' necessario operare un salto strategico per identificare la sieropositività sommersa e in questo percorso il MMG può "applicare l'arte medica" offrendo il test con discrezione e discernimento**

Il Medico di Medicina Generale non può ignorare lo stato di sieropositività dei propri assistiti né le terapie che assume con i relativi potenziali effetti avversi e le interazioni con farmaci di comune impiego.

La disponibilità di oltre 25 molecole ha reso complessa la terapia antiretrovirale anche per lo specialista infettivologo. Ad esso pertanto ne resterà la gestione. Ma le persone HIV-positivo invecchiano e con l'età

sorgono patologie, i cui trattamenti possono interferire con i profili farmacocinetici dei farmaci antiretrovirali e viceversa.

## L'alleanza con lo specialista

Si pone, quindi, l'esigenza ormai ineludibile di una più stretta collaborazione ed alleanza tra la persona HIV-positivo, il proprio Medico e lo Specialista.

Le ragioni sono numerose e rilevanti sul piano epidemiologico e di prevenzione primaria, per una maggior efficacia delle terapie, per abbattere sul piano sociale lo stigma che ancora segna il quotidiano delle persone HIV-positivo.

Il Medico di Medicina Generale rappresenta la figura istituzionale più idonea per raggiungere questi risultati.

È parte di una rete capillare diffusa su tutto il territorio nazionale che ha contatto con l'intera popolazione. Con il dovuto discernimento, può ritenere opportuna l'offerta del test, accanto ad altre più abituali prescrizioni quali, ad esempio, i marcatori per i virus epatitici, i marcatori tumorali o la valutazione dell'assetto lipidico.

Il Medico di Medicina Generale ha l'opportunità di cogliere i primi segni clinici di un'infezione misconosciuta e già progredita: una febbre inespugnabile, il calo ponderale, l'Herpes zoster, la dermatite seborroica, le stomatiti recidivanti. Segni di ancor li-

mitato significato clinico ma che ancor troppo frequentemente vengono misconosciuti.

### Nuovo approccio al paziente

Sarà opportuno rafforzare la collaborazione con lo specialista infettivologo per una miglior conoscenza dei problemi clinici dell'assistito nella sua interezza e che sempre più frequentemente vanno oltre quelli relativi allo stato di sieropositività.

Il Medico di Medicina Generale, infine,

**Una più stretta collaborazione con lo specialista infettivologo permetterà al MMG una maggior conoscenza delle problematiche cliniche dei pazienti, per il quale potrà rappresentare una figura di riferimento anche per i problemi di compliance**

potrà con successo migliorare l'adesione ai trattamenti, rafforzando la fiducia del paziente in quanto gli è stato prescritto, raccogliere le ansie nei momenti più difficili e ribadire il ri-

chiamo a comportamenti corretti, al fine di arrestare la "catena" del contagio. Il numero delle nuove infezioni all'anno è sceso, in Italia, da 18-20.000 degli anni '80 a 4-6000. La riduzione è rilevante ma non ci si può accontentare: 4-6000 nuove infezioni rappresentano uno "zoccolo duro" ormai stabile da anni, che non si riesce ad erodere.

Occorre un "cambio di passo" e di strategie e, in questo cambio, il Medico di Medicina Generale può fare molto.



## *Oggi, il mondo di domani*

Oggi, il mondo di domani è l'impegno ad agire per un presente responsabile ed un futuro sostenibile. Per Bristol-Myers Squibb significa innanzitutto sviluppare farmaci che realmente possano fare la differenza nella vita delle persone per prolungare e migliorare la vita umana. Ma significa anche avere la piena consapevolezza degli obblighi verso la comunità locale e globale, trasformandoli in impegno concreto. Il nostro impegno guarda al futuro e alle realtà più lontane ma inizia nel presente e dai luoghi a noi più vicini. **Oggi, per il domani.**



# Indice

<b>Infezioni da virus epatitici</b>		<b>45</b>
Le infezioni da virus epatitici B e C: le dimensioni del problema e l'impatto sul sistema sanitario	A. MELE	46
Dalla prevenzione allo <i>screening</i> mirato	G.B. GAETA	49
L'infettività del portatore cronico di virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV)	F. BONINO	51
Epatite cronica B ed epatite cronica C: la molteplicità dei quadri clinici, evoluzione e prognosi	M. COLOMBO	54
HBV e HCV: chi, come e quando trattare	M. VIGANÒ	57
La gestione del paziente epatopatico tra ospedale e territorio	M. PUOTI	60
Gli effetti avversi dei farmaci, il controllo, la prevenzione	M. BRUNETTO	62
L'evoluzione in cirrosi: i problemi di Medicina Generale	R. BRUNO	64
Epatiti virali croniche e gravidanza	T. SANTANTONIO M. FASANO	67
Il trapianto epatico in corso di infezione da HIV	M. TAVIO P. VIALE	70
<b>Perché c'è bisogno del Medico di Medicina Generale</b>	G. CAROSI	<b>73</b>



ALFONSO MELE

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute  
 Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida  
 Istituto Superiore di Sanità, Roma

# Le infezioni da virus epatitici B e C: le dimensioni del problema e l'impatto sul sistema sanitario

A partire dagli anni Ottanta l'epidemiologia delle epatiti B e C in Italia è notevolmente mutata. Infatti si è assistito ad un cambiamento sia dell'incidenza che delle modalità di trasmissione e, conseguentemente, dei soggetti a rischio di infezione. In questo articolo verranno utilizzati i dati del sistema di sorveglianza delle epatiti virali acute (SEIEVA) e delle indagini siero-epidemiologiche condotte negli ultimi anni in Italia.

## Incidenza

L'incidenza dell'epatite B è diminuita da 5,1 casi notificati per 100.000 persone nel 1991 a 1,5 nel 2007. La diminuzione è stata particolarmente marcata nelle fasce di età comprese tra 15-24 anni e 0-14 anni, mentre è rimasta pressoché

stabile negli adulti (Tabella 1).

Il test per l'epatite C è stato introdotto nel SEIEVA dal 1993; precedentemente a tale data questo tipo di epatite veniva classificato come epatite nonA-nonB. L'incidenza dei casi notificati di epatite C era di 2 casi per 100.000 abitanti nel 1993 mentre nel 2007 è stata dello 0,5 per 100.000 abitanti. La diminuzione ha interessato prevalentemente i giovani e gli adulti, in quanto nei bambini l'incidenza di questo tipo di epatite è stata sempre prossima allo zero (Tabella 2).

**L'epidemiologia delle infezioni da HBV e HCV è profondamente mutata in Italia, con una notevole riduzione dell'incidenza, cambiamenti delle modalità di trasmissione e, quindi, dei soggetti a rischio di contagio**

## Come si trasmettono oggi le epatiti B e C

Negli anni precedenti l'introduzione della vaccinazione (1991), l'epatite B si trasmetteva principalmente da madre portatrice del virus al figlio al momento della nascita (trasmissione neonatale), oltre che per via sessuale. Attualmente la vaccinazione dei nuovi nati ha azzerato la trasmissione neonatale, mentre accanto alla trasmissione sessuale hanno assunto un ruolo importante la trasmissione nosocomiale che, pur presente precedentemente, aveva un ruolo relativamente minore, la tossicodipendenza e le esposizioni a *piercing*, a tatuaggi e ad altri trattamenti estetici (altre esposizioni parenterali).

Nella Tabella 3 vengono riportati i fattori di rischio considerati dal SEIEVA

**Tabella 1 Tassi di incidenza (x 100.000) delle notifiche di epatite B acuta; 1991-2007**

EPATITE B																	
Età	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07
0-14	1	1	1	1	1	1	0,5	0,4	0,3	0,1	0,5	0,2	0,1	0,1	0,02	0,02	0,05
15-24	12	10	10	6	6	5	5	4	3	2	1,5	1,3	0,9	0,7	0,5	0,5	0,7
25 e +	4	3	4	4	3	3	4	3	3	2	2,5	2	2,3	2,3	1,8	2,3	2,2
Totale	5	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	1,5	2	1,6	1,3	1,6	1,5

**Tabella 2 Tassi di incidenza (x 100.000) delle notifiche di epatite acuta anti HCV+ 1991-2007**

EPATITE NANB																	
Età	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07
0-14	1	0	0	0	0	0	0	0	0,2	0,1	0,4	0,1	0,1	0,1	0	0,06	0,03
15-24	5	4	3	3	2	2	1	1	1	0,7	1	1	0,6	0,4	0,6	0,5	0,4
25 e +	2	2	1	2	2	1	1	1	1	0,7	1	1	0,9	0,7	0,6	0,6	0,6
Totale	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	0,5

con le relative stime degli *Odd Ratio* e delle proporzioni dei casi totali ad essi attribuibili.

Va notato che si verificano ancora casi tra i conviventi dei portatori cronici del virus, nonostante molti di essi siano consapevoli del rischio di infezione.

La trasmissione nosocomiale, la tossi-codipendenza e i trattamenti estetici sono i fattori di rischio più importanti per l'epatite C. La **Tabella 4** riporta le stime delle associazioni tra questo tipo di epatite ed i fattori di rischio considerati, con accanto la relativa stima della quota attribuibile.

Dall'analisi dei fattori di rischio per l'epatite B e C abbiamo escluso le trasfusioni, in quanto l'introduzione dello *screening* sierologico del sangue e, ultimamente, l'utilizzo anche di *test* biologico-molecolari, hanno ridotto molto la trasmissione di queste infezioni, attraverso le trasfusioni di sangue ed emoderivati (1).

### Impatto sul sistema sanitario nazionale

Dalla metà degli anni Novanta ad oggi, sono stati condotti diversi studi sierologici di popolazione sulla prevalenza dei virus epatitici a trasmis-

**Tabella 3 Fattori di rischio associati all'epatite B e stima del rischio attribuibile (RA): SEIEVA 2003-2008**

Fattori di rischio	Epatite B %	Epatite A %	OR	IC 95%	RA%* popol
Consumo di droghe endovenose	6,0	2,7	3,07	1,30-7,22	5,3%
Interventi chirurgici	13,9	5,8	1,85	1,03-3,34	5,1%
Trattamento odontoiatrico	33,5	21,7	1,08	0,79-1,49	1,8%
Altre esposizioni parenterali**	32,1	19,0	1,86	1,33-2,60	13,6%
Convivente HBsAg+	10,4	2,2	2,07	0,91-4,69	2,4%
Utilizzo preservativo (occ/mai vs sempre)	57,7	37,6	2,39	1,76-3,25	34,2%

\* Età ≥ 15 anni. Rischio attribuibile percentuale nella popolazione (RA% popol): proporzione dei casi nella popolazione attribuibile al fattore di rischio considerato. Le percentuali dei fattori di rischio utilizzate per il calcolo del RA sono state ottenute attraverso le proporzioni di esposizione riportate dai casi di epatite A, standardizzate in base alla popolazione italiana.  
\*\*Piercing, tatuaggio, agopuntura, manicure, pedicure, rasatura dal barbiere

**Tabella 4 Fattori di rischio associati al virus C dell'epatite e stima dei rischi attribuibili (RA): SEIEVA 2003-2008**

Fattori di rischio	Epatite C %	Epatite A %	OR	IC 95%	RA%* popol
Consumo di droghe endovenose	30,0	2,7	37,54	17,21-81,89	49,8%
Interventi chirurgici	29,1	5,8	3,39	1,03-11,21	13,3%
Trattamento odontoiatrico	24,2	21,7	0,73	0,34-1,54	-
Altre esposizioni parenterali**	27,8	19,0	3,67	1,80-7,49	32,8%
Convivente anti-HCV+	14,2	1,6	3,33	0,88-12,66	5,0%
Utilizzo preservativo (occ/mai vs sempre)	74,8	37,6	2,58	1,32-5,08	2,3%

\* Età ≥ 15 anni. Rischio attribuibile percentuale nella popolazione (RA% popol): proporzione dei casi nella popolazione attribuibile al fattore di rischio considerato. Le percentuali dei fattori di rischio utilizzate per il calcolo del RA sono state ottenute attraverso le proporzioni di esposizione riportate dai casi di epatite A, standardizzate in base alla popolazione italiana.  
\*\*Piercing, tatuaggio, agopuntura, manicure, pedicure, rasatura dal barbiere

sione parenterale. Molti di questi studi hanno dei limiti, in quanto tutti, tranne quello relativo alla prevalenza dell'an-

tigene di superficie del virus dell'epatite B (HBV) in un campione nazionale di partorienti, sono di dimensioni limi-

**Tabella 5** Prevalenza di HBsAg nella popolazione generale in alcuni comuni d'Italia ed in un campione nazionale di partorienti

Comune (Regione)	N° soggetti	Prevalenza di HBsAg	Anno
Valentano (Lazio)	681	1,3%	1994
Sersale (Calabria)	1.352	0,8%	1996
Buonalbergo (Campania)	488	0,2%	1997
Camporeale (Sicilia)	721	0,7%	1999
Cittanova (Calabria)	1.645	0,8%	2001
Partorienti	10.000	1,6%	2000

tate ed eseguiti solo in alcune aree geografiche della Penisola. Ciononostante, tali studi sono gli unici a fornire dati per una stima della prevalenza dei marcatori di infezione dei virus epatitici a trasmissione parenterale nella popolazione italiana.

Per quanto riguarda l'epatite B, si registra una prevalenza che va dallo 0,7% dello studio condotto a Camporeale (Sicilia), all'1,6% di uno studio condotto sulle partorienti nel 2000 (Tabella 5). Dati recenti (2009), ancora preliminari, mostrano una prevalenza tra le partorienti italiane dello 0,6%.

Si può pertanto affermare che, in generale, la prevalenza dei portatori cronici di HBsAg oggi in Italia è di circa 1% e, quindi, che esistono circa 600.000 persone infettate da virus B dell'epatite. Avendo come riferimento un re-

**Le epatiti acute e croniche B e C costituiscono tuttora un importante problema di sanità pubblica sia in termini di morbilità che di mortalità**

cente studio nazionale, condotto in 21 centri epatologici sparsi in tutto il Paese, sui portatori cronici di HBV, si può stimare che circa il 20% di questi soggetti ha una cirrosi, il 3% un epatocarcinoma ed il 60% un'epatite cronica (2). Va precisato che, probabilmente, questi dati sovrastimano la proporzione di malattie croniche evolutive, in quanto è verosimile che in questo campione siano sottorappresentati i portatori inattivi del virus.

Per le stime dei portatori cronici del virus dell'epatite C (HCV) e per la relativa patologia cronica indotta da que-

sto virus, si può far riferimento ad un recente studio che, attraverso un modello matematico al riguardo (3), ha utilizzato tutti i dati disponibili.

Da questo studio emerge che nel 2005 la prevalenza di soggetti anti-HCV RNA positivi in Italia era circa il 3%: i soggetti infetti sono stimabili in 1.800.000. Circa 230.000 persone hanno una cirrosi da HCV, mentre i morti attribuibili a questo virus sono circa 7.000.

Per quanto riguarda, infine, la letalità per epatite acuta fulminante, dal SEIEVA emerge che questa, calcolata sul periodo 2003-2008, è di 6 per 1.000 per HBV e 4 per 1.000 per HCV.

## Conclusioni

Sebbene le infezioni da HBV e HCV siano notevolmente diminuite in Italia, le patologie acute e croniche ad esse correlate costituiscono un importante fardello per la sanità pubblica. Oltre alla tossicodipendenza ed alla trasmissione sessuale, limitatamente all'epatite B, le procedure mediche invasive ed i trattamenti estetici rappresentano oggi le modalità di contagio più importanti per le epatiti a trasmissione parenterale.

### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Velati C, Romanò L, Fomiatti L, Baruffi L, Remo Zanetti A and the SIMTI Research Group. Impact of nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus on the safety of blood supply in Italy: a 6-year survey. *Transfusion*;2008;48:2205-2213.
2. Stroffolini T, Almasio PL, Sagnelli E, Mele A, Battista Gaeta G and the Italian Hospitals Collaborating Group. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: a multicentre Italian study. In fase di pubblicazione su *Journal of Medical Virology*.
3. Mariano A, Scalia Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A. Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. *Scand J. of Infect Dis* 2009;4:1-12.



GIOVANNI BATTISTA  
GAETA

Cattedra di Malattie Infettive,  
Unità Epatiti Virali,  
Seconda Università di Napoli

## Dalla prevenzione allo screening mirato

**S**creening è l'applicazione di una metodica diagnostica ad una popolazione asintomatica, allo scopo di identificare precocemente casi di malattia.

Nel caso delle infezioni croniche da virus epatitici B o C, la situazione epidemiologica attuale dell'Italia non fa ritenere utile una politica di *screening* rivolto a tutta la popolazione, a seguito della riduzione della prevalenza dei soggetti infetti, già in atto da tempo. Le raccomandazioni che vengono dal gruppo europeo di esperti per l'epatite B (fatte proprie dal Parlamento Europeo) e dal gruppo di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità per l'epatite C, indicano che vanno sottoposti a *screening* per le epatiti virali solo determinate categorie a rischio. Questa politica, che viene definita anche di *case finding*, vede protagonista il Medico di Medicina Generale.

### Quali test di *screening* per l'epatite cronica virale?

Le transaminasi non sono un test sensibile a questo scopo: molti pa-

zienti possono mostrare occasionalmente o stabilmente valori normali, pur essendo affetti da epatite cronica. La adozione di limiti di normalità più bassi (30 UI/l per gli uomini e 19 UI/L per le donne) può migliorare la sensibilità del test. Test cardine restano la ricerca di HBsAg e di anti-HCV, che nelle loro ultime generazioni mostrano eccellente sensibilità, specificità e riproducibilità, con un costo contenuto.

**Il Medico di Medicina Generale ha un ruolo da protagonista nell'identificazione dei soggetti a rischio di infezione e dei soggetti infetti con epatite B o C**

### A chi proporre il test?

Le categorie a rischio, rispettivamente per epatite B ed epatite C, sono riportate nelle **Tablelle 1 e 2**. E' bene sottolineare che, trattandosi di infezioni potenzialmente acquisite anni o decenni prima, occorre una anamnesi accurata per accertare la sussistenza di esposizioni a rischio anche remote o temporanee (per es. uso di droghe endovena in anni passati o per periodi limitati; trasfusioni di sangue in epoca remota). La maggioranza delle situazioni a rischio coincide per le due epatiti, che condividono le vie di trasmissione, anche se la pericolosità della stessa esposizione può essere differente (per es. la trasmissione per

**Tabella 1** Categorie da sottoporre a *screening* per epatite B

**Persone immigrate da aree dove la prevalenza di HBsAg è >2%**

**Persone non vaccinate con storia di una delle seguenti esposizioni a rischio:**

- uso di droghe endovena
- attività sessuale promiscua (etero- o omosessuale)
- familiare o *partner* con infezione da HBV

**Persone non vaccinate nelle seguenti condizioni:**

- ipertransaminasemia (anche episodica)
- necessità di terapie immunosoppressive (incluso l'uso di steroidi ad un dosaggio equivalente a >7.5 mg/die di prednisone per più di sette giorni)
- gravidanza

**Tabella 2** Categorie da sottoporre a *screening* per epatite C

**Persone con storia di una delle seguenti esposizioni a rischio:**

- uso di droghe endovena
- emodializzati
- somministrazione di fattori della coagulazione prima del 1987
- trasfusioni e trapianti prima del 1992
- conviventi o *partner* di soggetti HCV positivi
- attività sessuale promiscua

via sessuale è molto più efficiente per l'epatite B che per l'epatite C).

### Età del paziente e *screening*

Uno dei punti centrali per decidere dell'opportunità di uno *screening* in un soggetto asintomatico è l'età del paziente. Occorre premettere che scopo primario della individuazione del soggetto malato è l'offerta terapeutica. Al momento, la terapia disponibile per

**Il riconoscimento di una infezione epatica cronica permette di impostare un programma di prevenzione della trasmissione e di valutare l'opportunità di iniziare la terapia**

l'epatite C è molto difficilmente applicabile a soggetti anziani, che peraltro costituiscono una larga percentuale dei soggetti infetti asintomatici, a causa di effetti collaterali, presenza di

comorbidità ecc. Naturalmente, l'uso dei test diagnostici in soggetti con segni o sintomi di malattia epatica deve seguire i criteri della buona pratica clinica.

Diverso può essere l'atteggiamento per l'infezione da HBV, per la quale la terapia con farmaci antivirali è indicata anche in età avanzata.

### Benefici per il paziente

Il riconoscimento di un soggetto con infezione cronica permette di intraprendere misure di prevenzione nei contatti. Nel caso di soggetti con malattia epatica significativa, l'accesso alla terapia può consentire la prevenzione delle complicanze a lungo termine e dei costi ad esse connessi.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. European orientation towards the better management of Hepatitis B in Europe. Recommendations of the Hepatitis B expert group. Disponibile al sito: [http://www.ilcuk.org.uk/files/pdf\\_pdf\\_21.pdf](http://www.ilcuk.org.uk/files/pdf_pdf_21.pdf).
2. Consensus conference: Lo screening per infezione da virus della epatite C negli adulti in Italia. Disponibile al sito: [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it).

FERRUCCIO BONINO

Ordinario di Gastroenterologia, Università di Pisa e Direttore Scientifico della Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena di Milano

# L'infettività del portatore cronico di virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV)

L'infezione da HBV e HCV è trasmessa per via parenterale (apparente o inapparente) attraverso occasionale contaminazione di lesioni-abrasioni della cute o delle mucose da parte dei liquidi biologici (sangue o secrezioni) di soggetti con epatite acuta o portatori cronici dei virus.

Il grado di infettività, cioè la capacità di determinare l'infezione, varia in funzione del tipo di virus e carica virale, numero di particelle virali per unità di volume di inoculo, della fase (Figura 1) e delle modalità di infezione (Tabelle 1-2). Nel nostro paese il rischio di infezione per via trasfusionale è al di sotto del rischio di infezione dovuto alle condizioni che richiedono la trasfusione (traumi, procedure chirurgiche ed endoscopiche, ricovero ospedaliero, ecc). Ciò grazie alla sensibilità delle attuali metodiche di determinazione dei marcatori virali (Tabella 3) e accuratezza delle procedure di selezione di sangue e donatori.

Il tasso annuale di epatite B + C è stato nel 2007 di 2 per 100.000 abitanti e i principali fattori di rischio riferiti (www.iss.it./seie/) sono stati in ordine decrescente: rapporti sessuali promiscui

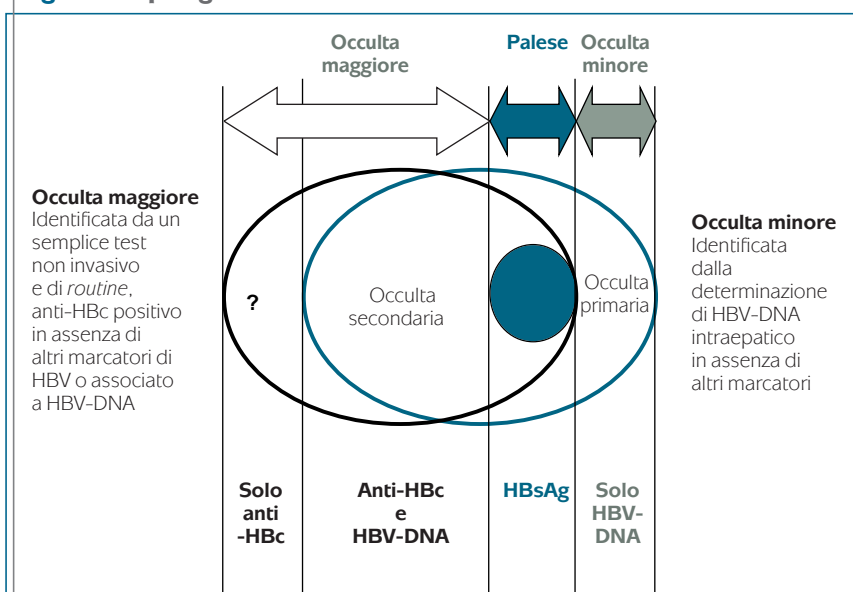
(> 2 partner), trattamenti di bellezza (tatuaggi e piercing), cure dentarie, interventi chirurgici, endovascolari ed endoscopici.

Occorre distinguere la potenziale infettività dell'inoculo da quella del portatore di infezione. Per esempio un'infezione

inattiva o occulta può riattivarsi in seguito a terapie immunosoppressive (cortisonici, antitumorali, ecc.) e il sangue di un portatore precedentemente definito a basso rischio infettivo può diventare potenzialmente infettivo. Fortunatamente sono disponibili farmaci e precauzioni, che associati ai trattamenti immunosoppressivi prevengono tale rischio (1). L'esito dell'infezione (infezione transiente o evoluzione cronica) dipende, oltre che dal grado di infettività dell'inoculo, anche dall'eterogeneità vi-

**Il grado di infettività del portatore cronico varia in funzione del tipo di virus e carica virale, del numero di particelle virali per unità di volume di inoculo, della fase e delle modalità di infezione**

Figura 1 Tipologia di infezioni da HBV





**Tabella 1** Relazione tra presenza di marcatori virali nel soggetto fonte di infezione e rischio infettivo nel ricevente

Rischio infettivo	Elevato	Basso	Irrilevante
<b>Marcatori virali nel soggetto, fonte di infezione</b>	Anti-HBc positivo e\o Anti-HCV positivo Con acidi nucleici e\o antigeni virali circolanti (HBV-DNA e\o, HBsAg, HCV-RNA e\o HCcAg)	Anti-HBc positivo e\o Anti-HCV positivo Senza acidi nucleici e antigeni virali circolanti	Anti-HBc negativo e Anti-HCV negativo Con occasionale riscontro di bassi livelli di reattività per acidi nucleici o antigeni virali

**Tabella 2** Relazione tra modalità di infezione e rischio infettivo nel ricevente

Rischio infettivo	Elevato	Basso	Irrilevante
<b>Modalità</b>	Lesione profonda con sanguinamento e contatto diretto con oggetto contaminato da sangue o liquidi biologici infetti	Lesione superficiale senza sanguinamento o delle congiuntive e contatto con oggetto verosimilmente contaminato da sangue o liquidi biologici infetti	Contaminazione di cute integra con sangue o liquidi biologici infetti

rale, modalità di trasmissione, caratteristiche cliniche e grado di immunocompetenza del ricevente.

Infine la gravità clinica dell'eventuale malattia acuta o cronica indotta dall'infezione è a sua volta condizionata da fattori virali, dell'ospite e ambiente. Da ciò risulta che lo spettro degli esiti di un'apparente esposizione al rischio di infezione sia molto ampio e generato dalla diversa combinazione dei molteplici fattori suddetti. Fortunatamente opportune precauzioni e la disponibilità di un efficace vaccino anti epatite B, gammaglobuline iperimmuni e altrettanto efficaci terapie antivirali riducono il rischio infettivo a valori irrilevanti (Tabella 4).

### Fattori virali

Il grado di infettività di HBV a parità di esposizione a rischio è di circa 1000 volte superiore a quello di HCV. Prova

**Tabella 3** Significato diagnostico dei marcatori virali

Marcatori sierologici	Categorie diagnostiche
anti-HBs	immunità
anti-HBc anti-HCV senza HCV-RNA	esposizione
HBsAg	infezione
HBV-DNA, HBeAg HCV-RNA, HCcAg	replicazione
IgM anti-HBc IgM anti-HCV	malattia

ne è che, in assenza di profilassi con gammaglobuline e vaccino, le madri alto-viremiche con infezione cronica da HBV trasmettono l'infezione ai neonati

**Lo spettro degli esiti di un'apparente esposizione al rischio di infezione è molto ampio ma opportune precauzioni e la disponibilità di un efficace vaccino anti epatite B, gammaglobuline iperimmuni e altrettanto efficaci terapie antivirali riducono il rischio infettivo a valori irrilevanti**

nel 95-98% dei casi, mentre le madri con infezione cronica da HCV in simili condizioni trasmettono l'infezione solo nel 2-5% dei casi.

E' interessante notare come l'eterogeneità genetica di HBV giochi un ruolo rilevante per il destino dell'infezione. E' stato dimostrato sia da studi epidemiologici sia nel modello della marmotta americana (*woodchuck*) che l'infezione neonatale con HBV selvatico, capace di discernere l'antigene "e"

**Tabella 4** Precauzioni e misure preventive

Rischio infettivo	Elevato	Basso	Irrilevante
<b>Soggetti a rischio</b>	Neonati da madri infettive per HBV	Neonati da madri infettive per HCV	<p>Individui con comportamenti sessuali a rischio</p> <p>Punture a rischio</p> <p>Procedure mediche invasive condotte in ambienti inadeguati e non rispettosi delle direttive di accreditamento e controlli di qualità</p>
<b>Precauzione e prevenzione</b>	<p>*Vaccinazione anti-epatite B e profilassi con gammaglobuline iperimmuni del neonato</p> <p>Per madri altamente viremiche eventuale trattamento durante l'ultimo trimestre di gravidanza con Telbivudina o Tenofovir (farmaci categoria B con dati di sicurezza animali in tali condizioni)</p> <p>L'allattamento non aumenta il rischio infettivo</p>	<p>Il parto cesareo non protegge e potrebbe addirittura aumentare il rischio</p> <p>L'allattamento non aumenta il rischio inoltre la lattoferrina contenuta nel latte materno inibisce l'HCV</p>	<p>Usare preservativo e evitare traumatismi</p> <p>Evitare uso promiscuo di aghi e siringhe, tatuaggi e piercing</p> <p>Eseguire procedure in strutture accreditate</p>

*Nota: \* Tale profilassi è anche consigliata immediatamente dopo esposizione ad un rischio medio-elevato di infezione da HBV di un soggetto risulti HBsAg, anti-HBc e anti-HBs negativo.*

(HBeAg) determina un'infezione cronica nella maggioranza dei casi mentre l'infezione con il virus HBV difettivo (e-minus), incapace di secernere l'HBeAg, determina nei neonati un'epatite acuta che guarisce con infezione transitoria. L'epatite cronica B oggi prevalente è causata dal HBV HBeAg difettivo (2).

### Fattori dell'ospite

Il grado di immunocompetenza al momento dell'infezione, comorbidità e non meglio precisate predisposizioni genetiche condizionano in modo determinante l'esito dell'infezione.

All'infezione da HBV e HCV non consegue, infatti, necessariamente un'in-

fezione cronica e/o malattia. Inoltre l'esito può comprendere l'inapparente infezione asintomatica con immunità naturale, l'epatite acuta più o meno severa e l'infezione cronica non evolutiva, fino all'epatite cronica rapidamente evolutiva verso le complicazioni della cirrosi ed epatocarcinoma.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, Caraceni P, Daniele B, Di Marco V, Fabrizi F, Faggioli S, Grossi P, Lampertico P, Meliconi R, Mangia A, Puoti M, Raimondo G, Smedile A. Italian Association for the Study of the Liver. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis.* 2007;39(5):397-408.
2. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Monti Gorin J, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study *J. Hepatology.* 2002 Feb; 36(2): 263-70.



MASSIMO COLOMBO

Divisione di Gastroenterologia I  
Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore  
Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena,  
Università degli Studi di Milano

## Epatite cronica B ed epatite cronica C: la molteplicità dei quadri clinici, evoluzione e prognosi

### EPATITE CRONICA B

L'infezione cronica è un processo dinamico che evolve attraverso quattro fasi.

La **prima fase** di immunotolleranza, (Figura 1) tipica dei primi anni di infezione, è caratterizzata da elevati tassi di replicazione (HBV-DNA sierico  $> 10^7$  UI/mL), sieropositività per HBeAg, normali livelli di transaminasi ed irrilevanti o minimi infiltrati infiammatori del fegato.

La **seconda fase** o di immunoelimi-

nazione, è caratterizzata dal ripristino dell'immunoreattività contro HBV e si materializza nell'adolescenza e giovane età adulta, quando linfociti citotossici attivati contro HBV attaccano le cellule epatiche infette con lo

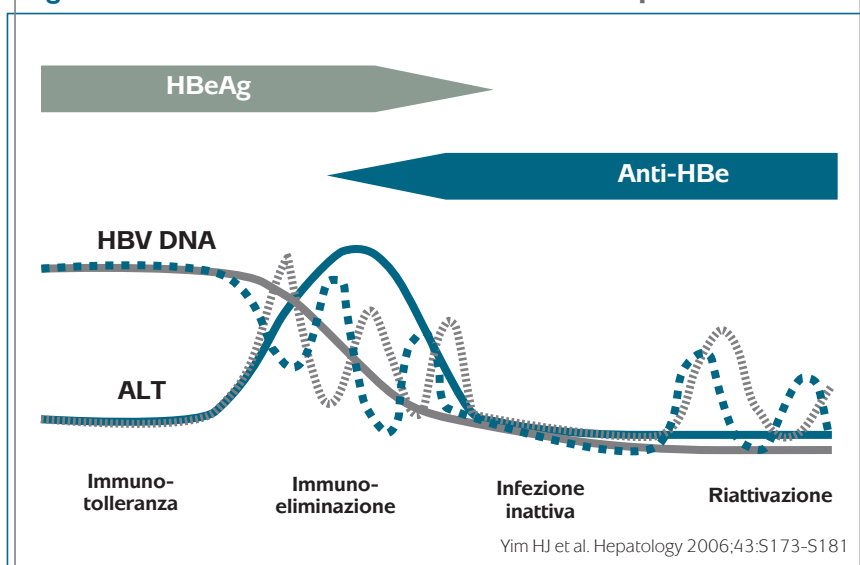
**La storia naturale dell'epatite da HBV è caratterizzata dall'alternanza di fasi di attiva bassa o assente replicazione virale, con un andamento nel tempo generalmente progressivo fino alla cirrosi e le sue complicanze**

scopo di eliminarle e guarire l'infezione. L'immunoeliminazione degli epatociti infetti riduce nel siero il titolo di HBeAg e HBV-DNA, determina ovviamente comparsa di elevati valori di transaminasi sieriche come conseguenza di necroinfiammazione epatocitaria.

La **terza fase** di portatore inattivo è quella della soppressione virale, con comparsa di anti-HBe, scomparsa o minimi livelli ( $< 2000$  UI/mL) di HBV-DNA.

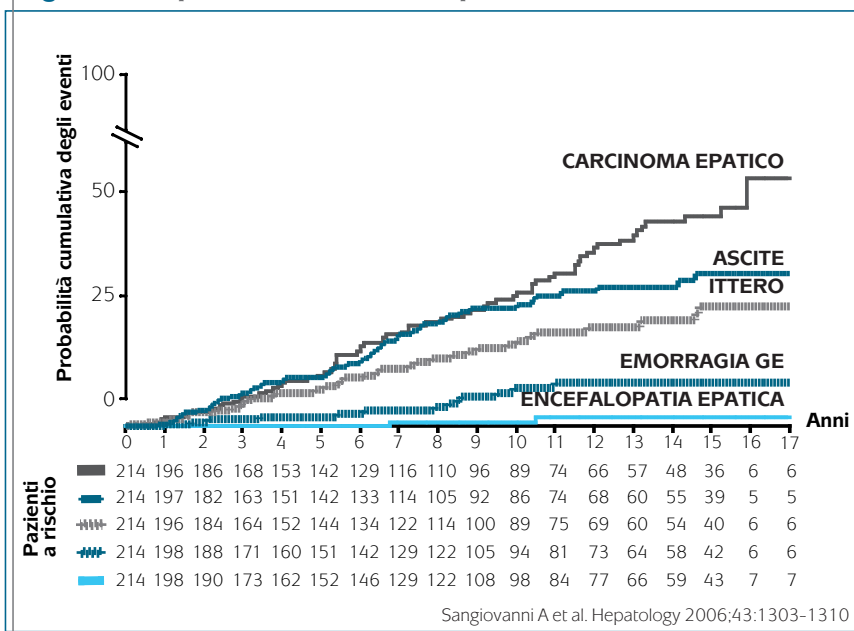
La **quarta fase** o di riattivazione si verifica in un quarto dei pazienti con soppressione virale ed è dovuta all'accumulo di virioni, geneticamente modificati nel segmento *precore* o *core promoter* del DNA. Spesso si associa a significative alterazioni istologiche del fegato, capaci di progredire a cirrosi ed epatocarcinoma, a livelli fluttuanti di HBV-DNA nel siero, compresi tra  $10^4$  e  $10^7$  UI/mL, anti-HBe e vari *pattern* di transaminasi. La sopravvivenza del paziente cirrotico compensato è  $> 70\%$  a 10 anni ma si riduce a  $< 50\%$  in 5 anni dopo scompenso.

Figura 1 La storia naturale dell'infezione da HBV è un processo dinamico



Epatite cronica B ed epatite cronica C: la molteplicità dei quadri clinici, evoluzione e prognosi M. Colombo

**Figura 2** Complicanze della cirrosi compensata HCV correlata



esterni come alcol, diabete o coinfezioni HBV/HIV. La mortalità nel paziente cirrotico è di circa 3% dell'anno (Figura 2).

### I fattori che predispongono alla progressione del danno epatico

I fattori costituzionali che influenzano il decorso dell'epatite C sono sesso maschile, razza africana ed età avanzata all'infezione.

Il decorso dell'infezione è aggravato da fattori di comorbidità come abuso di alcol, coinfezione HIV o HBV, insulino-resistenza e fumo di sigaretta.

L'abuso di alcol presente nel 20% dei pazienti facilita la progressione dell'infezione poiché potenzia la replicazione del virus, causa stress ossidativo nell'epatocita, svolge un'azione sinergica con la proteina core dell'HCV nell'attivare il fattore nucleare kb (NF-kb: fattore che attiva e amplifica la risposta infiammatoria) epatico, incrementa i fenomeni di apoptosi mediati da Fas, compromette la risposta umorale e cellulare anti-HCV e, non ultimo, attenua l'efficacia terapeutica dell'interferone.

La steatosi metabolica presente nel 40-70% dei pazienti infetti ed il sovrappeso, spesso associati ad insulino-resistenza, hanno valore predittivo negativo poiché favoriscono l'insorgenza di lesioni epatiche correlate a stress ossidativo.

Nei pazienti coinfezati con HIV, la progressione della malattia epatica è più

### I fattori che predispongono alla progressione del danno epatico

L'età avanzata, surrogato di lunga infezione, e il sesso maschile influenzano il decorso dell'epatite B. I fattori predittivi virali che sono stati associati a forme più severe di epatite B includono i livelli di replicazione intesi sia come valori assoluti di HBV-DNA che come durata di positività HBeAg ed il genotipo C.

I fattori ambientali che predicono epatite severa sono abuso di alcol, coinfezione HIV o HCV e fumo di sigaretta. Il rischio di epatocarcinoma è particolarmente elevato nei soggetti esposti ad aflatossina, proteina fungina genotossica, frequente contaminante delle derrate alimentari in Africa e Cina.

### EPATITE CRONICA C

In Italia, l'infezione cronica da HCV è particolarmente frequente nella popolazione d'età superiore a 60 anni, mentre è estremamente rara nei soggetti d'età inferiore a 10 anni. Poco meno della metà di questi pazienti ha transaminasi permanentemente elevate e di questi 1/3 ha significative lesioni fibrotiche del fegato, predittive di cirrosi.

Nei più, l'infezione ha decorso asintomatico; mentre la cirrosi si sviluppa in tempi variabili, subendo accelerazioni spontanee o indotte da fattori

**In Italia, l'infezione cronica da HCV è particolarmente frequente nella popolazione ultrasessantenne; una significativa quota di queste persone sviluppa cirrosi e sue complicanze**



**La progressione della malattia epatica da HCV è più rapida nei pazienti con coinfezione da HIV, probabilmente per l'immuno-compromissione HIV correlata, i cofattori di malattia, l'impiego di antiretrovirali**

rapida rispetto ai soggetti HIV negativi, probabilmente per immunocompro-

missione HIV correlata che facilita la replicazione di HCV o per cofattori di malattia, farmaci antiretrovirali inclusi.

### **Le manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV**

Crioglobuline tipo II e III sono presenti nella metà di pazienti con infezione cronica. Il tasso annuale di comparsa delle

crioglobuline nel plasma è circa 3% e si associa a infezione di lunga durata.

Nel 3% dei casi, le crioglobuline causano vasculite, con quadri clinici variabili dalla porpora alla glomerulonefrite, e danni di organi come encefalo e sistema nervoso, miocardio, apparato muscoloscheletrico ed apparato digerente.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Spada E, Mele A, Ciccozzi M et al. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Digest Liver Dis* 2001;33:778-784.
2. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008;359:1486-1500.
3. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-592.
4. Strader DB et al. Diagnosis management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
5. Ghany MG et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.



MAURO VIGANÒ

Divisione di Gastroenterologia I,  
Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore  
Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena,  
Università degli Studi di Milano

## HBV e HCV: chi, come, quando trattare

### EPATITE CRONICA B

#### Chi e quando trattare

Scopo del trattamento dell'epatite cronica B è quello di ottenere la scomparsa dell'HBsAg con sieroconversione ad anti-HBs. Poiché questo risultato viene raggiunto soltanto in una minoranza di pazienti, un obiettivo più realistico è la soppressione efficace e persistente della replicazione virale al fine di ridurre l'attività necro-infiammatoria epatica, arrestare o ritardare la progressione della fibrosi, impedire lo sviluppo di complicanze tipiche dello stadio termi-

nale quali lo scompenso e l'epatocarcinoma e, in ultima analisi, aumentare la sopravvivenza. L'indicazione al trattamento è generalmente identica per i pazienti HBeAg-positivi e negativi. Vengono considerati per il trattamento i pazienti con livelli di HBV-DNA > 2.000 UI/mL e/o i livelli di ALT al di sopra del

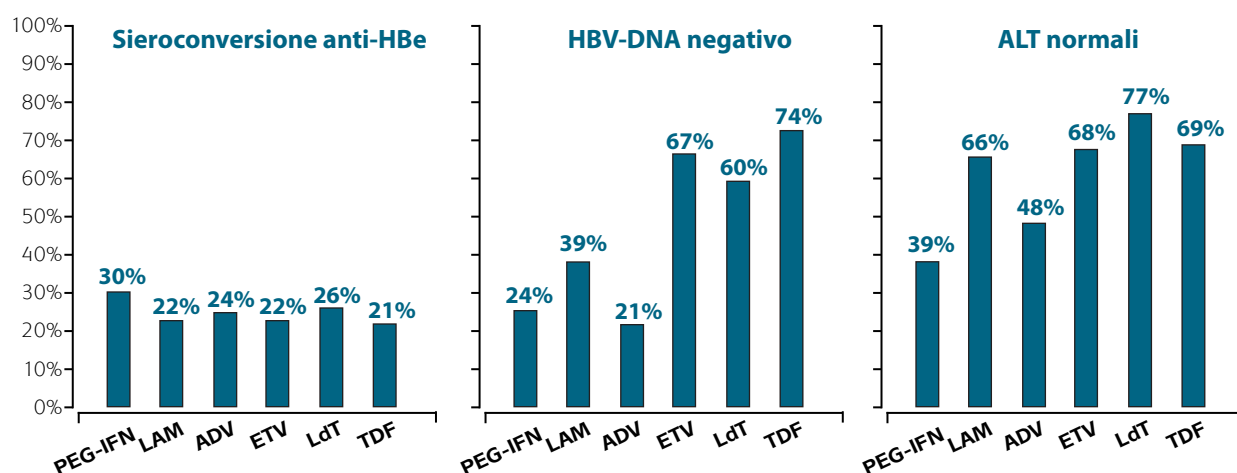
limite superiore della norma e biopsia epatica che dimostri attività necro-infiammatoria moderata/severa e/o fibrosi moderata/severa. I pazienti con cirrosi devono essere considerati per il trattamento anche se i livelli di ALT sono normali e/o i livelli di HBV-DNA sono < 2.000 UI/mL (1).

**La terapia prevede indicazioni identiche per i soggetti HBeAg-positivi e negativi e deve essere modulata sul profilo del paziente, l'entità del danno e le fasi temporali dell'infezione**

#### Come trattare

Le attuali strategie di trattamento sono modulate sul profilo del paziente, sull'entità del danno epatico e sulle diverse fasi temporali dell'infezione.

**Figura 1** Un anno di terapia antivirale nei pazienti HBeAg (+)



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009

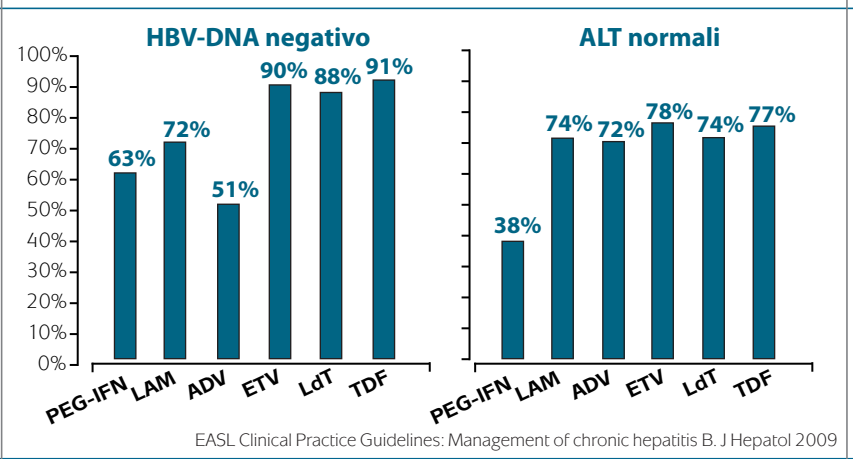


I farmaci a disposizione sono: interferone peghilato (Peg-IFN) e i gli analoghi nucleos(t)idici (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir). Tutti sono dotati di attività antivirale ma solo l'interferone è dotato anche di attività immunomodulante.

Nei pazienti HBeAg-positivi l'obiettivo è la siero-conversione ad anti-HBe, nei pazienti anti-HBe-positivi l'obiettivo è quello di sopprimere efficacemente e persistentemente la replicazione virale portando il paziente nella condizione del *carrier* inattivo.

Nella scelta terapeutica vi sono due possibilità: il trattamento curativo di durata definita con l'uso di Peg-IFN dato per 12 mesi con l'obiettivo di acquisire il controllo duraturo dell'infezione favorendo la sieroconversione HBeAg→anti-HBe e HBsAg→anti-HBs. Tale strategia è in grado di indurre una risposta sostenuta in circa un terzo dei pazienti, ma è gravata dalla comparsa di effetti collaterali per lo più lievi, ma che in alcuni casi possono essere seri o pericolosi per la vita del paziente (Figura 1 e 2). La scarsa tollerabilità al trattamento e gli eventi avversi quali piastrinopenia e/o leucopenia condizionano una riduzione della dose in circa il 40% dei pazienti e la sospensione del trattamento nel 10% dei casi. Inoltre, per il rischio di aumento significativo delle transaminasi con possibili esacerbazioni della malattia e per l'occorrenza di severe infezioni, l'uso del Peg-IFN è da riservare ai pazienti con epatopatia ben compensata. Nei pazienti non eleggibili al Peg-IFN per con-

Figura 2 Un anno di terapia antivirale nei pazienti HBeAg (-)



troindicazioni, scarsa *compliance* o che non ne hanno ottenuto beneficio, è indicato il trattamento soppressivo a lungo termine con gli analoghi nucleos(t)idici al fine di raggiungere e mantenere nel tempo la persistente soppressione della replica virale. Con l'uso di entecavir e tenofovir, caratterizzati da potente effetto antivirale e alta barriera genetica, è trascurabile il rischio di farmaco-resistenza nel medio periodo.

### EPATITE CRONICA C Chi e quando trattare

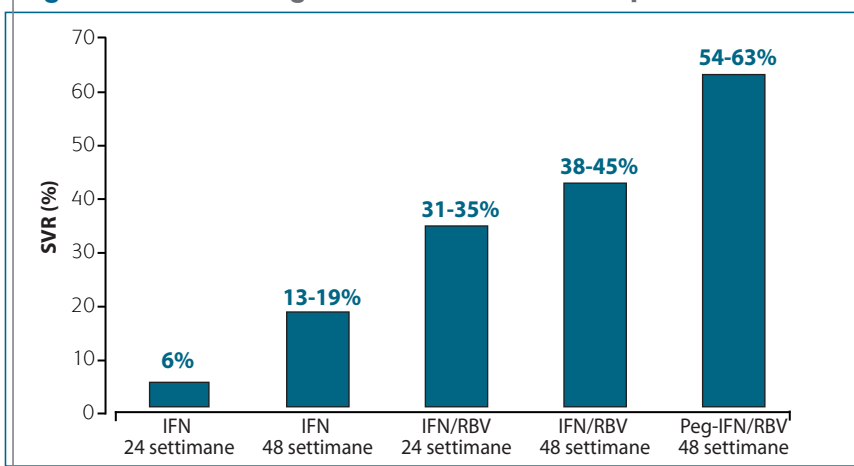
La prognosi dell'epatite cronica C dipende dalla progressione della fibrosi che, in un arco di tempo di 20-30 anni, può determinare lo sviluppo di cirrosi con le sue relative complicanze. Fine ultimo del trattamento è arrestare la progressione della fibrosi epatica, evitarne la progressione a cirrosi nei pazienti con malattia di fegato lieve-moderata ed impedire la comparsa delle complicanze nei pazienti con cirrosi. Questo

**La scelta terapeutica prevede l'uso di Peg-IFN per 12 mesi e l'impiego di analoghi nucleos(t)idici a lungo termine**

*end-point* si ottiene con l'eradicazione di HCV attraverso il raggiungimento della risposta virologica sostenuta (SVR) definita come l'assenza di HCV-RNA dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia. L'eradicazione del virus C costituisce l'unico intervento terapeutico in grado di arrestare l'evoluzione della malattia e di migliorare significativamente la prognosi del paziente.

Nella pratica clinica, la selezione a trattare deve essere individualizzata e basata su: severità di malattia, condizioni cliniche del paziente, genotipo infettante, potenzialità degli eventi avversi indotti dalla terapia, probabilità di risposta, presenza di comorbidità e *compliance* del paziente (2,3). Solitamente vengono avviati a trattamento i pazienti con età superiore a 18 anni, HCV-RNA positivo e biopsia epatica che dimostri un quadro

**Figura 3** Incremento negli anni dell'efficacia della terapia anti-HCV



di epatite cronica con fibrosi significativa, in presenza di malattia di fegato compensata (bilirubina < 1.5 mg/dL, INR < 1.5, albumina > 3.4 g/dL, piastrine > 75.000/mm<sup>3</sup> ed assenza di encefalopatia o ascite), emoglobina > 13 g/dL per gli uomini e 12 g/dL per le donne, neutrofili > 1500/mm<sup>3</sup>, creatinina sierica < 1.5 mg/dL e volontà del paziente ad essere trattato. Costituiscono controindicazione alla terapia: una malattia depressiva maggiore non controllata, il trapianto di organi solidi, malattie autoimmuni che possano venire esacerbate dall'uso dell'interferone, tireopatia non controllata, la gravidanza o l'incapacità a seguire una corretta contraccezione, la presenza di severe concomitanti malattie sistemiche e una notaipersensibilità ai farmaci usati per trattare l'HCV.

**La terapia di combinazione Peg-IFN e ribavirina è considerata lo standard di cura con SVR fino al 35% nel genotipo 1 e fino all'80% nei genotipi 2 e 3**

### Come trattare

La combinazione di Peg-IFN e ribavirina (RBV) ha notevolmente incrementato i tassi di SVR superando di gran lunga quelle ottenute con IFN in monoterapia e decretando la terapia di combinazione Peg-IFN e RBV come lo *standard* di cura (Figura 3). Tale combinazione, infatti, consente di raggiungere percentuali di SVR del 30-35% nei pazienti con genotipo 1 e 75-80% in pazienti con genotipo 2 e 3. Nel genotipo 1 e 4, la scheda prevede 48 settimane di trattamento combinato Peg-IFN + RBV 1000-1200

mg/die mentre nel genotipo 2 o 3, la scheda prevede 24 settimane di trattamento combinato Peg-IFN + RBV 800 mg/die. La valutazione della cinetica virale dopo l'inizio della terapia è un semplice ed utile strumento per predire la risposta virologica, infatti, la probabilità di SVR diminuisce progressivamente in funzione di quando più tardivamente si ottiene la negativizzazione della viremia.

Una più alta proporzione di pazienti con viremia negativa alla 4<sup>a</sup> settimana di trattamento (risposta virologica rapida=RVR) raggiunge la SVR rispetto a coloro i quali ottengono la negativizzazione della viremia o una riduzione di HCV-RNA ≥ 2 log<sub>10</sub> rispetto al basale dopo la 12<sup>a</sup> settimana di trattamento (risposta virologica precoce=EVR). Nella pratica clinica, il mancato raggiungimento della EVR viene usato quale predittore negativo di risposta per sospendere il trattamento mentre la RVR identifica i pazienti che avranno più probabilmente un successo terapeutico.

Recentemente l'individualizzazione del trattamento ha identificato che i pazienti con genotipo 1, bassa carica virale e RVR ed i pazienti con genotipo 2 e 3 bassa carica virale, senza cirrosi, BMI normale ed RVR possono beneficiare di cicli abbreviati di terapia.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
2. **Strader DB, Wright T, Thomas DL et al.** Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
3. **Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al.** Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.

MASSIMO PUOTI

*Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Brescia*

## La gestione del paziente epatopatico tra ospedale e territorio

In Italia ogni anno muoiono 20.000 persone per malattie di fegato: una ogni mezz'ora. Anche se la mortalità per cirrosi è in decremento, quella per cancro del fegato sta subendo un incremento progressivo: inoltre, l'afflusso di assistiti dalle aree ad elevata prevalenza per infezioni da virus epatitici pone nuove problematiche. Le cause principali delle epatopatie in Italia sono tre: virus dell'epatite B e C ed alcol.

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad una rivoluzione nella diagnosi, nella prevenzione e nella terapia di queste condizioni.

In Lombardia, ed in particolare nel territorio della provincia di Brescia, dove i dati di mortalità per cirrosi e cancro del fegato sono decisamente superiori alla media nazionale e regio-

nale, è nato un processo di integrazione tra Medici di Medicina Generale (MMG) e specialisti che, partendo dall'iniziativa di un gruppo di medici, ha determinato un'azione coordinata e continuativa che ha trovato riscontro anche nell'Azienda Sanitaria Locale.

La descrizione di questo progetto, denominato EDUCARE, e delle sue ricadute assistenziali può rappresentare un utile esempio per instaurare esperienze simili, con tutte le variabili tipiche delle singole realtà territoriali.

### Obiettivi del progetto

L'obiettivo del progetto era di giungere all'integrazione assistenziale nella gestione del paziente epatopatico tra MMG e specialisti attraverso la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi dagli attori in questione. Questi percorsi non dovevano nascere da linee guida calate dall'alto dallo specialista o dall'autorità sanitaria ma derivare dalla discussione paritaria tra MMG e specialista, arricchita dalle diverse esperienze e rispettosa dalle specifiche realtà ed esigenze territoriali.

Gli attori del progetto sono stati l'US di Epatologia Infettivologica della Clinica di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Brescia ed un gruppo di Medici di Medicina Generale aderenti alla SIMG.

### Le fasi del progetto

Il progetto si è articolato in 6 fasi:

- la condivisione di una formulazione del progetto e la definizione della sua agenda da parte di uno specialista e due MMG, con particolare competenza nella gestione delle epatopatie
- la definizione di una serie di linee guida da parte di specialisti e di 15 MMG per la gestione del paziente con ipertransaminasemia e con reattività anti-HCV e/o per HBsAg
- la preparazione di un corso ECM articolato in due giornate mirato a discutere, condividere e diffondere le linee guida con 29 medici di medicina generale
- lo svolgimento del corso
- la verifica del corso secondo il sistema ECM ed una verifica delle ricadute assistenziali del corso stesso nei 24 mesi successivi alla sua at-

**Obiettivo del progetto EDUCARE è stata l'integrazione assistenziale nella gestione del paziente epatopatico tra Medici di Medicina Generale e specialisti attraverso la definizione di percorsi diagnostici terapeutici condivisi**

tuazione con un'analisi *ad interim*

■ la presentazione delle linee guida e del progetto alle autorità sanitarie locali per valutarne un'implementazione in tutta la realtà territoriale di riferimento.

### La valutazione preliminare

Nel settembre 2005, a 22 mesi dall'inizio del progetto, è stata fatta una valutazione preliminare dei dati emergenti da un'analisi della casistica inviata dai MMG partecipanti al progetto all'US di Epatologia Infettivologica della Clinica di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Brescia.

Sono stati analizzati i dati dei pazienti consecutivamente inviati dai 29 medici coinvolti nel progetto dal 1 gennaio 2002 fino al 1 giugno 2005; tali dati sono stati confrontati con quelli dei pazienti inviati nel periodo precedente l'inizio del progetto. È stato osservato che l'attivazione del progetto ha comportato un incremento del 28% dei pazienti inviati da parte dei MMG coinvolti. Il massimo dell'incremento nell'invio al centro di nuovi pazienti si è verificato nei sei mesi successivi al corso.

È stata osservata una differenza significativa nella percentuale di pazienti

persi al *follow up* tra i due periodi.

L'applicazione nella pratica clinica delle linee guida concordate ha ridotto in maniera significativa i tempi intercorrenti tra la prima visita e la decisione sulla terapia antivirale, aumentando in maniera significativa anche la proporzione di pazienti in cui è stato possibile prendere la decisione in occasione del primo controllo.

Per quanto riguarda il trattamento anti-HCV, tra i pazienti inviati dai MMG il 18% ha iniziato una terapia anti-HCV con interferone peghilato e ribavirina. Solo l'8% di questi pazienti ha sospeso la terapia spontaneamente senza aver presentato eventi avversi, contro il 15% dei pazienti inviati in precedenza dagli stessi MMG.

### Lo standard di riferimento

Il progetto ed il percorso diagnostico-terapeutico è stato successivamente sottoposto all'attenzione Azienda Sanitaria Locale, che ha richiesto ed ottenuto fondi dalla Regione per arrivare con le stesse modalità a percorsi diagnostici condivisi tra tutti gli specialisti ed i MMG del territorio. A tale scopo sono stati attivati una serie di corsi ECM che avevano l'obiettivo di illu-

**È stato osservato che l'attivazione del progetto ha comportato un incremento del 28% dei pazienti inviati da parte dei MMG coinvolti, con un picco dell'incremento nei sei mesi successivi al corso**

strare e discutere il protocollo.

Contemporaneamente è stato attivato un tavolo di confronto con tutti gli specialisti delle Aziende Ospedaliere e delle Strutture Ospedaliere Convenzionate per discutere il protocollo. Al termine del progetto, il protocollo è stato approvato ufficialmente come percorso diagnostico-terapeutico da parte dell'Azienda Sanitaria ed esso costituisce uno *standard* di riferimento per MMG e specialisti del territorio.

### Conclusioni

Il successo di questo progetto nato dal basso deriva da una metodologia e da una filosofia di collaborazione "paritaria" tra MMG e specialisti, e potrebbe essere una filosofia vincente per ottimizzare l'impiego delle risorse, migliorare la gestione del paziente epatopatico con maggiore soddisfazione dell'utenza e degli operatori sanitari.



MAURIZIA BRUNETTO

Unità Complessa di Epatologia,  
Azienda Universitaria Pisana, Pisa

## Gli effetti avversi dei farmaci, il controllo, la prevenzione

Il danno epatico iatrogeno più frequente è su base idiosincrasica, cioè conseguente ad una individuale predisposizione a sviluppare reazioni avverse a livello epatico a seguito dell'esposizione ad una specifica molecola. Non sempre i meccanismi che sottostanno alla reazione idiosincrasica sono conosciuti, spesso tuttavia si osservano alterazioni del normale processo di metabolizzazione del farmaco. L'epatotossicità idiosincrasica non è un evento molto frequente, si stima, infatti, che solo 1 su 1000-10.000 soggetti esposti la sviluppino, ciò spiega perché spesso essa non venga evidenziata durante la fase di sperimentazione pre-commercializzazione (1). Meno frequente, ma comunque di rilevanza clinica è il danno epatico da "dose cumulativa", che può occorrere in caso di impropria assunzione di farmaci quali acetaminofene, amiodarone, bromofenac, ciclofosfamide, ciclosporina, metotrexate, niacina e contraccettivi orali. Il danno epatico indotto da ogni farmaco è specifico e si manifesta con una latenza che in genere può variare dai 5 ai 90

giorni, ma occasionalmente può comparire anche dopo poche ore o molti mesi. Nonostante l'epatotossicità iatrogena non sia molto frequente, tuttavia si stima che sia responsabile rispettivamente del 50% e 16% dei casi di insufficienza epatica acuta osservati negli USA e in Italia (2). I fattori che condizionano la suscettibilità al danno epatico iatrogeno sono: età del paziente (i soggetti anziani sono più suscettibili dei giovani), sesso (le donne più a rischio degli uomini), obesità, malnutrizione, gravidanza, assunzione contemporanea di

più farmaci e anamnesi positiva per reazioni avverse a farmaci. La pre-esistenza di una malattia di fegato non condiziona tanto il rischio di sviluppare il danno epatico, quanto la sua gravità e i tempi di risoluzione.

I meccanismi che inducono il danno epatico sono molteplici e possono colpire l'epatocita inducendo lisi epatocitaria o compromettendo funzioni cellulari come la secrezione di bilirubina o creando addotti non funzionanti per interazione con costituenti cellulari (interazione con Cit P450). Ancora gli addotti possono migrare a livello della superficie cellulare e diventare bersaglio di reazioni immuni. Inoltre, può essere innescata apoptosi epatocitaria o il danno può interessare direttamente i

**La diagnosi di danno epatico iatrogeno si basa principalmente sui dati biochimici e anamnestici e non sulla biopsia epatica**

**Tabella 1 Criteri diagnostici**

<b>Marcatori biochimici</b>		
Danno epatocellulare	ALT>2x	ALT/ALP≥5
Danno colestatico	ALP>2x	ALT/ALP≤2
Danno misto	ALT/ALP >2<5	
<b>Storia clinica</b>		
<b>Esposizione al farmaco e cronologia.</b> Il periodo di latenza varia ampiamente fra i diversi farmaci, ma è "costante" per ogni farmaco:		
• 1-3 settimane in caso di danno idiosincrasico		
• 1-5 settimane in caso di danno allergico		
• raramente oltre i 12 mesi		
<b>Biopsia epatica</b>		
Mancano lesioni patognomoniche, specifiche per il danno epatico iatrogeno, quindi la biopsia non dovrebbe essere eseguita routinariamente.		

**Tabella 2** Quadri principali di danno epatico

Epatocellulare Alterazione ALT	Misto Alterazione FA+ALT	Colestatico Alterazione FA+TBL
Acetaminofene Amiodarone Baclofene Fluoxetina Farmaci HAART Isoniazide Losartan Metotrexate FANS Omeprazolo Paroxetina Statine Tetraciclina Acido valproico	Amitriptilina Captopril Carbamazepina Clindamicina Enalapril Nitrofurantoina Fenobarbitale Fenitoina Sulfonamidi Trimetoprim-sulfametossazolo Verapamile	Amoxicillina-acido clavulanico Steroidi anabolizzanti Clorpromazina Contraccettivi orali Eritromicina Estrogeni Irbesartan Mirtazapina Fenotiazina Triciclici

ALT: alaninaamminotransferasi - FA: fosfatasi alcalina - TBL: bilirubina totale

**Tabella 3** Danno e funzione

- Il danno epatico di per sé non predice o indica necessariamente la comparsa di severa epatotossicità
  - Indicatori di severa epatotossicità sono:
    - ittero "epatocellulare" (ALT almeno >3x e TBL >3mg/dl)
    - comparsa di sintomi (astenia, anoressia, nausea, fastidio al quadrante addominale sup dx, urine scure)
- STOP AL FARMACO!**

**Un attento monitoraggio consente di individuare la comparsa di sintomi e delle alterazioni biochimiche che determinano la sospensione del farmaco**

mitocondri o l'epitelio dei dotti biliari a diverso livello. Lo spettro delle lesioni anatomopatologiche è estremamente variegato e mai patognomonico, i quadri descritti comprendono il danno epatico, autoimmune, steatoepatitico o steatosico, la colestasi, la fibrosi, il collasso vascolare o le lesioni granulomatose. La biopsia epatica non è, quindi, una procedura diagnostica di primo livello, in quanto raramente è in grado da sola di far giungere alla diagnosi conclusiva, che si basa invece principalmente sui dati biochimici e anamnestici (Tabella 1). Da un punto di vista clinico-

pratico si distinguono 3 principali tipi di danno epatico: a) prevalentemente epatocellulare, b) misto, c) prevalentemente colestatico (Tabella 2). In caso di evidenza di alterazione biochimica suggestiva di citolisi epatica o colestasi è opportuno effettuare un attento monitoraggio sia bioumorale che clinico e la sospensione del farmaco diventa tassativa in caso di comparsa di sintomi o

di significativa elevazione delle ALT associata ad aumento della bilirubina (Tabella 3). Va ricordato come ad un danno epatico, spesso molto severo, possa seguire la riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) in soggetti trattati con immunosoppressori, steroidi (ad alti dosaggi), chemioterapici o farmaci biologici. La rilevanza di tale problema non è trascurabile in considerazione del sempre più ampio utilizzo di tali terapie non solo in ambito oncologico, oncoematologico e trapiantologico, ma anche in reumatologia, gastroenterologia e pneumologia. Nonostante la prevalenza dell'infezione da HBV nella popolazione italiana sia inferiore all'1%, essa aumenta nella popolazione più anziana (più a rischio per le patologie che richiedono i trattamenti di cui sopra). In particolare, nel caso di trattamenti pesantemente immunosoppressivi (es. in ambito oncoematologico) si può osservare la riattivazione non solo di un'infezione conclamata (HBsAg positiva), ma anche di un'infezione latente, cioè dell'infezione in un soggetto non più HBsAg positivo, ma semplicemente anti-HBc positivo. La disponibilità di farmaci in grado di impedire la riattivazione di HBV impone lo *screening* per i marcatori di avvenuta esposizione ad HBV in tutti i pazienti candidati a tali trattamenti (4).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Bakke OM et al. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:108-117.
2. Ostapowicz G et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in USA. *Ann Intern Med* 2002;137:947-954.
3. Andrade R et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologist *Wjgastroenterol* 2007;13(3)329-340.
4. Marzano A et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liv Dis* 2007; 39 (5):397-408.



RAFFAELE BRUNO

Divisione Malattie Infettive e Tropicali, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

## L'evoluzione in cirrosi: i problemi di Medicina Generale

La cirrosi epatica è una malattia cronica estremamente diffusa nel nostro Paese, e risulta essere tra le più frequenti cause di morte con un notevole impatto sulla sanità pubblica. In Italia, infatti, la cirrosi epatica figura tra le dieci principali cause di morte.

Il miglioramento delle conoscenze sull'eziologia e fisiopatologia delle epatiti croniche e della cirrosi ha consentito l'impostazione di programmi di prevenzione, basati da un lato sulle campagne contro l'abuso di alcol, dall'altro sulle campagne di vaccinazione contro l'epatite B, e sull'applicazione di tutte quelle misure atte ad impedire la trasmissione parenterale dei virus epatitici. Nella

**Tabella 1** sono riportate le cause di cirrosi epatica.

### Il sospetto di epatopatia

Gli esami che fin dall'inizio possono orientare il medico verso una patologia cronica del fegato sono le transaminasi, i cui valori non risultano particolarmente elevati, ma spesso accompagnati da un modesto aumento della fosfatasi alcalina e della gamma-GT. Nello stesso tempo il quadro proteico risulta alterato, con

**La cirrosi epatica è estremamente diffusa nel nostro paese dove rientra tra le principali cause di morte, costituendo un notevole problema di sanità pubblica**

aumento delle gamma-globuline dovuto all'attivazione generalizzata dei linfociti B e all'aumentata sintesi di anticorpi antibatterici ed antivirali. Le immunoglobuline che risultano anch'esse costantemente innalzate, rappresentano la risposta immunologica agli antigeni di origine intestinale e, in modo particolare, alla presenza nel sangue circolante nel territorio portale di endossine derivate dai lipopolisaccaridi della parete dei batteri Gram negativi intestinali.

Come è noto, l'aumento delle immunoglobuline di classe IgG prevale nelle forme croniche virali, mentre quello delle IgA nelle forme alcoliche e quello delle IgM nelle forme colestatiche. I sintomi e i segni presenti nei pazienti cirrotici sono riportati nella **Tabella 2**.

<b>Tabella 1 Cause di cirrosi epatica</b>
<b>Fattori tossici:</b> alcol, droghe
<b>Infezioni:</b> epatite da HBV; HCV; HDV
<b>Colestasi:</b> cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva (CSP), stenosi biliare
<b>Autoimmune:</b> epatite autoimmune
<b>Vascolare:</b> Budd-Chiari, cirrosi cardiaca
<b>Metabolica:</b> emocromatosi, Wilson, alfa 1-antitripsina, steatoepatite non alcolica (NASH)
<b>Criptogenica:</b> fattori sconosciuti

### La storia clinica della cirrosi

La storia clinica della cirrosi è caratterizzata sostanzialmente da due fasi:

- la **prima fase**, di compenso, che può essere asintomatica, in quanto non sono presenti segni e/o sintomi



■ la **seconda fase**, di scompenso, che è, invece, caratterizzata da segni e sintomi tipici dovuti alla scarsa capacità di sintesi da parte del fegato. Tale quadro è caratterizzato dalle complicanze riportate nella **Tabella 3**.

Il passaggio dalla prima alla seconda fase può essere precipitato da un evento anche banale come, ad esempio, un'infezione batterica.

### L'evoluzione verso la forma scompensata

I tassi di scompenso annuali sono del 4% per la cirrosi da epatite virale C e del 10% per quella da epatite virale B. Il rischio di sviluppare un tumore primitivo del fegato è di circa 2-7% all'anno.

La probabilità che un paziente con cirrosi compensata possa evolvere verso la forma scompensata aumenta progressivamente con il passare del tempo.

Una volta identificata la malattia, è difficile predire con certezza l'andamento della stessa ma è possibile affermare che una volta che si è verificato un episodio di scompenso, la mortalità è valutabile in circa l'85% a 5 anni.

### Gli score prognostici

Dal momento che, a causa delle molteplicità delle funzioni del fegato, non è mai stato identificato un singolo parametro in grado di predire l'*outcome* dell'insufficienza epatica, sono stati

**Tabella 2 Cirrosi: sintomi e segni**

<b>Segni generali:</b> dimagrimento, astenia, febbre
<b>Gastrointestinali:</b> sanguinamento, calcolosi, alvo alterato
<b>Cardiocircolatori:</b> circolazione iperdinamica, cardiopatia
<b>Polmonari:</b> deficit di ossigeno, ipertensione polmonare
<b>Renali:</b> iperaldosteronismo con ritenzione idrosodica, sindrome epato-renale, acidosi
<b>Ematologici:</b> splenomegalia, deficit coagulativi, emosiderosi, coagulazione intravascolare disseminata (CID)
<b>Endocrinologici:</b> ipogonadismo, diabete
<b>Neurologici:</b> encefalopatia porto-sistemica
<b>Muscoloscheletrici:</b> osteodistrofia, crampi muscolari
<b>Dermatologici:</b> nevi aracneiformi, eritema palmare, ittero

**Tabella 3 Complicanze maggiori della cirrosi**

<b>Ascite</b>
<b>Peritonite spontanea batterica</b>
<b>Sindrome epato-renale</b>
<b>Circolazione iperdinamica e cardiomiopatia cirrotica</b>
<b>Nefropatia da immunoglobuline</b>
<b>Ipersplenismo e anemia</b>
<b>Emorragie da varici</b>
<b>Encefalopatia porto-sistemica</b>
<b>Epatocarcinoma</b>
<b>Complicanze infettive</b>
<b>Disordini coagulativi</b>
<b>Alterazioni metaboliche (diabete)</b>

**La diagnosi precoce della cirrosi, soprattutto nella fase di compenso, permette di intervenire con misure che rallentano la progressione della malattia e prevengono l'insorgenza delle complicanze**

messi a punto *score* prognostici complessi. I più comunemente usati sono quello di Child-Pugh è quello di MELD. Il Child-Pugh è nato, in realtà, per predire la sopravvivenza del pa-

ziente cirrotico sottoposto a *shunt* chirurgico porto-sistemico, procedura che in epoca pre-endoscopica e pre-TIPS era l'unico rimedio all'emorragia digestiva massiva da varici esofago-gastiche ed era gravata da una mortalità estremamente elevata.

Il *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) messo a punto da ricercatori della *Mayo Clinic* di Rochester (USA) sempre con lo scopo di predire la sopravvivenza del paziente cirrotico sot-



toposto a *shunt* porto-sistemico, ha il grande vantaggio di stratificare i pazienti secondo una scala continua e progressiva di severità, utilizzando tre parametri oggettivabili quali la bilirubinemia, la creatininemia e l'INR. Il MELD viene anche diffusamente utilizzato per dare la priorità ai pazienti in lista

per trapianto. Più alto è il punteggio delle due classificazioni, peggiore è la prognosi del paziente.

La diagnosi precoce della cirrosi, soprattutto nella fase di compenso, permette di intervenire con misure che rallentano l'evoluzione della malattia e prevencono l'insorgenza delle com-

plicanze, modificando così la prognosi della malattia, sia per quel che riguarda la sopravvivenza che per quanto riguarda la qualità di vita.

In quest'ottica è fondamentale il ruolo dei Medici di Medicina Generale nella diagnosi precoce e nella collaborazione con lo specialista.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A et al.** Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:12-18.
2. **Arroyo V, Colmenero J.** Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38:569-589.
3. **Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miguel M, Masnou H et al.** Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-1394.
4. **Runyon BA.** Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-342.
5. **Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F et al.** Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-48.

TERESA SANTANTONIO<sup>1</sup>  
MASSIMO FASANO<sup>2</sup>,<sup>1</sup>Clinica di Malattie Infettive,  
Università degli Studi di Foggia<sup>2</sup>Clinica di Malattie Infettive,  
Università degli Studi di Bari

## Epatiti virali croniche e gravidanza

Le problematiche che la gravidanza pone in una donna con epatite virale cronica sono le seguenti:

- influenza della gravidanza sulla storia naturale della malattia epatica
- influenza dell'epatite cronica sul decorso della gravidanza
- rischio di trasmissione dell'infezione al neonato.

### Influenza della gravidanza sulla storia naturale della malattia epatica

I dati presenti in letteratura, per quanto scarsi, non dimostrano un impatto negativo della gravidanza sulla storia naturale dell'epatite cronica B o C in assenza di cirrosi, pertanto la gravidanza non va scoraggiata in una donna con epatite virale cronica; tuttavia, il monitoraggio delle transaminasi, della funzionalità epatica e della viremia durante la gravidanza deve essere più frequente. Nella maggior parte delle gravide HBsAg positive, i livelli di transaminasi e HBV-DNA rimangono generalmente stabili e solo in alcuni casi è stato riportato un in-

cremento della viremia nell'ultimo trimestre di gravidanza associato a flare epatitici ed insufficienza epatica (1). Esacerbazioni epatitiche sono state descritte anche nei mesi successivi la fine della gravidanza, pertanto il monitoraggio delle transaminasi deve essere protratto per almeno sei mesi dopo il parto (2).

La gravidanza nella paziente con cirrosi epatica è un evento raro sia perché lo sviluppo della cirrosi si realizza generalmente in età non più fertile, sia perché la malattia epatica avanzata determina alterazioni metaboliche e ormonali che riducono la fertilità. Recentemente, la disponibilità di nuovi antivirali, migliorando la prognosi e la fertilità, ha reso più frequente l'osservazione di donne cirrotiche in gravidanza. Per quanto sia difficile distinguere gli effetti della gravidanza dalla storia naturale della cir-

**In assenza di cirrosi, la gravidanza in donne con epatite cronica B o C non va scoraggiata, ma deve essere intensificato il monitoraggio delle transaminasi, funzionalità epatica e viremia**

rosi, circa la metà delle donne gravide con cirrosi e ipertensione portale va incontro a complicanze (sanguinamento delle varici esofagee, scompenso epatico ed emorragia *post-partum*) (3). La paziente gravida con cirrosi, richiede, pertanto, un monitoraggio più attento ed un trattamento tempestivo delle complicanze.

L'inizio di una gravidanza o il desiderio di gravidanza in una donna con epatite cronica B già in trattamento antivirale pone il problema dell'interruzione o prosecuzione della terapia antivirale. L'interferone ha attività antiproliferativa ed è controindicato durante la gravidanza; tale terapia va pertanto sospesa. Gli analoghi nucleos(t)idici con attività anti-HBV non sono stati adeguatamente valutati nelle donne gravide, né è stata dimostrata la loro sicurezza in gravidanza. Telbivudina e tenofovir sono considerati secondo la *Food and Drug Administration* farmaci di categoria B per il rischio in gravidanza, mentre lamivudina, adefovir ed entecavir sono considerati farmaci di categoria C (Tabella 1). Tuttavia, per quanto ri-



guarda lamivudina, l'esperienza consolidata dell'uso di questo farmaco nelle donne gravide HIV-positivo ha dimostrato un favorevole profilo di sicurezza sia per la madre che per il neonato. La gravidanza durante il trattamento con analoghi richiede, quindi, la modifica della terapia in favore degli antivirali per i quali esiste una qualche evidenza di sicurezza (lamivudina, telbivudina, tenofovir) (4). Gli stessi farmaci vanno usati in caso di riattivazione dell'epatite B.

Al contrario, nella donna con epatite cronica C in trattamento antivirale con interferone peghilato e ribavirina la gravidanza è controindicata, in quanto la ribavirina è un farmaco di

categoria X essendo stata associata negli studi sugli animali con un'alta incidenza di malformazioni e aborto spontaneo. Di conseguenza, la gravidanza in atto e l'incapacità ad una contraccezione efficace rappresentano una controindicazione assoluta alla terapia antivirale per l'epatite cronica C.

### Influenza dell'epatite cronica sul decorso della gravidanza

I dati sugli effetti dell'epatite cronica da HBV e HCV sull'evoluzione della gravidanza sono scarsi e contraddittori; infatti, mentre in alcuni studi l'infezione cronica da HBV o HCV non rappresenta un rischio addizionale per la gravidanza e la sua evoluzione, in altri è stata associata ad un rischio significativamente più alto di diabete mellito gestazionale, emorragie pre-parto e parto prematuro rispetto ai controlli. Inoltre, una più alta incidenza di complicanze (basso peso alla nascita, maggiore richiesta di assistenza

ventilatoria e di ricoveri in unità di terapia intensiva neonatale) è stata riportata nei neonati di madri con epatite cronica B o C (5-7).

### Rischio di trasmissione dell'infezione al neonato

#### MADRE HBsAg POSITIVA

In assenza di immunoprofilassi, il rischio di trasmissione di HBV è del 90% circa per i neonati da madri HBeAg positive e del 10%-40% per i neonati di portatrici anti-HBe positive. La trasmissione può avvenire durante la vita intrauterina, al momento del parto o in epoca perinatale e determina lo sviluppo di una infezione cronica nella maggior parte dei casi. Le linee guida correnti raccomandano lo *screening* per HBsAg in tutte le gravide e la profilassi passiva (Ig iperimmuni, HBIg) e attiva (HBV vaccino) per i neonati di madri HBsAg positive.

La prima dose di vaccino e di HBIg va somministrata entro 12 ore dalla nascita e le dosi successive di vaccino al 1° e 6° mese di età.

Lo *screening* materno e l'immunoprofilassi attiva e passiva hanno ridotto drammaticamente la trasmissione perinatale o verticale di HBV (<5%), tuttavia questa può ancora verificarsi (10%-30% in alcune casistiche) qualora la madre sia altamente viremica (HBV-DNA > 8 log<sub>10</sub> IU/ml) ed HBeAg positiva (8).

Nelle donne con viremia elevata, la terapia antivirale durante il terzo tri-

**La gravidanza durante trattamento con analoghi richiede solo l'eventuale modifica della terapia con farmaci per i quali esiste evidenza di sicurezza, mentre l'impiego di interferone peghilato e ribavirina è controindicato**

**Tabella 1** Categorie di rischio in gravidanza dei principali farmaci antivirali secondo la FDA (US Food and Drug Administration)

Farmaco	Categoria	Definizione
Interferone/Peg IFN α2a/α2b	C	Il rischio non può essere escluso; studi sugli animali hanno mostrato eventi avversi, non ci sono studi controllati nell'uomo o non ci sono studi disponibili
Lamivudina		
Adefovir		
Entecavir		
Tenofovir Telbivudina	B	Studi sugli animali non mostrano rischi e non ci sono studi controllati sugli uomini o studi sugli animali hanno evidenziato eventi avversi non dimostrati in studi umani controllati
Ribavirina	X	Il rischio di eventi avversi è provato in studi sugli animali e sugli uomini; l'uso è controindicato nelle donne in gravidanza

mestre di gravidanza può ridurre il rischio di trasmissione.

Diversi studi non controllati indicano che la somministrazione nell'ultimo trimestre di lamivudina riduce il rischio di trasmissione ed è sicura sia per la madre che il neonato (9).

Tuttavia, al momento non vi sono studi controllati prospettici che dimostrino il beneficio della terapia antivirale nel ridurre la trasmissione materno-infantile allorché la profilassi con HBIG e vaccino venga eseguita correttamente, pertanto la decisione di una profilassi antivirale nell'ultimo trimestre di gravidanza, va presa su base individuale.

**Lo screening materno e l'immunoprofilassi attiva e passiva hanno ridotto drammaticamente la trasmissione perinatale o verticale di HBV, mentre non esiste un'immunoprofilassi per prevenire la trasmissione verticale di HCV**

#### MADRE ANTI-HCV POSITIVA

Il rischio di trasmissione di HCV dalla madre al neonato varia dal 4 al 10% ed aumenta in presenza di alti livelli di HCV-RNA nel sangue della madre al momento del parto (10).

Non esiste un'immunoprofilassi per prevenire la trasmissione verticale di HCV. Il taglio cesareo non è racco-

mandato in quanto gli studi in merito non hanno dimostrato una riduzione significativa del rischio; inoltre, è considerato sicuro l'allattamento al seno. La diagnosi di infezione da HCV nel neonato si basa sulla determinazione dell'HCV-RNA dopo 6-12 mesi dalla nascita piuttosto che sulla determinazione degli anticorpi che possono essere trasmessi passivamente dalla madre al feto e rimanere dosabili anche dopo un anno dal parto.

Un test anti-HCV positivo dopo 18 mesi dalla nascita permette di porre diagnosi di trasmissione perinatale (10).

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Nguyen G et al.** Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:755-64.
2. **ter Borg MJ et al.** Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37-41.
3. **Tan J et al.** Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008;14:1081-91.
4. **Peters MG.** Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl): S146-55.
5. **Jonas MM.** Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:133-9.
6. **Tse KY et al.** The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol* 2005;43:771-5.
7. **Pergam SA et al.** Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:38.e1-38.e9.
8. **Lok AS.** Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
9. **Xu W-M et al.** Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
10. **Indolfi G et al.** Perinatal transmission of Hepatitis C Virus Infection. *J Med Virol* 2009;81:836-843.

MARCELLO TAVIO,  
PIERLUIGI VIALE

*Clinica di Malattie Infettive,  
Azienda Ospedaliero Universitaria  
di Udine*

## Il trapianto epatico in corso di infezione da HIV

Con l'avvento delle terapie antiretrovirali di combinazione (HAART), il trapianto di fegato (LT) nel paziente HIV-positivo ha ricevuto nuovo e decisivo impulso; nella fase pre-HAART, infatti, i pazienti HIV sottoposti a LT si caratterizzavano per una netta riduzione dell'aspettativa di vita post-trapianto a causa dell'effetto additivo dell'immunosoppressione iatrogena e HIV-correlata. Tuttavia, mano a mano che i benefici della HAART si andavano consolidando, apparve chiaro che i pazienti HIV, se sottoposti ad opportuna selezione, potevano aspirare a benefici di sopravvivenza sovrapponibili a quelli dei pazienti non-HIV.

Ciononostante questa procedura è ancora da considerare parzialmente sperimentale in ambito HIV, tanto da venire generalmente regolamentata

da specifici protocolli di selezione e attuazione. Nel nostro Paese, dal 2002, è stato attivato un Protocollo Nazionale di LT-HIV, sotto l'egida del Centro Nazionale Trapianti e con la progressiva adesione su base volontaria di otto istituzioni, prevalentemente distribuite al Centro-Nord. Sebbene i risultati definitivi relativi a tale esperienza non siano ancora stati interamente riportati, l'analisi parziale dei dati, ha permesso di evidenziare alcune problematiche di interesse generale, fra cui si segnalano in particolare questi temi:

- una sensibile quota di pazienti HIV-positivi indirizzati dai centri inviati al centro trapianto di riferimento tende a situarsi in una situazione troppo precoce o troppo tardiva rispetto al *timing* ideale per l'effettuazione di LT secondo requisiti di "survival benefit"
- a fronte di una prevalenza di malattia epatica terminale (ESLD) nei pazienti HIV nel nostro Paese intorno ai mille casi e ad una quota stimata di pazienti inseribili nel Protocollo Nazionale LT/HIV che si ag-

**A causa della sottostante immunodeficienza e delle terapie necessarie per garantirne un adeguato grado di compenso, il paziente HIV deve rispettare alcuni criteri di selezione aggiuntivi rispetto al paziente non-HIV**

gira sul 20-25% del totale, il numero di pazienti in lista di attesa presso i centri trapianti italiani non supera i 50 casi

- fra le possibili ragioni in grado di giustificare tale bassa percentuale di pazienti HIV nella lista di attesa per LT giova sottolineare due possibilità (anche non mutuamente esclusive):
  - ◆ la selettività del Protocollo Nazionale vigente
  - ◆ una subottimale sensibilità per la questione del trapianto da parte degli attori coinvolti nella gestione dei pazienti HIV con ESLD (principalmente infettivologi ed epatologi).

A questo proposito si segnalano le poche ma essenziali caratteristiche del programma trapianto italiano re-

**Per la selettività del Protocollo vigente dal 2002 e la scarsa sensibilità verso la problematica sono pochi i pazienti con infezione da HIV in lista di attesa di trapianto epatico rispetto a quelli candidabili**

almente indispensabili per il Clinico nel selezionare e orientare correttamente il candidato HIV a LT.

### Quale paziente HIV sottoporre a trapianto di fegato

Anche nel paziente HIV, le caratteristiche fondamentali della ESDL che rende auspicabile il trapianto, devono corrispondere ai criteri di inclusione e di esclusione previsti dalla comune pratica clinica per i pazienti non-HIV. Tuttavia, a causa della sottostante immunodeficienza e delle terapie necessarie per garantirne un adeguato grado di compenso, il paziente HIV deve rispettare alcuni criteri di selezione aggiuntivi che riguardano fondamentalmente:

- ♦ il livello di difese immunitarie esprimibile con il numero e la percentuale di linfociti CD4
- ♦ la possibilità di usufruire di una HAART chiaramente efficace nel post-LT.

### Quando sottoporre il paziente HIV al trapianto di fegato

Alcuni studi hanno chiaramente evidenziato un maggior grado di evolu-

tività dell'infezione da HCV nel paziente HIV rispetto al non-HIV, in tutti gli stadi della malattia, compresa la cirrosi.

Conseguentemente, il paziente HIV con ESDL dovrebbe essere indirizzato al centro trapianti di riferimento in occasione del primo episodio di scompenso in caso di cirrosi (virus-relata, alcolica o criptogenetica) oppure alla comparsa della prima lesione neoplastica in caso di epatocarcinoma.

### Dove sottoporre il paziente HIV a trapianto

I centri trapianto italiani (Tabella 1) che hanno volontariamente aderito al Protocollo Nazionale di LT-HIV e che risultano attivamente reclutanti sono al momento: Ancona, Bologna, Genova, Modena, Palermo, Pisa, Roma e Udine. I diversi tempi di adesione al

Protocollo Nazionale giustificano la diversa numerosità delle casistiche.

### Perché sottoporre il paziente HIV a trapianto di fegato

Il paziente HIV dovrebbe essere sottoposto a LT in tutti i casi in cui si dimostra la piena congruenza dell'indicazione, perché le *chance* di sopravvivenza post-LT risultano sovrapponibili a quelle dei pazienti non-HIV in una quota significativa di casi. Pertanto, il trapianto epatico dovrebbe costituire un'opzione esercitabile in tutti i pazienti HIV con

**Il trapianto epatico dovrebbe costituire un'opzione per tutti i pazienti HIV con ESDL perché la sopravvivenza post-LT risulta sovrapponibile a quella dei pazienti non-HIV in una quota significativa di casi**

**Tabella 1 Centri autorizzati al trapianto d'organo nei pazienti HIV**

Città (relativamente a centri che hanno eseguito almeno 1 trapianto di fegato in HIV)	Indirizzo e recapiti telefonici
<b>Udine</b>	Centro Trapianti Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine p.le Santa Maria della Misericordia 15, Udine Tel. 0432 559355
<b>Genova</b>	Centro Trapianti Azienda Ospedaliera S. Martino Viale Benedetto XV° 10 - 16132 Genova Tel. 010 513615; 010 5553 862; 010 3529 08
<b>Bologna</b>	Centro Trapianti Policlinico S. Orsola-Malpighi Via Massarenti 9, 40125 Bologna - Tel. 051 6364 821
<b>Modena</b>	Centro Trapianti Azienda Ospedaliera Policlinico Via del Pozzo 71 - 41100 Modena - Tel. 059 4223 665
<b>Ancona</b>	Centro Trapianti Università Politecnica delle Marche Ospedali Riuniti Via Conca, 71 - 60020 Ancona Torrette AN - Tel. 071 5961
<b>Roma</b>	Centro Trapianti Complesso S. Camillo - Forlanini e Istituto Spallanzani - Roma via Portuense 292 - 00149 Roma Tel. 06 58703210; 06 58702549
<b>Palermo</b>	Centro Trapianti ISMETT Via Ernesto Tricomi, 1 - 90127 Palermo - Tel. 091 2192111

**Il paziente HIV con ESDL dovrebbe essere indirizzato al centro trapianti di riferimento in occasione del primo episodio di scompenso in caso di cirrosi o alla comparsa della prima lesione neoplastica in caso di epatocarcinoma**



ESLD, fino a prova contraria. La prova contraria in questo caso dovrebbe rientrare in una di queste categorie:

- ineleggibilità per mancanza di requisiti previsti dal protocollo standard (per esempio, presenza di epatocarcinoma al di fuori dei criteri di Milano o evidenza di abuso alcolico entro sei mesi dalla possibile

iscrizione in lista)

- ineleggibilità per mancanza dei requisiti aggiuntivi previsti dal Protocollo Nazionale (per esempio, livello inadeguato di CD4 e/o mancata disponibilità di una terapia anti-HIV efficace)
- eccessiva gravità clinica con inaccettabile rischio intra- e peri-operato-

torio (ad esempio, MELD score superiore a 35 punti) o, per contro, persistenza di un grado di compenso della ESLD tale da far prevedere una *chance* di sopravvivenza a 5 anni almeno pari a quella associata a LT (ad esempio, MELD inferiore a 10 punti, in assenza di criteri extra-MELD).

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Fishman JA.** Transplantation for patients infected with human immunodeficiency virus: no longer experimental but not yet routine. *J Infect Dis* 2003; 188(10):1405-1411.
2. **Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE.** Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990; 49(2):354-358.
3. **Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J et al.** HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41(4):779-789.
4. **Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL.** Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 347(4):284-287.
5. **de Vera ME, Dvorchik I, Tom K, Egtesad B, Thai N, Shakil O et al.** Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2006; 6(12):2983-2993.



GIAMPIERO CAROSI

Istituto Malattie Infettive  
e Tropicali, Università  
degli Studi di Brescia

## Perché c'è bisogno del Medico di Medicina Generale

**A**nche se la risposta affermativa è scontata (c'è sempre stato bisogno del Medico di Medicina Generale, ora più che mai) alcuni quesiti di merito tuttavia si pongono.

Primo fra tutti: come rapportarsi in maniera ottimale fra specialisti e generalisti?

Gli infettivologi, forse più che altri specialisti, possono trovare un terreno comune d'incontro. Perché gli infettivologi si occupano di campi di patologia largamente trasversali (le malattie da infezione non rappresentano patologie d'organo, ma possono interessare tutti gli organi e apparati) e i MMG nella loro pratica quotidiana si confrontano soprattutto con patologie infettive.

Ma come quella ospedaliera, anche l'infettivologia comunitaria, del territorio, ha subito un viraggio: oltre che con la classica patologia acuta, prevalentemente gestibile con l'impiego di antibiotici, oggi il MMG si confronta anche con patologie infettive croniche, ad eziologia virale, il più spesso non eradicabili.

### L'impegno di fronte alle infezioni da virus epatitici e HIV

Vogliamo qui e adesso focalizzare il problema sulle infezioni da virus epatitici e da HIV, perché in questi campi grande è il bisogno di attribuire un ruolo al MMG.

Innanzitutto per fare emergere il *sommerso* che si annida non solo nelle popolazioni a rischio, ma nella popolazione generale. E fare emergere il *sommerso* ha una duplice valenza positiva. La prima, individuale, clinica, per il paziente, perché si tratta di infezioni a lungo (per 10-20 anni) asintomatiche che, tuttavia, se ignorate, sfociano in patologie gravi, potenzialmente letali: la cirrosi epatica e le sue complicanze (scompenso epatico e epatocarcinoma) e l'AIDS.

**Principalmente il ruolo del MMG deve essere focalizzato all'emersione del sommerso, rispondendo alla necessità, da un lato, di prevenire la progressione verso le complicanze infettive, dell'altro, di impedire la trasmissione dell'infezione stessa**

Ma non meno importante la seconda, di sanità pubblica, poiché la persona affetta, che ignora la sua condizione di portatore, continua a comportarsi con lo stesso stile di vita, che ha fatto sì che si infettasse, e quindi sostiene la trasmissione, che è prevalentemente sessuale, fra i *partner*.

E questo rende ragione del fatto che, malgrado (e anche perché) si abbiano oggi terapie che consentono di abbattere la mortalità, il serbatoio di infetti è destinato *inevitabilmente* a crescere.

Anche alimentato dalla globalizzazione e dai movimenti di popolazione, sia di migranti che di turisti.

E allora la parola d'ordine, se il problema è fare emergere il *sommerso*, deve essere *l'offerta attiva del test*, che consenta di ottenere diagnosi precoci e terapie precoci, salvando così la qualità di vita del paziente e riducendo il rischio di trasmissione.

E disporre oggi di terapie efficaci è l'arma più preziosa per motivare il ricorso al *test*, che deve essere volontariamente, ma responsabilmente accettato.

**Il MMG deve assicurare e incoraggiare l'assistito ad affidarsi all'infettivologo, informandolo sulle opportunità di cura e sostenendolo nel lungo processo terapeutico**

Certo l'Italia non è regione in cui la prevalenza dell'infezione sia tale da legittimare il ricorso universale al *test* (dei marcatori di infezione da HIV, da HBV e HCV) nella popolazione generale. Certo non sarebbe plausibile sotto il profilo di costo/efficacia attuare tali strategie di intervento. Si tratta, quindi, di definire precisamente il *target* dell'offerta del *test*.

### Motivare il paziente a ricorrere al test

In questa fase, che è a monte del problema, il ruolo del MMG è estremamente importante. Il MMG conosce i propri assistiti, anche sotto il profilo socio-comportamentale e non solo sanitario. Nella misura in cui conosce il reale *profilo del rischio* il MMG potrà meglio di tutti selezionare fra i suoi 1000 assistiti quei 100 che rientrano nel profilo di rischio e solo questi, non

certo tutti, indirizzare al *test* per il vantaggio loro e della comunità. E questo prima e anche in assenza di segni clinici di sospetto, che pure devono essere noti per fare scattare l'allarme. Ma esiste anche un altro ruolo, sotto il profilo sanitario, in cui vi è bisogno dell'apporto del MMG.

A diagnosi di infezione accertata, il MMG non deve essere muto spettatore dell'evoluzione della patologia. La persona a conoscenza del proprio stato di infetto deve a lui poter fare ricorso per un *counselling* personalizzato, certo di non incorrere nello stigma che tuttora circonda tali infezioni, che sono legate essenzialmente al comportamento sessuale.

E' compito del MMG assicurare il proprio assistito, incoraggiarlo ad affidarsi allo specialista infettivologo, ma senza mai lasciarlo solo. E' compito dello specialista stabilire un'alleanza terapeutica tripolare, informando medico di famiglia e paziente sulle opportunità terapeutiche, sulla prognosi, che oggi è favorevole solo che si conquisti la fiducia e l'aderenza del paziente, sulla possibilità di

effetti collaterali della terapia.

E specialmente in questo ambito sarà preziosa la collaborazione con il MMG, cui dovrà sempre più essere demandato il monitoraggio della terapia nel lungo *follow-up*, prevalentemente di durata indefinita.

### Il paziente HIV-positivo tra specialista e MMG

E' compito oggi di noi specialisti affidare la persona che convive con l'HIV o con i virus epatitici all'assistenza e alle cure del medico di famiglia, confidando che anche la famiglia sia informata, poiché il supporto familiare rappresenta l'ausilio più valido per il paziente che sostiene il peso di una terapia *life-long*.

Dell'apporto del medico di famiglia vi è bisogno assoluto in questa vicenda assistenziale, perché prima di tutto la persona che convive con infezioni virali croniche non deve essere lasciata sola con la propria angoscia, deve potersi affidare a lui senza tema di stigma e vivere anche l'infezione da HIV alla stregua di una *malattia oggi gestibile, come le altre*.



**Tamiflu**<sup>®</sup>  
OSELTAMIVIR



*We Innovate Healthcare*

# ReAdfiles

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

L'EDIZIONE SPECIALE DI READFILES È STATA  
REALIZZATA CON IL CONTRIBUTO DI



Bristol-Myers Squibb Company



*We Innovate Healthcare*