

# JHIA

## Journal of HIV and Ageing

- Pag 85 | La valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti HIV positivi: scattare una foto o girare un film?  
| *Paolo Maggi*
- Pag 87 | Disfunzione vascolare nei pazienti con infezione da HIV.  
| *Katia Falasca*
- Pag 94 | Polifarmacia nei pazienti HIV positivi: livelli di aderenza alla ART e ai farmaci non antivirali.  
| *Angela Calamo*
- Pag 97 | Impatto del fumo di sigaretta sulla mortalità a 10 anni in una coorte di pazienti con infezione da HIV.  
| *Giuseppe Vittorio De Socio*
- Pag 102 | Relazioni pericolose: la co-infezione HIV/HPV.  
| *Alessandro Pandolfo*

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE  
2017 Volume 2 – Numero 4 - dicembre 2017

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

Paolo Bonfanti, Lecco  
Antonio Di Biagio, Genova  
Paolo Maggi, Bari  
Tiziana Quirino, Busto Arsizio (VA)

### Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania  
Giordano Madeddu, Sassari  
Giancarlo Orofino, Torino  
Giovanni Penco, Genova  
Giuseppe De Socio, Perugia  
Canio Martinelli, Firenze  
Giustino Parruti, Pescara  
Francesca Vichi, Firenze

### Editorial Committee

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

### Editorial coordinator

Elena Ricci, Milano

### Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

### Editor

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

### Managing Director

Roberto Maestri

### Editorial Coordinator

Lorenza Gulli

### Graphic

Concreo Srl, Varese

### Printing

AGF Spa - Sesto Ulteriano (Mi)



ACID FREE

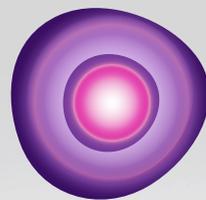
Pubblicazione registrata  
presso il Tribunale di Milano  
n. 314 del 17.11.2015  
Sped. in abb. Postale 70% - LO/MI

ISSN 2499-3638  
Journal of HIV and ageing

Progetto realizzato con educational grant di



Bristol-Myers Squibb



# Triumeq<sup>®</sup> ▼

dolutegravir/abacavir/  
lamivudina



Classe di rimborsabilità: H - Prezzo Ex-Factory (Iva Esclusa) 718,00\* € - Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)  
\*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente  
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.  
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco:  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

Depositato presso Agenzia Italiana del Farmaco in data: 16/02/2016 - Cod. ZINC: ITA/TRIM/0023/16



**viiV**  
Healthcare

# La valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti HIV positivi: scattare una foto o girare un film?

## Cardiovascular risk evaluation in HIV positive patients: taking a picture or making a movie?

**Paolo Maggi**

Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Bari

La co-morbilità cardiovascolare nei pazienti HIV positivi è un tema che continua ad animare il dibattito scientifico. Nonostante siano passati molti anni da quando questa problematica ha esordito e sia stata scritta un'infinità di lavori, solo alcune sono le certezze di cui disponiamo. Molte sono ancora le incertezze e i data gaps. Tra le relative certezze vi è il fatto che questi pazienti presentino un rischio di malattia cardiovascolare aumentato di 1.5-2 volte rispetto a quello di soggetti HIV negativi di pari età (1-10). Le ragioni sembrano essenzialmente legate tanto ad una maggiore prevalenza di fattori di rischio tradizionali, quanto ad una maggior esposizione all'infiammazione determinata dall'infezione cronica. (1-3). In questo, l'attivazione endoteliale sembra giocare un ruolo primario (4, 6). Da questo punto di vista, le attuali terapie antiretrovirali, potenti e con pochi effetti negativi sul metabolismo, dovrebbero oggi avere un effetto preventivo su questa co-morbilità, soprattutto se iniziate nelle prime fasi dell'infezione. Tuttavia nemmeno esse sembrano rappresentare la panacea, perché non riescono ad eliminare quello stato infiammatorio residuale che continua a determinare in questi pazienti un processo aterogenico accelerato. (6-9).

In questo clima scientifico il lavoro di Falasca e collaboratori (11) pubblicato nel numero attuale di JAH contribuisce indubbiamente ad arricchire il dibattito. Pur non essendo molto grande il numero di pazienti coinvolti nello studio, l'indagine è assai dettagliata. Il danno vascolare viene infatti analizzato tanto con indagini strumentali di tipo morfologico (ultrasonografia carotidea), quanto funzionale (vasodilatazione flusso-mediata). Viene inoltre esplorata la perdita di elasticità della parete arteriosa misurando la pulse wave velocity (PWV).

Dal punto di vista bio-umorale gli autori hanno valutato lo stato infiammatorio dei pazienti con lo studio della proteina C-reattiva ad alta sensibilità, della velocità di eritrosedimentazione (VES), dell'interleuchina 18 e 6 e dell'endotelina-1.

Il confronto con i pazienti HIV negativi ha confermato un comportamento atteso: i pazienti HIV positivi sono senz'altro a maggior rischio cardiovascolare. Questo si concretizza, nella casistica di Falasca, in valori più elevati di spessore mio-intimale, rigidità di parete arteriosa PWV e inferiore risposta alla dilatazione arteriosa flusso-mediata. Anche la forte correlazione inversa tra il numero di CD4+ e lo spessore mio-intimale, la correlazione diretta di questo valore con il numero di cellule CD8+, di interleuchina-6 e di endotelina-1, sono dati in linea con le idee che ormai abbiamo sul danno cardiovascolare: maggiore è il grado di depressione immunitaria e di infiammazione, più evidenti sono le lesioni endoteliali.

Meno atteso è stato probabilmente il risultato del confronto fra i pazienti naïve e quelli già in trattamento. I primi infatti mostrano livelli statisticamente più bassi di spessore mio-intimale e di indice di incremento, e una miglior risposta dilatativa all'ischemia. Gli autori, correttamente, sottolineano che il disegno trasversale dello studio e la dimensione del campione dei sottogruppi, principalmente quella dei pazienti naïve, non ha permesso un'analisi completa di alcune importanti variabili. Indipendentemente da ciò, essi ipotizzano che i pazienti con storia di terapia antiretrovirale possano avere un profilo di rischio cardiovascolare più sfavorevole a causa di disturbi metabolici iatrogeni o di più lunga durata dell'infezione da HIV.

Pur non potendo escludere questa ipotesi, è tuttavia probabile che il rischio cardiovascolare nei nostri pazienti

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Paolo Maggi**  
Clinica delle Malattie  
Infettive,  
Università degli Studi di Bari  
Piazza Giulio Cesare 11  
70124 Bari  
p\_maggi@yahoo.com

**Keywords:**  
Cardiovascular risk, HIV

**Potenziali conflitti  
di interesse:**  
Paolo Maggi ha ricevuto  
grants da AbbVie, BMS,  
Gilead Sciences, Janssen,  
MSD, ViiV Healthcare.

JHA 2017; 2(4): 85-86

DOI: 10.19198/JHA31437

possa essere correttamente inquadrato non scattando una foto, ma girando un film: qual è il livello di immunodeficit a cui i nostri pazienti iniziano il trattamento antiretrovirale? Per quanto tempo nella loro vita successiva sono stati esposti all'effetto di una carica virale residua o ad un livello sub-ottimale di CD4+? Quanto tempo della loro esistenza hanno trascorso in esposizione a farmaci antiretrovirali con impatto metabolico sfavorevole? E questo per limitarci alle sole variabili correlate all'infezione e al suo trattamento. Probabilmente è l'esposizione globale

al gioco perverso immunodeficit-immunoattivazione che conta nella progressione del danno endoteliale. Ed è questo che dovremmo esplorare.

Lo studio di Falasca ci dice che oggi abbiamo strumenti sufficienti per poter scandagliare questa co-morbidità nelle sue diverse sfaccettature e ci invoglia a proseguire su questa strada. Ma sarà opportuno studiare i pazienti per tutto il tempo che sarà necessario e con casistiche adeguate. I ricercatori italiani hanno oggi le competenze e i mezzi per poterlo fare meglio e prima dei colleghi di altre nazioni. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK. *Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4: 598-610.
2. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Friis-Moller N. *Risk of Cardiovascular Disease in an Aging HIV Population: Where Are We Now?* Curr HIV/AIDS Rep. 2015; 12: 375-87.
3. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. *HIV infection and the risk of acute myocardial infarction*. JAMA Intern Med. 2013; 173: 614-22.
4. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloir J, Tremblay CL. *Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec's public health insurance database*. J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 57: 245-53.
5. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, et al. *Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17: 491-501.
6. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. *Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis*. AIDS. 2009; 23: 1059-67.
7. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. *Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults*. J Infect Dis 2012; 205 Suppl 3: S375-82.
8. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. STACCATO Study Group. *HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial*. AIDS 2009; 23: 929-39.
9. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, et al. *INSIGHT SMART and ESPRIT study groups. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV*. AIDS 2010; 24: 697-706.
10. Sico JJ, Chang CC, So-Armah K, et al.; Veterans Aging Cohort Study. *HIV status and the risk of ischemic stroke among men*. Neurology 2015; 84: 1933-40.
11. Falasca K, Ucciferri C, Pontolillo M, Vecchiet J. *Disfunzione vascolare nei pazienti con infezione da HIV*. JHA 2017; 4: 87-93

# Disfunzione vascolare nei pazienti con infezione da HIV.

## Vascular Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients.

Katia Falasca<sup>1</sup>, Claudio Ucciferri<sup>1,2</sup>, Michela Pontolillo<sup>1</sup>, Jacopo Vecchiet<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio", Chieti

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università del Molise - Campobasso.

### Riassunto

La malattia cardiovascolare aterosclerotica è un crescente problema per il paziente con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Abbiamo arruolato 80 pazienti HIV+, 68 dei quali trattati con terapia antiretrovirale combinata (cART) e 12 naïve, abbinati per età, pressione sanguigna sistolica e diastolica a 82 soggetti sani. Abbiamo studiato lo spessore intima-media carotide (IMT), la dilatazione mediata dal flusso (FMD), la velocità dell'onda dell'impulso (PWV) e l'indice di aumento (Alx), come indici di aterosclerosi subclinica, nei pazienti HIV+ rispetto ai controlli non infetti e comparato parametri viroimmunologici, marcatori infiammatori, microalbuminuria e altri parametri biochimici.

Rispetto a soggetti non infetti, i soggetti HIV+ avevano valori più elevati di IMT, PWV e Alx (tutti  $p=0,0001$ ); e FMD inferiore ( $p=0,001$ ). Nel gruppo HIV+, i pazienti naïve avevano livelli statisticamente più bassi di IMT ( $p=0,02$ ) e Alx ( $p=0,042$ ) e FMD più elevati ( $p=0,032$ ) rispetto ai pazienti trattati con cART. Nel gruppo HIV+, i valori IMT erano significativamente correlati al numero di cellule CD4+ ( $r=-0,31$ ,  $p=0,008$ ) e CD8+ ( $r=0,261$ ,  $p=0,025$ ), interleuchina-6 ( $r=0,284$ ,  $p=0,015$ ) e endotelina-1 ( $r=0,302$ ,  $p=0,009$ ).

La disfunzione vascolare è più prevalente nei pazienti con infezione da HIV che nei soggetti sani. Inoltre, i pazienti trattati con cART hanno presentato valori di IMT e Alx più alti e valori inferiori rispetto ai pazienti naïve. I nostri dati supportano l'ipotesi che sia l'infezione da HIV che il trattamento cART siano fattori di rischio per l'arteriosclerosi accelerata.

### Abstract

*Atherosclerotic cardiovascular disease is an increasing concern for patient with human immunodeficiency virus (HIV) infection. We enrolled 80 HIV infected patients, 68 of whom treated with combined antiretroviral therapy (cART) and 12 therapy-naïve, matched for age, systolic and diastolic blood pressure with 82 healthy subjects. We investigated carotid intima-media thickness (IMT), flow-mediated dilation (FMD), pulse wave velocity (PWV) and the augmentation index (Alx), as indices of subclinical atherosclerosis, in HIV-infected patients compared with control, uninfected subjects, along with viro-immunological parameters, inflammatory markers, microalbuminuria and other biochemical parameters.*

*Compared with uninfected subjects, HIV-infected subjects had higher IMT, PWV and Alx values (all  $P=0.0001$ ); and lower FMD ( $P=0.001$ ). In the HIV+ group, naïve patients had statistically lower levels of IMT ( $P=0.02$ ), and Alx ( $P=0.042$ ) and higher FMD ( $P=0.032$ ) compared with cART-treated patients. In the HIV+ group, IMT values was significantly related to the number of CD4+ ( $r=-0.31$ ,  $P=0.008$ ) and CD8+ cells ( $r=0.261$ ,  $P=0.025$ ), interleukin-6 ( $r=0.284$ ,  $P=0.015$ ) and endotelin-1 ( $r=0.302$ ,  $P=0.009$ ).*

*Vascular dysfunction is more prevalent in HIV-infected than in healthy subjects. Furthermore, cART-treated patients featured higher IMT and Alx and lower FMD values than naïve patients. Our data support the hypothesis that both HIV infection and cART treatment are risk factors for accelerated arteriosclerosis.*

### Autore per la corrispondenza:

**Katia Falasca**  
Clinic of Infectious Diseases, Dept. of Medicine and Science of Aging. University "G. d'Annunzio" School of Medicine, Via dei Vestini 66013 Chieti - Italy  
[k.falasca@unich.it](mailto:k.falasca@unich.it)

### Keywords:

HIV infection; intima-media thickness; arterial stiffness; flow-mediated dilation; endothelial dysfunction; atherosclerosis.

### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(4): 87-93

DOI: 10.19198/JHA31438

### Introduzione

La malattia cardiovascolare aterosclerotica, causa di morbilità e mortalità nella popolazione generale, è un problema emergente anche nei pazienti HIV+. È stato riportato un aumento di eventi cardiovascolari (CVD) in pazienti HIV+ prima della disponibilità della terapia antiretrovirale (cART) (1, 2), e questo è diventato più rilevante dopo l'avvento della cART (3). I fattori che contribuiscono al CVD nella popolazione HIV+ includono uno stato

infiammatorio cronico secondario all'infezione, anomalie metaboliche correlate alla cART e, infine, l'insieme dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali (4, 5). Attualmente, la relazione tra l'aumentato CVD nei pazienti HIV+ e l'esposizione alla cART non è ben accertata. Dati precedenti riportarono una relazione diretta tra l'infiammazione vascolare e la dislipidemia dopo l'iniziazione della cART. Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti HIV+ trattati con cART, in particolare con gli inibitori

delle proteasi, sviluppano cambiamenti aterogeni nel profilo lipoproteico e segni di arteriosclerosi precoce. Tuttavia, se la terapia cART è di per sé un fattore di rischio per l'arteriosclerosi accelerata, rimane una questione controversa (6, 7).

Lo spessore intima-media dell'arteria carotide (IMT) è un marcatore surrogato per i danni aterosclerotici subclinici e rappresenta uno dei predittori di CVD nella popolazione generale e nei pazienti ipertesi, nonché in soggetti HIV+ (8, 9). Altri studi hanno dimostrato che la dilatazione mediata dal flusso (FMD) dell'arteria brachiale è chiaramente compromessa nei pazienti naive e migliora rapidamente in risposta alla cART (10, 11).

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli indici di disfunzione vascolare, valutati tramite la reattività vascolare brachiale, la rigidità arteriosa e IMT, in pazienti HIV+, sia naive che riceventi cART, confrontando entrambi i gruppi con soggetti HIV-.

## Materiali e metodi

### Popolazione in studio

Abbiamo reclutato 124 pazienti HIV+ seguiti dalla Clinica di Malattie Infettive della Università di Chieti, che sono stati esaminati durante i controlli di routine. Inoltre, abbiamo acquisito dati provenienti da 98 pazienti HIV-, visitati presso l'ambulatorio della Divisione Universitaria di Cardiologia dello stesso Ospedale Universitario. Dall'intera popolazione abbiamo escluso i pazienti con ipertensione (N=7), diabete (N=10), terapie speciali (cioè ketoconazolo, steroidi, ormone della crescita, testosterone o agente anabolizzante nei 6 mesi precedenti) (N=3), malattie cardiovascolari che potrebbero interferire con la cART, abuso di stupefacenti o infezione acuta nei 3 mesi precedenti (N=5), tutte condizioni potenzialmente associate ad alterazioni della funzione endoteliale. Per gli stessi motivi, i soggetti con abitudini di lavoro notturno (N=2) sono stati esclusi. Infine, anche i pazienti (N=9) con cART <12 mesi sono stati esclusi. La popolazione finale era composta da 162 pazienti, di cui 80 pazienti HIV+ (68 pazienti continuamente trattati con cART senza variazioni terapeutiche per > 12 mesi e 12 naive) e 82 soggetti sani HIV-.

La durata mediana dell'infezione da HIV è stata di 9 anni (intervallo da 1 a 25 anni). La modalità di infezione della popolazione era distribuita come segue: contatto eterosessuale 52,5%; contatto omosessuale 23,8%; contatto bisessuale 3,8%; uso di

droga iniettabile 20,1%. Sono stati valutati anche i fattori di rischio tradizionali, come storia familiare di ipertensione, abitudine tabagica, consumo di caffè/alcool e l'attività fisica.

È stato scelto il matching ratio caso:controllo 1:1, in grado di fornire informazioni sufficienti anche in piccoli studi relativi ai rischi relativi, come riportato in precedenza (12).

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara ed è stato eseguito in conformità con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki del 1964.

### Ultrasonografia carotidea

Gli esami ecografici dell'arteria carotidea comune, del bulbo e arteria carotide interna sono stati eseguiti in modo bilaterale utilizzando Philips EnVisor C (Philips Electronics, Andover, USA) dotato di un trasduttore lineare ad alta risoluzione a 10 MHz, in accordo con un precedente studio di Tatasciore (13), la procedura è stata ripetuta 3 volte per ogni parete (anteriore, laterale e posteriore), assumendo la media dei valori massimi di IMT ottenuti in ciascuna proiezione, come precedentemente descritto e validato (14). La distanza tra il bordo iniziale delle interfacce è stata misurata con i calibri ad ultrasuoni e la concordanza tra le letture indipendenti da parte degli operatori è stata precedentemente testata ( $k=0,92$ ).

### Valutazione della dilatazione mediata dal flusso

I diametri dell'arteria brachiale e le misurazioni della velocità del flusso sanguigno sono state effettuate usando una macchina a ultrasuoni Doppler (Philips EnVisor C - Philips Electronics, Andover, USA) dotata di un trasduttore lineare ad alta risoluzione (10 MHz), con soggetti in posizione supina. Un dispositivo personalizzato di tenuta del trasduttore è stato utilizzato per assicurare che il trasduttore fosse in posizione durante l'esame. È stata acquisita un'immagine longitudinale dell'arteria brachiale 5-10 cm prossimalmente alla fossa antecubitale e sono state effettuate misure del flusso sanguigno e del diametro di base. Dopo l'acquisizione delle misure basali, il flusso di sangue è stato occluso con un bracciale BP collocato sull'avambraccio e gonfiato per 5 minuti a valori di BP soprasistolici (da 200 a 250 mmHg). Dopo la deflazione del bracciale, sono stati misurati i diametri

dell'arteria brachiale e del flusso sanguigno per 3 min. La distanza tra il bordo iniziale delle interfacce è stata misurata con pinze a ultrasuoni. Tutte le immagini brachiali a ultrasuoni sono state registrate e analizzate dagli stessi investigatori, dove è stata precedentemente verificata la concordanza tra le letture indipendenti degli operatori ( $k=0.91$ ). La dilatazione mediata dal flusso (FMD) è stata calcolata utilizzando la seguente formula:  $FMD = (\text{diametro massimo} - \text{diametro basale}) / \text{diametro basale} \times 100$  (15).

#### **Analisi della rigidità arteriosa**

La rigidità arteriosa è stata valutata usando il tonometro PulsePen® (PP) (DiaTecne s.r.l., Milano, Italia), un dispositivo convalidato per l'analisi automatica non invasiva della velocità dell'onda (PWV) (16). La misura del PWV carotideo-femorale è generalmente accettata come metodo semplice e non invasivo, rapido e riproducibile per valutare la rigidità aortica. Il PWV misura il tempo di percorrenza dell'onda di impulso su una distanza nota e viene calcolata come la distanza tra le due posizioni del trasduttore di impulsi diviso per il ritardo temporale misurato tra l'ascesa di pressione in ogni sito. La distanza è stata valutata dalla differenza tra il nodo soprasternale dell'arteria femorale meno quello dell'arteria carotidea, utilizzando una misura a nastro situata nello stesso posto della sonda del tonometro. I valori più alti dell'indice di incremento (Alx, un marker di rigidità arteriosa definita come pressione di aumento diviso la pressione di impulso ed espresso in percentuale) indicano una maggiore riflessione dell'onda dalla periferia o un ritorno più recente dell'onda riflessa a seguito di un aumento del PWV (Attribuibile ad una maggiore rigidità arteriosa). Tuttavia, Alx è calcolato come rapporto tra la pressione di aumento (definita come la differenza tra la seconda e la prima pressione sistolica dei picchi) e la pressione dell'impulso, espressa in percentuale. L'Alx, valutato tramite PP, è stato anche precedentemente convalidato (16, 17).

#### **Protocollo**

Tutti gli studi sono stati eseguiti in un laboratorio a temperatura controllata (22° C a 26° C) dopo 15 minuti di riposo. La valutazione di base è stata effettuata dopo un digiuno notturno di 12h, astensione dall'alcool per 48 ore prima della visita

(quando applicabile), astensione dal fumo sia attivo che passivo e dalla caffeina nelle 12h antecedenti, supplementazione vitaminica per  $\geq 72h$  prima delle valutazioni.

#### **Marcatori virologici e immunologici**

Il conteggio delle cellule CD4+ e CD8+ è stato ottenuto mediante citometria a flusso. La carica virale plasmatica (HIV-RNA) è stato determinato utilizzando il metodo di reazione a catena di polimerasi "TaqMan" (Roche Molecular Diagnostics, Milano, Italia), con un limite di rilevazione  $>20$  copie di RNA HIV/ml di plasma.

#### **Analisi biochimiche**

Un campione di sangue venoso a digiuno è stato raccolto da tutti i partecipanti al momento del primo esame clinico per determinare i livelli plasmatici di glucosio, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), tasso di sedimentazione eritrosica (ESR). I test di routine di laboratorio sono stati eseguiti presso la Divisione di Patologia Clinica dell'Ospedale Universitario di Chieti.

La resistenza all'insulina è stata determinata utilizzando l'indice di valutazione del modello di omeostasi (HOMA-IR) con la seguente formula:  $(\text{livello di insulina a digiuno in } \mu\text{U/mL} \times \text{livello di glucosio in mmol/L}) / 22.5$ . La microalbuminuria è stata misurata su campioni di urina delle 24h raccolti per due giorni consecutivi usando un test immunonefelometrico (BN II System, Siemens Healthcare Diagnostics, Inc). Le misurazioni della cistatina sierica C sono state effettuate sui campioni di sangue fresco mediante un sistema nefelometrico BN II (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, USA), con un esame immunonefelometrico aumentato di particelle. Infine, i livelli plasmatici di interleuchina (IL) -18, IL-6 e endotelina-1 sono stati determinati mediante test immunosorbenti enzimatici (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

#### **Metodi statistici**

Le variabili continue sono state espresse come media  $\pm$  deviazione standard (SD). Le variabili di frequenza sono state espresse come percentuali. I soggetti sono stati analizzati per la demografia basale, i dati bioumorali, le variabili BP e gli indici di *target organ damage* (TOD) (IMT, FMD, PWV e Alx). Le differenze tra gruppi sono state valutate mediante l'utilizzo dei test Student t e Wilcoxon

Variabili	Pazienti HIV+ (n= 80)	Controlli (n= 82)	p
Età (aa)	46±6	47±10	NS
Sesso (M, %)	84	60	NS
Colesterolo totale (mg/dL)	196±39	202±39	NS
Trigliceridi (mg/dL)	181±138	110±60	0,0001
LDL-C (mg/dL)	115±36	120±36	NS
HDL-C (mg/dL)	45±14	60±26	0,0001
hsCRP (mg/dL)	0,46±0,38	0,12±0,15	0,0001
Microalbuminuria (mg/L)	4,5±8,9	0,8±0,4	0,0001
BP Sistolica (mmHg)	123,5±10,5	125,4±5,1	NS
BP Diastolica (mmHg)	80,2±7,3	79,6±5,7	NS
IMT (mm)	0,067±0,016	0,052±0,011	0,0001
FMD (%)	8,50±11,56	14,61±9,68	0,0001
PWV (m/s)	8,06±2,80	6,66±2,29	0,001
Alx (%)	17,35±10,66	11,27±10,45	0,0001

**Tabella 1.** Parametri basali delle caratteristiche demografiche, biochimiche e pressori dei pazienti HIV+ e controlli sani.

Variabili	Pazienti HIV+ con cART (n= 68)	Pazienti HIV+ naive (n= 12)	p
Età (aa)	47±10	42±9	NS
Sesso (M, %)	85	75	0,001
BP Sistolica (mmHg)	123,1±10,5	125,9±10,7	NS
BP Diastolica (mmHg)	80,6±7,5	77,9±5,5	NS
Colesterolo Totale (mg/dL)	200±39	171±28	0,005
Trigliceridi (mg/dL)	178±120	199±221	NS
LDL-C (mg/dL)	118±36	93±31	0,02
HDL-C (mg/dL)	46±14	38±12	0,048
hsCRP (mg/dL)	0,48±0,41	0,34±0,11	0,022
Microalbuminuria (mg/L)	4,3±8,7	5,4±10,1	NS
VES (mm/h)	11,1±11,1	13,7±10,2	NS
Cistatin C (mg/L)	0,77±0,20	0,60±0,38	0,019
Glicemia (mg/dL)	89,4±26,5	87,7±14,8	NS
Insulinemia (microU/L)	13,0±11,1	13,1±11,2	NS
HOMA-IR	2,92±2,92	2,78±2,92	NS
IL-6 (pg/mL)	4,55±2,41	3,35±1,54	0,034
IL-18 (pg/mL)	361,1±148,1	392,3±117,4	NS
Endotelina-1 (pg/mL)	15,35±2,20	13,64±3,17	0,024
IMT (mm)	0,068±0,017	0,057±0,012	0,02
FMD (%)	7,34±10,35	15,07±15,89	0,032
PWV (m/s)	8,09±2,87	7,87±2,45	NS
Alx (%)	18,35±10,22	11,58±11,77	0,042

**Tabella 2.** Parametri basali delle caratteristiche demografiche, biochimiche e pressori dei pazienti HIV+ in cART e HIV naive.

per le variabili continue distribuite in maniera normale e non normale, rispettivamente. Il test  $\chi^2$  è stato utilizzato per confrontare le variabili categoriali. I coefficienti di correlazione di Pearson o Spearman, come opportuno, hanno esaminato il grado di associazione tra le variabili esaminate. I limiti di significatività statistica sono stati fissati a  $p < 0,05$ . L'analisi statistica è stata eseguita con l'aiuto del software statistico SPSS release 18.0 (SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois).

## Risultati

Le caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti affetti da HIV e dei soggetti di controllo sono riportate nella *Tabella 1*. I due gruppi sono stati abbinati sulla base dell'età, sesso, pressione arteriosa sistolica e diastolica. Il colesterolo totale e il colesterolo LDL non differivano tra i gruppi. I pazienti HIV+ avevano un HDL-C inferiore ( $p=0,0001$ ) e trigliceridi significativamente più alti ( $p=0,0001$ ), hsCRP ( $p=0,0001$ ) e microalbuminuria ( $p=0,0001$ ). Inoltre, i pazienti con HIV + presentavano valori IMT significativamente più elevati ( $p=0,0001$ ), PWV ( $p=0,001$ ) e Alx ( $p=0,0001$ ), mentre FMD ( $p=0,0001$ ) era minore in HIV + rispetto ai soggetti di controllo (*Tabella 1*), indicando un coinvolgimento aterosclerotico subclinico in tali pazienti.

Riferendoci solo al gruppo HIV+, i pazienti con cART avevano una conta di CD4+ di  $569 \pm 257$  cellule/ $\mu$ L, CD8+  $928 \pm 415$  cellule/ $\mu$ L. L'80% dei pazienti aveva HIV-RNA non rilevato, ma in tutti i pazienti l'HIV-RNA era  $< 400$  copie/ml. Il gruppo HIV+ naive ha mostrato un quantitativo di CD4+ di  $441 \pm 152$  cellule/ $\mu$ L, un quantitativo di CD8+ di  $1000 \pm 512$  cellule/ $\mu$ L e HIV-RNA medio di  $1,2 \times 10^5$  copie/ml. Inoltre, il gruppo HIV+ in cART presentava livelli significativamente più alti di colesterolo totale ( $p=0,005$ ), HDL-C ( $p=0,048$ ), LDL-C ( $p=0,02$ ), hsCRP ( $p=0,022$ ), IL-6 ( $p=0,034$ ), endotelina-1 ( $p=0,024$ ) e cistatina C ( $p=0,019$ ) rispetto al gruppo HIV+ naive.

Nel gruppo cART i pazienti valutati sulla base della durata della terapia non hanno mostrato differenze statisticamente significative, ma solo un aumento del valore dell'IMT con l'aumentare della durata del trattamento.

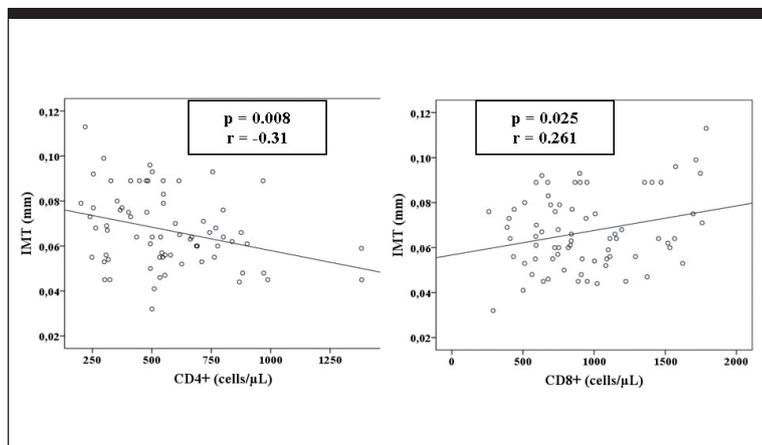
Per quanto riguarda il danno degli organi bersaglio, i pazienti con cART hanno mostrato livelli significativamente più alti di IMT ( $p=0,02$ ) e Alx ( $p=0,042$ ) e livelli inferiori di FMD ( $p=0,032$ ) rispetto ai pazienti naive (*Tabella 2*).

Analizzando l'intero gruppo HIV+, il conteggio delle cellule CD4+ era significativamente e inversamente correlato all'IMT ( $r=-0,31$ ,  $p=0,008$ ), mentre il conteggio di CD8+ era direttamente correlato all'IMT ( $r=0,261$ ,  $p=0,025$ ), come mostrato in *Figura 1*. Pertanto, l'IL-6 e l'endotelina-1 erano correlati in modo significativo e positivamente con IMT ( $r=0,284$  e  $p=0,015$ ,  $r=0,302$  e  $p=0,009$  rispettivamente), come mostrato nella *Figura 2*. Infine, analizzando disgiuntamente i gruppi HIV+-cART e HIV+ naive, il numero dei CD4+ è significativamente e inversamente correlato all'IMT ( $R=-0,329$ ,  $p=0,006$ ), e il numero di CD8+ era direttamente correlato all'IMT ( $r=0,308$ ,  $p=0,011$ ) nel gruppo HIV+ -cART; mentre nessuna correlazione significativa è stata riscontrata tra CD4+, CD8+ e IMT nel gruppo HIV+ naive (dati non mostrati). Inoltre, abbiamo valutato l'influenza della durata della malattia (dal momento della diagnosi) e classe CDC, è stato notato non esserci una significativa correlazione tra il grado di classificazione CDC e TOD (dati non mostrati).

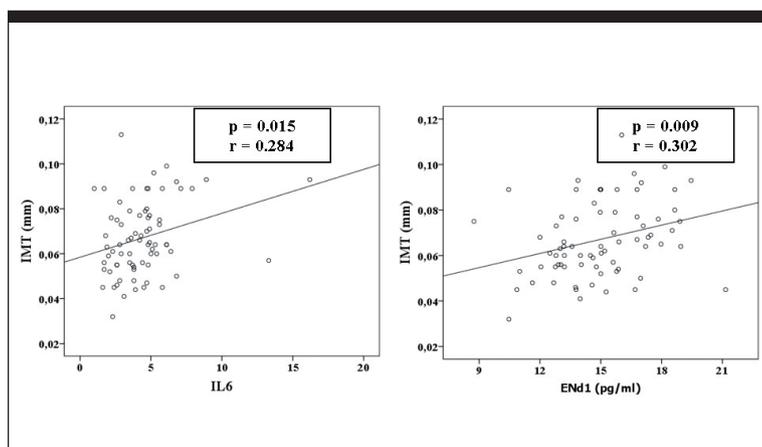
## Discussione

In questo studio, i pazienti HIV+ hanno mostrato valori significativamente più alti di IMT, PWV, Aix e valori inferiori di FMD rispetto a un gruppo-controllo HIV-. Questi risultati sono interessanti perché la rigidità arteriosa, la dilatazione mediata dal flusso e in particolare l'IMT sono riconosciuti come marcatori per CVD e aterosclerosi subclinica (18). Come riportato, la prevenzione delle CVD indotte da cART non dovrebbe essere concentrata esclusivamente sull'aterosclerosi, ma anche sul fenotipo pro-trombotico indotto dalla terapia (19). Nella nostra analisi, come previsto, il profilo lipidico e lo stato infiammatorio sono risultati alterati nei soggetti HIV+ rispetto ai controlli non infetti, e nei pazienti HIV+ con cART rispetto ai pazienti HIV+ naive. Inoltre, i pazienti HIV+ trattati con ART hanno mostrato valori più alti di IL-6 e endotelina-1. Tutti questi risultati sono in accordo con i marker precoci di danno vascolare, come valutato dall'IMT, FMD e Aix.

La misurazione di FMD, fornisce una misura vascolare integrata che può aiutare nella previsione delle alterazioni strutturali e rappresenta una potenziale misura a breve/medio termine per valutare le strategie di prevenzione. Nel presente studio, i valori di FMD sono stati significativamente inferiori



**Figura 1.** Relazione tra IMT e CD4+ (pannello a sinistra) e CD8+ (pannello a destra).



**Figura 2.** Relazione tra IMT e IL-6 (pannello a sinistra) e END1 (pannello a destra).

ri nei pazienti HIV+ rispetto ai controlli, e l'FMD è stata anche più bassa nei pazienti HIV+ con cART rispetto ai pazienti affetti da HIV + naive.

Evidenza diretta di una relazione tra funzione endoteliale e misure più definitive di rigidità arteriosa è stata fornita da studi approfonditi in pazienti con malattia vascolare e vari fattori di rischio. D'altro canto, la relazione tra PWV, l'attuale misura "gold-standard" della rigidità arteriosa, e danni vascolari aterosclerosi precoci valutati con IMT non è ancora chiara e stabilita (20). È evidente che la diminuzione dell'elasticità o l'aumento della rigidità arteriosa nei soggetti normotensivi e pre-ipertesi aumenta il rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa (21).

Nel nostro studio, il PWV non era diverso tra i pazienti HIV+ trattati con cART e pazienti naive,

mentre l'Alx era più basso in HIV+ naïve. Poiché il contributo dell'HIV alla CVD è difficile da distinguere dal ruolo dei fattori di rischio cardiovascolari classici e da farmaci antiretrovirali, abbiamo esaminato sia i pazienti con HIV+ naïve e pazienti trattati con le diverse classi di terapia antiretrovirale. I soggetti di controllo sono stati accuratamente accoppiati per età, sesso e pressione sanguigna per ridurre gli effetti confondenti di queste condizioni sui risultati dello studio.

In definitiva, nel nostro studio i pazienti trattati con cART hanno mostrato una maggiore IMT e Alx, mentre l'FMD era diminuita. Non è chiaro se questi risultati siano dovuti alla durata della malattia o ad un effetto dannoso della cART. La relativa dimensione del campione non consentiva di eseguire un'analisi dell'uso di farmaci precedenti, che potrebbero influenzare la risposta attuale. Abbiamo trovato una forte correlazione inversa tra il numero di CD4+ e IMT, mentre IMT era direttamente correlata al numero di cellule CD8+ nei pazienti HIV+ nel nostro studio. Questo risultato suggerisce che maggiore è il grado di depressione immunitaria, peggiori sono le lesioni endoteliali. Questo supporta l'ipotesi che l'immunodepressione HIV-relata possa di per sé contribuire ad accelerare l'aterosclerosi.

La correlazione inversa tra IMT e CD4 + è stata confermata anche nei pazienti trattati con cART, ma non nei pazienti naïve. Infine, nei pazienti HIV+

trattati con cART, IMT era correlata con IL-6, una citochina proinfiammatoria, e ET-1, peptide proinfiammatorio, vasocostrittore e mitogeno. L'endotelio può essere attivato direttamente da HIV o da proteine associate, o indirettamente attraverso una cascata infiammatoria innescata dall'HIV. Sebbene la cART possa ridurre l'attivazione endoteliale sopprimendo l'HIV (22, 23), i nostri risultati sembrano suggerire che il trattamento possa peggiorare la disfunzione endoteliale attraverso effetti collaterali metabolici.

Il nostro studio ha diversi limiti. In primo luogo, il suo disegno trasversale non ha permesso di indagare sulla progressione delle risposte vascolari anomale nel tempo. Infine, la dimensione del campione dei nostri sottogruppi, principalmente quella dei pazienti naïve, potrebbe essere stata insufficiente per individuare piccole differenze nelle proprietà arteriose.

## Conclusioni

I nostri dati confermano che i pazienti HIV+ hanno un danno aterosclerotico subclinico più elevato rispetto ai soggetti HIV-. Analizzando l'intero gruppo HIV+, i pazienti trattati con cART hanno mostrato un danno endoteliale superiore rispetto a soggetti naïve, questo sottolinea il legame tra una esposizione a trattamenti che causano un disturbo metabolico e una probabile più lunga durata dell'infezione da HIV. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Cammarosano C, Lewis W. *Cardiac lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 703-6.
2. Kaplan RC, Hanna DB, Kizer JR. *Recent Insights Into Cardiovascular Disease (CVD) Risk Among HIV-Infected Adults*. Curr HIV/AIDS Rep 2016; 13: 44-52.
3. Muyanja D, Muzoora C, Muyingo A, Muyindike W, Siedner MJ. *High Prevalence of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease Risk Among People with HIV on Stable ART in Southwestern Uganda*. AIDS Patient Care STDS 2016; 30: 4-10.
4. Mashinya F, Alberts M, Van Geertruyden JP, Colebunders R. *Assessment of cardiovascular risk factors in people with HIV infection treated with ART in rural South Africa: a cross sectional study*. AIDS Res Ther 2015; 12: 42.
5. Currier JS, Stein JH. *HIV and atherosclerosis: moving from associations to mechanisms and interventions*. Ann Intern Med 2014; 160: 509-10.
6. Grinspoon SK. *Cardiovascular disease in HIV: traditional and nontraditional risk factors*. Top Antivir Med 2014; 22: 676-9.
7. Ucciferri C, Falasca K, Vignale F, Di Nicola M, Vecchiet J. *Long term effect of telmisartan in HIV-positive male patients with high blood pressure*. Braz J Infect Dis 2015; 19: 668-9.
8. Schillaci G, Maggi P, Madeddu G, et al. *Symmetric ambulatory arterial stiffness index and 24-h pulse pressure in HIV infection: results of a nationwide cross-sectional study*. J Hypertens 2013; 31: 560-7; discussion 567.
9. Schillaci G, Pucci G, De Socio GV. *HIV infection and antiretroviral treatment: a "two-hit" model for arterial stiffness?* Am J Hypertens 2009; 22: 817-8.
10. Calza L, Verucchi G, Pocaterra D, et al. *Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of carotid atherosclerosis in patients with HIV-1 infection*. Int J STD AIDS 2009; 20: 683-9.
11. De Socio GV, Martinelli C, Ricci E, et al. *Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study*. Int J STD AIDS 2010; 21: 267-72.

12. Breslow L. *From cancer research to cancer control*. Prog Clin Biol Res 1983; 120: 1-19.
13. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. *Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects*. Hypertension 2007; 50: 325-32.
14. Puato M, Palatini P, Zanardo M, et al. *Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension*. Hypertension 2008; 51: 1300-5.
15. Harris RA. *FMD, reproducibility, and acute exercise in the obese: are the results confounded?* Eur J Appl Physiol 2010; 109: 357-8.
16. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. *Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device*. J Hypertens 2004; 22: 2285-93.
17. Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A, et al. *Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese*. Hypertension 2009; 54: 421-6.
18. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. *Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)*. Eur Heart J 2010; 31: 2041-8.
19. de Saint Martin L, Pasquier E, Vandhuick O, et al. *Correlations between carotid IMT, factor VIII activity level and metabolic disturbances: a cardio-vascular risk factor in the HIV positive persons*. Curr HIV Res 2007; 5: 361-4.
20. Teofili L, Iachininoto MG, Capodimonti S, et al. *Endothelial progenitor cell trafficking in human immunodeficiency virus-infected persons*. AIDS 2010; 24: 2443-50.
21. Falasca K, Ucciferri C, Manzoli L, et al. *Metabolic syndrome and cardiovascular risk in HIV-infected patients with lipodystrophy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2007; 20: 519-27.
22. Falasca K, Manigrasso MR, Racciatti D, et al. *Associations between hypertriglyceridemia and serum ghrelin, adiponectin, and IL-18 levels in HIV-infected patients*. Ann Clin Lab Sci 2006; 36: 59-66.
23. Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, et al. *Cystatin C, adipokines and cardiovascular risk in HIV infected patients*. Curr HIV Res 2010; 8: 405-10.

# Polifarmacia nei pazienti HIV positivi: livelli di aderenza alla ART e ai farmaci non antivirali.

## Polypharmacy in HIV-infected patients: levels of adherence to ART and non antiviral drugs.

Angela Calamo<sup>1</sup>, Claudia Marotta<sup>2</sup>, Giuseppina De Vita<sup>1</sup>, Nicolò De Gennaro<sup>1</sup>, Francesco Di Gennaro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Diseases, University of Bari, Bari, Italy

<sup>2</sup> Department of Science for Health Promotion and Mother-Child Care "G. D'Alessandro", University of Palermo, Palermo, Italy.

### Autore per la corrispondenza:

**Angela Calamo**  
Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Bari  
Piazza Giulio Cesare, 11  
70124 Bari  
angelacalamo@libero.it

### Keywords:

HIV, ART, polypharmacy, adherence, chronic non-communicable diseases.

### Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(4): 94-96

DOI: 10.19198/JHA31439

### Riassunto

La prospettiva di vita dei pazienti sieropositivi è significativamente migliorata nelle ultime due decadi. Molte persone con infezione da HIV vivono meglio e più a lungo grazie alla terapia antiretrovirale (ART). Tuttavia, l'aumento delle patologie di tipo cronico e non trasmissibili con l'avanzare dell'età complica il management dei pazienti HIV positivi. Abbiamo pertanto considerato i diversi tipi di farmaci assunti per le varie comorbidità dai nostri pazienti sieropositivi, il totale *pill burden* giornaliero e i diversi livelli di aderenza alla ART rispetto alle altre terapie in un campione di 401 pazienti che hanno riferito ai nostri ambulatori da gennaio a giugno 2017. Di questi, 371/401 (92,5%) pazienti erano aderenti alla ART (>=90%) e 121/401 (30,1%) erano in *single tablet regimen*. Nel gruppo dei pazienti aderenti alla ART non sono state riscontrate differenze statisticamente significative con l'aderenza ai farmaci non antivirali, eccetto che per le vitamine. Infatti solo il 57,8% (N=133) era aderente al trattamento con questo genere di farmaci (p<0,001).

### Abstract

*The perspective for people living with HIV has significantly improved over the past two decades. Many HIV-positive people live longer and with a better quality of life when on antiretroviral therapy (ART). However, an increase of chronic non-communicable diseases is observed due to ageing that complicates the management of HIV patients (pts). We evaluated the rate of polypharmacy due to different comorbidities, the daily total pill burden and the different levels of adherence to ART and other drugs among a sample of 401 HIV pts referred to our outpatient service from January to June 20. 371/401 (92.5%) pts were adherent to ART (>=90%), and 121/401 (30.1%) were taking a single tablet regimen. In the group of pts adherent to ART, there were no statistically significant differences in adherence to non antiviral drugs according to therapeutic classes, except for vitamins: only 57.8% (N=133) was adherent to co-treatments with this kind of drugs (p<0.001).*

### Introduzione

La prospettiva di vita dei pazienti sieropositivi è significativamente aumentata nelle ultime due decadi, in quanto la terapia antiretrovirale (ART) di combinazione ha drasticamente migliorato la prognosi dell'infezione da HIV. Questo cambiamento ha condotto a una riduzione degli eventi AIDS-relati, ma anche un proporzionale aumento della mortalità legato alle patologie non HIV-correlate, principalmente cardiovascolari, epatiche, polmonari e tumori non AIDS definenti (1). Molte persone con infezione da HIV che assumono costantemente la terapia antiretrovirale vivono più a lungo e mostrano una migliore qualità di vita; un inferiore *pill burden* ha inoltre migliorato l'aderenza alla ART dei pazienti HIV positivi (2). Tuttavia, con l'avanzare dell'età, si osserva un aumento delle patologie croniche

non trasmissibili che complica la gestione di questi pazienti (3). Spesso alla ART assunta dal paziente si aggiunge la necessità effettuare trattamenti per le comorbidità di tipo cronico e ciò aumenta il rischio di trovarsi nella condizione della cosiddetta "polifarmacia" (4). Abbiamo pertanto considerato i diversi tipi di farmaci assunti per le varie comorbidità dai nostri pazienti sieropositivi, il totale *pill burden* giornaliero e i diversi livelli di aderenza alla ART rispetto alle altre terapie. Quanto di quello che noi medici prescriviamo è in realtà assunto dai pazienti? Questa la domanda che ha mosso il nostro lavoro.

### Materiali e metodi

Uno studio trasversale è stato condotto tra i pazienti HIV positivi che hanno riferito ai nostri ambulatori da gennaio a giugno 2017.

Abbiamo raccolto dati inerenti fattori socio demografici, riguardanti la storia clinica dell'infezione da HIV, il tipo di ART assunta e i farmaci per le diverse comorbidità, quindi ricavato il totale *bill burden* giornaliero. Abbiamo incluso i farmaci per le più comuni patologie che affliggono la popolazione generale: ipertensione e malattie cardiovascolari, gastrointestinali, neurologiche e psichiatriche, diabete mellito, disordini del metabolismo lipidico, ipovitaminosi, profilassi delle infezioni opportunistiche. Un gruppo a parte era composto dalle patologie non identificabili in nessuna di queste grandi classi e individuate come "altre".

L'aderenza dei pazienti ai diversi farmaci è stata valutata tramite una intervista dettagliata che ci ha permesso di stratificare in due livelli:  $\geq 90\%$  o  $< 90\%$ , in base al fatto che i farmaci fossero dimenticati per un numero rispettivamente maggiore o inferiore a tre giorni mensili. L'associazione fra i livelli di aderenza e variabili selezionate è stata analizzata usando il Chi-square test, dove la significatività era fissata a  $p < 0,05$ . L'analisi dei dati è stata effettuata con il software STATA13.0.

### Risultati

Sono stati arruolati 401 pazienti (78% maschi, età media 48 anni), di questi 371/401 (93%) pazienti erano aderenti alla ART e 121/401 (30.1%) erano in *single tablet regimen* (STR).

I fattori socio demografici, epidemiologici e i dati clinici dei pazienti sono riassunti nella *Tabella 1*.

È emerso che una inferiore aderenza alla ART era associata a un basso livello di istruzione, al vivere da soli e all'essere disoccupati. Il 71,8% (N=288) dei pazienti riceveva almeno un'altra terapia (includendo le vitamine e la profilassi delle infezioni opportunistiche), con una conta totale di 4,5 compresse per persona (intervallo 1-17). Oltre la metà dei pazienti (55%, N=221) dall'inizio della ART aveva cambiato da 2 a 5 regimi terapeutici; la percentuale degli stessi in terapia per le diverse comorbidità è mostrata nella *Figura 1*. Nel gruppo dei pazienti aderenti alla ART non sono state riscontrate differenze statisticamente significative con l'aderenza ai farmaci non antivirali, eccetto che per le vitamine. Infatti solo il 57,8% (N=133) era aderente al trattamento con questo genere di farmaci ( $p < 0,001$ ).

Il numero limitato di pazienti non aderenti alla ART (N=26) non ha permesso di stabilire una associazione con i livelli di aderenza agli altri farmaci.

		Livello di aderenza alla ART	
		Sì ( $\geq 90\%$ gg/mese) N=282	No ( $< 90\%$ gg/mese) N=18
Nazionalità italiana	Sì	267 (94,6)	16 (88,9)
	No	15 (5,4)	2 (11,1)
Modalità di acquisizione HIV	Eterosessuale	130 (46,1)	9 (50,0)
	Omosessuale	87 (30,9)	2 (11,3)
	Uso di droghe e.v.	57 (20,2)	6 (30,0)
	Altro	8 (2,8)	1 (5,7)
Coinfezione HCV	Sì	67 (23,7)	6 (33,3)
	No	214 (76,3)	12 (66,6)
AIDS	Sì	47 (16,7)	6 (33,3)
	No	229 (83,3)	12 (66,6)
HIV-RNA (25cp/ml)	No	251 (89,0)	14 (77,8)
	Sì	31 (11,0)	4 (22,2)
Durata ART	<5 anni	94 (33,3)	3 (16,7)
	$\geq 5$ anni	188 (66,6)	15 (83,3)
Sesso	Uomini	222 (78,7)	14 (77,8)
	Donne	60 (21,3)	4 (22,2)
Età	<40	61 (21,6)	5 (27,8)
	40-60	185 (65,6)	11 (61,1)
	>60	36 (12,8)	2 (11,1)
Istruzione	<8 anni	139 (49,2)	13 (72,7)
	$\geq 8$ anni	143 (50,8)	5 (27,8)
Co-abitazione	Sì	78 (27,6)	1 (5,5)
	No	204 (72,4)	17 (94,5)
Attività lavorativa	Impiegato	181 (64,2)	16 (88,9)
	Disoccupato	101 (35,8)	2 (11,1)

Tabella 1. Fattori socio demografici, epidemiologici e clinici correlati con l'aderenza alla ART.

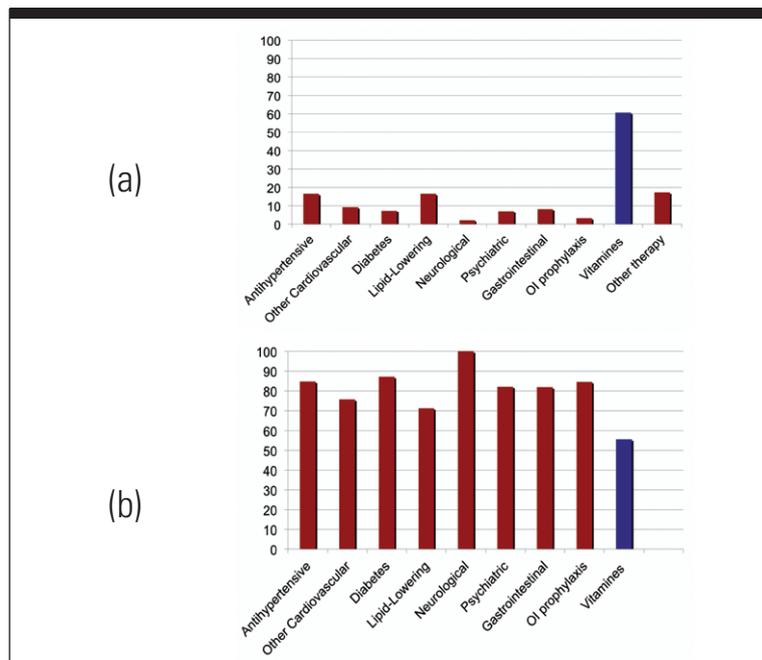


Figura 1. Proporzioni delle comorbidità (a) e relativi livelli di aderenza (b).

Nel gruppo di pazienti con alta aderenza alla ART, l'86,7% aveva una carica virale non rilevabile, che era invece presente nel 73% dei pazienti non aderenti.

### Discussione

Le linee guida del trattamento antiretrovirale (5,6), nel contesto della stabile soppressione virologica, suggeriscono di ottimizzare la ART al fine di ridurre o prevenire la tossicità farmacologica e di migliorare l'aderenza attraverso la riduzione del numero giornaliero di compresse.

Spesso alla ART assunta dal paziente si aggiunge la necessità effettuare trattamenti per le comorbidità di tipo cronico e ciò aumenta il rischio di trovarsi nella condizione della cosiddetta "polifarmacia" (4). Questa condizione, per i soggetti più fragili, potrebbe inoltre favorire il fenomeno della cosiddetta "pill aversion". Quest'ultima è definita come la difficoltà ad ingoiare le compresse senza che vi sia una causa medica ben identificata e connessa allo stato ansioso che genera la stessa azione deglutitoria. Tale fenomeno, ampiamente studiato nella popolazione pediatrica, inizia ad essere oggetto di studio anche nei pazienti adulti con elevato pill burden e negli

HIV positivi potrebbe rappresentare una barriera al mantenimento nel tempo della soppressione virologica (7).

Dal nostro studio è emerso che una elevata percentuale di pazienti si mostrava aderente alla ART e alle altre terapie. Elevati livelli di aderenza erano correlati con un elevato livello di istruzione, con il co-abitare ed avere uno stabile impiego. A fronte di una continua riduzione del numero di compresse per la ART, oltre la metà dei pazienti (71.8%) si sottoponeva ad altre terapie con un pill burden giornaliero notevole (>4). Ovviamente un campione più numeroso è necessario al fine di verificare i livelli di aderenza alle diverse classi di farmaci, pertanto il nostro studio proseguirà nel tempo con l'obiettivo di raggiungere un totale complessivo di circa 800 pazienti.

### Ringraziamenti

Si ringraziano tutti i medici e gli infermieri del Day Hospital e dell'ambulatorio HIV della Clinica Malattie Infettive del Policlinico di Bari per il contributo dato nella gestione dei pazienti e nell'opera di raccolta dei dati clinici a supporto del presente lavoro. ■

### BIBLIOGRAFIA

1. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. *Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 27-34.
2. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. *Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV.* BMJ Open 2013; 3: pii: e003028.
3. Smith M., Brinkman K, Geerlings S, et al.; ATHENA observational cohort. *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modeling study.* Lancet Infect Dis 2015; 15: 810-8
4. Zhou S, Martin K, Corbett A, et al. *Total daily pill burden in HIV-infected patients in the southern United States.* AIDS Patient Care STDS 2014 Jun; 28: 311-7.
5. DHHS. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected Adults and Adolescent 2016;* available on <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>. Ultimo accesso in data 12/11/2017
6. *European Aids Clinical Society. Guidelines Version 8.0 October 2017,* available at [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf). Ultimo accesso in data 12/11/2017
7. Nachega JB, Parient JJ, Uthman OA, et al. *Lower pill burden and once-daily dosing antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Clin Infect Dis; 58: 1297-1307.

# Impatto del fumo di sigaretta sulla mortalità a 10 anni in una coorte di pazienti con infezione da HIV.

The impact of smoking habit on mortality in ten years of follow-up.  
A study cohort on HIV-infected patients.

**Giuseppe Vittorio De Socio**

Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; Italy.

## Riassunto

L'abitudine al fumo di sigaretta, è un fattore di rischio maggiore molto diffuso tra i soggetti HIV-positivi, con una prevalenza compresa tra il 40% e il 75%. L'obiettivo di questo studio è stato quello di confrontare la mortalità globale in una coorte di soggetti HIV-infetti distinti in fumatori e non fumatori.

Studio longitudinale di coorte. La mortalità globale è stata valutata, presso l'ambulatorio di malattie infettive di Perugia, in 369 pazienti HIV-positivi arruolati nel 2004, che sono stati seguiti per un tempo mediano di 10.0 anni (intervallo 1-10). Gli eventi "morte" sono stati classificati in 5 gruppi: malattia epatica, Neoplasie, AIDS, malattie cardiovascolari, altro. L'analisi di sopravvivenza è stata fatta con il modello di Cox.

Su 3097 anni persona di follow-up, abbiamo osservato un totale di 62 decessi. La mortalità globale è stata pari a 20/1000 anni persona di follow-up. Le cause di morte sono risultate come segue: per malattia epatica (18), per neoplasie (14), per AIDS (11); per causa cardiovascolare (9) e altre (10). La mortalità con il modello di Cox è risultata significativamente più alta nei fumatori rispetto ai non fumatori HIV-infetti ( $p=0,006$ ). L'abitudine al fumo di sigaretta è un predittore di mortalità globale in una coorte contemporanea di soggetti HIV positivi osservati nella vita reale. Gli interventi che hanno l'obiettivo di ridurre l'abitudine al fumo di sigaretta tra gli HIV-positivi sono certamente prioritari.

## Abstract

*Smoking habit is very common major risk factor among HIV-positive subjects, with a prevalence ranging between 40% and 75%. The aim of the study was to assess the global mortality in a cohort of HIV infected patients comparing smokers versus non smokers subjects.*

*The study was an observational longitudinal cohort study. The global mortality was assessed in 369 consecutive HIV-positive participants enrolled in 2004 at Infectious Diseases outpatients clinic, who were followed for a median of 10.0 years (range, 1-10). Death events were classified in 5 groups: liver diseases, malignancies, AIDS-related, cardiovascular, others. The survival analysis was performed by Cox model.*

*Over 3097 person-years of follow-up, we observed a total of 62 deaths. All-cause death rate was 20/1000 person-years of follow-up. Causes of death included liver diseases (18), malignancies (14), AIDS-related (11); cardiovascular (9) and others (10). In a Cox analysis, the mortality was significantly higher in smokers compared with non smokers HIV-infected subjects ( $p=0.006$ ).*

*Smoking habit is a predictor of global mortality in real-life contemporary Italian cohort of HIV-positive patients. Interventions addressed at the reduction of smoking habits among HIV positive are actually priority.*

**Autore per la corrispondenza:**

**Giuseppe V. L. De Socio**  
MD, PhD  
Clinica di Malattie Infettive  
Azienda Ospedaliera di Perugia  
Piazzale Menghini 1  
06129 Perugia, Italy  
giuseppedesocio@yahoo.it

**Keywords:**  
smoking habits, HIV, Cardiovascular diseases, tabacco, mortality, cancer.

**Potenziali conflitti di interesse:** nessuno

JHA 2017; 2(4): 97-101

DOI: 10.19198/JHA31440

## Introduzione

Le indicazioni al trattamento dell'infezione da HIV sono state estese a tutti i pazienti per i benefici dimostrati sia sulla sopravvivenza globale HIV relata che per quella non HIV relata (1). Le co-patologie non direttamente connesse all'infezione da HIV hanno acquisito un ruolo primario nella gestione dei pazienti HIV positivi, infatti studi di confronto

con la popolazione generale hanno mostrato una maggiore incidenza nella popolazione HIV-infetta, di patologia cardiovascolare, neoplastica, ossea, renale, polmonare e complessivamente un processo di invecchiamento più accelerato; così i soggetti HIV infetti hanno poli-patologie e assumono molti farmaci (2). Gli interventi di prevenzione che possono avere un impatto importante sulla salute

dovrebbero indirizzarsi verso i fattori di rischio che contribuiscono maggiormente allo sviluppo delle principali co-patologie. Il fumo di sigaretta è certamente un fattore di rischio che può influenzare in modo determinante la sopravvivenza e la qualità della vita.

L'abitudine al fumo di sigaretta, è infatti un fattore di rischio maggiore sia per le patologie cardiovascolari che per neoplasie polmonari e per la bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), è una abitudine molto diffusa tra i soggetti HIV-positivi, con una prevalenza compresa tra il 40% e il 75%, nettamente superiore rispetto a quella della popolazione generale (3). Gli interventi per la riduzione del fumo di sigaretta hanno importanti e ben documentate ricadute sulla salute pubblica (4). Nella gestione dei pazienti HIV positivi, un'attenzione crescente è stata posta a questo problema anche in Italia (5). L'obiettivo del presente studio è quello di valutare quanto l'essere fumatore ha influenzato realmente la mortalità globale in una popolazione di soggetti HIV positivi, seguiti presso un centro italiano di Malattie Infettive, in dieci anni di osservazione.

## Materiali e metodi

### Disegno dello studio

Studio osservazionale monocentrico di coorte. Sono stati arruolati tutti i pazienti adulti valutati consecutivamente nell'anno 2004 presso l'ambulatorio della Clinica di Malattie Infettive di Perugia con diagnosi di infezione da HIV.

Per ciascun paziente sono stati utilizzati i dati presenti nella cartella clinica informatizzata o in quella cartacea dell'ambulatorio di malattie infettive o in altri documenti sanitari consegnati dai pazienti e presenti nelle cartelle ambulatoriali; sono state quindi raccolte e archiviate le informazioni cliniche basali, maggiori dettagli della popolazione arruolata al basale sono stati riportati in un precedente lavoro (6). Sono poi state raccolte nei successivi 10 anni le informazioni relative allo sviluppo di eventi cardiovascolari o di decesso, quindi fino al 2014. Gli eventi clinici, tra i quali i decessi, sono routinariamente registrati nella cartella clinica ambulatoriale e sono stati attivamente ricercati analizzando tutte le valutazioni cliniche del singolo paziente che abitualmente viene controllato circa 3 volte l'anno. I pazienti con un follow-up inferiore ai 6 mesi sono stati esclusi dall'analisi, sono stati

esclusi dall'analisi anche i pazienti per i quali al basale mancavano le informazioni necessarie per la stima del rischio cardiovascolare. Ulteriori dettagli dello studio che aveva il principale obiettivo di valutare la corrispondenza tra modelli di predizione del rischio cardiovascolare ed eventi realmente osservati, sono stati recentemente pubblicati (7).

### Esiti dello studio: identificazione dei decessi nei dieci anni successivi al 2004.

Sono state raccolte informazioni in merito ai decessi nell'arco temporale considerato (2004-2014) troncando l'osservazione ai dieci anni, i decessi sono stati registrati in cinque categorie e cioè come eventi AIDS relati se la causa della morte era riferibile a un evento AIDS definente, da neoplasia (escluse le neoplasie AIDS definenti considerate come AIDS relate), da malattia epatica (cirrosi ed epatocarcinoma), da eventi cardiovascolari, da altre cause, diverse da quelle identificate nei quattro gruppi precedenti.

### Metodi statistici

Sono stati definiti due gruppi di pazienti sulla base del fattore di rischio fumo di sigaretta all'arruolamento nello studio. Su tutti i parametri sono state eseguite le consuete statistiche descrittive, le variabili continue sono state confrontate come media  $\pm$  deviazione standard (SD), o mediana e intervallo interquartile (IQR). L'incidenza di eventi clinici è stata calcolata con il numero di nuovi eventi diviso per il numero di persone-anno di follow-up. Le differenze tra i due gruppi, per le variabili categoriche sono state valutate con il test Pearson  $\chi^2$ . Il test t di Student e il test di Mann-Whitney U sono stati utilizzati per valutare rispettivamente differenze nelle variabili normalmente e non normalmente distribuite. Per l'analisi della sopravvivenza è stato utilizzato il modello di Cox. Il protocollo è stato approvato dal comitato etico dell'Umbria (protocollo 9076/2016) e ciascun paziente ha dato il consenso al trattamento dei dati oggetto di studio.

### Risultati

Sono stati arruolati 403 pazienti consecutivi. Dopo aver escluso 34 pazienti per follow-up inferiore ai sei mesi, sono stati analizzati 369 pazienti, come indicato nel diagramma di flusso dello studio (*figura 1*), con una durata di follow-up pari a 3097 anni-persona.

I fumatori al basale erano 199 su 369 (54%). I pazienti arruolati presentavano un'età media di 43 anni (sesso maschile 62,9%). Le principali caratteristiche dei partecipanti allo studio sono riassunte nella *tabella 1*, nella quale sono stati distinti i fumatori al basale rispetto ai non fumatori. La stima del rischio cardiovascolare con l'algoritmo di Framingham, al basale è significativamente più elevata nei fumatori rispetto ai non fumatori ( $10,9 \pm 11$  vs  $7,5 \pm 11$ ;  $p=0,005$ ). Durante il periodo di osservazione con una mediana di dieci anni (range 1-10 anni) sono stati registrati 62 decessi con una mortalità complessiva pari a 20/1000 anni-persona di follow-up. La principale causa di morte nel periodo di osservazione è risultata legata a una malattia epatica (vedi *figura 1*).

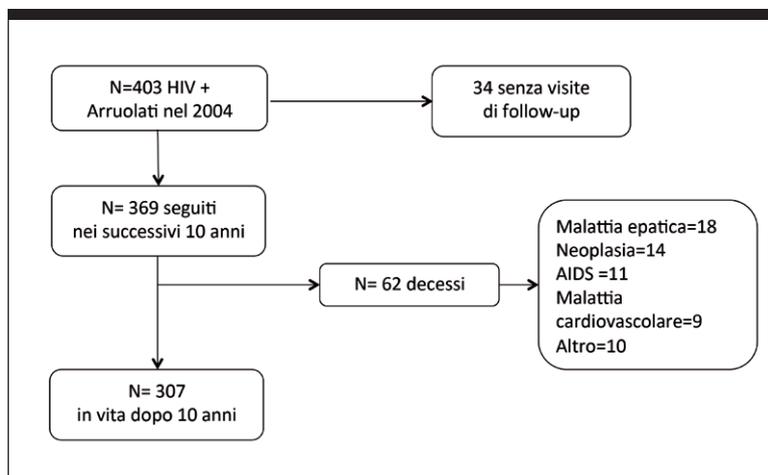
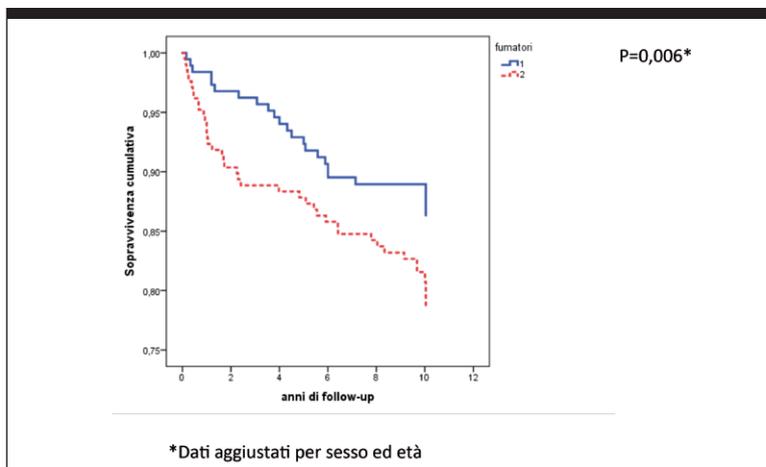


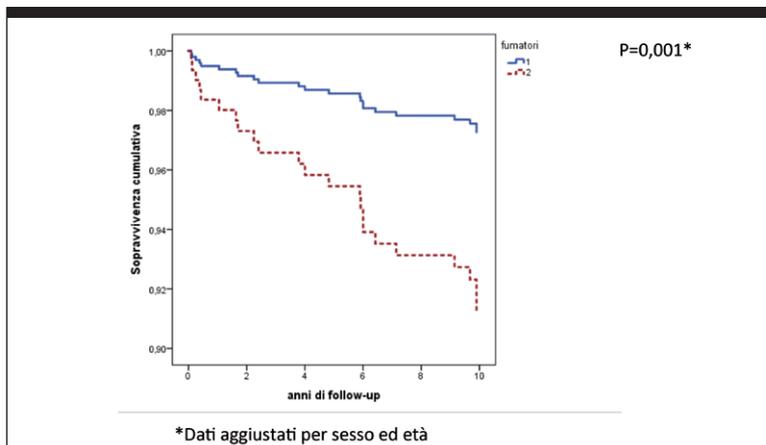
Figura 1. Diagramma di flusso dello studio.

	Tutti HIV n=369	Fumatori N=199	Non fumatori N=170	Univariata p
<b>Età, anni</b>	43,0±9	43,0±8	43,0±11	0,926
<b>Sesso maschile, n (%)</b>	232 (62,9)	137 (68,8)	95 (55,9)	0,014
<b>Follow-up, anni (mediana, IQR)</b>	10,0 (9,7-10,0)	10,0 (9,6-10,0)	10,0 (9,8-10,0)	0,063
<b>Indice di massa corporea, kg×m-2</b>	24,2±4	23,7±4	24,7±4	0,017
<b>Fattore di rischio tossicodipendenza per acquisizione dell'infezione da HIV, n (%)</b>	101 (27,4)	84 (42,2)	17 (10)	<0,001
<b>Rischio cardiovascolare stimato con algoritmo Global Framingham, %</b>	9,3±11	10,9±11	7,5±11	0,005
<b>Pressione arteriosa sistolica, mm Hg</b>	131±17	129±16	132±16	0,036
<b>Pressione arteriosa diastolica, mm Hg</b>	82±10	82±11	83±10	0,326
<b>Ipertensione in terapia, n (%)</b>	34 (9,2)	15 (7,5)	19 (11,2)	0,306
<b>Colesterolo totale, mg/dL</b>	181±48	179±50	183±45	0,492
<b>Colesterolo HDL, mg/dL</b>	54±20	52±18	57±21	0,016
<b>Glucosio, mg/dL</b>	89±23	88±22	91±23	0,181
<b>Diabete, n (%)</b>	27 (7,3)	11 (5,5)	16 (9,4)	0,220
<b>CDC stadio C3, n (%)</b>	105 (28,5)	68 (34,2)	37 (21,8)	0,012
<b>Linfociti CD4 /mm3</b>	501±309	484±314	522±302	0,228
<b>HIV-RNA &lt; 50 copie/mL, n (%)</b>	256 (69,4)	128 (64,3)	128 (75,3)	0,030
<b>Nadir dei CD4/mm3</b>	186±162	178±168	184±146	0,717
<b>Zenit dell'HIV-RNA, copie/mL (log10)</b>	5,0±0,8	5,1±0,7	4,9±0,8	0,025
<b>Infezione da HCV, n (%)</b>	111 (30,2)	85 (42,7)	26 (15,4)	<0,001

Tabella 1. Caratteristiche cliniche al basale dei pazienti suddivisi in fumatori e non fumatori.



**Figura 2.** Sopravvivenza globale dei pazienti in studio. Fumatori (linea tratteggiata rossa) verso non fumatori (linea continua blu). Modello di regressione di Cox.



**Figura 3.** Sopravvivenza dei pazienti in studio considerando solo la mortalità per cause cardiovascolari (n=9) o neoplastiche (n=14). Fumatori (linea tratteggiata rossa) verso non fumatori (linea continua blu). Modello di regressione di Cox.

In *figura 2* è mostrata la curva di sopravvivenza nei fumatori rispetto ai non fumatori secondo il modello di Cox. La mortalità nei fumatori aggiustata per sesso e per età risulta significativamente superiore rispetto alla mortalità nei non fumatori ( $p=0,006$ ). La peggiore sopravvivenza dei fumatori rispetto ai non fumatori è ancora più significativa ( $p=0,001$ ) selezionando solo la mortalità per causa neoplastica o per causa cardiovascolare (eventi  $n=23$ ), condizioni che notoriamente riconoscono il fumo di sigaretta come fattore di rischio maggiore (*figura 3*). Considerando invece la sola mortalità per causa epatica i fattori che maggiormente la influenzano all'analisi multivariata di Cox, sono l'infezione da HCV ( $p=0,024$ ) o il fattore di rischio tossicodipendenza ( $p=0,001$ ).

## Discussione

In questo studio abbiamo esaminato la mortalità complessiva di una coorte di pazienti HIV positivi nell'arco temporale compreso tra il 2004 e il 2014. Durante 3097 anni persona di follow-up abbiamo registrato 62 decessi.

Lo studio mostra che oltre la metà della popolazione ha il fumo di sigaretta come fattore di rischio, ed essere fumatore ha un impatto significativo sulla mortalità globale in linea con segnalazioni provenienti da altri paesi (8).

La mortalità per causa neoplastica e cardiovascolare, come atteso, è ancora maggiormente influenzata dall'essere fumatore. Il trend di mortalità, legato a cause neoplastiche e cardiovascolari più strettamente connesse in termini biologici al fumo di sigaretta, mostra che il fattore di rischio fumo potrà avere un impatto maggiore nei decenni successivi con una popolazione che inevitabilmente tende a invecchiare. Recenti studi epidemiologici sulla mortalità per cancro del polmone hanno mostrato che pazienti HIV infetti, fumatori in terapia antiretrovirale, hanno una probabilità significativamente maggiore (da 6 a 13 volte) di morire per cancro del polmone che per cause AIDS relate (9). Nel periodo considerato in soggetti relativamente giovani al basale, la mortalità per causa epatica è risultata la più rilevante e associata alla positività per HCV e al fattore di rischio tossicodipendenza. Fortunatamente questo problema dovrebbe avere un impatto minore sulla mortalità futura almeno per due ragioni: esistono oggi differenze epidemiologiche della popolazione HIV che attualmente si infetta molto meno rispetto al passato per cause legate alla tossicodipendenza (10), ed esiste possibilità di cura della infezione da HCV per la disponibilità dei nuovi farmaci anti HCV ad azione diretta efficaci nel bloccare l'evoluzione naturale della malattia epatica (11).

Lo studio ha importanti limitazioni che devono essere considerate. La bassa numerosità campionaria e la mancanza di un gruppo controllo potrebbero aver ridotto la potenza dello studio e impedisce di effettuare sotto analisi più dettagliate degli eventi osservati; tuttavia il ruolo del fattore fumo di sigaretta emerge con evidenza.

L'elevata prevalenza di fumatori tra i soggetti affetti da infezione da HIV e le gravi potenziali conseguenze del fumo sulla loro salute supportano l'importanza di offrire estensivamente trattamenti

di provata efficacia per aiutare quanti desiderano smettere di fumare (12). Implementare le linee guida (13) per ridurre l'abitudine al fumo di sigaretta è una priorità per gli ambulatori che seguono i pazienti HIV positivi. In Italia esperienze preliminari (progetto STOPSHIV), hanno mostrato che un

intervento semplice ambulatoriale, implementando le linee-guida può favorire l'interruzione dell'abitudine tabagica nel 10-15% dei fumatori (14). È una nuova sfida aperta ai centri di malattie infettive che negli anni hanno affrontato diverse problematiche emerse nella popolazione HIV positiva. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. *INSIGHT START Study Group, Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. N Engl J Med 2015; 373:795-807.
2. Calcagno A, Nozza S, Muss C, et al. *Ageing with HIV: a multidisciplinary review*. Infection 2015; 43: 509-22.
3. Moscou-Jackson G, Comodore-Mensah Y, Farley J, DiGiacomo M. *Smoking-cessation interventions in people living with HIV infection: a systematic review*. J Assoc Nurses AIDS Care 2014; 25: 32-45.
4. Barone-Adesi F, Vizzini L, Merletti F, Richiardi L. *Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction*. Eur Heart J 2006; 27: 2468-72.
5. De Socio GV, Parruti G, Ricci E, et al; *CISAI study group*. *Decreasing cardiovascular risk in HIV infection between 2005 and 2011*. AIDS 2014; 28: 609-12.
6. De Socio GV, Martinelli L, Morosi S, et al. *Is estimated cardiovascular risk higher in HIV-infected patients than in the general population?* Scand J Infect Dis 2007; 39: 805-12.
7. De Socio GV, Pucci G, Baldelli F, Schillaci G. *Observed versus predicted cardiovascular events and all-cause death in HIV infection: a longitudinal cohort study*. BMC Infect Dis 2017; 17:414.
8. Helleberg M, May MT, Ingle SM, et al. *Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America*. AIDS 2015; 29: 221-9.
9. Reddy KP, Kong CY, Hyle EP, et al. *Lung Cancer Mortality Associated With Smoking and Smoking Cessation Among People Living With HIV in the United States*. JAMA Intern Med 2017: doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4349
10. Cingolani A, Zona S, Girardi E, et al. *ICONA Foundation Study. Increased incidence of sexually transmitted diseases in the recent years: data from the ICONA cohort*. J Int AIDS Soc 2014; 17(4 Suppl 3):19653. doi: 10.7448/IAS.17.4.19653. eCollection 2014.
11. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Ceccherini-Silberstein F, et al. *Icona Foundation and Hepalcona Study Group. Access and response to direct antiviral agents (DAA) in HIV-HCV co-infected patients in Italy: Data from the Icona cohort*. PLoS One 2017; 12:e0177402.
12. De Socio GV dell'Omo M. *Cigarette smoking, a major risk for HIV-positive population: intervention strategies*. Journal of HIV and Ageing 2016; 1: 67-72.
13. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines version 9.0 available at 2017 [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf). Ultimo accesso 12/11/2017.
14. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, et al. *Is it feasible to impact on smoking habit in HIV-Infected patients? Results from the STOPS Project*. PE 11/18 Abstract at 16th European AIDS Conference (EACS) Milan, Italy October 25-27, 2017.

# Relazioni pericolose: la co-infezione HIV/HPV.

## HIV and HPV coinfection: a dangerous liaison.

**Alessandro Pandolfo, Marco Franzetti, Paolo Bonfanti.**

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Ospedale Alessandro Manzoni, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Lecco

### Autore per la corrispondenza:

**Alessandro Pandolfo**  
Unità Operativa Complessa  
di Malattie Infettive  
ASST di Lecco, Ospedale  
Alessandro Manzoni  
Via dell'Eremo 9/11  
23900 Lecco  
a.pandolfo@asst-lecco.it

### Keywords:

HIV, HPV, antiretroviral  
therapy, vaccine.

### Potenziali conflitti

di interesse: nessuno

JHA 2017; 2(4): 102-108

DOI: 10.19198/JHA31441

### Riassunto

I soggetti con infezione da HIV sono spesso interessati da altre malattie trasmesse sessualmente (MTS). HIV può influire sulla presentazione clinica, sulla storia naturale e sull'esito del trattamento delle MTS; allo stesso modo, la presenza di una malattia a trasmissione sessuale può influenzare l'andamento dell'infezione da HIV.

Human Papilloma Virus (HPV) rappresenta l'agente eziologico a trasmissione sessuale più diffuso al mondo. Alcuni tipi di HPV sono definiti ad alto rischio oncogeno poiché associati all'insorgenza di neoplasie (cervice uterina, vulva, vagina, pene, ano, orofaringe).

La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e virus. Diversi studi hanno mostrato come l'infezione da HPV sia più comune nei soggetti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale.

Dopo l'introduzione nel 1996 della terapia antiretrovirale combinata (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) l'incidenza di alcuni tumori HIV-correlati si è drasticamente ridotta; al contrario diversi studi hanno mostrato nei soggetti con infezione da HIV un aumento dell'incidenza del carcinoma anale e nessuna variazione significativa nell'incidenza del carcinoma della cervice uterina.

Il ruolo della vaccinazione anti-HPV è fondamentale nella popolazione HIV-positiva, benché non siano ancora disponibili studi clinici sull'efficacia del vaccino nel prevenire le neoplasie HPV-associate in soggetti con HIV/AIDS.

Donne e uomini con infezione da HIV, in particolare modo i soggetti MSM (men who have sex with men), andrebbero sottoposti regolarmente a programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina e per il carcinoma dell'ano, indipendentemente dall'essere o meno in terapia antiretrovirale, dalla conta dei CD4+ e dal valore di HIV-RNA.

### Abstract

*Subjects with HIV infection are often affected by other sexually transmitted diseases (STDs). HIV may influence the clinical presentation, treatment outcome and progression of STDs; in the same way, the presence of a STD may affect the course of HIV infection.*

*Human Papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted agent worldwide. There are many types of HPV; high risk type are known causing cancer (uterine cervix, vulva, vagina, penis, anus, oropharynx).*

*The natural history of infection is strongly conditioned by the balance between host and virus. Several studies have shown that HPV infection is more common in subjects with HIV infection than in the general population.*

*After the introduction of Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) in 1996, the incidence of some HIV-related cancers drastically declined; in contrast, several studies have shown an increase in the incidence of anal cancer and no significant variation in the incidence of uterine cervix carcinoma in subjects with HIV infection. The role of HPV vaccination is crucial in the HIV-positive population, although clinical studies are not yet available on the vaccine efficacy in preventing HPV-associated neoplasms in HIV/AIDS patients.*

*HIV-positive women and men (especially men who have sex with men) should be followed closely to screen the presence of cervical and anal pre-cancerous and cancerous lesions, regardless of HAART treatment status, CD4+ T-cell count and viral load.*

### Introduzione

I soggetti con infezione da HIV sono spesso interessati da altre malattie trasmesse sessualmente (MTS). HIV può influire sulla presentazione clinica, sulla storia naturale e sull'esito del trattamento delle MTS; allo stesso modo, la presenza di una malattia a trasmissione sessuale può influenzare la trasmissione e l'andamento dell'infezione da HIV. Human Papilloma Virus (HPV) rappresenta l'agente eziologico a trasmissione sessuale più diffuso al

mondo; si stima infatti che fino all'80% della popolazione sessualmente attiva si infetti nel corso della vita.

HPV è un virus a DNA con un tropismo forte e selettivo per le cellule squamose epiteliali dell'epidermide e delle mucose. Ad oggi, sono stati identificati più di 200 genotipi di HPV, associati a tropismo tissutale e quadri clinici differenti.

Alcuni tipi di HPV sono definiti ad alto rischio oncogeno poiché associati all'insorgenza di neoplasie

(cervice uterina, vulva, vagina, pene, ano, orofaringe); i tipi maggiormente diffusi sono HPV 16 e 18.

Il virus si trasmette per via sessuale e attraverso il contatto diretto con cute o mucose. La trasmissione attraverso contatti genitali non penetrativi è possibile, pertanto l'uso del preservativo, sebbene riduca il rischio di infezione, non lo elimina totalmente (1). L'infezione da HPV, al pari di altre MTS, sembra incrementare il rischio di acquisire l'infezione da HIV (2). La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e virus. La maggior parte delle infezioni è transitoria e asintomatica perché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare un effetto patogeno. Il 60-90% delle infezioni da HPV, incluse quelle da tipi oncogeni, si risolve spontaneamente entro 1-2 anni dal contagio. Tuttavia, se l'infezione persiste, può manifestarsi con una varietà di lesioni della cute e delle mucose, a seconda del tipo di HPV coinvolto. In questo caso si può anche assistere allo sviluppo di lesioni precancerose che possono progredire fino al carcinoma. In caso di infezione persistente, il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è di circa 5 anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma può essere di decenni (3).

Il fumo di sigaretta, l'immunodepressione (HIV, terapia steroidea prolungata, trapianti, ecc), l'uso di contraccettivi orali, la presenza di altre MTS agiscono da cofattori nel processo di carcinogenesi (3,4). Diversi studi hanno mostrato come l'infezione da HPV sia più comune nei soggetti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale (5). Si è ipotizzato che l'immunodeficienza conseguente all'infezione da HIV influenzi negativamente il tempo di eliminazione di HPV e che la conseguente infezione persistente favorisca quindi lo sviluppo di lesione displastiche (secondo la classificazione di Bethesda, 2001: HSIL: *high-grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL: *low-grade SIL*) e la progressione verso il carcinoma. In diversi studi è emerso che bassi valori di CD4 + T e alti valori di HIV-RNA risultano indipendentemente associati a un'elevata incidenza di infezioni da HPV, a una ridotta *clearance* del virus, nonché allo sviluppo di displasia (6).

Dopo l'introduzione nel 1996 della terapia anti-retrovirale combinata (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) l'incidenza di alcuni tumori HIV-correlati, come il sarcoma di Kaposi e i linfomi non-Hodgkin si è drasticamente ridotta; al con-

trario diversi studi hanno mostrato nei soggetti con infezione da HIV un aumento dell'incidenza del carcinoma anale e nessuna variazione significativa nell'incidenza del carcinoma della cervice uterina (7).

### HIV, HPV e lesioni della cervice uterina

Il carcinoma della cervice uterina è il secondo tumore più frequente nella popolazione femminile, con circa 530.000 nuovi casi ogni anno in tutto il mondo. Più di 270.000 donne muoiono ogni anno a causa di questa patologia, di cui l'85% in Paesi a basso e medio reddito. In Europa si registrano 25.000 nuovi casi all'anno e circa 12.000 decessi (8).

L'HPV è stato riconosciuto come fattore necessario per lo sviluppo della neoplasia (9).

Il carcinoma della cervice uterina è stato inoltre identificato dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) come una patologia *AIDS-defining* ed è una delle più frequenti neoplasie AIDS-correlate nella popolazione femminile.

Uno dei principali studi che ha valutato l'aumento del rischio di infezione da HPV in soggetti con infezione da HIV è lo studio WIHS (*Women's Interagency HIV Study*), nel quale è stato arruolato un elevato numero di donne HIV-positive (n = 855) e donne HIV-negative (n = 343) (10). Lo studio ha dimostrato che l'incidenza di alterazioni citologiche cervicali in donne con infezione da HIV è più alta rispetto alla popolazione generale e che la prevalenza aumenta con il decremento del numero dei linfociti CD4+: dopo 3 anni di follow-up il 29% delle donne con infezione da HIV con CD4+ inferiori a 200 cell/mmc aveva sviluppato una displasia cervicale, mentre l'incidenza rimaneva più bassa nelle donne con CD4+ maggiori di 500 cell/mmc (6%) e nelle donne HIV-negative (5%). Inoltre nella popolazione con infezione da HIV era in misura maggiore diffusa la coinfezione con genotipi multipli di HPV.

Nelle donne HIV-positive si osserva inoltre una progressione più rapida verso le lesioni carcinomatose della cervice a partire da un'alterazione displastica e con maggior frequenza si ha una recidiva di neoplasia dopo trattamento, in particolare in pazienti con bassi valori di CD4+ (11).

Alcuni autori hanno mostrato come la neoplasia della cervice uterina rappresenta la principale indicazione all'isterectomia nelle donne con infezione da HIV (12). Un altro studio di prevalenza ha inoltre evidenziato che tra le donne coinfezionate HIV-HPV le alterazioni citologiche erano più spesso associate a ceppi di

HPV ad alto rischio differenti rispetto a quelli della popolazione generale (16 e 18), ed in particolare ai genotipi 52 e 58.

Questi risultati suggeriscono che l'infezione da HIV aumenta la suscettibilità di una donna all'infezione da HPV, facilita la capacità dell'HPV di persistere e può alterare la storia naturale di un'infezione da HPV preesistente (13).

### Screening del carcinoma della cervice

Alla luce di quanto appena evidenziato, lo screening del carcinoma della cervice dovrebbe essere parte della valutazione iniziale nelle pazienti con nuovo riscontro di infezione da HIV. Il test citologico di Papanicolaou (Pap-test) è la principale modalità di screening.

Negli Stati Uniti tale screening viene raccomandato congiuntamente dai CDC, dal National Institute of Health (NIH) e dall'HIV Medicine Association (HIV MA) e differisce in base all'età. Nelle donne con infezione da HIV con età inferiore a 30 anni, lo screening dovrebbe iniziare entro un anno dall'inizio dell'attività sessuale e non più tardi dei 21 anni di età. Se il Pap-test iniziale risulta normale andrebbe ripetuto dopo 12 mesi e nel caso di normalità andrebbe poi eseguito annualmente. Dopo tre Pap-test consecutivi normali, l'intervallo di screening può essere esteso a ogni tre anni. Nel caso di riscontro di ASCUS (*atypical cells of uncertain significance*), è indicata la ricerca di HPV-DNA (HPV-test); nel caso di positività di quest'ultimo è raccomandata l'esecuzione della colposcopia; nel caso di negatività del test HPV, il test di Papanicolaou andrebbe ripetuto ogni 6-12 mesi. In caso di riscontro di displasia sia a basso grado (LSIL) che ad alto grado (HSIL) è sempre raccomandata l'esecuzione diretta della colposcopia.

Nelle donne con infezione da HIV con età superiore a 30 anni, l'intervallo di screening e l'indicazione all'esecuzione della colposcopia sono le medesime consigliate per donne con età < 30 anni ad eccezione dei soggetti sottoposti sia a test citologico che HPV-DNA test. Infatti nel caso di negatività di entrambi i test l'intervallo di screening può essere prolungato a 3 anni. Nel caso di Pap-test normale associato ad HPV-test positivo per i genotipi ad alto rischio 16 e 18 è raccomandata comunque l'esecuzione della colposcopia.

Donne con infezione da HIV sottoposte ad isterectomia, in particolare pazienti con storia pregressa

di displasia cervicale, andrebbero sottoposte regolarmente all'esame citologico di *brushing* vaginale (14). Questo tipo di approccio allo screening del carcinoma della cervice è simile a quello proposto alle donne senza infezione da HIV. Le principali differenze riguardano l'età di inizio dello screening, l'intervallo di follow-up nel caso di test citologico ed HPV-test nella norma (più lungo nella popolazione generale) e il fatto di dover proseguire lo screening per tutta la vita nella popolazione coinfecta HIV-HPV rispetto alla popolazione generale, dove viene interrotto dopo i 65 anni.

L'HPV-test non è indicato nelle donne con età inferiore ai 30 anni a causa dell'alta prevalenza dell'infezione in questa popolazione.

Le ultime linee Guida dell'European AIDS Clinical Society raccomandano un programma di screening simile a quello consigliato dai CDC americani (15,16). Anche le linee Guida Italiane del 2016 sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 concordano con tali indicazioni, con l'eccezione dell'intervallo di screening: viene comunque consigliata una tempistica di screening annuale anche nel caso di due Pap-test consecutivi negativi (17).

Diversamente dal carcinoma anale, è già stato ampiamente dimostrato che lo screening del carcinoma della cervice sia uno screening efficace, in grado di ridurre notevolmente la mortalità per questa patologia.

L'approccio al trattamento delle displasie e del carcinoma della cervice uterina nelle donne con infezione da HIV è il medesimo utilizzato per la popolazione generale. L'utilizzo di terapie topiche, come il 5-fluorouracile (5-FU), è raccomandato come terapia adiuvante alle procedure di escissione/ablazione per ridurre il rischio di recidive di displasie ad alto grado dopo il trattamento, maggiore nelle donne con infezione HIV-HPV (18).

### HIV, HPV e lesioni anali

L'incidenza del carcinoma squamo cellulare dell'ano ha subito un aumento negli ultimi 25 anni; recenti studi hanno dimostrato che è tra la più frequenti neoplasie non-AIDS definenti (7).

Nella popolazione generale l'incidenza è di circa 2 casi per 100.000 persone-anno. L'incidenza attuale nella popolazione omosessuale (*men who have sex with men, MSM*) con infezione da HIV è stimata essere almeno due volte quella della popolazione MSM senza infezione da HIV; lo studio multi-coorte NA-ACCORD

riporta i seguenti tassi di incidenza: 131 casi per 100.000 persone/anno negli MSM HIV-positivi, 46 casi per 100.000 persone/anno negli uomini non MSM HIV-positivi (19).

Come per il carcinoma della cervice uterina l'infezione da HPV è il principale fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma squamoso dell'ano. In una metanalisi che include dati da 53 differenti studi la prevalenza di HPV anale è risultata statisticamente maggiore nei pazienti con infezione da HIV rispetto alla popolazione generale, in particolare la prevalenza di genotipi HPV ad alto rischio. Inoltre l'infezione da HIV è risultata essere associata a un'aumentata prevalenza di displasia anale, sia a basso che ad alto grado (20).

Lo sviluppo di displasia a sua volta sembra essere correlata a diversi altri fattori: l'elevata frequenza di rapporti sessuali non protetti, in particolare modo nella popolazione MSM, la coinfezione con multipli genotipi di HPV, bassi valori di CD4+ ed un'alterata risposta immunitaria mucosale che faciliterebbe la persistenza e la replicazione di HPV (20). Tuttavia, altri studi non hanno rilevato alcuna associazione tra il rischio di sviluppare carcinoma anale e i livelli di CD4+ (22).

Altri fattori di rischio che sembrano influenzare lo sviluppo di alterazioni citologiche anali nella popolazione maschile con infezione da HIV sono i seguenti: storia di condilomi/verruche genitali, l'utilizzo di sostanze stupefacenti iniettabili ed il fumo di sigaretta (23).

Dato meno noto è che anche le donne con infezione da HIV hanno un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare una patologia perianale ed anale HPV-relata (24).

Uno studio mostra che l'infezione anale da HPV sembra essere frequente almeno quanto l'infezione cervicale nelle donne HIV-positive (25); in questa popolazione i fattori di rischio per lo sviluppo di displasia anale sono una concomitante displasia cervicale e/o vaginale, bassi valori di CD4+, alti livelli plasmatici di HIV-RNA, storia di rapporti recettivi anali (26), storia di carcinoma della cervice uterina e carcinoma della vulva e l'immuno-depressione iatrogena, come quella che segue ai trapianti di organo solidi (27).

### Screening del carcinoma anale

Al momento non esiste un consenso per quanto riguarda lo screening del carcinoma squamoso

dell'ano, che avrebbe come obiettivo quello di identificare e trattare le displasie prima dello sviluppo di carcinoma.

Il tasso di progressione da HSIL a carcinoma non è ben definito e gli studi finora condotti hanno prodotto risultati discordanti: 10% in 5 anni vs 0,2% l'anno (28). Inoltre, data la mancanza di dati di studi clinici randomizzati, ad oggi non è noto se il trattamento delle displasie anali sia effettivamente efficace nel ridurre l'incidenza del carcinoma anale, al contrario dello screening della cervice, di cui vi è una già dimostrata efficacia.

A tal proposito è al momento in corso un importante studio prospettico randomizzato supportato dallo United States National Cancer Institute e dal National Institutes of Health Office of AIDS Research, l'Anal Cancer/HSIL Outcomes Research (ANCHOR).

Considerando i parallelismi con la storia naturale del carcinoma cervicale, l'esplorazione rettale digitale, l'esame citologico di brushing rettale o Pap-test anale (con o senza HPV-DNA test) e l'anoscopia ad alta risoluzione (high resolution anoscopy: HRA) sono stati proposti in varie combinazioni per lo screening del carcinoma anale.

L'NIH (National Institutes of Health) e l'HIV Medical Association of the Infectious Diseases Society of America consigliano lo screening in pazienti con infezione da HIV ad alto rischio: MSM, donne con storia di rapporti recettivi anali o con anomalie al Pap-test cervicale e soggetti con storia di condilomatosi ano-genitale (29). Le linee guida EACS e le linee guida italiane del 2016 sulla gestione dell'infezione da HIV-1 forniscono indicazioni simili; in particolare le linee guida italiane raccomandano un ancor più stretto follow-up dei pazienti a rischio, con uno screening da eseguire annualmente solo nel caso di due Pap-test anali consecutivi negativi.

L'esame citologico di *brushing* rettale è lo strumento di screening primario per l'identificazione delle lesioni anali HPV-relate. Tuttavia l'accuratezza diagnostica della citologia anale non è stata valutata in maniera sistematica. La citologia ha una sensibilità e una specificità che variano rispettivamente dal 61 al 93% e dal 32 al 67%, inferiori rispetto all'esame istologico (30).

Nel caso di riscontro di atipie citologiche (sia di basso che di alto grado) è indicata l'esecuzione di HRA; tale procedura, al pari della colposcopia,

permette di poter meglio visualizzare le lesioni caratterizzate da anomalie cellulari e quindi ottenere campioni bioptici per una successiva valutazione istopatologica. Le limitazioni del suo impiego nella pratica clinica sono rappresentate dall'alto costo e dalla mancanza di personale formato nel suo utilizzo. La biopsia guidata da HRA è considerata il *gold standard* per la diagnosi di displasia e carcinoma squamoso dell'ano.

Ad oggi il test per la ricerca di HPV-DNA a livello anale non è ancora un test clinico standardizzato e ha un valore limitato per lo screening primario a causa dell'alta prevalenza dell'infezione da HPV. Si ritiene possa essere utile per identificare lesioni pre-cancerose rilevando HPV ad alto rischio.

Sono disponibili solo dati limitati che mettono a confronto l'efficacia delle diverse modalità di trattamento delle displasie anali HPV-relate (terapia topica con acido tricloroacetico, terapia immuno-modulante con imiquimod, coagulazione a raggi infrarossi, escissione chirurgica, ecc), così come non esiste un consenso circa la frequenza ottimale del follow-up e la gestione delle lesioni non trattate.

Nessuna terapia specifica si è dimostrata in modo inequivocabile più efficace rispetto alle altre ed i trattamenti attualmente utilizzati sono tutti associati ad elevato rischio di recidiva.

Per i soggetti con HSIL non trattati viene raccomandato comunque un stretto monitoraggio clinico e la ripetizione di HRA ogni 3-4 mesi. La frequente rivalutazione è fondamentale: nel caso di sviluppo di carcinoma, la neoplasia verrebbe riscontrata in una fase precoce e pertanto altamente curabile (29).

### Il ruolo della terapia antiretrovirale

Le patologie HPV-correlate continuano ad avere un impatto importante nella popolazione con infezione da HIV, nonostante l'avvento della terapia antiretrovirale. Si era ipotizzato che l'immuno-ricostruzione associata alla terapia potesse ridurre il rischio di persistenza d'infezione da HPV e quindi lo sviluppo di lesione precancerose e tumorali; tuttavia i dati a disposizione sono al momento contrastanti.

Diversi studi hanno dimostrato che in donne che assumono HAART, vi è una maggiore probabilità di clearance di HPV ad alto rischio a livello cervicale e che la progressione delle lesioni da LSIL ad HSIL sembra essere ridotta (31).

Al contrario, da altre analisi viene segnalato come le lesioni precancerose cervicali tendano a persistere e progredire indipendentemente dall'uso della terapia (32). Palefsky *et al.* hanno dimostrato che l'uso della HAART è indipendentemente associato a un rischio ridotto per lo sviluppo del carcinoma cervicale, ma non per quello anale (31).

Pertanto si è ipotizzato che l'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti HIV-positivi in terapia antiretrovirale possa far sì che le lesioni displastiche abbiano più tempo per evolvere in neoplasia, spiegando così l'incremento d'incidenza del carcinoma anale. La non completa efficacia della HAART nei confronti delle patologie HPV-correlate potrebbe quindi trovare diverse spiegazioni (6):

**1)** l'infezione da HPV è principalmente controllata da una risposta immunitaria locale; l'immunodeficienza HIV-correlata porterebbe a una perdita irreversibile dell'immunità HPV-specifica, già di per sé non ottimale nella popolazione generale, nonostante la terapia HAART sia in grado di migliorare la risposta immunitaria sistemica.

**2)** nell'epitelio, nel corso del tempo, si verificano gravi alterazioni molecolari dovute alla prolungata esposizione all'azione oncogenica di HPV, tali da consentire la continua proliferazione cellulare e la progressione della carcinogenesi, nonostante la terapia antiretrovirale sia in grado di ricostituire la risposta HPV-specifica.

È importante sottolineare che, come nella popolazione generale, le displasie HPV-relate, in particolare quelle a basso grado, possono regredire spontaneamente anche nell'ambito della co-infezione con HIV. La probabilità di regressione spontanea è dipendente dallo stato viro-immunologico del paziente (33).

### La vaccinazione anti-HPV

Il ruolo della vaccinazione anti-HPV è fondamentale nella popolazione HIV-positiva anche se è importante ricordare che la vaccinazione non comporta variazioni del programma di screening.

Sono stati sviluppati al momento tre differenti tipi di vaccini, che forniscono una potenziale copertura verso i genotipi responsabili del 70% dei carcinomi HPV-correlati:

**1)** Vaccino bivalente (HPV 16,18)

**2)** Vaccino quadrivalente (HPV 6,11,16,18)

**3)** Vaccino nonavalente (HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58)

Diversi studi hanno documentato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino quadrivalente nella popolazione HIV-positiva, sia maschile che femminile, anche se con riscontro di titoli anticorpali generalmente più bassi rispetto a quelli ottenuti nei pazienti HIV-negativi. La terapia antiretrovirale sembra incrementare la risposta immunitaria alla vaccinazione (34).

Non vi è attualmente una forte evidenza sull'azione terapeutica nei confronti di infezioni o di lesioni precancerose preesistenti alla vaccinazione. Inoltre non sono ancora disponibili studi clinici sull'efficacia del vaccino nel prevenire le neoplasie HPV-associate in soggetti con HIV/AIDS.

Tuttavia ad oggi, nonostante tali limitazioni, le Linee Guida dei CDC, EACS ed italiane raccomandano la vaccinazione per HPV nei pazienti con infezione da HIV, pur considerando che l'efficacia del vaccino in questa popolazione è ancora dibattuta.

## Conclusioni

Diversi meccanismi possono spiegare l'elevata prevalenza e la maggiore aggressività delle malattie

associate ad HPV nei pazienti con infezione da HIV: i diffusi comportamenti sessuali a rischio che caratterizzano questa popolazione, l'alterata risposta immunitaria, l'interazione diretta tra i due virus con una conseguente maggior instabilità cromosomica (6).

Pertanto donne e uomini con infezione da HIV (in particolare modo i soggetti MSM), andrebbero sottoposti regolarmente a programmi di screening per il carcinoma della cervice uterina e per il carcinoma dell'ano, indipendentemente dall'essere o meno in terapia antiretrovirale, dalla conta dei CD4+ e dal valore di HIV-RNA.

Poiché esistono informazioni limitate sulla storia naturale e sul tasso di progressione delle displasie HPV-correlate nei pazienti con infezione da HIV, in particolare modo per le lesioni anali, sono necessari ulteriori studi longitudinali di follow-up a lungo termine, anche al fine di poter meglio definire il ruolo della terapia antiretrovirale in questo contesto.

Inoltre la prevenzione delle patologie HPV-relate attraverso l'utilizzo della vaccinazione dovrebbe essere un altro importante aspetto della cura del paziente con infezione da HIV. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Trottier H, Franco EL. *The epidemiology of genital human papillomavirus infection*. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 1): S1-15.
2. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. *Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases*. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 5): F12-23.
3. Baseman JG, Koutsky LA. *The epidemiology of human papillomavirus infections*. *J Clin Virol* 2005; 32S: S16-S24.
4. Chelimo C, Woulde TA, Cameron LD, Elwood JM. *Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer*. *J Infection* 2013; 66: 207-17.
5. Blitz S, Baxter J, Raboud J, et al. *Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women*. *J Infect Dis* 2013; 208: 454-62.
6. Palefsky J. *Biology of HPV in HIV infection*. *Adv Dent Res*. 2006; 19: 99-105.
7. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. *Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992-2003*. *Ann Intern Med*. 2008; 148:728-36.
8. *HPV surveillance and monitoring meeting 6-7 may 2009*, Geneva, WHO.
9. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ et al. *Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases*. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S65-81.
10. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, et al. *Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results*. *JAMA* 2005; 293: 1471-6.
11. Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. *Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma*. *Cancer* 1993; 71:402-6.
12. Massad LS, Evans C, Weber K, et al. *Hysterectomy among women with HIV: indications and incidence*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 566-8.
13. Fife KH, Wu JW, Squires KE, Watts DH, Andersen JW, Brown DR. *Prevalence and persistence of cervical human papillomavirus infection in HIV-positive women initiating highly active antiretroviral therapy*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51: 274-82.
14. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. *Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e1.
15. *Cervical cancer screening with the HPV test and the Pap test in women ages 30 and older*. *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Cancer Prevention and Control*. [https://www.cdc.gov/cancer/cervical/pdf/HPV\\_Testing\\_2012](https://www.cdc.gov/cancer/cervical/pdf/HPV_Testing_2012). Ultimo accesso in data 19 novembre 2017.

16. *European AIDS Clinical Society Guidelines*. Version 9.0, October 2017. <http://www.eacsociety.org/files/guidelines>. Ultimo accesso in data 19 novembre 2017.
17. Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S et al. *Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons*. Update 2016. *New Microbiol*. 2017; 40: 86-98.
18. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, et al. *Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients*. *Br J Surg* 1994; 81: 365-7.
19. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. *Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America*. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1026-34.
20. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. *Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Oncol* 2012; 13: 487-500.
21. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. *Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study*. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 896-905.
22. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. *Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection*. *J Clin Oncol* 2009; 27: 884-90.
23. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. *Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease*. *Genitourin Med* 1997; 73: 174-80.
24. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, et al. *HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study*. *Lancet* 2002; 359: 108-13.
25. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, et al. *Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women*. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 843-9.
26. Hessel NA, Holly EA, Efrid JT, et al. *Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women*. *AIDS* 2009; 23: 59-70.
27. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, et al. *Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients*. *Br J Surg* 1994; 81: 365-7.
28. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, et al. *Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia*. *ANZ J Surg* 2006; 76: 715-7.
29. Park IU, Palefsky JM. *Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men*. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12: 126-33.
30. Nathan M, Singh N, Garrett N. *Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings*. *AIDS* 2010; 24: 373-3.
31. Heard I, Palefsky J, Kazatchkine M. *The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases*. *Antivir Ther*. 2004; 9: 13-22.
32. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. *HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy*. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17: 545-54.
33. Tong WWY, Hillman RJ, Kelleher AD, Grulich AE, Carr A. *Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults*. *HIV Med*. 2014; 15: 65-76.
34. Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R, Uldrick TS. *Cancer prevention in HIV-infected populations*. *Semin Oncol*. 2016; 43: 173-88.

# Norme editoriali

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

I lavori vanno inviati a:

**redazione@jhamagazine.net**

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

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

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –

**www.jhamagazine.net**

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

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

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

## Linee guida per la stesura dei manoscritti

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

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

Stile e formato:

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

## Organizzazione dei manoscritti

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

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

## Lunghezza degli articoli

---

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

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

### Minority report, Report da congressi

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

### Casi clinici

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

### Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

### Lettere all'Editore:

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

## Bibliografia

---

### Articoli standard:

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

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

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

### Libri e monografie:

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

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

### Conference paper:

- come gli articoli standard

### Risorse online:

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

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