

L'infezione da virus HIV resta una sfida impegnativa sia sul fronte della sanità pubblica e quindi della prevenzione che su quello più specificatamente medico comprendente decisioni di diagnosi e cura. Il panorama dell'infezione si è andato modificando negli anni, dimostrando un significativo numero di nuove infezioni da un lato contrapposto ad una riduzione dei casi di AIDS (ovvero quando l'infezione ha ormai indebolito a tal punto il sistema immunitario da manifestarsi nella sua forma più drammatica). Questo è stato possibile grazie alla sempre maggiore disponibilità di terapie antiretrovirali articolate ed efficaci, sebbene lo scenario non sia omogeneo in tutti i paesi.

Nel febbraio del 2015 l'ECDC (European Centre for Disease Control) ha pubblicato il report 2014 delle infezioni a trasmissione sessuale riguardante l'anno 2012. I casi diagnosticati sono stati 29306, dato verosimilmente sottostimato poiché non tutti i paesi notificano l'infezione da HIV. Il 40% di questi riguardano omosessuali, il 34% eterosessuali (il 12% dei quali provenienti da paesi ad elevata endemia) e, a differenza di quanto avvenne all'inizio dell'epidemia negli anni '80, il 6% riguarda tossicodipendenti per via endovenosa. In Italia l'infezione si è stabilizzata con 4000 nuovi casi l'anno e nel Veneto con 350 casi /anno, ciò evidenzia la presenza di persone che trasmettono inconsapevolmente l'infezione e non effettuano terapia antiretrovirale. L'età media di scoperta dell'infezione si è maggiormente concentrata tra i 35 e 40 anni. La coinfezione HIV e HCV interessa il 50% dei pazienti italiani ed è un importante cofattore di mortalità in quanto senza HCV la mortalità è attualmente dell'1% , con HCV del 12% (ruolo di accelerazione dell'HIV su HCV verso la cirrosi epatica e il tumore del fegato) . Il virus (ad RNA) si replica con un complesso meccanismo che richiede l'integrazione dello stesso nel nucleo delle cellule linfocitarie umane (i linfociti CD4) integrandosi nel loro DNA e sfruttandone gli enzimi per consentire una completa copia del proprio patrimonio genetico. Le varie categorie di farmaci antiretrovirali interagiscono in diverse tappe della replicazione virale per interromperla, tuttavia HIV possiede la capacità di modificarsi per sfuggire all'inibizione farmacologica mutando con estrema facilità. Non si può infatti completamente eradicare il virus poiché esso resta integrato in alcuni santuari del sistema immunitario (il sistema nervoso centrale o quello genitale o nei CD4 memory) ove le terapie non sono ancora in grado di intervenire completamente. Per instaurare una corretta terapia è necessario effettuare le resistenze genotipiche e fenotipiche che evidenziano la sensibilità o la resistenza del ceppo virale HIV agli antiretrovirali. I farmaci agiscono oggi su più tappe della moltiplicazione virale quali l'entrata del virus che viene inibita bloccando il recettore corrispondente di cui il Maraviroc è il più usato nella terapia, è a bassa barriera genetica e deve essere associato a Tenofovir, Lamivudina e Inibitori delle proteasi preferenzialmente. L'altra tappa su cui agiscono le associazioni di due farmaci appartenenti alla classe degli inibitori nucleosidici è l'inibizione della transcriptasi inversa virale (NRTI: Tenofovir, Lamivudina o Emcitrabina, Abacavir di comune uso, gli altri quali DDI, D4T, DDC, AZT sono stati o abbandonati o sono di nicchia), il terzo farmaco può appartenere alla categoria degli inibitori non nucleosidici (NNRTI: Nevirapina, Efavirenz, Etravirina, Rilpivirina etc.) i quali hanno un livello di barriera genetica da bassa a più elevata a seconda che si tratti dei primi (Nevirapina , Efavirenz) o degli ultimi (Etravirina, Rilpivirina). L'associazione tra Tenofovir, Lamivudina, Nevirapina o Efavirenz oppure Abacavir, Lamivudina, Nevirapina o Efavirenz ha costi contenuti , elevata efficacia quando vi sia un'aderenza ottimale . Agli Inibitori nucleosidici/nucleotidici si possono associare in alternativa gli inibitori della proteasi con il booster di Ritonavir in quanto ne aumenta la concentrazione ematica (PI: Lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, Tipranavir/ritonavir, Darunavir/ritonavir, altri come il Saquinavir con ritonavir sono oggi di scarso utilizzo). Il Darunavir col booster di Ritonavir alla dose di 800 mg die ha un'elevata barriera genetica e associato agli NRTI è di largo utilizzo. Negli ultimi anni vi sono i farmaci appartenenti ad una nuova categoria: quella degli inibitori dell'integrasi. Il capostipite è il Raltegravir seguito da Dolutegravir e Elvitegravir. Pur appartenendo tutti alla medesima categoria posseggono caratteristiche diverse sia sul profilo della tollerabilità che sulle loro caratteristiche in termini di potenza e barriera genetica. Quest'ultimo concetto indica la quantità di mutazioni necessarie al virus affinché venga inattivato il farmaco antiretrovirale: maggiori saranno le

mutazioni che il virus dovrà sviluppare, maggiore sarà la barriera genetica del farmaco. La potenza caratterizza la velocità con cui si abbatte la carica virale in corso di terapia.

L'infezione da HIV si è trasformata in un'infezione cronica che come tale richiede un particolare impegno sia nella comunicazione alla popolazione che nella gestione del singolo paziente. I nuovi farmaci antiretrovirali, utilizzati in combinazione tra loro, consentono infatti di mantenere quiescente il virus, l'infezione però viene in questo modo controllata ma non debellata. Il risultato auspicabile e frequentemente ottenibile è quello di una buona qualità di vita da coniugarsi con una terapia ed un'infezione croniche. Aumentando progressivamente l'età della coorte degli HIV positivi, le problematiche della terapia si intersecano con la dislipidemia, il diabete, l'ipertensione, l'osteoporosi, l'insufficienza renale, l'epatotossicità. La coinfezione HIV HCV oggi è trattabile con maggiore successo con i farmaci come il sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir ed altri in procinto di essere commercializzati, le interazioni tra terapia anti HIV e anti HCV sono notevoli specialmente per gli inibitori delle proteasi. Alla luce delle possibili associazioni si ritiene che l'uso di inibitori delle integrasi anti HIV sia meglio tollerato e dia uguali risultati rispetto agli inibitori delle proteasi. L'eradicazione di HCV comporterà una netta riduzione dei trapianti di fegato, di neoplasia epatica (HCC) e di cirrosi con sopravvivenza paragonabile ai pazienti non HCV.

L'infezione HBV-HIV è di minore entità rispetto all'HCV con terapia che tratta contemporaneamente con il Tenofovir in associazione a Lamivudina entrambi i virus. Sia per HCV che per HBV in coinfezione con HIV è necessario un follow-up ecografico, virologico, immunologico ogni 4-6 mesi, è quindi un management accurato da parte degli infettivologi esperti.

Prof. Enzo Rauseo, Direttore delle Malattie Infettive e Tropicali, Ospedali di Venezia.

Venezia 2015