

SAkAM - AcAMG

# **LA MEDICINA GENERALE E IL PAZIENTE HIV+: UN QUESTIONARIO RIVOLTO AI MEDICI DELL'ALTO ADIGE**

Tesi in

**Medicina Generale**

**Relatore**

Dott.ssa Doris Gatterer

**Presentata da**

Federica Aretusa Raimondo

Martino Morbini

Triennio di Formazione 2016-2019

# Indice

1. Abstract .....	3
2. Abstract auf deutsch .....	5
3. AIDS e HIV .....	7
4. HIV: agente eziologico, classificazione, morfologia, replicazione e genoma.....	8
5. Modalità di trasmissione.....	9
6. Epidemiologia .....	12
7. Cenni di terapia.....	17
8. Qualità della vita .....	18
9. Gestione assistenziale .....	21
10. Ruolo del MMG.....	22
11. Materiali e Metodi .....	23
12. Risultati.....	26
13. Discussione .....	32
14. Conclusioni .....	35

# 1. Abstract

## Scenario

Negli ultimi anni il numero di nuove diagnosi di infezioni da HIV in Italia e nella provincia autonoma di Bolzano è rimasto pressoché stabile.

Sono emerse nuove problematiche, fra tutte la scarsa informazione generale e degli adolescenti in particolare, e l'aumento relativo delle diagnosi nei giovani fra i 25 e i 29 anni, in particolare a seguito di rapporti eterosessuali.

A questo calo dell'attenzione da parte della popolazione generale, e dei giovani in particolare, si affianca inoltre un aumento progressivo degli anziani HIV+. Il costante miglioramento nell'efficacia delle terapie antiretrovirali porta infatti inevitabilmente con sé un aumento dell'aspettativa di vita, oltre che naturalmente della qualità, dei pazienti HIV+, fatta eccezione per le comorbilità non infettive che inevitabilmente sopraggiungono con l'avanzare dell'età.

Il Piano nazionale AIDS 2017-2019 si propone di affrontare la questione per conseguire gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali, coinvolgendo istituzioni su più livelli, a partire dall'ISS.

## Obiettivi

A questo proposito, il nostro obiettivo principale è quello di indagare la conoscenza in materia di HIV e AIDS fra i medici di medicina generale (MMG) e alcuni pediatri di libera scelta (PLS) del territorio altoatesino, e al contempo di portare informazioni brevi ed efficaci, basilari ma a volte sottovalutate o non adeguatamente conosciute.

## Materiali e Metodi

Abbiamo sottoposto a un campione di MMG e PLS un breve questionario volto a rilevare in particolar modo la conoscenza delle modalità di trasmissione e delle possibilità terapeutiche dell'HIV. Il questionario è stato elaborato a partire da un Modulo Google e proposto a 373 MMG e PLS tramite l'invio di una e-mail. Le risposte ricevute sono state elaborate tramite il software IBM SPSS 21.0.0.0 per la creazione di grafici descrittivi.

## Risultati

74 MMG e un PLS hanno risposto al questionario. Il punteggio medio è stato di 5,3 punti su 9; 5 colleghi hanno risposto correttamente a tutte le domande (9/9). Alla domanda riguardante le modalità di trasmissione dell'infezione da HIV, l'82,2% dei colleghi ha risposto correttamente. Alla domanda riguardo ai comportamenti a rischio di trasmissione dell'infezione in un rapporto eterosessuale hanno risposto correttamente il 67,6% dei colleghi, così come a quella riguardo al rischio di trasmissione in un rapporto omosessuale fra uomini, mentre alla domanda sui comportamenti a rischio di trasmissione in un rapporto omosessuale fra due donne hanno risposto in maniera esatta e completa il 18,9% dei MMG. Alla domanda che chiedeva se il rischio di trasmissione HIV durante il ciclo mestruale fosse aumentato o meno, ha risposto esattamente il 68,9% dei colleghi. Il 60,8% dei colleghi ha quindi risposto esattamente alla domanda riguardante l'aumento del rischio di trasmissione in seguito all'utilizzo di Sex Toys senza protezioni durante un rapporto sessuale. Alla decima domanda del questionario, che chiedeva di indicare fra nove opzioni quali fossero i comportamenti generali a rischio di trasmissione di infezione, ha risposto in maniera completa ed esatta il 31,1% dei colleghi. Alla successiva domanda, il 29,7% dei colleghi ha stimato di non avere in cura pazienti HIV+, il 52,7% ha stimato di avere in cura meno di 5 pazienti ma almeno uno, il 5,4% ha stimato di avere in cura tra 5 e 10 pazienti e il 10,8% dei colleghi non è in grado di stimare quanti pazienti HIV+ ha in cura. Alle successive domande conoscitive sulle terapie di profilassi, il 50% dei MMG ha risposto di essere a conoscenza dell'esistenza della PrEP, e il 62,6% ha dichiarato di conoscere la PEP. La domanda seguente chiedeva ai colleghi se, secondo le loro conoscenze, un paziente HIV+ in terapia adeguata e in soppressione virale potesse trasmettere ad altri il virus (U=U). Il 66,2% dei colleghi ha risposto, correttamente, che la trasmissione non è possibile. Alla penultima domanda, riguardante la stima

dell'attuale qualità di vita possibile per un paziente HIV+, il 70,3% dei colleghi ha indicato che è ottima, il 28,4% moderata e nessuno ha risposto scarsa. Nell'ultima domanda del questionario, che chiedeva ai colleghi se, secondo loro, le persone con infezione da HIV fossero ancora discriminate nella società, il 56,8% ha risposto di sì, il 37,8% sì ma non come in passato, 3 hanno detto di non saperlo, e solo 1 ha risposto no.

## **Conclusioni**

I dati che emergono dal nostro questionario mostrano come la conoscenza da parte dei MMG sia carente: in materia di modalità e comportamenti a rischio di trasmissione di un'infezione HIV; riguardo alla possibilità di intervenire in maniera sia preventiva che in seguito ad una possibile infezione con specifiche opzioni profilattiche; riguardo alle nuove evidenze della non trasmissibilità dell'infezione in soggetti in terapia e soppressione virale; parzialmente riguardo alla qualità di vita che può avere al giorno d'oggi un paziente HIV+. Partendo da queste considerazioni riteniamo che, seppure l'infezione da HIV debba essere senza dubbio di pertinenza infettivologica, il MMG dovrebbe avere una buona conoscenza di base delle caratteristiche principali dell'infezione e dunque dei sintomi aspecifici e delle patologie correlate ad essa, oltre a conoscerne le modalità di trasmissione ed essere in grado di individuare i pazienti più a rischio, e poter dunque proporre l'esecuzione di un test, fungere da tramite fra pazienti e infettivologi, e idealmente rappresentare per entrambi una figura di riferimento.

## 2. Abstract auf deutsch

### Hintergrund

In den letzten Jahren ist die Zahl der Neudiagnosen von HIV-Infektionen sowohl in Italien als auch in Südtirol nahezu stabil geblieben. Allerdings sind neue Probleme aufgetreten, so unter anderem ein Informationsdefizit hinsichtlich der Gefahren des HI-Virus, insbesondere unter Jugendlichen, sowie eine Zunahme von Neudiagnosen bei Jugendlichen im Alter von 25 bis 29 Jahren, bedingt vor allem durch heterosexuellen Verkehr. Neben dem Rückgang an Aufmerksamkeit in der Allgemeinbevölkerung, vor allem bei jungen Menschen, kommt es zu einer kontinuierlichen Zunahme an älteren HIV-positiven Menschen. Die ständige Verbesserung der Wirksamkeit antiretroviraler Therapien führt zu einer Erhöhung der Lebenserwartung und Lebensqualität von HIV-positiven Patienten (ausgenommen davon sind die nicht infektiösen Komorbiditäten, die mit zunehmendem Alter unvermeidlich auftreten). Der Nationale AIDS-Plan 2017-2019 zielt darauf ab, diese Problematik anzugehen, um die von internationalen Organisationen als vorrangig angegebenen Ziele zu erreichen, dabei werden Institutionen auf mehreren Ebenen, angefangen bei der ISS (*Istituto Superiore della Sanità* - Höchstes Nationales Gesundheitsinstitut), einbezogen.

### Ziele

In diesem Zusammenhang ist es unser Hauptziel, das Wissen über HIV und AIDS bei Allgemeinmedizinern und einigen Kinderärzten in Südtirol zu untersuchen und gleichzeitig wichtige und grundlegende Informationen zu geben, die manchmal unzureichend bekannt sind.

### Materialien und Methoden

Wir haben einer Stichprobe von Haus- und Kinderärzten einen kurzen Fragebogen zukommen lassen, um deren Kenntnisse über die Übertragungsart und die therapeutischen Möglichkeiten von HIV zu untersuchen. Der Fragebogen wurde auf der Grundlage eines Google-Moduls entwickelt und via E-Mail versendet an 373 Haus- und Kinderärzten. Die eingegangenen Antworten wurden mit IBM SPSS 21.0.0.0 Software verarbeitet.

### Ergebnisse

74 Hausärzte und ein Kinderarzt beantworteten den Fragebogen. Die durchschnittliche Punktzahl betrug 5,3 Punkte von 9; 5 Kollegen haben alle Fragen richtig beantwortet (9/9). Auf die Frage, wie die HIV-Infektion übertragen wurde, antworteten 82,2% der Kollegen korrekt. Die Frage nach dem Übertragungsrisiko einer Infektion in einer heterosexuellen Beziehung wurde von 67,6% der Kollegen richtig beantwortet, wie auch die Frage nach dem Übertragungsrisiko in einer homosexuellen Beziehung zwischen Männern; auf die Frage nach dem Risikoverhalten einer homosexuellen Beziehung zwischen zwei Frauen haben richtig und vollständig 18,9% der Hausärzte beantwortet. Auf die Frage, ob das Risiko einer HIV-Übertragung während des Menstruationszyklus erhöht war, antworteten korrekterweise 68,9% der Kollegen. 60,8% der Kollegen antworteten dann genau auf die Frage nach dem Anstieg des Übertragungsrisikos nach der Verwendung von Sexspielzeug ohne Schutz während des Geschlechtsverkehrs. Auf die zehnte Frage des Fragebogens, in der unter neun Optionen angegeben wurde, welche allgemeinen Verhaltensweisen von einer Übertragung der Infektion bedroht sind, antworteten 31,1% der Kollegen vollständig und richtig. Bei der nächsten Frage schätzten 29,7% der Kollegen, dass sie keine HIV+ Patienten zwischen Ihre Betreuer in Behandlung hatten; 52,7% schätzten, dass sie weniger als 5 Patienten hatten, aber mindestens einen; 5,4% schätzten Sie hätten zwischen 5 und 10 Patienten und 10,8% der Kollegen

könnten nicht abschätzen, wie viele HIV+ Patienten von Ihnen behandelt werden. Auf die folgenden Tatsachenfragen zu Prophylaxe-Therapien antworteten 50% der Allgemeinmediziner, dass Sie von der Existenz von PrEP wussten, und 62,6% gaben an, die PEP zu kennen. In der folgenden Frage wurden die Kollegen gefragt, ob ein HIV+ Patient, der sich in einer angemessenen Therapie und in einer Virussuppression befindet, das Virus nach ihrem Kenntnisstand auf andere Personen übertragen könnte (U = U). 66,2% der Kollegen antworteten richtigerweise, dass eine Übermittlung nicht möglich sei. Bei der vorletzten Frage zur Schätzung der derzeit möglichen Lebensqualität eines HIV+ Patienten, gaben 70,3% der Kollegen an, dass sie ausgezeichnet sei; 28,4% antworteten „moderat“ und niemand antwortet „schlecht“. In der letzten Frage des Fragebogens, in dem Kollegen gefragt wurden, ob Menschen mit HIV-Infektion ihrer Meinung nach immer noch in der Gesellschaft diskriminiert werden, sagten 56,8% Ja; 37,8% Ja, aber nicht wie in der Vergangenheit. 3 gaben an, Sie wüssten es nicht und nur 1 antwortete „nein“.

## **Schlussfolgerungen**

Die Daten, die aus unserem Fragebogen hervorgehen, zeigen dass das Wissen der Allgemeinmediziner in folgenden Bereichen fehlt: zum Thema Modalitäten und Verhaltensweisen, bei denen das Risiko einer Übertragung einer HIV-Infektion besteht; in Bezug auf die Möglichkeit, sowohl vorbeugend als auch nach einer möglichen Infektion, mit bestimmten prophylaktischen Optionen einzugreifen; im Hinblick auf den neuen Nachweis der Nichtübertragbarkeit der Infektion bei Patienten in Therapie und Virussuppression; teilweise in Bezug auf die Lebensqualität, die ein HIV-Patient heute haben kann. Ausgehend von diesen Überlegungen glauben wir, dass der Allgemeinarzt ein gutes Grundwissen über die Hauptmerkmale der Infektion haben sollte. Er sollte daher auch die damit verbundenen unspezifischen Symptome und Krankheiten sowie die Übertragungsmodalitäten kennen und in der Lage sein, die Risikopatienten zu identifizieren, und daher die Durchführung eines Tests vorzuschlagen, eine Verbindung zwischen Patienten und Fachärzten herzustellen und im Idealfall eine Referenzgröße für beide darzustellen.

### 3. AIDS e HIV<sup>i,ii,iii</sup>

I primi casi di AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) riportati in letteratura risalgono al 1981. Michael Gottlieb, ricercatore all'Università della California, si imbatte in una serie di giovani pazienti, tutti omosessuali, affetti da polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, un protozoo che colpisce in genere pazienti con sistema immunitario compromesso. Gottlieb scopre che questi hanno anche un basso livello di linfociti T. Lo stesso anno, a 26 pazienti in varie città nordamericane viene diagnosticato un raro tumore dei vasi sanguigni, il sarcoma di Kaposi. Anche in questo caso, tutti i malati sono giovani maschi omosessuali.

È chiaro che ci si trova di fronte a qualcosa di sconosciuto, e i CDC (Centers for Disease Control and Prevention) americani formano una task force il cui compito è ricercare le cause di questa serie di sarcomi ed infezioni opportunistiche, quali le polmoniti da *P. jirovecii*.

Dopo le prime osservazioni in pazienti maschi ed omosessuali, la nuova patologia viene ben presto osservata anche in alcune donne, in persone che usano droghe per via iniettiva, in persone che hanno ricevuto trasfusioni di sangue, in emofiliaci, in bambini nati da madri affette.

Nel 1982 avviene la morte di un bambino emofiliaco in seguito ad una trasfusione infetta, e viene riportato il primo caso di trasmissione materno-fetale.

Nel frattempo, le notizie di questa nuova patologia arrivano anche all'opinione pubblica, e il New York Times titola in prima pagina, il 3 luglio del 1981, "Raro cancro osservato in 41 omosessuali". La stampa americana si diletta in titoli talvolta sensazionalistici che parlano di "gay compromise syndrome" (*The Lancet*), "immunodeficienza gay-correlata", "cancro dei gay".

Nell'agosto del 1982, durante un congresso promosso dalla Fda (Food and Drug Administration), viene proposta per la prima volta la definizione di Sindrome da immuno-deficienza acquisita (AIDS). Il meccanismo di trasmissione e l'agente eziologico della malattia sono ancora ignoti.

L'anno successivo, all'istituto Pasteur di Parigi, il virologo Luc Montagnier isola il virus presunto responsabile dell'AIDS, inizialmente denominato Lav (virus associato a linfadenopatia) in quanto ottenuto dalle cellule di un paziente omosessuale con linfonodi ingrossati. Nel 1984 questo sospetto viene confermato, e il virus è definitivamente riconosciuto come la causa della malattia. Nello stesso periodo Robert Gallo, direttore del laboratorio di biologia cellulare dei tumori del NCI (National Cancer Institute), ha isolato a sua volta il virus da malati di AIDS, chiamandolo Htlv-III (Human T-lymphotropic virus). Htlv-I e Htlv-II, descritti pochi anni prima dallo stesso Gallo, sono i primi retrovirus umani mai scoperti.

Nel 1986 un comitato internazionale stabilisce che il virus dell'AIDS venga chiamato con un solo nome: nasce la definizione di HIV (Human immunodeficiency virus).

Nel 2008 Montagnier e il suo collega Sinoussi dell'istituto Pasteur vengono insigniti del Premio Nobel della Medicina per il loro lavoro nella scoperta dell'HIV, ma a Gallo non va lo stesso riconoscimento.

#### 4. **HIV: agente eziologico, classificazione, morfologia, replicazione e genoma<sup>iv</sup>**

L'AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) è definita come una condizione clinica caratterizzata dall'infezione del virus HIV in stadio avanzato, in presenza di una o più specifiche infezioni opportunistiche, con una conta di linfociti T Helper CD4+ < 200/μL. I criteri di definizione e di stadiazione dell'AIDS sono in realtà più complessi, ma questa definizione è sufficiente ai fini pratici e per differenziare l'infezione da HIV dallo stato patologico di AIDS.

L'HIV è un virus ad RNA appartenente alla famiglia dei retrovirus umani, genere lentivirus. Le due specie di HIV che possono causare patologie nell'uomo sono HIV-1 e HIV-2.

HIV-1 è dei due il virus maggiormente diffuso a livello globale e presenta, rispetto ad HIV-2, maggiore virulenza e infettività. HIV-1 comprende quattro diversi sottogruppi di virus: M, N, O e P. HIV-1 deriva presumibilmente dallo scimpanzé comune, HIV-2 dal cercocebo moro. In questi animali, il virus è chiamato SIV (Simian immunodeficiency virus). La trasmissione dal primate all'uomo del sottotipo predominante di HIV-1 (il gruppo M), secondo analisi molecolari condotte da Korber et al. nei primi anni 2000, sarebbe avvenuta non più tardi degli anni '30 del ventesimo secolo<sup>v</sup>.

Il virione dell'HIV ha una struttura icosaedrica, con un complesso di membrana esterno (pericapside) e due proteine che formano numerosi spikes: gp120, più esterna, e gp41, transmembrana. Queste due proteine sono necessarie al riconoscimento e aggancio della cellula bersaglio (gp120), ed alla fusione delle membrane cellulare e virale (gp41), che permette la penetrazione del virione all'interno della cellula ospite<sup>vi</sup>.

La replicazione del virus avviene tramite la trascrizione inversa del suo RNA a DNA, grazie all'enzima trascrittasi inversa. Dopo il legame ad alta affinità tra gp120 e il suo recettore, CD4, sulla cellula ospite. CD4 si trova soprattutto sui linfociti T helper, ma anche su monociti, macrofagi e cellule dendritiche/di Langerhans. In seguito al legame col CD4, gp120 subisce una mutazione conformazionale, la quale permette il legame con CCR5 o CXCR4, i maggiori corecettori sulla cellula ospite. In seguito a questo legame si ha la fusione fra la membrana della cellula ospite e quella virale, grazie alla gp41 esposta che penetra all'interno della membrana plasmatica cellulare e permette la formazione del complesso di preintegrazione (RNA virale, enzimi e proteine accessorie). Mentre questo complesso raggiunge il nucleo della cellula ospite, la trascrittasi inversa catalizza la trascrizione dell'RNA del genoma virale in DNA, creando un DNA pro-virale a doppia elica. A questo livello il genoma virale è vulnerabile a molti fattori cellulari. La proteina TRIM5-α, fattore di restrizione della cellula ospite, interagisce di norma col capsid dei retrovirus. Nel caso di HIV-1, però, il capsid del virus non è riconosciuto da TRIM5-α, e la cellula ospite non riesce dunque a bloccare la replicazione del virus tramite questo meccanismo. Un altro meccanismo che avrebbe la funzione di fermare la progressione del virus quando è già all'interno della cellula è tramite le proteine APOBEC3. Queste proteine cellulari vengono incorporate nel virione e causano un'ipermutazione del suo genoma. HIV ha però sviluppato una strategia molto efficace per proteggersi, grazie alla proteina virale Vif, che riesce a far degradare le APOBEC3.

Una volta completata la trascrizione, il DNA virale (provirus) viene portato nel nucleo ed integrato nei cromosomi cellulari tramite l'enzima integrasi. A questo punto, il provirus può rimanere latente anche a lungo, ma può anche manifestare vari livelli di espressione genica, fino alla produzione



attiva del virus. L'attivazione o meno dell'espressione di HIV a partire dal suo stato di latenza dipende da numerosi fattori, fra i quali l'attivazione della cellula ospite ha un ruolo predominante. A ogni fase del suo ciclo di replicazione, inoltre, l'HIV ha vari target sui quali possono agire i farmaci antiretrovirali, come gli enzimi trascrittasi inversa, proteasi ed integrasi e i processi di legame e fusione.

Il genoma di HIV-1 contiene geni che codificano per le varie proteine del virus: *gag* codifica le proteine che formano il core del virione; *pol* gli enzimi che permettono l'azione di proteasi, trascrizione inversa e integrazione; *env* codifica per le proteine che formano l'involucro. HIV-1 è però più complesso degli altri retrovirus, e contiene almeno altri sei importanti geni (*tat*, *ref*, *nef*, *vir*, *vpr*, *vpu*) che sono coinvolti nella modificazione della cellula ospite.

Una caratteristica di HIV-1 è l'eterogeneità molecolare del virus, che può variare a vari livelli e presenta differenze sia fra i vari sottogruppi (M, N, O e P) che fra singoli virus isolati. I quattro sottogruppi di HIV-1 derivano presumibilmente da quattro differenti trasmissioni da primate a uomo. A sua volta, il gruppo M, responsabile della gran parte delle infezioni globali, si è differenziato in vari sottotipi (almeno 9) e in numerose forme ricombinanti di HIV circolanti (CRFs). Il sottotipo B del gruppo M di HIV-1 è stato probabilmente il virus esportato negli USA e in Europa negli anni '70, ed è attualmente probabilmente il più diffuso nel mondo occidentale (mentre in Africa è il C). Questa grande variabilità del virus HIV è naturalmente la causa principale che ostacola lo sviluppo di un efficace vaccino contro il virus.

## 5. Modalità di trasmissione<sup>vii</sup>

L'HIV è principalmente trasmesso attraverso il contatto sessuale, il sangue, i prodotti del sangue, nell'ambito del parto da madri infette e tramite l'allattamento al seno. Non ci sono evidenze scientifiche che l'HIV si trasmetta con contatto casuale o tramite un morso di insetti.

### *a. Trasmissione sessuale*

A livello globale, l'HIV è un'infezione trasmessa prevalentemente sessualmente (IST). La trasmissione tramite rapporto eterosessuale è la più comune.

Il virus si può trovare nel liquido seminale, sia nelle cellule mononucleate che nel liquido libero. In particolare, alte concentrazioni di virus si riscontrano nel caso in cui ci sia un aumento nel numero dei linfociti e monociti nel liquido, come nel caso di uno stato infiammatorio dovuto a uretriti o epididimi. Queste condizioni sono spesso associate a IST. Il virus può essere trovato anche all'interno del muco cervicale e dei liquidi vaginali. Il rischio di contrarre l'HIV è più elevato nel sesso anale ricettivo non protetto, sia per l'uomo che per la donna, rispetto al sesso vaginale ricettivo. Questo è probabilmente associato a due modalità di infezione: inoculazione diretta nel sangue del virus presente nel liquido seminale nel caso di microtraumi della mucosa anale; infezione di cellule target suscettibili al virus, come cellule del Langerhans presenti nella mucosa, anche in assenza di lesioni della stessa. La trasmissione uomo-donna è più efficiente della

trasmissione donna-uomo, perché il tempo di esposizione al liquido seminale infetto è prolungato a livello della mucosa cervicale e a livello dell'endometrio; al contrario, il pene e l'orifizio uretrale sono esposti in misura minore al liquido vaginale.

La presenza di altre IST è associata a una maggiore probabilità di infezione da HIV e il trattamento di queste aiuta a prevenire la trasmissione dell'HIV. Questo non vale però per le infezioni da HSV (Herpes simplex Virus). In questo caso, nonostante la guarigione delle ulcere, le cellule target presenti nel sito dell'infezione aumentano il rischio di contagio.

La quantità di virus HIV-1 presente nel plasma è la determinante principale del rischio di trasmettere il virus. La terapia antiretrovirale riduce radicalmente la viremia plasmatica nella maggior parte dei pazienti HIV+ ed è quindi associata a un rischio inferiore di trasmissione (TasP - Treatment as Prevention). Ci sono studi che indicano come la circoncisione maschile diminuisca il rischio di acquisire l'HIV per quanto riguarda i rapporti eterosessuali. Per quanto riguarda gli uomini che fanno sesso con uomini, invece, il rischio è minore solo per l'uomo che ha un ruolo insertivo nel rapporto. In alcuni studi l'uso di contraccettivi orali è associato a un aumento del rischio di contrarre l'HIV, risultato che si può facilmente spiegare con una concomitante riduzione dell'uso del preservativo a scopo contraccettivo. Questo fenomeno può però essere spiegato anche dalla modifica della mucosa cervicale indotta dai farmaci contraccettivi orali, che rendono quest'ultima più vulnerabile alla penetrazione del virus. Il contagio attraverso il sesso orale è risultato estremamente basso, ma comunque non nullo. Infatti si è a conoscenza di casi ben documentati di trasmissione del virus a seguito di pratiche come la fellatio e il cunnilingus. L'uso di alcool e droga durante il sesso eterosessuale e omosessuale è associato a un aumento del rischio di trasmissione sessuale dell'HIV.

#### *b. Trasmissione tramite uso di droghe*

Le persone che fanno uso di droghe possono essere infettate dal virus dell'HIV, venendone a contatto a causa della condivisione di aghi, siringhe, l'acqua in cui sono mescolate le droghe o il cotone con cui sono filtrate. Per quanto riguarda la trasmissione parenterale a causa dell'utilizzo di droghe per via iniettiva, non costituisce un rischio solo la via endovenosa (ev), bensì anche quelle sottocutanea (sc) e intramuscolare (im). Il rischio di contrarre l'HIV aumenta con l'aumentare del tempo di utilizzo della droga, della frequenza e del numero di persone con le quali ci si scambiano gli aghi. Questo accade spesso nel caso delle "shooting galleries", dove vengono vendute grandi quantità di droghe a molte persone con un numero limitato di aghi e siringhe. Altre comorbidità sono condizioni psichiatriche come il disordine di personalità antisociale, l'uso di cocaina in forma iniettiva o come crack da fumare, e l'uso di droghe iniettive in località ad alta prevalenza di infezione da HIV. Il rischio di contrarre il virus tramite l'uso di droghe iniettive è stimato essere del 0,6% per ogni iniezione<sup>viii</sup>.

#### *c. Trasmissione tramite trasfusioni e derivati del sangue*

Il primo caso di infezione da HIV tramite trasfusione è stato quello di un paziente emofiliaco, infettato nel 1982. Solo nel 1985 si iniziò a testare per l'HIV-1 il sangue per le trasfusioni, i tessuti per i trapianti e i derivati del sangue. Si stima che più del 90% delle persone trasfuse con sangue infetto sia diventata HIV+. Purtroppo nei paesi in via di sviluppo l'HIV viene ancora trasmesso con questo meccanismo, a causa di uno screening inadeguato del sangue e dei tessuti. Trasfusioni di sangue intero, globuli rossi, piastrine, leucociti e plasma possono essere veicoli del virus. Al contrario gammaglobuline iperimmuni, immunoglobuline dell'epatite B, il vaccino dell'epatite B derivato dal plasma e il fattore Rh non sono associati alla trasmissione dell'HIV; i procedimenti per

estrarre queste sostanze sono infatti in grado di inattivare o rimuovere il virus. Nei paesi industrializzati il rischio di contrarre l'HIV attraverso trasfusioni di sangue o di derivati del sangue è estremamente basso, grazie alle seguenti misure: screening del sangue donato per gli anticorpi HIV-1 e HIV-2, determinazione della presenza di acidi nucleici dell'HIV, selezione dei donatori tramite questionari per controllare e eliminare soggetti con comportamenti a rischio. Il rischio di infezione per i pazienti emofiliaci sottoposti a trasfusione di fattori della coagulazione è stato eliminato tramite trattamento termico dei concentrati. Oggi, negli USA, il rischio calcolato di essere infettati con una trasfusione è di 1 su 2 milioni.

*d. Trasmissione occupazionale: personale sanitario, personale di laboratorio e setting ospedaliero*

C'è un piccolo rischio occupazionale di contrarre l'HIV per il personale sanitario e per i laboratoristi che lavorano con materiale infetto, specialmente quando sono usati oggetti taglienti. Le lesioni a rischio per il personale sanitario sono: lesioni percutanee o contatto di una mucosa/ cute lesionata (tagli, abrasioni e dermatiti) con sangue, tessuti o altri liquidi biologici infetti. Studi multicentrici indicano che il rischio di contrarre l'HIV tramite una puntura con un oggetto appuntito o con un ago contaminato con sangue di una persona HIV+ è attorno allo 0,3%, e il rischio tramite contatto con mucosa o cute lesionata è dello 0,09% se la persona esposta non viene sottoposta entro 24 ore alla terapia retrovirale. Per quanto riguarda il rischio di contrarre l'epatite B con la stessa modalità, questo varia dal 6 al 30%, in soggetti non immuni. Il rischio di trasmissione di epatite C è invece del 1,8%. Attualmente, nei paesi industrializzati, il personale sanitario che subisce una lesione da puntura o contatto tramite mucosa con sangue sicuramente infetto viene trattato con una la terapia combinata antiretrovirale (cART). Questa pratica è chiamata PREP (profilassi post-esposizione) ed ha ridotto drammaticamente il numero delle infezioni tramite puntura nel contesto sanitario<sup>ix</sup>. I fluidi corporei come sperma e secrezioni vaginali, nonostante siano considerati mezzi di trasmissione dell'HIV, non sono correlati a infezioni occupazionali in ambiente sanitario. Il liquor, il liquido sinoviale, la pleura, il liquido peritoneale e il liquido amniotico sono considerati potenziali mezzi di infezione ma il rischio è considerato inferiore al rischio di contrarre l'HIV tramite contatto con sangue infetto. Le feci, secrezioni nasali, saliva, sputum, sudore, lacrime, urine e vomito non sono considerati potenzialmente infatti a meno che non siano contaminati con sangue. Il rischio di infezione del paziente da parte del personale sanitario HIV positivo è considerato pari a zero.

*e. Trasmissione materno-fetale*

L'HIV può essere trasmesso dalla madre infetta al suo feto tramite la gravidanza, durante il parto e durante l'allattamento al seno. Questa è un'importante via di trasmissione nei paesi in via di sviluppo, dove la proporzione tra uomini e donne infette è di 1:1. L'analisi dei feti abortiti ha indicato che l'HIV può essere trasmesso al feto anche durante il primo e il secondo semestre. La maggior parte dei casi di infezione materno-fetale avviene comunque nel periodo perinatale. In assenza di una terapia profilattica antiretrovirale durante gravidanza, travaglio, parto e al feto dopo la nascita, la probabilità di trasmissione dell'HIV dalla mamma al bambino va dal 15 al 25% nei paesi industrializzati e dal 25 al 35% nei paesi in via di sviluppo. Il maggior rischio aumenta liberamente con l'aumentare della viremia plasmatica materna. Con una viremia <1000 copie di HIV RNA/ml il contagio è altamente improbabile; se la viremia è non rilevabile (<50copie/ml) il contagio è estremamente improbabile, ma comunque non impossibile. I probabili motivi di questo rischio di trasmissione nonostante una viremia così bassa risiedono in alcune peculiarità di questa modalità di trasmissione. Innanzitutto, fra madre e figlio vi è una corrispondenza HLA molto più forte che fra due estranei; inoltre, un periodo di tempo prolungato fra l'amniocentesi (rottura delle

acque) e il parto può aumentare il rischio. Le linee guida internazionali raccomandano che le donne incinte HIV positive ricevano la cART per salvaguardare la salute della madre e per prevenire la trasmissione perinatale, a prescindere dal numero di copie di HIV RNA o dalla conta delle cellule T CD4+.

L'allattamento al seno è un'importante via di trasmissione dell'infezione da HIV nei paesi in via di sviluppo, soprattutto quando la madre allatta per lunghi periodi. I meccanismi non sono stati ancora completamente compresi; i fattori che ne aumentano il rischio sono i livelli di HIV riscontrati nel latte materno, la presenza di mastite, una bassa conta di cellule T CD4+ e la carenza materna di vitamina A. Il rischio è maggiore nei primi sei mesi di allattamento. Nei paesi industrializzati l'allattamento al seno viene sconsigliato alle mamme HIV positive perché si hanno a disposizione ottime alternative (come il latte in polvere). Nei paesi in via di sviluppo, dove l'allattamento al seno è fondamentale ed a volte l'unica opportunità per lo sviluppo del bambino, si consiglia di continuare la cART per ridurre il rischio di infezione. In questo caso, infatti, una volta che la madre inizia la cART, le viene consigliato di assumerla a vita.

#### *f. Trasmissione tramite altri liquidi corporei*

Nonostante sia possibile isolare il virus dell'HIV in basse concentrazioni all'interno della saliva, non ci sono evidenze che il virus possa essere trasmesso tramite baci o altra esposizione a saliva. La saliva di soggetti HIV positivi contiene infatti fattori antivirali endogeni come le immunoglobuline HIV-specifiche IgA, IgG e IgM. Si pensa anche che le grandi glicoproteine come la mucina e la trombospondina 1 siano in grado di sequestrare l'HIV in aggregati che poi vengono eliminati dal soggetto. Anche in liquidi quali lacrime, sudore e urine, può venire isolato il virus HIV. Come per la saliva, però, anche in questi casi non vi sono evidenze che possa esserci una trasmissione del virus. La trasmissione tramite morso umano invece può avvenire, ma è molto rara.

## 6. **Epidemiologia**<sup>x,xi</sup>

Già dall'inizio degli anni '80, a seguito della scoperta del virus HIV e della conseguente patologia (AIDS), è attivo in Italia il Registro Nazionale AIDS, che riporta il numero di nuove diagnosi. Il Registro Nazionale AIDS è gestito dal Centro Operativo AIDS (COA), istituito dall'ISS nel 1987<sup>xii</sup>. Il COA gestisce anche il Sistema di Sorveglianza delle Nuove Diagnosi di Infezioni da HIV, istituito tramite decreto ministeriale nel 2008 e che, come il Registro Nazionale, costituisce una banca dati dinamica continuamente aggiornata dalle segnalazioni trasmesse al COA dalle Regioni e dai centri segnalatori. Dal 2012 tutte le Regioni italiane hanno un Sistema di sorveglianza attivo, permettendo così una totale copertura del territorio nazionale. Al Sistema di sorveglianza vengono notificate tutte le nuove diagnosi di infezione di HIV, che ci siano o meno sintomi AIDS correlati.

Secondo gli ultimi dati esaustivi disponibili, pubblicati dal COA su un supplemento dedicato del Notiziario dell'Istituto superiore di Sanità (Ottobre 2018), le regioni che nel 2017 hanno segnalato il maggior numero nuove infezioni da HIV sono state Lombardia, Lazio ed Emilia-Romagna. La Provincia Autonoma di Bolzano nel 2017 ha visto diagnosticati 15 nuovi casi di HIV, con

un'incidenza per quell'anno del 2,9 per 100.000 residenti (circa la metà rispetto all'incidenza nazionale per lo stesso anno). Fra il 2010 e il 2017 sono state riportate in Alto Adige 155 nuove diagnosi di HIV+<sup>x</sup>. Nel complesso, invece, in Italia nel 2017 sono state effettuate 3.443 nuove diagnosi di infezione da HIV, con un'incidenza di 5,7 nuovi casi per 100.000 abitanti, in linea con quella europea (5,8 casi per 100.000). Dopo una lieve diminuzione delle diagnosi osservata fra il 2012 e il 2015, in questi ultimi anni l'incidenza nazionale è rimasta stabile. Il picco massimo di incidenza di nuove diagnosi è stato registrato nel 1987, con 26,8 casi per 100.000.

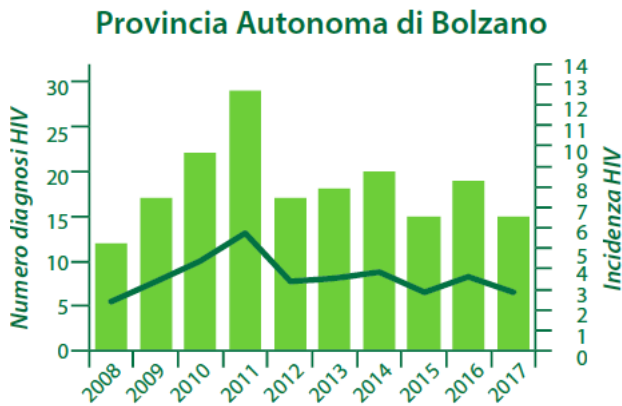


GRAFICO 1 NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV, INCIDENZA PER 100.000 RESIDENTI (PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO)

Al 2016, secondo i dati dello studio di coorte ICONA, è stimata una prevalenza dell'infezione dello 0,25%, che corrisponde a circa 128.100 persone viventi con infezione (secondo i dati dal programma "Fast-Track Cities", ad oggi - 2019 - sarebbero circa 140.000<sup>xiii</sup>). Di queste, il 90% sono diagnosticate, delle quali l'80% vengono trattate con ART. In quest'80% di trattati, l'82% ha ottenuto la soppressione virale (si ha dunque un 59% di

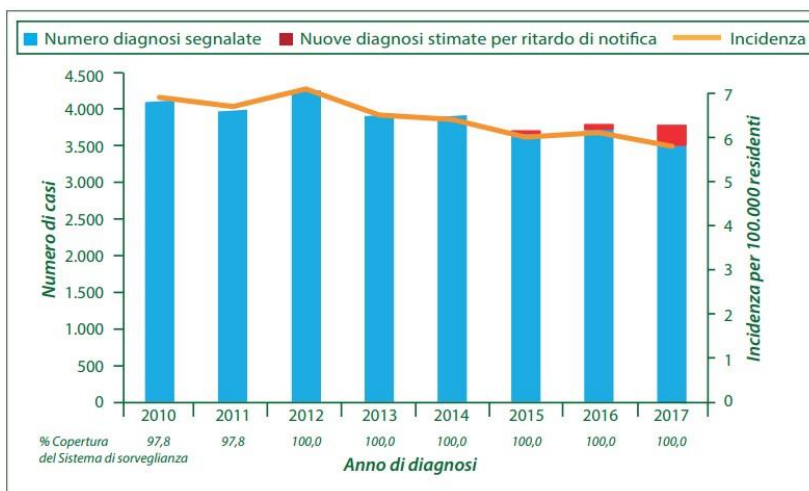


GRAFICO 2 NUMERO NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE E INCIDENZA PER ANNO DI DIAGNOSI

soggetti, fra tutti gli HIV+ in Italia, con HIV-RNA <50 copie/mL)<sup>xiv</sup>. Questa stima corrisponde a quella prodotta dal COA e basata sul Sistema di Sorveglianza HIV per l'anno 2012. Secondo una stima derivante dal modello elaborato da Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS), inoltre, il totale di persone in cura nel nostro paese al 2012 è di circa 102.000<sup>xv</sup>. Due studi retrospettivi nazionali rivolti alla valutazione della continuità di cura per gli anni 2012-2014, infine, hanno stimato una prevalenza di pazienti in soppressione virologica, fra quelli in terapia, variabile fra l'85,7% e l'87,7%<sup>xvi,xvii</sup>. Per quanto riguarda il genere, dal 2010 al 2017 sono diminuite lievemente le nuove diagnosi femminili (dal 24,6% al 23,8%). La proporzione di nuove diagnosi maschili è sempre nettamente più alta, e in particolar modo cresce gradualmente con l'aumentare dell'età. Sopra i 70 anni, il 96,4% delle nuove diagnosi riguarda maschi.

Suddividendo le nuove diagnosi secondo classi di età e genere, mentre le classi più rappresentate in termini numerici sono quelle fra i 30 e i 39 e fra i 40 e i 49 anni, la maggiore incidenza di nuove diagnosi si ha nei giovani fra i 25 e i 29 anni (15% dei casi di nuove diagnosi). La distribuzione dell'incidenza per classi di età è simile nei due sessi, con valori circa 3 volte superiori per quanto riguarda i maschi.

	Maschi		Femmine		Totale	
	n.	% di riga	n.	% di riga	n.	% di colonna
0-2	4	40,0	6	60,0	10	0,3
3-14	2	50,0	2	50,0	4	0,1
15-19	46	59,7	31	40,3	77	2,2
20-24	215	65,2	115	34,8	330	9,6
25-29	377	72,9	140	27,1	517	15,0
30-39	685	75,0	228	25,0	913	26,5
40-49	659	82,3	142	17,7	801	23,3
50-59	422	78,0	119	22,0	541	15,7
60-69	159	82,0	35	18,0	194	5,6
≥ 70	54	96,4	2	3,6	56	1,6
<b>Totale</b>	<b>2.623</b>	<b>76,2</b>	<b>820</b>	<b>23,8</b>	<b>3.443</b>	<b>100,0</b>

TABELLA 1 NUMERO DI NUOVE DIAGNOSI PER CLASSE DI ETÀ E GENERE (2017)

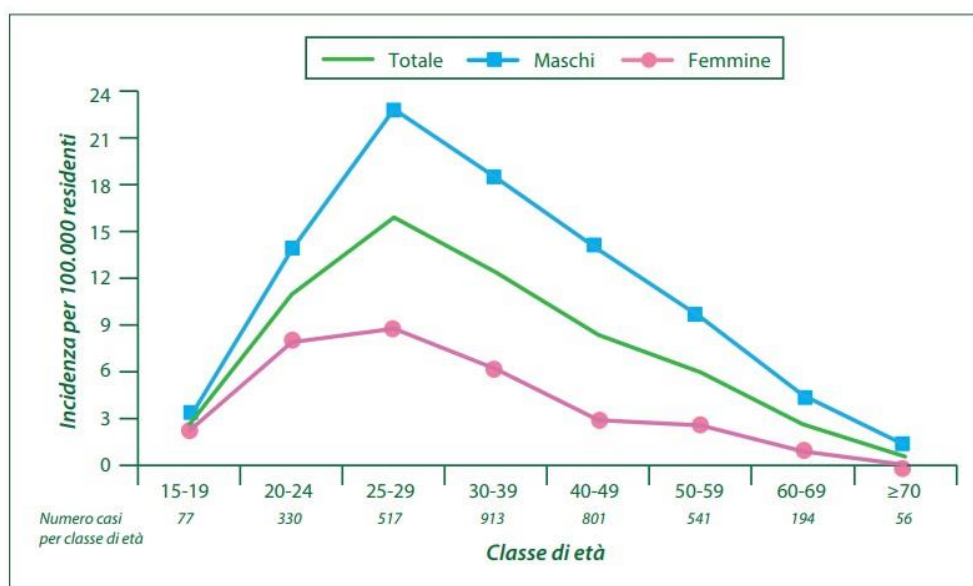


GRAFICO 3 INCIDENZA DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV PER CLASSE DI ETÀ E GENERE (2017)

La distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione mostra chiaramente che, da anni, la via di trasmissione preponderante è quella sessuale. In particolare, fra il 2010 e il 2017 è rimasta pressoché invariata la percentuale di casi di trasmissione eterosessuale (circa 46%), mentre è aumentata dal 31,8% al 38,5% la percentuale di casi di trasmissione tra MSM. In numeri assoluti, le diagnosi più numerose dal 2010 in poi sono riportate in MSM, poi in eterosessuali maschi e quindi in eterosessuali femmine.

Osservando il numero assoluto di nuove diagnosi per modalità di trasmissione, età e anno di diagnosi, si può osservare che nella fascia di età > 25 anni, il numero di nuovi casi diminuisce leggermente negli anni per tutte le modalità di trasmissione, mentre nella fascia di età 15-24 anni vi è un lieve incremento negli eterosessuali, sia maschi che femmine. Sempre nella fascia di età 15-24 anni, si nota che il numero di casi nelle femmine è superiore a quello dei casi nei maschi.

Per quanto riguarda gli stranieri, il numero dei casi di nuova infezione è rimasto stabile negli ultimi anni, la proporzione di stranieri rispetto agli italiani è invece aumentata dal 28,6% nel 2010 al 34,4% nel 2017. Nel 2017 sono stati osservati anche 12 casi (0,3% del totale) di trasmissione verticale, e 4 casi di trasmissione in seguito a trasfusioni (effettuate all'estero). Per quanto riguarda i casi di AIDS, si è registrato a partire dalle prime diagnosi negli anni '80, e fino al 1995 una progressivo aumento di incidenza. Dal 1995 è iniziata invece una diminuzione dell'incidenza di nuovi casi, che permane

tuttora, anche se solo lieve. In Italia, nel 2017 sono state effettuate 690 nuove diagnosi di AIDS, con un'incidenza del 1,1 per 100.000 residenti, incidenza che è in lieve calo negli ultimi 4 anni. Anche a livello provinciale, in Alto Adige negli ultimi anni le diagnosi di nuovi casi di AIDS sono in calo, non essendo stata riportata alcuna diagnosi nel biennio 2016-2017. I pazienti con AIDS in provincia di Bolzano riportati al 2017 sono 145.

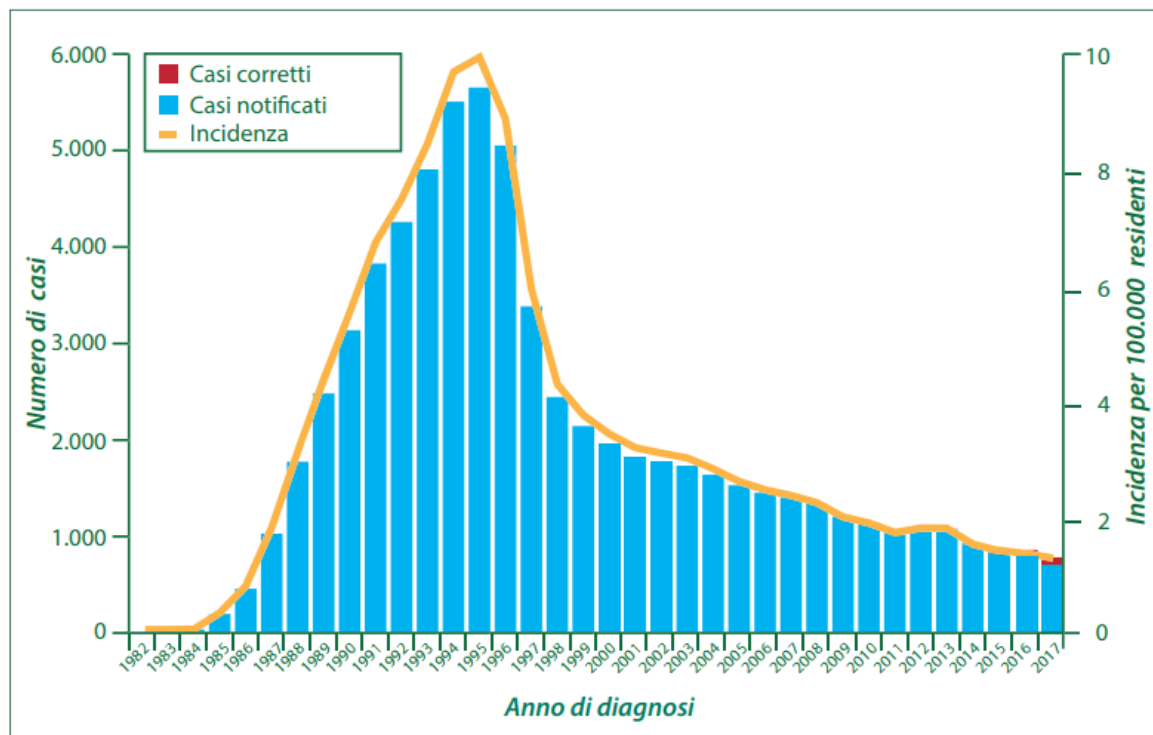


GRAFICO 4 NUMERO DEI CASI DI AIDS E INCIDENZA PER ANNO DI DIAGNOSI, CORRETTI PER RITARDO DI NOTIFICA (1982-2017)

Le modalità di trasmissione per quanto riguarda i casi di AIDS hanno presentato nel tempo una fondamentale variazione, per cui la maggior parte dei casi negli anni '80 e '90 era attribuito all'abuso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU), mentre negli anni 2000 sono aumentate relativamente le altre modalità di trasmissione (eterosessuale e MSM in primis).

Modalità di trasmissione		<2006	2006-07	2008-09	2010-11	2012-13	2014-15	2016-17	Totale	Maschi	Femmine
MSM	n.	9.045	626	592	519	565	550	428	<b>12.325</b>	12.325	0
	%	16,2	22,0	23,3	23,6	26,5	30,9	28,3	<b>17,9</b>	23,1	0,0
IDU	n.	32.493	782	593	422	357	209	161	<b>35.017</b>	28.061	6.956
	%	58,1	27,4	23,3	19,2	16,7	11,7	10,6	<b>50,8</b>	52,6	44,7
Sangue e/o derivati	n.	773	6	6	1	4	1	1	<b>792</b>	590	202
	%	1,4	0,2	0,2	0,0	0,2	0,1	0,1	<b>1,1</b>	1,1	1,3
Eterosessuale	n.	11.667	1.239	1.132	1.062	1.013	870	776	<b>17.759</b>	10.267	7.492
	%	20,9	43,5	44,6	48,3	47,5	48,9	51,3	<b>25,8</b>	19,2	48,1
Non riportato	n.	1.933	196	217	193	195	150	148	<b>3.032</b>	2.118	914
	%	3,5	6,9	8,5	8,8	9,1	8,4	9,8	<b>4,4</b>	4,0	5,9
<b>Totale</b>	<b>n.</b>	<b>55.911</b>	<b>2.849</b>	<b>2.540</b>	<b>2.197</b>	<b>2.134</b>	<b>1.780</b>	<b>1.514</b>	<b>68.925</b>	<b>53.361</b>	<b>15.564</b>

TABELLA 2 NUMERO DEI CASI DI AIDS IN ADULTI, PER MODALITÀ DI TRASMISSIONE E PERIODO DI DIAGNOSI

Dal 1999, inoltre, per le nuove diagnosi di AIDS sono state raccolte informazioni riguardanti carica virale ed eventuale terapia effettuata prima della diagnosi di AIDS. Mentre nel 2001 il 36,2% dei casi diagnosticati di AIDS aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale già prima della diagnosi (in seguito dunque alla diagnosi di infezione di HIV), nel 2017 questo valore è sceso fino al 18,8%. I pazienti che effettuano più spesso trattamento prima di arrivare a una fase conclamata di AIDS, inoltre, sono per la maggior parte IDU, tra i quali il 60% dei diagnosticati nel 2016-2017 ha già effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Per quanto riguarda i pazienti con modalità di trasmissione sessuale, invece, questo numero scende a meno del 16%.

Negli ultimi anni si è anche osservato un forte aumento di pazienti con nuove diagnosi di infezione da HIV tardive, ossia vicine (alla diagnosi di AIDS < 6 mesi), passando dal 20,5% nel 1996 al 73,9% nel 2017. Questo è particolarmente evidente per i casi con modalità di trasmissione sessuale. Questo dato indica come sia molto frequente, soprattutto per i pazienti con modalità di trasmissione sessuale, arrivare tardivamente a una diagnosi di HIV.

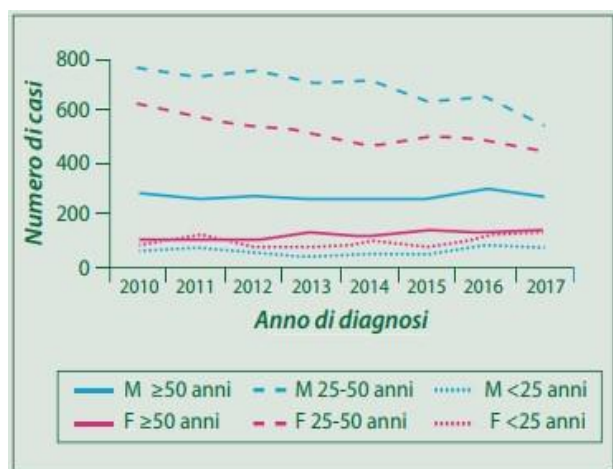


GRAFICO 5 ANDAMENTO DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV NELLE PERSONE ETEROSESSUALI PER GENERE, ETÀ E ANNO DI DIAGNOSI (2010-2017)

Un altro dato che, purtroppo, si allinea con il gran numero di diagnosi tardive di HIV, è quello riguardante le infezioni recenti. Una persona con infezione recente HIV è quella che ha ricevuto diagnosi tramite test a pochi mesi dall'acquisizione dell'infezione. La diagnosi di presunta infezione recente è possibile grazie a particolari test (es. di avidità anticorpale), e dal 2010 circa varie regioni hanno iniziato a effettuare e registrare questo dato, in maniera ancora non del tutto uniforme.

Dal 2010 al 2017 si è osservato un aumento progressivo delle infezioni recenti, fra le nuove diagnosi, dal 7 al 17% circa. Nonostante tale aumento, si tratta di una quota molto bassa, il che evidenzia un accesso precoce ai test anti HIV piuttosto ridotto. Questo vale soprattutto per la trasmissione attraverso contatti eterosessuali e negli stranieri (solo il 10% delle infezioni negli stranieri è recente, contro il 22% negli italiani).

Un ulteriore dato degno di nota è rappresentato dalle nuove diagnosi negli ultrasessantenni. La proporzione di nuove diagnosi in ultrasessantenni dal 2010 al 2017 è rimasta invariata, attorno al 6% delle nuove diagnosi totali. La composizione di questa classe di età è piuttosto diversa dalle classi più giovani. Troviamo soprattutto maschi eterosessuali e italiani, con basse quote di MSM, donne eterosessuali e stranieri. Gli ultrasessantenni che arrivano dunque tardi alla diagnosi presentano anche, come ovvio, un quadro clinico già avanzato, e a volte la diagnosi è più difficile per via del maggior numero di patologie possibili dovute all'età.

Infine, è di particolare rilievo la proporzione delle nuove diagnosi di infezione negli eterosessuali. Mentre nelle fasce di età fra i 25 e i 50 anni, vi è negli ultimi anni una costante diminuzione delle diagnosi dovute a questa modalità di trasmissione, nella fascia di età sotto i 25 anni vi è invece un aumento, soprattutto per quanto riguarda le donne.

Il motivo principale per cui viene effettuato un test HIV è la presenza di sintomi associati all'infezione, e questo è vero soprattutto nei maschi, per cui in questi si ha diagnosi in genere più tardiva, il che viene confermato anche dalla più frequente presentazione alla diagnosi con linfociti CD4 < 350 cell/μL rispetto alle femmine.



Solo il 20% delle nuove diagnosi negli eterosessuali arriva da test effettuati in seguito a comportamenti a rischio.

Concludendo, si può affermare che nonostante il trend delle nuove diagnosi di infezione da HIV mostri nel complesso una lieve diminuzione, vi è un aumento delle diagnosi nei giovani < 25 anni, oltre a un elevato numero di diagnosi tardive e di concerto un basso numero di infezioni recenti.

È dunque sicuramente opportuno a livello nazionale cercare di standardizzare e aumentare le politiche di prevenzione e l'informazione, mirata soprattutto ai più giovani, ai maschi e a quei soggetti, eterosessuali in particolare, che apparentemente più di altri sottostimano la possibilità di un'infezione.

## 7. Cenni di terapia<sup>xi</sup>

Secondo le ultime *Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* (2017), la diagnosi di infezione cronica da HIV-1 si basa sulla rilevazione di anticorpi specifici (test di screening), e viene confermata da un test di western- o immuno-blotting (test di conferma).

Come test di screening vengono consigliati gli immuno-assay almeno di quarta generazione. Questi, oltre agli anticorpi, riconoscono gli antigeni virali. In tal modo possono rilevare infezioni anche nelle prime fasi, in cui gli anticorpi non si sono ancora formati, così come nelle fasi più avanzate, dove una grave immunocompromissione può portare alla perdita anticorpale<sup>xviii</sup>.

La viremia o carica virale (concentrazione plasmatica di HIV-RNA) è un marcatore utilizzato per predire il rischio di progressione clinica dell'infezione e di valutare l'efficacia della terapia, avendo quindi un significato sia prognostico che di efficacia. Si misura in copie del virus per mL, oppure in unità internazionali. Per viremia non rilevabile (soppressione virologica) si intende un raggiungimento di valori di HIV-RNA < 50 copie/mL.

Per quanto riguarda la diagnostica immunologica, a tutt'oggi l'unico marcatore validato all'interno di studi controllati randomizzati è rappresentato dalla conta delle cellule CD4+. Indicativamente, una conta inferiore a 200 cellule T CD4+ è associata ad un aumento del rischio di infezioni opportunistiche, come anche una percentuale di cellule T CD4+ inferiore al 14%<sup>xix</sup>.

La terapia antiretrovirale (ART) ha ruolo non solo di miglioramento della salute della persona infetta da HIV, ma anche, fondamentale, ha il ruolo di ridurre la trasmissibilità del virus stesso, limitando il più possibile l'epidemia (Treatment as Prevention, TasP). Infatti, è forte raccomandazione iniziare la ART in tutte le persone infette da HIV, non appena viene effettuata la diagnosi di infezione. Obiettivi primari della ART sono dunque la soppressione virologica plasmatica (non rilevabilità dell'HIV-RNA) entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia, il miglioramento dello stato immunologico del paziente, la riduzione dei livelli di infiammazione cronica e delle complicanze ad essa associate. Ci sono inoltre obiettivi di rilevanza socio-sanitaria ugualmente importanti: la non rilevabilità di HIV-RNA, con conseguente riduzione del rischio di trasmissione

dell'infezione e con il contenimento quindi dell'epidemia derivante, e l'effetto di riduzione della stigmatizzazione associato a questi risultati.

La terapia nel paziente naïve è di combinazione, con una stretta sorveglianza clinica soprattutto all'esordio. Si inizia in genere con due analoghi nucleosidici o nucleotidici ("backbone" della terapia), più un terzo farmaco. I backbone attualmente raccomandati per cominciare una terapia sono abacavir/lamivudina (ABC/3TC), tenofovir alafenamide/emtricitabina (TAF/FTC), oppure tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC), tutti disponibili in co-formulazione fra loro o anche con un terzo farmaco. Il terzo farmaco può essere un inibitore delle integrasi (come il raltegravir, RAL), o altri tipi di sostanze. Allo stato attuale, comunque, non è raccomandata una terapia con due soli composti, né è consigliata una terapia a quattro farmaci (in quanto non offre vantaggi di efficacia virologica rispetto alla triplice terapia). Il grosso limite delle ART attualmente disponibili è, chiaramente, l'impossibilità di eradicare l'infezione da HIV. La terapia va dunque continuata a vita, e in genere nel tempo sono necessarie modifiche del regime in atto, tese a mantenere sempre una condizione di soppressione virologica (< 50 copie/mL di HIV-RNA) e a prevenire o risolvere eventuali tossicità, oltre naturalmente a facilitare il più possibile l'aderenza alla terapia.

Mentre nella maggioranza dei pazienti le ART hanno una buona efficacia, in una quota comunque non trascurabile di casi si ha un fallimento terapeutico, che può essere virologico (HIV-RNA > 50 copie/mL), immunologico (CD4+ < 350 cellule/ $\mu$ L) o clinico (insorgenza di eventi clinici correlati all'infezione virale anche in presenza di una risposta virologica). In questi casi, è opportuno tentare un diverso regime terapeutico, seguendo le linee guida.

Per quanto riguarda il paziente anziano HIV+ esistono strumenti informatici in grado di stimare i rischi legati alle interazioni farmacologiche, non solo con i farmaci antiretrovirali (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>), ma anche tra i farmaci utilizzati per il trattamento delle comorbilità (<https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/>) e per l'utilizzo potenzialmente inappropriato dei farmaci nella popolazione anziana (<https://geriatricscareonline.org>). I principi che devono guidare la prescrizione farmacologica nel paziente anziano prendono in considerazione le comorbilità età-correlate e le conseguenti politerapie, nonché i cambiamenti fisiologici età-correlate e le conseguenti alterazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica dei farmaci<sup>xi</sup>.

## 8. Qualità della vita

La qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) è una misura multidimensionale che fa riferimento alla percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nei confronti di tutti gli aspetti legati alla salute fisica, allo stato psicologico, al benessere correlato al ruolo sociale, oltre che alla capacità di adempiere ai compiti della vita quotidiana in modo soddisfacente. Questo concetto si fonda sulla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 1948, secondo la quale la salute è uno stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale, e non solamente l'assenza di malattia<sup>xx</sup>. Una recente discussione dell'HRQoL sulle persone con HIV a viremia non rilevabile, ha chiamato in causa la valutazione di due aspetti: le comorbilità

e la qualità della vita auto-percepita, lasciando però un interrogativo sugli indicatori più adeguati per stimare le due componenti e lanciando la sfida del cosiddetto 'quarto '90'. Con questo termine si intende la possibilità di assicurarsi che il 90% delle persone con HIV a viremia non rilevabile abbia una buona HRQoL<sup>xxi</sup>.

Per le persone HIV+, siano esse in soppressione virale o meno, la qualità della vita auspicabile dovrebbe basarsi sugli stessi bisogni, desideri e aspirazioni di ogni altra persona. La soppressione virale non deve essere vista come obiettivo finale nella lotta contro l'HIV e non deve essere considerata fondamentale per il raggiungimento di una buona qualità della vita. Ci sono ancora molte sfide associate all'essere HIV+, specialmente nel lungo periodo: problemi di salute mentale, stigma sociale (nella comunità o in famiglia), violazione dei diritti umani, comorbidità, discriminazione all'interno del setting sanitario e isolamento. Non bisognerebbe accontentarsi di prolungare la vita delle persone HIV+ o a rischio di contrarre l'HIV, piuttosto si dovrebbe mirare al raggiungimento di una vita sana, felice e soddisfacente. Una persona HIV+ ha bisogno di appropriato e globale supporto di alta qualità, includendo tutti i servizi necessari al suo raggiungimento. Questo richiede attenzione a tre aspetti:

- Prevenzione, cura, supporto e terapia dell'HIV, che rispondano ai bisogni di natura biomedica (es. test di carica virale e ART) e psicologica (es. servizi di tutoraggio tra pari per migliorare l'aderenza)<sup>xxii</sup>.
- Prevenzione, cura, supporto e terapia per condizioni di salute fisica e mentale non HIV-correlate, come per le comorbidità (come diabete, problemi vascolari e tumori).
- Benessere<sup>xxiii</sup> e diritti sociali, culturali ed economici più ampi, come l'uguaglianza di genere, i diritti umani, la responsabilizzazione economica e l'accesso all'istruzione e alla politica, oltre alle connessioni sociali<sup>xxiv</sup> e all'assenza di violenza<sup>xxv</sup>.

La relazione tra qualità della vita e soppressione virale è un circolo virtuoso. Se una persona HIV+ ha una buona qualità di vita è più probabile che segua la terapia ART, e di conseguenza che raggiunga la soppressione virale. Di riflesso, aver raggiunto la soppressione virale aumenta notevolmente la qualità della vita. Un altro importante fattore che influenza la qualità della vita è la consapevolezza che le persone con carica virale non misurabile non possono trasmettere il virus (U=U, undetectable = untrasmissibile). Questa affermazione, già introdotta da un Consensus Statement firmato nel 2016 dalla WHO e da più di altre 750 organizzazioni in tutto il mondo, è stata fortemente ribadita in seguito ai risultati del PARTNER2, uno studio osservazionale eseguito su più di 76.000 rapporti non protetti tra uomini HIV+ con carica virale non misurabile e i loro partner HIV-, nei quali non è mai avvenuta sierconversione<sup>xxvi</sup>. Questa evidenza rappresenta una svolta fondamentale nella storia dell'HIV. La consapevolezza del concetto U=U favorisce un aumento dell'aderenza alla terapia per mantenere la soppressione virale, diminuisce lo stigma sociale, riduce lo stress e la paura collegati alla patologia, porta a un calo delle nuove infezioni e motiva le persone HIV- a effettuare il test. Per raggiungere questi risultati bisogna però informare i pazienti. Un sondaggio internazionale su più di 1.000 medici ha riscontrato che solo il 77% degli infettivologi e il 42% dei MMG comunicano questo messaggio ai loro assistiti quando questi sono in soppressione virale<sup>xxvii</sup>. Inoltre, le persone HIV+ possono soffrire di altre patologie croniche come problemi cardiovascolari e tumori, alcune delle quali sono una conseguenza dell'immunodeficienza sul lungo periodo<sup>xxi</sup>. Uno studio effettuato in Inghilterra e Galles suggerisce che i due terzi delle persone HIV+ hanno sviluppato almeno una patologia cronica oltre l'HIV, notando inoltre un aumento della proporzione nelle persone sopra i 50 anni<sup>xxviii</sup>.

La complessità della qualità della vita per le persone HIV+ riflette la realtà di una patologia la cui percezione, nonostante le determinanti novità in campo medico, è viziata da decenni di paure,

stigma e incertezze. L'età dei pazienti è un altro argomento fondamentale da affrontare. Le persone HIV+ hanno ormai un'aspettativa di vita simile a quella delle altre persone, è quindi lecito attendersi sempre di più l'insorgenza di problemi correlati all'età e allo stato sociale. Anche il sesso è importante nella valutazione della qualità della vita dei pazienti HIV+. Uno studio inglese ha evidenziato che il 58% delle donne HIV+, comprese quelle in soppressione virale, hanno ricevuto qualche forma di violenza a causa della loro patologia. Inoltre, al 42% è stata diagnosticata una patologia psichiatrica sviluppata in seguito alla scoperta della loro sieropositività<sup>xxxix</sup>.

Ulteriori motivi per cui il raggiungimento di un'ottima qualità di vita per le persone HIV+ rappresenta un elemento di fondamentale importanza sono i potenziali costi-benefici. Sempre più studi indicano che la qualità della vita non è importante solo per i singoli individui, ma anche per le economie degli Stati, poiché nel lungo termine riduce la richiesta di prestazioni del sistema sanitario e dei servizi sociali. Migliorando la qualità della vita e incoraggiando a prendersi cura della propria salute, anche grazie all'aiuto delle consulenze tra pari, si incide sull'economia del paese e sulla salute della propria popolazione<sup>xxx</sup>. Più recentemente, la qualità della vita è stata inquadrata negli obiettivi internazionali che guidano le priorità e gli investimenti globali legati all'HIV. Questo include il 90-90-90 target che, entro il 2020 si prefigge di vedere il 90% delle persone HIV+ consapevoli del proprio status, il 90% dei diagnosticati con accesso alla terapia e che il 90% delle persone in terapia raggiunga la soppressione virale<sup>xxxi</sup>. Un altro obiettivo chiave è quello dell'OMS (2016-2021) che vorrebbe raggiungere zero nuove infezioni da HIV, zero morti HIV-correlate e zero discriminazioni HIV-correlate<sup>xxxii</sup>.

Nel novembre 2017 il Parlamento Europeo ha fornito una serie di raccomandazioni sulla qualità della vita<sup>xxxiii</sup>, che sono state testate in Italia (paese che promuove un modello per la presa in carico cronica del paziente HIV+) e in Svezia (l'unica ad aver raggiunto il 90-90-90 target<sup>xxxiv</sup>). Nel novembre 2018, i risultati di questi studi sono stati discussi al Parlamento Europeo, con lo scopo di migliorare la gestione del paziente HIV+ in tutta Europa. Inoltre, per le autorità in campo della salute, professionisti medici, organizzazioni sociali e rappresentanti dei pazienti, verrà lanciata una clinica virtuale di buone pratiche<sup>xxxv</sup>. Inizialmente era stato proposto di introdurre come "quarto 90%" la qualità della vita (dopo la soppressione virale)<sup>xxxvi</sup>. Invece, si è posto come obiettivo il raggiungimento di un'ottima qualità della vita in tutte le fasi dell'infezione e della patologia: prevenzione, cura, supporto e trattamento<sup>xxxi, xxxvii</sup>. L'approccio centrato sulla persona è particolarmente importante per gli interventi sulla qualità di vita<sup>xxxviii</sup>. L'Alleanza internazionale HIV/AIDS suggerisce che l'obiettivo di tale l'approccio sia quello di "comprendere le esigenze di una persona, la sua capacità di prendere decisioni responsabili, e l'ambiente e il comportamento che le mette a rischio". L'approccio, inoltre, "consapevolmente adotta le prospettive di individui, famiglie e comunità e le vede come partecipanti nonché beneficiari di sistemi sanitari affidabili che rispondono alle loro esigenze e preferenze con modalità umane e olistiche<sup>xxxix</sup>". Questi interventi devono essere effettuati dalle prime fasi della prevenzione, alla cura, al supporto e alla terapia. Ciò include specificamente il ricercare le persone a cui è stata appena diagnosticata un'infezione da HIV per stabilire pratiche positive fin dall'inizio, impedire loro di sentirsi isolati e aiutarli a mantenere o migliorare la loro qualità di vita<sup>xl</sup>.

## 9. Gestione assistenziale

La Legge n. 135 del 05/06/1990 ha disposto che i reparti ospedalieri di Malattie Infettive debbano essere le strutture dedicate alla gestione dei pazienti con infezione da HIV<sup>xli</sup>.

Oltre ai normali regimi di ricovero e agli ambulatori dedicati ai pazienti cronici, è prevista anche un'assistenza domiciliare integrata con l'assistenza territoriale, per offrire un supporto clinico e sociale.

Rapporti del Ministero della Salute indicano che negli ultimi anni si è assistito a un calo graduale dei ricoveri ospedalieri, con la maggior parte dei circa 100.000 pazienti HIV+ presenti in Italia e in cura che accede esclusivamente ai servizi in regime ambulatoriale<sup>xlii</sup>.

Una metanalisi pubblicata nel 2006 sul database Cochrane ha osservato una mortalità minore per i pazienti affetti da HIV trattati nei reparti specialistici, oltre a una miglior condizione clinica per i modelli assistenziali di case management dove siano integrati il sanitario e il sociale<sup>xliii</sup>. Il contesto clinico-terapeutico è però diverso sia perché non più attuale, che per via del sistema sanitario americano, difficilmente paragonabile a quello italiano. Studi più recenti confermano migliori dati di outcome per i pazienti trattati in regime specialistico. Anch'essi si riferiscono però a sistemi sanitari diversi dal nostro (Stati Uniti e Canada), oltre a essere studi di coorte e non RCT<sup>xliv,xlv</sup>.

Lo scenario clinico ed epidemiologico, in Italia così come nel resto del mondo occidentale, vede una sempre maggiore sopravvivenza e di conseguenza un invecchiamento della popolazione con infezione da HIV, con un associato aumento delle comorbidità. L'ISS stimava nel 2014 una proporzione di almeno il 40% della popolazione HIV+ con età > 50 anni. Nel 2017, secondo un altro studio, l'11% della popolazione HIV+ aveva più di 60 anni, e il 36% dei pazienti più di 50<sup>xlvi</sup>, mentre per il 2035, secondo gli stessi dati, la popolazione HIV+ sopra i 50 anni in Italia raggiungerà il 76% degli infetti, con l'89% di questi che presenteranno almeno una comorbidità, e una stima di un raddoppio dei costi per il trattamento di queste comorbidità<sup>xlvii</sup>. In questo scenario, è opportuno tendere a un approccio multidisciplinare, dove allo specialista infettivologo si affiancano gli altri specialisti per trattare le comorbidità non strettamente legate all'infezione. Un tale modello è stato sperimentato negli USA<sup>xlviii</sup>, in Canada<sup>xlv</sup> e in Inghilterra<sup>xlix</sup>, trovando risultati positivi dove la gestione terapeutica è rimasta a capo dello specialista infettivologo.

Negli ultimi anni, varie città in tutto il mondo stanno aderendo al progetto "Fast Track Cities", ideato a Parigi con il supporto di varie associazioni (IAPAC, UNAIDS e UN-Habitat) con l'ambizioso obiettivo di eliminare dal panorama mondiale le infezioni da HIV, tubercolosi e epatiti virali<sup>xlii</sup>. In Italia hanno aderito per ora le città di Milano e Bergamo, promuovendo dei percorsi di prevenzione, diagnosi e cura per tutte quelle persone che ne hanno accesso. Sul territorio viene allestita una struttura dove si offre la possibilità di effettuare gratuitamente il test per l'HIV, e vengono offerte consulenze con psicologi e con pazienti HIV+ sia a scopo preventivo che di supporto post-diagnosi. In caso di test positivo la persona viene seguita da uno psicologo o da un volontario HIV+ (peer support) per affrontare la notizia. Il paziente, grazie a una via preferenziale, viene seguito nel reparto di infettivologia per instaurare e portare avanti la terapia. Pertanto, il servizio sul territorio e intraospedaliero collaborano per seguire al meglio tutte le fasi dell'infezione e per evitare ritardi nelle cure o la perdita dei pazienti<sup>i</sup>. A Bologna, invece, è attivo un programma simile, che si occupa in particolar modo della PrEP<sup>li</sup>.

## 10. Ruolo del MMG<sup>lii,liii,liv</sup>

Secondo la definizione proposta nel 2009 dall'Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale (ACN), "il MMG è tutore della salute dei propri pazienti mediante attività di diagnosi, terapia, riabilitazione, prevenzione a livello del singolo individuo e della sua famiglia, e promotore di educazione sanitaria; è garante di livelli essenziali e uniformi di assistenza, soddisfacendo i bisogni sanitari dei pazienti sia nell'ambulatorio sia al domicilio del paziente; contribuisce allo sviluppo e alla diffusione della cultura sanitaria e alla conoscenza del Servizio Sanitario Nazionale e Regionale; e aderisce a specifiche campagne promosse ed organizzate dalle Regioni e/o dalle Aziende Sanitarie"<sup>lv</sup>. Inoltre, grazie al rapporto di fiducia instaurato con i propri assistiti e alla continuità di cura protratta negli anni, il MMG è la persona che meglio conosce i suoi pazienti e quindi meglio di altri potrà affiancare e supportare i propri assistiti in tutte le fasi della loro vita.

Detto ciò e tenendo a mente i fattori fondamentali per mantenere e incrementare la qualità della vita nei pazienti HIV+, chi meglio del MMG può avere un ruolo chiave nel raggiungimento dei "quattro 90"? Un recente studio stima che in Italia la sfida del "quarto 90" sia stata raggiunta solo al 60%<sup>lvi</sup>. I principali fattori negativi responsabili del non raggiungimento del 90% sono la scarsa salute sessuale e mentale, il rischio di isolamento e l'assenza di serenità, lo scarso interesse per il benessere a lungo termine e la stanchezza cronica. Molti di questi fattori possono essere migliorati grazie a una buona gestione del paziente da parte del MMG.

L'infezione da HIV si è modificata negli anni. Da infezione misteriosa, considerata il "Morbo degli omosessuali", a infezione con aspettativa di vita quasi normale. Questo cambiamento è avvenuto in un tempo relativamente breve (quasi 40 anni) e nonostante gli specialisti siano al passo con le novità, la società non è così bene informata. La velocità con cui la medicina ha fatto passi avanti nella gestione terapia dell'HIV non è andata di pari passo con la visione di questa infezione da parte dell'opinione pubblica. Questo ha portato a una grossa disparità tra quello che è vero e quello che le persone credono sia vero sull'infezione e sulla sua terapia. Di conseguenza si assiste spesso a fenomeni di discriminazione e paura, sia in ambiente sanitario che non. Dopo 7 anni, nel 2019 lo stato italiano ha finanziato di nuovo una campagna televisiva di informazione sull'HIV<sup>lvii</sup>. In questi 7 anni l'opinione pubblica ha quasi dimenticato l'esistenza di questa infezione, il che potrebbe spiegare il relativo aumento di nuove diagnosi tra i giovani eterosessuali tra i 15 e i 24 anni<sup>x</sup>. La terapia antiretrovirale (ART) ha rivoluzionato sia il trattamento che la prevenzione dell'HIV, ha dato la possibilità a molte persone HIV+ di migliorare la propria salute e di mantenerla nel tempo, ha avuto inoltre un ruolo fondamentale nel raggiungimento della soppressione virologica. Questo passaggio ha modificato la percezione medica dell'HIV, da patologia fatale e malattia cronica. Oggi le persone HIV+ che seguono la terapia e raggiungono la soppressione virale hanno un'aspettativa di vita praticamente comparabile a quella di altre persone di pari età e sesso<sup>lviii</sup>. Questo ha portato l'HIV a essere considerato ormai come tante altre infezioni croniche.

Dato lo scenario che si prefigura, con un invecchiamento della popolazione affetta da HIV che, mentre da un lato presenterà più comorbilità, dall'altro avrà presumibilmente un controllo sempre maggiore della terapia, con una qualità della vita che va via via crescendo, è a nostro avviso auspicabile che anche il medico di medicina generale abbia un ruolo nei confronti dei pazienti HIV+. Naturalmente, la figura del MMG non può certo sostituirsi a quella di uno specialista; può essere però un valido supporto sicuramente nella prevenzione e, quando possibile, nella diagnosi e nel coadiuvare il mantenimento di una terapia cronica efficace<sup>x</sup>.

Il MMG può agire a veri livelli, proprio grazie alle peculiarità della sua professione:

- Prevenzione, informazione e diminuzione dello stigma sociale: informando i propri pazienti sui rischi, modalità di trasmissione, educazione sessuale e tutto ciò che può ridurre il numero di nuove infezioni. Questo porterebbe a una maggiore informazione e consapevolezza da parte delle persone sulla patologia, alla diminuzione dello stigma sociale, alla diminuzione di nuovi casi di HIV e IST nella popolazione, come già affermato da uno studio francese del 2006<sup>lix</sup>. Inoltre collaborerebbe al raggiungimento degli obiettivi dell'OMS (2016-2021), che si pone l'audace target di "zero nuove infezioni entro il 2021"<sup>lx</sup>.
- Diagnosi: l'HIV è percepita come una malattia rara da parte del MMG<sup>lxi</sup>, è questo non è del tutto errato, dato che la sua prevalenza in Italia al 2016, secondo i dati dello studio di coorte ICONA, è dello 0,25% (circa 128.100 persone)<sup>xiv</sup>. Questo però porta a un frequente ritardo di diagnosi, con conseguenze molto gravi per la salute del paziente e con un consensuale aumento di probabilità di trasmissione del virus<sup>x</sup>. È importante mantenere alta la consapevolezza tra i MMG che quella di infezione da HIV è una diagnosi a cui è bene pensare in presenza di sintomi non troppo specifici<sup>lxii</sup>.
- Terapia: il MMG può essere immaginato come il direttore d'orchestra della terapia dei suoi assistiti. A lui è demandato il compito di avere sotto controllo tutte le terapie, specialistiche e non, assunte dal paziente e di controllare possibili interazioni tra farmaci o controindicazioni nella somministrazione. È quindi importante che il MMG sia a conoscenza di tutte le patologie, allergie e terapie del paziente. Spesso purtroppo l'HIV viene considerata dal paziente come appannaggio esclusivo dello specialista, per cui può accadere che il paziente non comunichi al proprio MMG la presenza dell'infezione, e di conseguenza della terapia. Questo può portare alla presentazione di effetti collaterali che non possono essere capiti e gestiti dal curante, e all'interazione tra ART e terapia cronica non HIV-correlata del paziente.

Per adempiere a questi compiti e funzioni, il MMG deve dunque essere informato e consapevole dei vari aspetti e problemi socio-sanitari dell'infezione da HIV. Uno studio condotto in Germania ha evidenziato che c'è bisogno di una specifica preparazione da parte del MMG sull'argomento e anche di competenze comunicative e di counseling<sup>lxiii</sup>. Uno studio australiano ha inoltre evidenziato come la gestione congiunta del paziente HIV+ da parte del MMG e dello specialista infettivologo abbia anche un effetto positivo sulla spesa del SSN. Una maggiore partecipazione da parte del MMG porterebbe infatti ad un alleggerimento delle liste d'attesa ospedaliere e dei costi<sup>lxiv</sup>.

## 11. Materiali e Metodi

Abbiamo elaborato un questionario, rivolto ai medici di medicina generale, allo scopo di indagare le conoscenze base degli stessi in materia di infezione da HIV, prendendo in considerazione in particolar modo le modalità di trasmissione, le possibilità di una terapia preventiva e la qualità di vita dei pazienti.

Oltre a questo, il nostro questionario aveva anche uno scopo informativo. Abbiamo infatti allegato un breve opuscolo contenente concise informazioni riguardo ai punti salienti del questionario e che, a nostro parere, riassumono l'informazione minima che un medico di medicina generale

dovrebbe conoscere in tema di HIV e AIDS. Abbiamo elaborato il questionario tramite l'applicazione online Moduli Google, e lo abbiamo proposto tramite l'invio di una mail alla maggior parte dei MMG e ad alcuni PLS della Provincia Autonoma di Bolzano, inviando in totale 373 questionari. Le risposte ricevute sono state elaborate tramite il software IBM SPSS 21.0.0.0 per la creazione di grafici descrittivi.

Qui sotto le domande che hanno composto il questionario. Sono sottolineate le risposte corrette alle domande che prevedevano una o più risposte esatte. Queste nove domande fornivano un punteggio finale compreso fra un minimo di 0 punti e un massimo di 9 punti.

1. In che ambito eserciti?
  - Medico di medicina generale
  - Pediatra di libera scelta
2. In quale comprensorio eserciti?
  - Bressanone
  - Brunico
  - Bolzano
  - Merano
3. In quale ambito territoriale eserciti?
  - Città
  - Periferia
  - Entrambi
4. Quali sono le modalità di trasmissione dell'HIV?
  - Solo sessuale
  - Solo salivare
  - Sessuale, ematica, materno-fetale (verticale)
  - Sessuale, salivare, ematica, materno-fetale (verticale)
5. Quali dei seguenti comportamenti, in un rapporto eterosessuale, presentano un rischio di trasmissione virale di HIV?
  - Rapporto vaginale non protetto
  - Rapporto vaginale con uso di preservativo
  - Rapporto orale non protetto
  - Rapporto orale protetto (con preservativo o lenzuolino Oral dam)
  - Rapporto anale non protetto
  - Rapporto anale con uso di preservativo
6. Quali dei seguenti comportamenti presentano un rischio di trasmissione virale di HIV in un rapporto sessuale tra due uomini?
  - Rapporto orale non protetto
  - Rapporto orale con uso di preservativo
  - Rapporto anale non protetto
  - Rapporto anale con uso di preservativo
7. Quali dei seguenti comportamenti presentano un rischio di trasmissione virale di HIV in un rapporto sessuale tra due donne?
  - Rapporto orale non protetto
  - Rapporto orale protetto (con lenzuolino Oral dam)
  - Strofinamento vagina-vagina
  - Penetrazione vaginale o anale con le dita



8. In un rapporto uomo-donna o donna-donna, durante il ciclo mestruale, il rischio di contrarre l'HIV è
  - Aumentato
  - Diminuito
  - Uguale a quando è assente il ciclo
9. L'utilizzo di sex toys per la penetrazione vaginale o anale, in assenza di adeguate protezioni, aumenta il rischio di trasmissione di HIV?
  - Sì
  - No
10. Quali dei seguenti comportamenti presentano un rischio di trasmissione di HIV?
  - Stretta di mano
  - Contatto con sudore o lacrime
  - Morsi di insetti
  - Condividere aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe (che contengano sangue contaminato) in persone che utilizzano droghe endovena
  - Contatto con la tavoletta del water
  - Nuotare in una piscina
  - Condividere cibo con persone HIV+
  - Utilizzare asciugamani, biancheria, lenzuola, o telefono di una persona HIV+
  - Allattamento al seno
11. Quanti pazienti affetti da HIV ritieni di avere in cura?
  - Nessuno
  - Meno di 5
  - Tra 5 e 10
  - Più di 10
  - Non so
12. Sei a conoscenza della possibilità per persone non affette da HIV, ma con comportamenti a rischio o con partner HIV+ e con carica virale rilevabile, di assumere una terapia preventiva (PrEP) per evitare il contagio?
  - Sì
  - No
13. Sei a conoscenza della possibilità, per persone HIV- che abbiano avuto un recente rapporto a rischio, di effettuare una terapia profilattica post esposizione (PEP)?
  - Sì
  - No
14. Un paziente HIV+ in terapia adeguata ed efficace e con carica virale non rilevabile da almeno 6 mesi (U=U: Undetectable = Untrasmittable, cioè "non rilevabile = non trasmissibile") può trasmettere ad altri il virus HIV tramite rapporti sessuali?
  - Sì
  - No
15. Che qualità di vita pensi possa avere al giorno d'oggi un paziente HIV+ in terapia adeguata ed efficace e con carica virale non rilevabile da almeno 6 mesi?
  - Scarsa (deve prestare attenzione nella vita quotidiana ai rapporti sociali con partner, familiari e amici)
  - Moderata (deve prestare attenzione nei rapporti sociali col partner o con le persone con cui è a più stretto contatto, ma non sono necessari altri particolari accorgimenti)

- Ottima (come se non fosse affetto da HIV)
16. Pensi che le persone affette da HIV siano ancora discriminate nella nostra società?
- Sì
  - No
  - Non come in passato
  - Non so

## 12. Risultati

Dei 373 inviti al questionario, abbiamo ricevuto 75 risposte, di cui 74 da MMG e una da un PLS.

Dei questionari ricevuti, uno è stato inviato in bianco, totalizzando 0 punti, ed è stato dunque escluso dalle statistiche. Dei 74 questionari considerati, hanno risposto 41 MMG e 1 PLS che svolgono la loro attività nel comprensorio di Bolzano, 11 MMG a Bressanone, 5 MMG a Brunico e 14 MMG a Merano. 2 risposte ai questionari non includevano invece il comprensorio di attività.

Inoltre, 23 MMG hanno dichiarato di lavorare in ambito cittadino, 38 in ambito periferico, 11 MMG e un PLS in entrambi gli ambiti, mentre un questionario non indicava l'ambito lavorativo. Dato che solo un PLS ha risposto al nostro questionario, per le successive analisi di statistica descrittiva abbiamo accorpato i dati del suo questionario a quelli degli MMG. Delle 74 risposte ricevute, solo 5 hanno totalizzato un risultato di 9 punti su 9, senza dunque sbagliare alcuna domanda richiedente una o più risposte esatte.

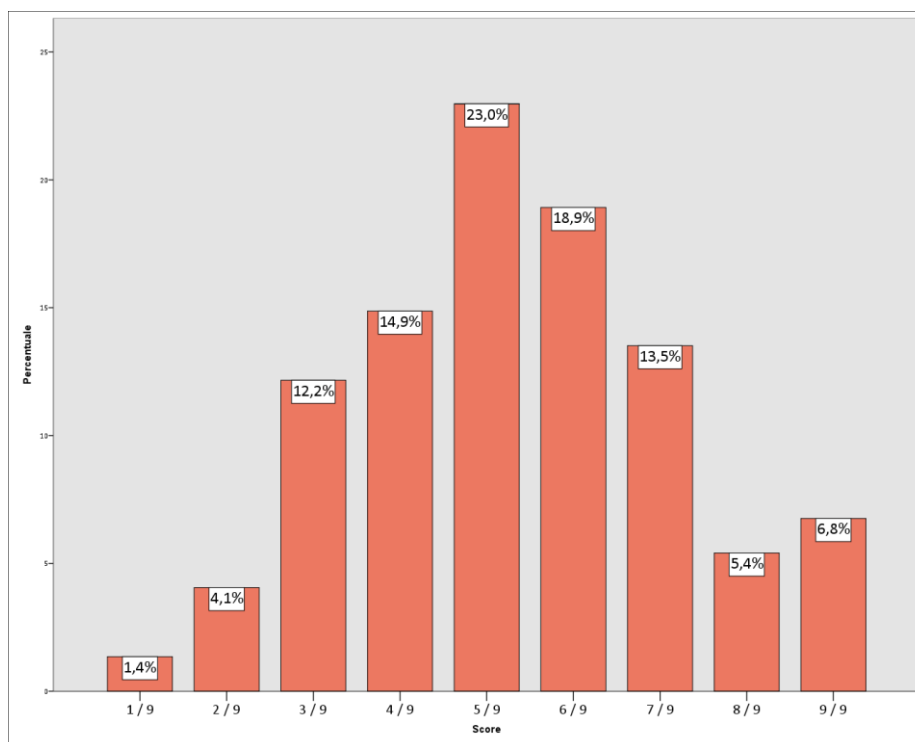


GRAFICO 6 PUNTEGGIO QUESTIONARIO

Alla quarta domanda del questionario, riguardante le modalità di trasmissione dell'HIV, 60 colleghi (l'82,2% del totale) hanno risposto in maniera esatta, indicando come modalità di trasmissione generali quella sessuale, ematica e materno-fetale (verticale). I restante 17,8% (13) colleghi hanno indicato erroneamente come possibile modalità di trasmissione dell'HIV anche la via salivare, oltre a quelle precedentemente citate.

Le successive tre domande indagavano i comportamenti a rischio di trasmissione del virus nel contesto di rapporti sessuali.

Per quanto riguarda il rischio di trasmissione in un rapporto eterosessuale, 50 colleghi su 74 (il 67,6%) hanno indicato correttamente tutte e tre le risposte esatte (rapporto vaginale non protetto, rapporto orale non protetto e rapporto anale non protetto), 15 colleghi hanno indicato solo due delle tre (di cui 12 hanno indicato come a rischio i rapporti vaginali e anali non protetti, mentre 3 hanno indicato i rapporti vaginali e orali non protetti), 8 hanno indicato come a rischio solo un tipo di comportamento (5 colleghi i rapporti anali non protetti, 3 colleghi i rapporti vaginali non protetti), una risposta ha indicato erroneamente come a rischio anche tutte le modalità di trasmissione protette.

	Frequenza	Percentuale
<b>Rapporto vaginale non protetto, Rapporto orale non protetto, Rapporto anale non protetto</b>	<b>50</b>	<b>67,6</b>
Rapporto vaginale non protetto, Rapporto anale non protetto	12	16,2
Rapporto vaginale non protetto, Rapporto orale non protetto	3	4,1
Rapporto anale non protetto	5	6,8
Rapporto vaginale non protetto	3	4,1
Altro	1	1,4
Totale	73	100,0

TABELLA 3 QUALI DEI SEGUENTI COMPORTEMENTI, IN UN RAPPORTO ETEROSESSUALE, PRESENTANO UN RISCHIO DI TRASMISSIONE VIRALE DI HIV?

Anche alla domanda sui comportamenti a rischio in un rapporto omosessuale fra due uomini, hanno risposto correttamente (rapporto orale non protetto e rapporto anale non protetto) 50 colleghi, mentre in 22 hanno indicato come comportamento a rischio il solo rapporto anale non protetto, e una risposta è stata lasciata in bianco.

Per quanto riguarda i comportamenti a rischio nei rapporti omosessuali fra due donne, solo 14 colleghi (il 18,9% del totale) hanno risposto correttamente, indicando tutte e tre le modalità a rischio (rapporto orale non protetto, strofinamento vagina-vagina, penetrazione vaginale o anale con le dita); 24 colleghi hanno indicato solamente 2 dei 3 comportamenti a rischio (di questi, in 22 hanno risposto con rapporto orale non protetto e strofinamento vagina-vagina), 17 hanno indicato come a rischio il solo rapporto orale non protetto, 8 hanno risposto con il solo strofinamento vagina-vagina, 7 con la sola penetrazione vaginale o anale con le dita, e 4 risposte sono state lasciate vuote.

L'ottava domanda del questionario, che richiedeva di indicare se il rischio di trasmissione HIV durante il ciclo mestruale fosse uguale o diverso rispetto ai giorni senza ciclo, ha riportato 51 risposte corrette (rischio aumentato), 22 errate (dove è stato risposto che il rischio era uguale) e una lasciata vuota.

La domanda successiva, sempre riguardante il rischio di trasmissione di HIV, chiedeva di indicare se l'utilizzo di Sex Toys senza adeguate protezioni durante un rapporto sessuale aumentasse o meno il rischio. 45 colleghi hanno risposto affermativamente, e dunque correttamente (60,8%), i restanti 29 hanno risposto negativamente.

La decima domanda del questionario chiedeva di scegliere, fra nove opzioni, quali fossero i comportamenti generali a rischio di trasmissione HIV. Hanno risposto correttamente, scegliendo dunque solo ed entrambe le due opzioni esatte (condividere aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe fra persone che utilizzano droghe endovena; allattare al seno) 23 colleghi (il 31,1% del totale); 5 colleghi hanno indicato queste due opzioni, selezionando anche un'opzione errata (3 hanno indicato anche l'opzione morsi di insetti, 2 hanno indicato l'uso di asciugamani, biancheria lenzuolo o telefono di una persona HIV+); 43 colleghi (il 58,1%) hanno selezionato solamente una delle due opzioni esatte, e in particolare quella riguardante la condivisione di aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe; un collega ha selezionato soltanto l'altra opzione corretta (allattamento al seno); 2 colleghi hanno indicato l'opzione corretta di condivisione di aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe, insieme però a una o due altre risposte errate.

	Frequenza	Percentuale
Allattamento al seno	1	1,4
Condividere aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe (che contengano sangue contaminato) in persone che utilizzano droghe endovena	43	58,1
<b>Condividere aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe (che contengano sangue contaminato) in persone che utilizzano droghe endovena, Allattamento al seno</b>	<b>23</b>	<b>31,1</b>
Condividere aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe (che contengano sangue contaminato) in persone che utilizzano droghe endovena, Utilizzare asciugamani, biancheria, lenzuola, o telefono di una persona HIV+, Allattamento al seno	2	2,7
Contatto con sudore o lacrime, Morsi di insetti, Condividere aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe (che contengano sangue contaminato) in persone che utilizzano droghe endovena	1	1,4
Morsi di insetti, Condividere aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe (che contengano sangue contaminato) in persone che utilizzano droghe endovena	1	1,4
Morsi di insetti, Condividere aghi di siringhe o cannucce per sniffare droghe (che contengano sangue contaminato) in persone che utilizzano droghe endovena, Allattamento al seno	3	4,1
Totale	74	100,0

TABELLA 4 QUALI DEI SEGUENTI COMPORTAMENTI PRESENTANO UN RISCHIO DI TRASMISSIONE DI HIV?

La domanda numero 11 non richiedeva una risposta esatta, bensì una stima del numero di pazienti HIV+ che hanno in cura, se ne sono a conoscenza. 22 colleghi (il 29,7%) hanno stimato di non avere alcun paziente HIV+ in cura, 39 (il 52,7%) hanno risposto che pensano di avere meno di 5 pazienti HIV+ in cura, in 4 (il 5,4%) hanno indicato di stimare di avere in cura tra 5 e 10 pazienti, in 8 (il 10,8%) hanno risposto di non sapere se e quanti pazienti hanno in cura, una risposta è stata lasciata vuota e nessuno ha stimato di avere in cura più di 10 pazienti HIV+.

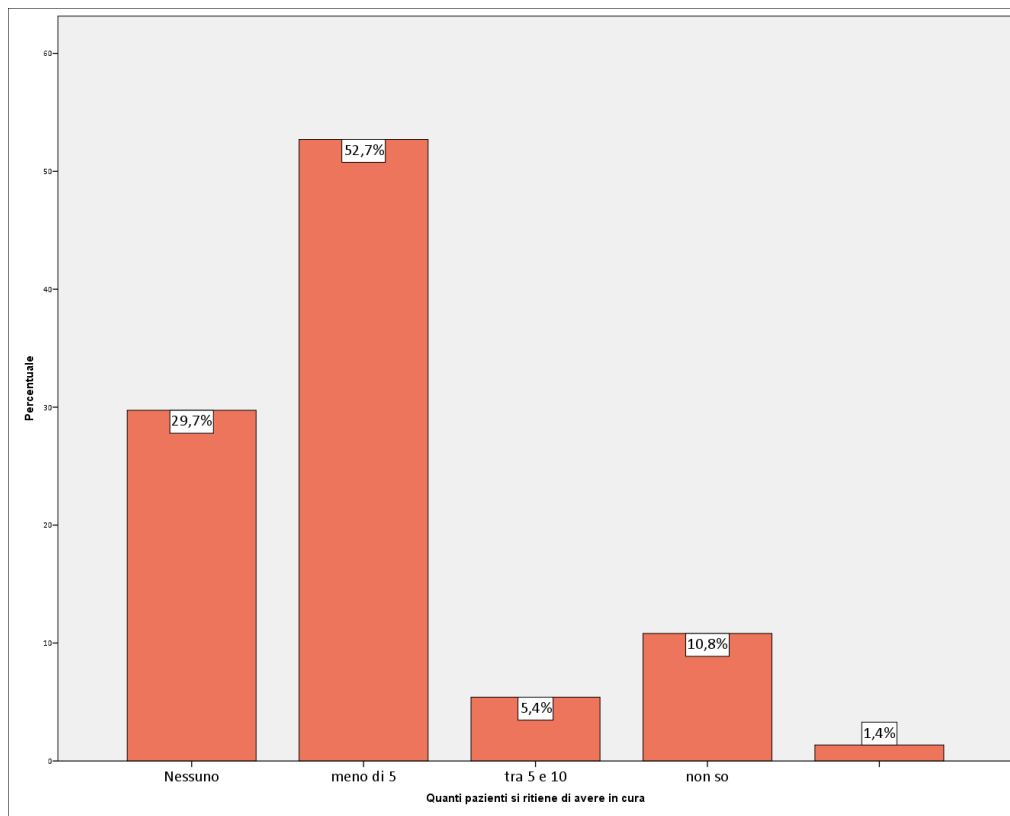


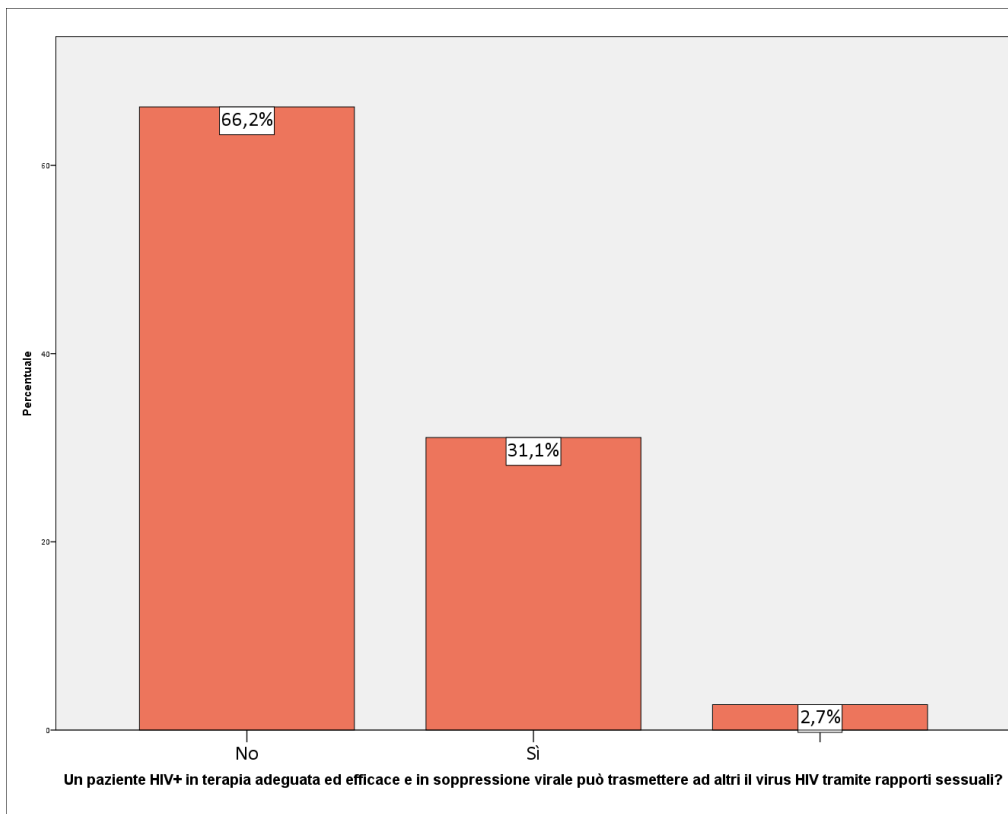
GRAFICO 7 QUANTI PAZIENTI AFFETTI DA HIV RITIENI DI AVERE IN CURA?

Anche le successive due domande del questionario non prevedevano una risposta esatta, erano bensì atte a indagare quanti MMG fossero a conoscenza di PrEP e PEP. 37 colleghi (il 50%) hanno risposto di essere a conoscenza della PrEP, 35 colleghi (il 47,3%) hanno indicato di non esserne a conoscenza, 2 risposte sono invece state lasciate vuote.

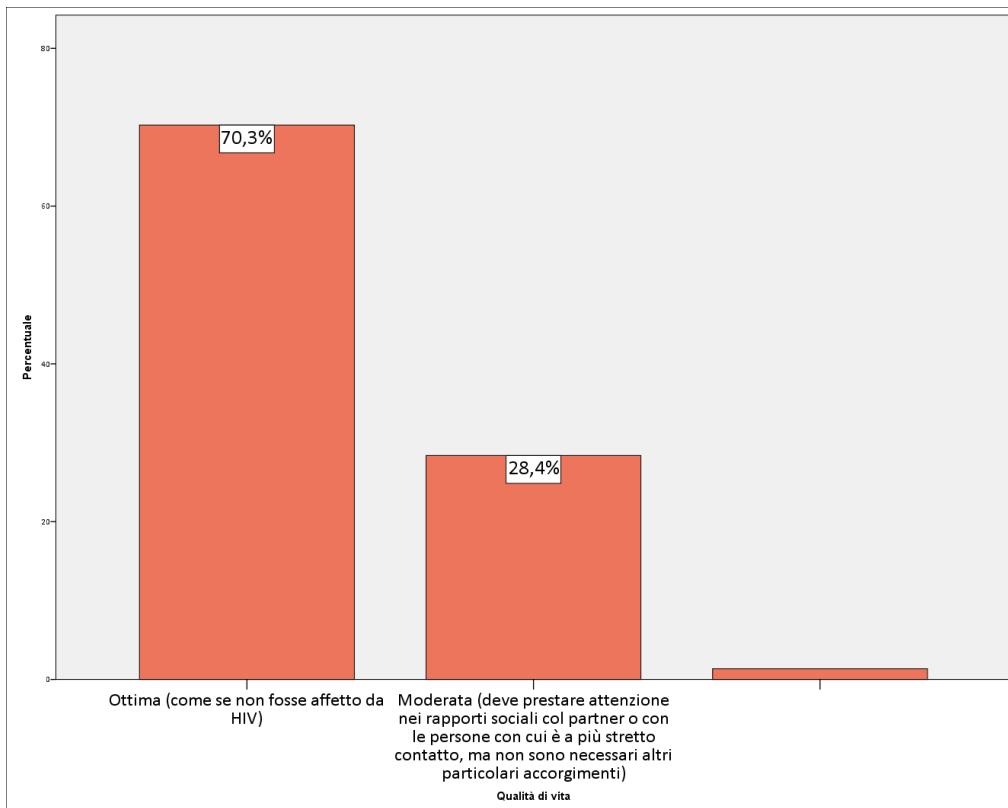
Per quanto riguarda la PEP, 46 colleghi hanno indicato di esserne a conoscenza (il 62,2%), 28 hanno risposto di non esserne a conoscenza.

La domanda numero 14 del questionario chiedeva di indicare ai colleghi se, secondo le loro conoscenze, un paziente HIV+ in terapia adeguata e in soppressione virale potesse trasmettere ad altri il virus (U=U). 49 colleghi (il 66,2%) hanno risposto correttamente che la trasmissione non è possibile, 23 colleghi (il 31,1%) hanno risposto viceversa erroneamente, mentre 2 risposte sono state lasciate vuote.

La penultima domanda del questionario chiedeva ai colleghi di indicare quale fosse la qualità della vita di un paziente HIV+ allo stato attuale. Nessuno ha indicato “scarsa” come opzione, 21 colleghi (il 28,4%) hanno risposto “moderata”, 52 colleghi (il 70,3%) hanno indicato correttamente “ottima”, mentre una risposta è stata lasciata vuota.



**GRAFICO 8 UN PAZIENTE HIV+ IN TERAPIA ADEGUATA ED EFFICACE E CON CARICA VIRALE NON RILEVABILE DA ALMENO 6 MESI (U=U: UNDETECTABLE = UNTRASMETTIBILE, CIOÈ "NON RILEVABILE = NON TRASMISSIBILE") PUÒ TRASMETTERE AD ALTRI IL VIRUS HIV TRAMITE RAPPORTI SESSUALI?**



**GRAFICO 9 CHE QUALITÀ DI VITA PENSI POSSA AVERE AL GIORNO D'OGGI UN PAZIENTE HIV+ IN TERAPIA ADEGUATA ED EFFICACE E CON CARICA VIRALE NON RILEVABILE DA ALMENO 6 MESI?**

All'ultima domanda del nostro questionario, "Pensi che le persone affette da HIV siano ancora discriminate nella nostra società?", 42 colleghi (il 56,8%) hanno risposto di Sì, 28 hanno risposto Sì, ma non come in passato, 3 hanno risposto Non so, uno ha risposto No.

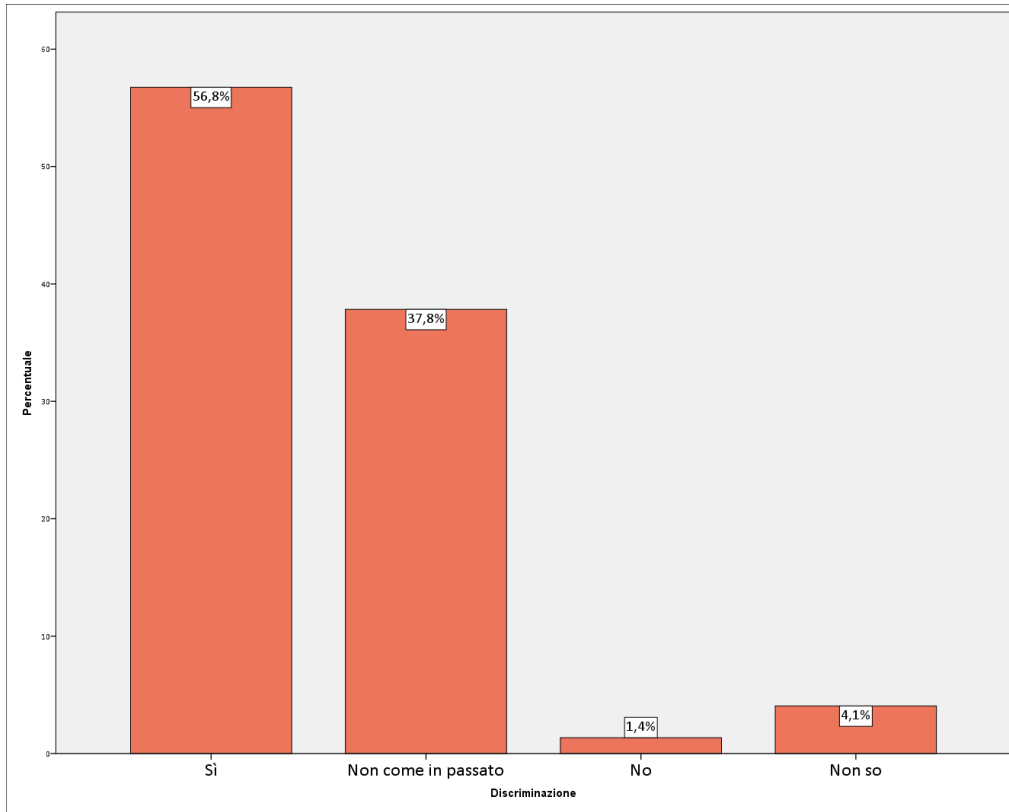


GRAFICO 10 PENSI CHE LE PERSONE AFFETTE DA HIV SIANO ANCORA DISCRIMINATE NELLA NOSTRA SOCIETÀ?

## 13. Discussione

Il primo dato che risalta dal questionario è il punteggio totale effettuato dai colleghi che ad esso hanno risposto. Solo 5 di essi, su 74 totali, hanno risposto correttamente a tutte le domande. È naturalmente da evidenziare che, per quanto riguarda le domande che richiedevano più di una risposta corretta (2 o 3, a seconda dei casi), solo indicando precisamente le 2 o 3 opzioni giuste veniva assegnato un punteggio positivo alla risposta, rendendo così meno immediato il raggiungimento di un punteggio corretto al 100%. Ad ogni modo, che solamente il 6,8% dei colleghi abbia risposto correttamente a tutte le domande è un dato che, già prima di analizzare in dettaglio il questionario, mostra quanto le conoscenze riguardanti l'infezione da HIV siano, fra i medici di medicina generale, abbastanza scarse e confuse. Questo è dovuto soprattutto, a nostro parere, a tre fattori: in primis, la relativa rarità dell'infezione da HIV (con 2,9 nuove diagnosi di infezione su 100.000 abitanti in Alto Adige e 5,7 per 100.000 in Italia, nel 2017)<sup>x</sup>; questa caratteristica si può associare al secondo fattore, ovvero la pertinenza dell'infezione da HIV, che attualmente è, eccetto rari casi di grandi città, dei quali si discuterà oltre, più che altro specialistica, e dunque tende probabilmente a far sottovalutare ai MMG la possibilità di pensare all'infezione anche in pazienti che presentino sintomi e fattori di rischio con essa compatibili; infine, come vedremo anche nell'ultimo punto del questionario, il grado di stigma e discriminazione che ancora oggi è associato alle persone HIV+.

Procedendo all'analisi delle domande, notiamo come il 17,8% dei partecipanti al questionario (13 colleghi) abbia indicato, fra le modalità di trasmissione del virus, anche quella salivare. Considerando anche la decima domanda, che chiedeva di scegliere, fra molte possibilità, quali fossero i comportamenti generali a rischio di trasmissione, possiamo sostenere che vi sia un certo grado di confusione al riguardo. A quest'ultima domanda hanno infatti risposto in maniera perfetta solo il 31,1% dei MMG, mentre la maggior parte (> 60%), non è a conoscenza che l'allattamento presenti un rischio di trasmissione (che rimane, seppure in misura minima, anche in donne sottoposte a terapia cART<sup>xv</sup>). 4 colleghi inoltre hanno erroneamente indicato come possibile modalità di contagio il morso di un insetto, e un collega il contatto con lacrime e sudore, anche questo naturalmente errato. Per quanto riguarda le domande che indagavano sulla conoscenza riguardo ai comportamenti sessuali a rischio di trasmissione, anche qui abbiamo constatato come alcuni di questi siano sottovalutati da alcuni colleghi. 24 di essi, ossia circa 1/3, non hanno indicato tutte le modalità a rischio nei rapporti eterosessuali, sottovalutando in alcuni casi i rapporti anali, in altri i rapporti orali non protetti. 22 colleghi, inoltre, non hanno indicato come a rischio i rapporti orali non protetti fra uomini omosessuali. Nei rapporti omosessuali fra donne, solo il 18,9% dei colleghi ha indicato tutte le modalità a rischio, e molti hanno sottovalutato la possibilità di trasmissione del virus tramite penetrazione vaginale o anale con le dita e tramite strofinamento vagina-vagina.

Nonostante i rapporti anali non protetti costituiscano il rischio maggiore di trasmissione di HIV (per il partner ricettivo), anche i rapporti vaginali e, in misura minore, i rapporti orali, presentano un rischio non trascurabile<sup>xvi</sup>. È dunque a nostro avviso fondamentale che i MMG non sottovalutino queste modalità di trasmissione. Un numero non trascurabile di risposte errate è stato rilevato anche nell'ottava domanda, che chiedeva ai colleghi se il rischio di trasmissione fosse aumentato o meno durante il ciclo mestruale, e nella nona, riguardante il rischio di trasmissione con l'uso di Sex Toys senza adeguate protezioni. La presenza di ciclo mestruale aumenta il rischio di trasmissione perché il sangue rappresenta un veicolo più favorevole rispetto alle sole mucose, mentre i Sex Toys



possono provocare danni epiteliali e quindi anch'essi aumentare la possibilità di contagio<sup>lxvii</sup>. L'undicesima domanda del questionario chiedeva ai colleghi di indicare una stima dei pazienti HIV+ in cura presso di loro. La maggior parte (52,7%) pensa di avere fra 1 e 5 pazienti in cura, il 29,7% dei colleghi stima di non averne nessuno, il 10,8% ha risposto di non sapere se e quanti pazienti ha in cura, e il 5,4% dei colleghi hanno stimato di avere fra 5 e 10 pazienti in cura, mentre nessuno pensa di averne più di 10. Non è semplice analizzare in maniera adeguata queste risposte, per la mancanza di dati precisi e attuali in termini di prevalenza di infezioni HIV. La stima della prevalenza nazionale è, nel 2016 di circa 0,25% di pazienti con infezione, mentre non abbiamo stime precise altoatesine; i dati delle nuove infezioni per la Provincia Autonoma di Bolzano mostrano però un'incidenza per il 2017 del 2,9 per 100.000, in lieve calo dal 2011 ad oggi (15 nuove diagnosi di infezione nel 2017); l'incidenza nazionale nel 2017 è invece del 5,7 per 100.000 residenti, circa doppia rispetto a quella dell'Alto Adige<sup>x</sup>. La popolazione dell'Alto Adige era, al 2018, di circa 531.000 abitanti<sup>lxviii</sup>. Supponendo, in maniera naturalmente del tutto imprecisa, non potendo disporre di dati di prevalenza provinciali, che il numero di persone con diagnosi di infezione HIV sia uguale o inferiore, come suggeriscono i dati di incidenza degli ultimi anni, rispetto a quella nazionale, potremmo pensare di avere circa un 0,1-0,2% di pazienti HIV+ in Alto Adige. Se questo fosse vero, mediamente un MMG che ha in cura 1.000-pazienti potrebbe avere fra questi uno o due persone con infezione da HIV. Queste sono naturalmente stime imprecise e basate su ipotesi a partire da dati incompleti, ma possono darci un'idea grossolana della prevalenza dei pazienti HIV+ nella Provincia Autonoma di Bolzano. Se questo fosse vero, le risposte al questionario riguardo il numero di pazienti in cura, con una maggioranza di colleghi che suppongono fra 1 e 5 i pazienti HIV+ in cura, potrebbero essere stime non troppo lontane dalla realtà.

Le successive domande del questionario indagavano sulla conoscenza da parte dei MMG di PrEP e PEP. 37 colleghi hanno dichiarato di essere a conoscenza dell'esistenza di una profilassi pre-esposizione (PrEP), 35 colleghi hanno dichiarato di non conoscerla, 2 colleghi non hanno risposto. Per quanto riguarda la profilassi post-esposizione (PEP), un numero maggiore di colleghi (42) ha dichiarato di conoscerla<sup>lxix</sup>. Su questi punti, riteniamo che sia opportuno da parte dei MMG essere a conoscenza della possibilità di agire sui pazienti a rischio non solo in seguito a un'esposizione, e quindi ad un possibile contagio, ma anche su pazienti ad alto rischio con una terapia antiretrovirale preventiva. Analogamente, la domanda seguente indagava sulla conoscenza da parte dei colleghi del concetto U = U, che significa undetectable = untrasmissibile. Questo indica lo stato delle persone HIV+ che sono in terapia antiretrovirale e che presentano una carica virale non rilevabile (< 50 copie HIV-RNA per mL di sangue), le quali non possono trasmettere l'infezione. Il concetto di non trasmissibilità in seguito alla soppressione virale è stato confermato dallo studio PARTNER1, i cui risultati pubblicati nel 2016 hanno avallato con evidenza quanto già ipotizzato da precedenti studi e revisioni<sup>lxx, lxxi</sup>. Lo studio è stato condotto su 888 pazienti, sia omosessuali che eterosessuali, con risultati eclatanti<sup>lxxii</sup>. La penultima domanda del questionario chiedeva ai MMG di indicare quale fosse, secondo loro, lo stato attuale di qualità di vita raggiungibile da una persona HIV+ in trattamento. Il 70,3% dei colleghi ha correttamente indicato che è ottima (come se non fosse affetto da HIV), mentre il 28,4% ha risposto moderata (deve prestare attenzione nei rapporti sociali col partner o con le persone con cui è a più stretto contatto, ma non sono necessari altri particolari accorgimenti). Di fatto, al giorno d'oggi, a maggior ragione in seguito all'introduzione del concetto di U=U, la qualità di vita delle persone sieropositive in trattamento adeguato è davvero ottima, anche se non è immediato farne una misurazione, come suggerito da una recente revisione sistematica, che auspica una maggior attenzione nella scelta delle scale di misura utilizzate<sup>lxxiii</sup>. Nonostante questo, la maggior parte dei colleghi (56,8%) ha risposto affermativamente all'ultima domanda del questionario, che chiedeva se le persone con infezione da HIV fossero ancora

discriminate al giorno d'oggi nella nostra società. Lo stigma e la discriminazione sociale costituiscono di fatto ancora un'importante barriera verso il raggiungimento di una qualità e soddisfazione di vita ancora più alta per le persone HIV+. Su questo tema, un Survey proposto a medici di medicina generale tedeschi al congresso annuale SGAM 2016 (Associazione di medicina generale della Sassonia), ha evidenziato come la maggior parte dei medici si senta impreparata per affrontare il tema dell'HIV e di altre STI, e come molti pensano che una maggior preparazione e una ricerca del dialogo con i pazienti potrebbe portare a una diminuzione dello stigma sociale<sup>lxxiv</sup>. Sono presenti in letteratura numerosi studi volti alla ricerca del migliore misurazione possibile del livello di discriminazione e stigmatizzazione dei pazienti HIV+ da parte sia della società che del personale sanitario<sup>lxxv,lxxvi</sup>. In ogni caso, è nostro parere che fornire una maggiore informazione alla popolazione riguardo le novità in merito al trattamento e alla qualità di vita delle persone con HIV rimanga il tassello chiave.

In generale, dal nostro questionario emerge una conoscenza da parte dei colleghi MMG riguardo alle modalità e ai comportamenti a rischio di trasmissione dell'infezione da HIV e riguardo alle possibilità di prevenzione a nostro parere inadeguata. Questo è dovuto, come già spiegato all'inizio di questa discussione, a tre fondamentali fattori: relativa rarità dell'infezione, pertinenza specialistica, discriminazione e stigma sociale. Questi tre fattori nel loro insieme possono condurre al rischio di sottovalutare l'infezione.

Nonostante la maggior parte dei modelli assistenziali, come già citato nel capitolo dedicato, siano concordi nell'attribuire agli specialisti infettivologi il ruolo chiave e di direzione nella gestione del paziente HIV+<sup>xliv,xlv ,xlx ,lxxvii</sup>, sono presenti in letteratura numerose evidenze che un coinvolgimento del MMG su alcuni livelli possa risultare in un beneficio. Vari studi condotti in Australia suggeriscono che il MMG costituisca una figura chiave, che aiuti ad individuare i pazienti HIV+ e ne faciliti la connessione con gli specialisti<sup>liii,liv ,lxi</sup>. Similmente, una revisione sistematica, pubblicata nel 2018 e condotta su studi riguardanti vari setting di pratica clinica in Europa, mostra come il ruolo del MMG potrebbe essere fondamentale e sempre più rilevante nell'individuare precocemente i nuovi casi di infezioni<sup>lxxviii</sup>. Questo ruolo potrebbe essere interessante anche a livello del territorio italiano, dove negli ultimi anni si è assistito ad un aumento delle nuove diagnosi di infezione tardive (diagnosi di infezione da HIV a meno di 6 mesi dalla diagnosi di AIDS) e dove, analogamente, le diagnosi di infezioni recenti (cioè a pochi mesi dal momento dell'infezione), nonostante abbiamo mostrato un graduale aumento, sono comunque molto basse. Questi discorsi riguardano soprattutto la modalità di trasmissione sessuale e, assieme al relativo aumento di diagnosi in Italia nelle fasce di età più giovani (15-24 anni), sottolineano ancora una volta la necessità di una maggior informazione alla popolazione<sup>x</sup>. A favore di un coinvolgimento della figura del MMG, quantomeno nella fase iniziale, sono anche i risultati di uno studio longitudinale francese che ha rilevato un buon potenziale rapporto costo/beneficio su uno screening massivo della popolazione francese da parte dei MMG<sup>lxxix</sup>. I risultati di un questionario somministrato nel 2010 a MMG nel sud dell'Inghilterra hanno evidenziato alcuni dei fattori che rappresentano probabilmente i più frequenti ostacoli a una presa di coscienza e di intervento da parte dei MMG: mancanza di tempo, esperienza e pratica<sup>lxxx</sup>. Sempre nel Regno Unito, un Survey pubblicato nel 2016 ha indagato sul possibile ruolo del MMG nella gestione del paziente HIV+, proponendo modelli per ulteriori studi e limitando però la possibilità di uno screening solo in zone ad alta prevalenza di HIV<sup>lxxxii</sup>. Riguardo ad eventuali screening di popolazione, nel 2014 Soennichsen afferma che in zone dove l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione è relativamente bassa (come in Germania, dove l'incidenza di nuove infezioni nel 2017 è stata di 3,1 per 100.000<sup>lxxxiii</sup>), sarebbe giustificabile effettuare uno screening sulla sola popolazione ad alto rischio<sup>lxxxiii</sup>. Negli USA, invece, dal 2013 è attivo uno screening su tutta la popolazione fra i 15 e i 65 anni di età<sup>lxxxiv</sup>.

## 14. Conclusioni

I dati che emergono dal nostro questionario mostrano in primis, senza dubbio, come la conoscenza da parte dei MMG sia carente: in materia di modalità e comportamenti a rischio di trasmissione di un'infezione HIV; riguardo alla possibilità di intervenire in maniera sia preventiva che in seguito ad una possibile infezione con specifiche opzioni profilattiche; riguardo alle nuove evidenze della non trasmissibilità dell'infezione in soggetti in terapia e soppressione virale; parzialmente riguardo alla qualità di vita che può avere al giorno d'oggi un paziente HIV+.

Se una maggior preparazione dei MMG su questo argomento, che riguarda un'infezione non frequente, e di competenza senza dubbio primariamente specialistica, rappresenta probabilmente da un lato un carico di impegno e lavoro non indifferente, d'altro canto la peculiarità della figura del MMG, che dovrebbe essere punto di riferimento primario per il paziente, e col quale il MMG dovrebbe aver instaurato un rapporto fiduciario, al di là di un semplice contratto di *do ut des*, può rappresentare una pedina chiave nel ridurre il gap che è presente fra le persone a rischio di infezione e la loro presa in cura specialistica. Un gap che è senza dubbio ancora ampio, e comprende l'ignoranza, la sottovalutazione dei fattori di rischio dell'infezione (che infatti è relativamente più frequente negli eterosessuali<sup>x</sup>) la paura dello stigma sociale e della discriminazione, e infine la non sempre immediata facilità di accesso al test.

Alcune indagini in letteratura, già citate qui sopra, propongono screening per l'infezione da HIV: alcune solo in aree ad alta prevalenza/incidenza di nuove infezioni<sup>lxxxii</sup> o nella popolazione ad alto rischio<sup>lxxxiii</sup>, altre anche in maniera più allargata<sup>lxxxix</sup>; gli USA hanno attivo uno screening generale di popolazione dal 2013<sup>lxxxiv</sup>. Particolarmente interessante è inoltre, a nostro parere, il primo studio caso controllo che ha quantificato il valore predittivo degli indicatori clinici utilizzati per decidere su chi effettuare un test, riscontrando, come prevedibile, nelle polmoniti batteriche e nella candidosi orale le patologie e in perdita di peso, febbre di origine sconosciuta e diarrea i sintomi più spesso associati all'infezione da HIV<sup>lxxxv</sup>. Partendo da queste considerazioni riteniamo che, seppure l'infezione da HIV sia senza dubbio di pertinenza infettivologica, il MMG dovrebbe avere una buona conoscenza di base delle caratteristiche principali dell'infezione e dunque dei sintomi aspecifici e delle patologie correlate ad essa, oltre a conoscerne le modalità di trasmissione ed essere in grado di individuare i pazienti più a rischio, e poter dunque proporre l'esecuzione di un test, fungere da tramite fra pazienti e infettivologi e, idealmente, rappresentare per entrambi una figura di riferimento.

- 
- i Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, p. 1215. Longo L, Fauci S. 2015
- ii <https://www.epicentro.iss.it/aids/storia>
- iii Gallo R. A reflection on HIV/AIDS research after 25 years. *Retrovirology* volume 3, Article number: 72 (2006)
- iv Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, pp. 1215-1220. Longo L, Fauci S. 2015
- v Sharp P et al. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when?. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001, 356: 867-876. 10.1098/rstb.2001.0863.
- vi Seitz R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemother.* 2016 May; 43(3): 203–222. Published online 2016 May 9. doi: 10.1159/000445852
- vii Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, pp. 1220-1223. Longo L, Fauci S. 2015
- viii P. Patel. ; *AIDS* 28:1509, 2014 CDC, [www.cdc.gov/hiv/policies/law/risk.html](http://www.cdc.gov/hiv/policies/law/risk.html)
- ix Territo H; Justiz Vaillant A. HIV Prophylaxis. StatPearls Publishing LLC 2019. PMID: 30521273
- x Supplemento del Notiziario dell'ISS, Vol 31 N. 9, Supplemento 1 – 2018
- xi Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (2017)
- xii <http://old.iss.it/ccoa/index.php?lang=1&anno=2019&tipo=2>
- xiii <http://www.fast-trackcities.org/node>
- xiv Mugavero MJ. Elements of the HIV Care Continuum: Improving Engagement and Retention in Care. *Top Antivir Med.* 2016;24:115-119.
- xv Gardner LI, Giordano TP, Marks G. et al. Enhanced personal contact with HIV patients improves retention in primary care: a randomized trial in six U.S. HIV clinics. *Clin Infect Dis.* 2014;59:725-734
- xvi Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, et al. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:793-800
- xvii Lourenco L, Colley G, Nosyk B et al. High Levels of Heterogeneity in the HIV Cascade of Care across Different Population Subgroups in British Columbia, Canada. *PlosOne.* 2014; 9:e115277
- xviii Bourlet T, Signori-Schmuck A, Roche L, et al. HIV-1 load comparison using four commercial real-time assays. *J Clin Microbiol.* 2011;49:292-7.
- xix Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004; 364:51-62.
- xx WHO 'WHOQOL: Measuring Quality of Life' (accessed November 2018) <http://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>
- xxi Lazarus JV et al. (2016) 'Beyond Viral Suppression of HIV – The New Quality of Life Frontier' *BMC Medicine*, 14 (94) and HIV Outcomes Beyond Viral Suppression (29 November, 2017) 'People Living with HIV Can Live Longer, But Urgently Need Improved Care to Achieve Better Health Outcomes and Quality of Life'
- xxii Erdbeer G et al. (2014) 'Everything Fine So Far? Physical and Mental Health in HIV-Infected Patients With Virological Success and Long-Term Exposure to Antiretroviral Therapy', *Journal of International AIDS Society*, 4 (3).
- xxiii Northwestern University (17 April, 2017) 'Teaching happiness to men with HIV boosts their health'
- xxiv TheBody.com: Fawcett, D (4 January, 2018) 'Social Connectedness and HIV: Strategies for Better Health'
- xxv International HIV AIDS Alliance quality of life meeting, November 2017.
- xxvi Rodger A, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in MSM couples with suppressive ART: The PARTNER2 Study extended results in gay men. 22nd International AIDS Conference; Amsterdam, Netherlands; July 23–27, 2018. WEAX0104LB.
- xxvii Zuniga JM. Inconsistent clinician communication of the evidence-based U=U message to people living with HIV. *J Int Assoc Provid AIDS Care*
- xxviii National AIDS Trust, Terrence Higgins Trust, Positively UK, British Association for Sexual Health and HIV, NAZ, British HIV Association and MSD (2017) A Declaration on 'Whole Person Care' in HIV Care and Support
- xxix Sophia Forum and Terrence Higgins Trust (2018) Women and HIV Invisible No Longer: A National Study of Women's Experiences of HIV
- xxx Positively UK (2017) Now What? The Effectiveness Of Peer Support In HIV And The Need For Action  
Positively UK (2018) Gay and Bisexual Men's Project: Evaluation Report
- xxxi The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90–90–90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014;JC2684. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_en\\_0.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf)

- 
- xxxii WHO (2016) Global Health Sector Strategy on HIV for 2016-2021
- xxxiii HIV Outcomes Initiative (27 November, 2018) 'Improving Long-Term Health and Well-Being of People Living with HIV: Learning from Country Experiences in Chronic Care' <http://hivoutcomes.eu/event/compendium-of-good-practices-on-the-long-term-health-chronic-care-and-well-being-of-people-living-with-hiv/>
- xxxiv Gisslén M, Svedhem V, Lindborg L, et al. Sweden, the first country to achieve the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization (WHO) 90-90-90 continuum of HIV care targets. *HIV Med.* 2017;18(4):305–307. doi:10.1111/hiv.12431
- xxxv HIV Outcomes Initiative (27 November, 2018) 'Improving Long-Term Health and Well-Being of People Living with HIV: Learning from Country Experiences in Chronic Care' <http://hivoutcomes.eu/event/compendium-of-good-practices-on-the-long-term-health-chronic-care-and-well-being-of-people-living-with-hiv/>
- xxxvi HIV Outcomes (11 October, 2018) 'Call for Submissions: Good Practices on the Long-Term Health, Well-Being and Chronic Care of People Living with HIV' <http://hivoutcomes.eu/update/call-for-submissions-good-practices-on-the-longterm-health-well-being-and-chronic-care-of-people-living-with-hiv/>
- xxxvii Lazarus VJ and Safreed-Harmon K (Health is Global, 3 October, 2018) 'Depicting a New Target For the HIV Response: How Do You See the "Fourth 90"?' <https://www.isglobal.org/en/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/visually-depicting-a-new-target-for-the-hiv-response-how-do-you-see-the-fourth-90-/5511380/0>
- xxxviii Sheikh K, Kent Ranson M, Gilson L (2014) 'Explorations on People Centeredness In Health Systems' *Health Policy and Planning*, 29 (2).
- xxxix International HIV/AIDS Alliance (2016) HIV, Health and Rights: Sustaining Community Action, updated 2016-20 strategy
- xl Positively UK (2018) Gay and Bisexual Men's Project: Evaluation Report
- xli Legge 5 giugno 190 n.135 - G.U. n.132 del 8/06/1990
- xlii Camoni L et al. People diagnosed with HIV and in care in Italy in 2014: results from the second national survey. *AIDS Care* 2017, 28: 1-5
- xliii Handford C, Tynan AM, Rackal JM et al. Setting and organization of care for persons living with HIV/AIDS (Review). *Cochrane Data base and systematic reviews* 2006; 3 Art-CD004348
- xliv Kimmel AD, Martin EG, Galadima H, et al. Clinical Outcomes of HIV Care Delivery Models in the US: A Systematic Review, *AIDS Care.* 2016; 28: 1215–1222
- xlv Kendall CE, Taljaard M., Jounger J et al. A population-based study comparing patterns of care delivery on the quality of care for persons living with HIV in Ontario. *BMJ Open* 2015;5:e007428
- xlvi <http://www.fondazioneicona.org>
- xlvii Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, et al. Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study. *PLoS ONE* 2017; 12: e0186638
- xlviii Chu C., Selwin PA. An epidemic in evolution: the need for new models of HIV care in the chronic disease era. *J Urban Health* 2011; 88:556-566.
- xlix Waters L, Patterson B, Scourfield A. et al A dedicated clinic for HIV positive individuals aged over 50 years of age: a multidisciplinary experience. *Int J STD*
- l A. Bianchi et al. Not only MSM: women and HIV test in a community-based site.
- li Badia L. The PrEP clinic in checkpoints. ICAR 2019 Communication.
- lii Wellesley R, Whittle A, Figueroa J, et al. Does general practice deliver safe primary care to people living with HIV? A case-notes review. *Br J Gen Pract.* 2015;65(639):e655–e661. doi:10.3399/bjgp15X686905
- liii Newman CE et al. *Sex Transm Infect.* 2012 Mar;88(2):132-5. doi: 10.1136/sextrans-2011-050130. The role of the general practitioner in the Australian approach to HIV care: interviews with 'key informants' from government, non-government and professional organisations
- liv Newman CE et al. At the coalface and the cutting edge: general practitioners' accounts of the rewards of engaging with HIV medicine. *BMC Fam Pract.* 2013 Mar 21;14:39. doi: 10.1186/1471-2296-14-39.
- lv ACN medicina generale 2009
- lvi Marcotullio S et al. Sfide per comprendere la qualità della vita correlata alla salute delle persone che vivono con l'HIV: una misura del 4° 90 in Italia
- lvii <http://www.salute.gov.it/portale/hiv/dettaglioCampagneHIV>
- lviii Shafran SD, Di Perri G, Esser S, Lelièvre JD, Parczewski M. Planning HIV therapy to prevent future comorbidities: patient years for tenofovir alafenamide. *HIV Med.* 2019 Jun;20 Suppl 7:1-16. doi: 10.1111/hiv.12755.

- 
- lix Sicsic J et al. Impact of a primary care national policy on HIV screening in France: a longitudinal analysis between 2006 and 2013. *British Journal of General Practice* 2016; 66 (653): e920-e929. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp16X687529>
- lxWHO (2016) Global Health Sector Strategy on HIV for 2016-2021
- lxi Newman CE et al. *Sex Health*. 2013 Jul;10(3):193-8. doi: 10.1071/SH12157. Engaging non HIV specialist general practitioners with new priorities in HIV prevention and treatment: qualitative insights from those working in the field.
- lxii Persson A et al. *Qual Health Res*. 2014 Jan;24(1):6-17. doi: 10.1177/1049732313514139. Epub 2013 Nov 20. No ordinary mainstream illness: how HIV doctors perceive the virus.
- lxiii Voigt et al.: Sexuell übertragbare Infektionen – Thema für die Hausarztpraxis? *Sexually Transmitted Infections – an Issue for Family Practitioners? Deutscher Ärzteverlag | ZFA | Z Allg Med | 2017; 93 (1) DOI 10.3238/zfa.2017.0032–0038*
- lxiv Newman CE et al. Challenges of providing HIV care in general practice. *Aust J Prim Health*. 2015;21(2):164-8.
- lxv Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, p. 1223. Longo L, Fauci S. 2015
- lxvi Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, pp. 1220-1221. Longo L, Fauci S. 2015
- lxvii Friedman S et al. Group-sex events among non-gay drug users: An understudied risk environment. *Int J Drug Policy*. 2011 Jan; 22(1): 1–8. Published online 2010 Aug 25. doi: 10.1016/j.drugpo.2010.06.004
- lxviii <https://astat.provincia.bz.it/it/popolazione.asp>
- lxix Territo H; Justiz Vaillant A. HIV Prophylaxis. StatPearls Publishing LLC 2019. PMID: 30521273
- lxx Anglemyer A. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD009153. doi: 10.1002/14651858.CD009153.pub3.
- lxxi Attia S et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009 Jul 17;23(11):1397-404. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832b7dca.
- lxxii Rodger AJ, Cambiano V et al. The Partner Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):171-81. doi: 10.1001/jama.2016.5148. PMID: 27404185
- lxxiii Cooper V et al. Measuring quality of life among people living with HIV: a systematic review of reviews *Health Qual Life Outcomes*. 2017; 15: 220. Published online 2017 Nov 15. doi: 10.1186/s12955-017-0778-6
- lxxiv Voigt K. Sexuell übertragbare Infektionen – Thema für die Hausarztpraxis? *Deutscher Ärzteverlag | ZFA | Z Allg Med | 2017; 93 (1)*
- lxxv Geter A et al. HIV-Related Stigma by Healthcare Providers in the United States: A Systematic Review. *AIDS Patient Care STDS*. 2018 Oct;32(10):418-424. doi: 10.1089/apc.2018.0114.
- lxxvi Pahal A. A systematic review of routine HIV testing in primary care. *British Journal of General Practice* 2019; 69 (suppl 1): [bjgp19X703577](https://doi.org/10.3399/bjgp19X703577). DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp19X703577>
- lxxvii Chu C., Selwin PA. An epidemic in evolution: the need for new models of HIV care in the chronic disease era. *J Urban Health* 2011; 88:556-566.
- lxxviii Deblonde J et al. HIV testing within general practices in Europe: a mixed-methods systematic review. *BMC Public Health*. 2018 Oct 22;18(1):1191. doi: 10.1186/s12889-018-6107-0.
- lxxix Sicsic J et al. Impact of a primary care national policy on HIV screening in France: a longitudinal analysis between 2006 and 2013. *British Journal of General Practice* 2016; 66 (653): e920-e929. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp16X687529>
- lxxx Defty H et al. GPs' perceived barriers to their involvement in caring for patients with HIV: a questionnaire-based study. *British Journal of General Practice* 2010; 60 (574): 348-351. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp10X501840>
- lxxxi Hutchinson J et al. Developing new models of shared primary and specialist HIV care in the UK: a survey of current practice. *Int J STD AIDS*. 2016 Jul;27(8):617-24. doi: 10.1177/0956462415592801. Epub 2015 Jun 24.
- lxxxii Robert Koch institute, Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland; *Das Epidemiologische Bulletin* n 47, 22 Nov 2018.
- lxxxiii Soennichsen A. Sollen alle Erwachsenen auf HIV gescreent werden? *Deutscher Ärzte-Verlag | ZFA | Z Allg Med | 2014; 90 (11)*
- lxxxiv Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013 Jul 2;159(1):51-60. doi: 10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00645.
- lxxxv Damery S et al. Assessing the predictive value of HIV indicator conditions in general practice: a case-control study using the THIN database. *British Journal of General Practice* 2013; 63 (611): e370-e377. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp13X668159>